

Samspeilet mellom arv og miljø i etiologien til type 1 diabetes

Et subprosjekt i nyfødtkohort-studien

Kjersti Skjold Rønningen og Per Magnus

Seksjon for epidemiologi, Statens institutt for folkehelse, Postboks 4404 Torshov, 0403 Oslo

Målet for Norsk Nyfødt-Kohort er bedre helse for mor og barn. Det planlegges en separat undersøkelse for å identifisere nyfødte som har spesielt stor sjanse for å få type 1 diabetes sammenliknet med andre barn.

Kun 4 av 100 nyfødte har høy arvelig risiko for type 1 diabetes. Det planlegges at slike barn skal få tilbud om oppfølging med regelmessige undersøkelser frem til de er 15 år. På denne måten vil tegn til type 1 diabetes kunne oppdages på et så tidlig tidspunkt at det kan være mulig å forebygge sykdommen. Samtidig vil oppfølging av en genetisk høyrisikogruppe kunne fortelle hva det er som gir startskuddet til ødeleggelse av de insulinproduserende celler.

NORGE – ET HØYRISIKOLAND

Type 1 diabetes eller insulin-avhengig diabetes mellitus (IDDM) var en dødelig sykdom inntil insulinets oppdagelse i 1921. Det er imidlertid fortsatt en alvorlig lidelse som krever livslang behandling med insulininjeksjoner. En stor andel av pasientene utvikler invaliderende senkomplikasjoner (blindhet, nyresvikt og kardiovaskulære sykdommer) med betydelig reduserte leveutsikter. I Norge lider for tiden ca. 20 000 personer av type 1 diabetes. 300 nye norske barn rammes av sykdommen hvert år. Det som gjør sykdommen til et enda alvorligere helseproblem for samfunnet vårt, er at stadig flere rammes (1).

GENETISK EPIDEMIOLOGI

Type 1 diabetes skyldes en selektiv ødeleggelse av de insulinproduserende cellene i bukspyttkjertelen. Både genetiske og miljømessige faktorer er bestemmende for hvem som rammes (2). Hva i miljøet som gir startskuddet til β -celle ødeleggelse er fortsatt ukjent. Når det gjelder den genetiske komponenten har det derimot skjedd en rivende utvikling de siste 10 årene. Pasienter med type 1 diabetes har oftere enn andre spesielle HLA gener (3,4). Individuer som blir født med høyrisiko HLA gener og som i tillegg har en bror eller søster med type 1 diabetes, har den høyeste risikoen for å få sykdommen, opp til 25% (5).

KAN INSIDENSEN AV TYPE 1 DIABETES REDUSERES?

I de siste årene har vi fått ny kunnskap om hvordan type 1 diabetes kan forebygges. Data fra New Zealand indikerer at nikotinamid, som ikke gir noen bivirkninger, kan redusere frekvensen av type 1 diabetes hos høyrisikoindivider med 60%.

90% av de som får type 1 diabetes har ikke nære slektninger med sykdommen. Livstidsrisikoen for enhver som fødes i Norge i dag (uten at vi vet noe om vedkommendes arveanlegg), er beregnet til å være ca. 1%. Selv om type 1 diabetes også har vært klassifisert som juvenil diabetes, rammes sykdommen alle aldersgrupper. Individuer som har både HLA-DQ2 og

HLA-DQ8 genene har den største risikoen for å få type 1 diabetes, sykdommen debuterer også i lavere alder når en har disse genene. 4% av den friske norske befolkning har kombinasjonen av HLA-DQ2 og HLA-DQ8; dvs. 2400 av de 60 000 som fødes i Norge hvert år. Disse personene har hele 12% sjanse for å få sykdommen i løpet av sitt liv, og utgjør ca. 45% av alle som vil få type 1 diabetes. Ved identifikasjon av høyrisikopersoner i den generelle befolkning og intervensjonsbehandling, vil vi kunne oppnå en reduksjon av antall nye tilfeller av type 1 diabetes.

NYTT STUDIETDESIGN

Mest effektivt ville det være om vi visste hva som starter ødeleggelsen av de insulinproduserende celler, og kunne utøve primær profylakse ved å eliminere den eller de ansvarlige miljøfaktorene. Selv om vi ut fra tvillingstudier vet at miljøfaktorer er viktige ved utvikling av type 1 diabetes, finnes det per i dag kun data som indikerer at bestemte virusinfeksjoner eller mangel på morsmelkernæring gir en liten risikøkning (relativ risiko 1.5–3.0, for ref., se ref. 6). Dette indikerer at et tradisjonelt design, som ikke tar hensyn til arveanleggene, ikke er egnet til å gi hele bildet.

Nettopp dette aspektet får en helt ny dimensjon i norsk nyfødtkohortstudien der vi vil kunne følge en homogen gruppe av individer (gruppen vil komme til å bestå både av pasienter og kontroller) med samme genetiske bakgrunn prospektivt med hensyn på eksponering for de enkelte miljøfaktorene.

