

**MIKAEL KNIP**

kastentautiopin professori,
ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja
HYKS Lastenlinikka
mikael.knip@helsinki.fi

KIRJALLISUUTTA

- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J ym. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of diabetes-associated autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016;17 suppl S22:8-16.
- Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia* 2014;57:653-5.
- Ludvigsson J. Is it time to challenge the established theories surrounding type 1 diabetes? *Acta Paediatrica* 2014;103:120-3.
- Krogvold L, Wiberg A, Edwin B ym. Insulinitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:492-501.
- Tooley JE, Waldron-Lynch F, Herold KC. New and future immunomodulatory therapy in type 1 diabetes. *Trends Mol Med* 2012;18:173-81.
- Korsgren S, Molin Y, Salmela K, Lundgren T, Melhus A, Korsgren O. On the etiology of type 1 diabetes: a new animal model signifying a decisive role for bacteria eliciting an adverse innate immunity response. *Am J Pathol* 2012;181:1735-48.
- Laitinen OH, Honkanen H, Tolonen O ym. Coxsackievirus B1 induces beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:446-55.
- Ilonen J, Hammas A, Laine A-P ym. Patterns of autoantibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of beta-cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636-40.

SIDONNAISUDET

Mikael Knip omistaa alle 5 % Vactech Oy:n osakkeista; se on pieni biotekniikkafirma, joka pyrkii kehittämään rokotteita pikornaviruksia vastaan.

Onko tyypin 1 diabetes autoimmuuni- vai infektiosairaus?

Tyypin 1 diabetesta pidetään yleensä autoimmuunisairautena. Tämä perustuu mm. siihen ajatukseen, että autoreaktiiviset T-solut tuhoavat haiman insuliinia tuottavia beetasoluja. Lisäksi tyypin 1 diabetesta sairastavilla on muita autoimmuunisairauksia useammin kuin muilla. Perusteeksi on esitetty myös tyypin 1 diabeteksen selvä kytkeytyminen HLA-geeneihin. Valtaosalla potilaista on HLA-DR4-DQ8-haplotyyppi, DR3-DQ2-haplotyyppi tai molemmat.

Toisaalta tyypin 1 diabetes eroaa muista autoimmuunisairauksista. Suomessa ainakin kolmasosa tyypin 1 diabeetikoista sairastuu alle 15-vuotiaana, kun valtaosa muista autoimmuunisairauksista todetaan ensisijaisesti aikuisilla ja vanhuksilla. Enemmistö diabeetikoista on miehiä, kun taas yli kaksi kolmasosaa muista autoimmuunisairauksista sairastavista on naisia. HLA-DR4-DQ8 on voimakkaimmin tyypin 1 diabetekselle