Ved å identifisere personer som har høyrisikogene HLA-DQ2/HLA-DQ8 ved fødsel og følge disse, vil vi få en unik mulighet til å kunne identifisere de hittil ukjente miljøfaktorer ved utvikling av type 1 diabetes. Følgende spørsmål ønskes besvart: Er bestemte virusinfeksjoner under svangerskapet forbundet med senere β -celle ødeleggelse (7)? Hvilke vira er det (enterovirusinfeksjon, endogene retrovirus, ref. 8,9)? Får individer der mor har hatt en bestemt infeksjon under svangerskapet type 1 diabetes spesielt tidlig? Er morsmelkernæring viktig for å beskytte mot β -celle ødeleggelse? Har tidlig introduksjon av kumelk noen betydning (10)? Hvor tidlig kan det påvises tegn på β -celle ødeleggelse? Hvilke miljøfaktorer initierer β -celle øde-

leggelse senere i barneårene? Er det mulig å si noe om tidsforløp for startskudd til ødeleggelse og påvisning av T-celle reaktivitet eller øycelleantistoff (11)?

Kandidatmiljøfaktorer som identifiseres i den "genetiske høyrisikokohorten" vil i neste omgang kunne testes i hele norsk nyfødtkohortstudien som en nested case-kontroll studie. Dette fordi ca. 55% av fremtidige tilfelle av type 1 diabetes ikke vil tilhøre den identifiserte høyrisikogruppen. Data vil imidlertid foreligge for hvem som er positive for DQ8 (det enkeltgenet som gir størst type 1 diabetes risiko) for hele norsk nyfødtkohort. Disse data vil bli lagret anonymisert. Data for hvem som utvikler type 1 diabetes vil via type 1 diabetes-registeret kunne kobles mot opplysninger fra spørreskjemaer fylt ut av deres mødre under graviditeten og når barnet var 18 måneder.

FOREBYGGELSE AV TYPE 1 DIABETES

Å følge 3000 barn (4% av de som har blitt gentyt), som ved fødsel har blitt identifisert med høy genetisk risiko for type 1 diabetes, i 15 år vil være tilstrekkelig til å vise om intervensjonsbehandling gir et fall i sykdomsforekomsten. Det er imidlertid ikke i utgangspunktet noe mål for denne studien å teste ut nye metoder for forebygging av type 1 diabetes. Men ved utvikling av øycelleantistoff over et visst nivå, vil det bli gitt tilbud om intervensjonsbehandling. Det mest aktuelle for øyeblikket er nikotinamid (12). Resultatene fra den internasjonale studien vil foreligge i år 2002. I følge de tilgjengelige data for nikotinamids effekt i forebygging av type 1 diabetes, skulle 77 færre barn enn forventet få sykdommen. Denne bereg-

ningen er basert på at 75 000 types for DQ2/DQ8, 3000 vil da ha denne genkombinasjonen, og at de som utvikler øycelleantistoff får nikotinamid (60% effekt til å forebygge).

GENTESTING – FREMTIDSPERSPEKTIVER

Denne prospektive diabetesstudien vil også kunne gi generelle kunnskaper og erfaring i bruk av gentesting ved andre sykdommer med multifaktoriell årsaksammenheng (f. eks. hypertensjon, hjerte-karsykdom, kreft og astma/allergi). Det kan tenkes at noen mennesker vil oppleve det som positivt å få kunnskap om sin egen sykdomsrisiko, når effektiv risikosenkende behandling kan tilbys. Andre vil kanskje oppleve risikofokuseringen som negativ. Empiriske arbeider på dette feltet er mangelvare.

NÅR STARTER STUDIEN?

Type 1 diabetesstudien er fortsatt under planlegging, men har blitt godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. Informasjonen om studien kan derfor deles ut i forbindelse med pilotstudien av "Bedre Helse for Mor og Barn" (norsk nyfødtkohort). Pilotstudien startet på Sotra 1. januar 1997. Startskuddet for den landsomfattende studien, der det skal rekrutteres 100 000 gravide kvinner, er planlagt til 1. januar 1998. Alle som sier ja til å delta i storstudien vil også få tilbud om at babyen deres kan delta i type 1 diabetesstudien. I en liknende studie som foregår i Finland, har så mange som 98% av foreldre ønsket at deres nyfødte skal testes for type 1 diabetes risiko.

REFERANSER

1. Joner G (red): Kvalitetsutvikling av diabetesomsorgen. Diabetes i Norge. Epidemiologiske data. Grafisk Senter Grøset, 1995: 13-23.
2. Kumar D, et al: North American twins with IDDM. Genetic etiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes* 1993; **42**: 1351-1362.
3. Rønningen KS, et al: "Joint Report; HLA class II associations in Insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids and Japanese. 11th International Histocompatibility Workshop". In Tsuji et al. (eds): *HLA 1991*, Vol. 1, Oxford publisher, 1993.
4. Thorsby E, Rønningen KS: Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; **36**: 371-377.
5. Deschamps I, et al: Evaluation of recurrence risk in siblings of diabetic children: Importance of age and birth order in relation to HLA genotype. *Diabetes Res* 1984; **1**: 125.
6. Gerstein HC: Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; **17**: 13-19.
7. Dalquist G, et al: Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995; **44**: 408-413.
8. Barnett E: Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis* 1985; **7**: 207-215.
9. Hyöty H, et al.: A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1995; **44**: 652-657.
10. Kostraba JN: Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; **42**: 288-295.
11. Harrison et al: Islet-reactive T cells are a marker of preclinical insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992; **89**: 1161-1165.
12. Elliott RB, et al.: A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Ped Endocr Metab* 1996; **9**: 501-509.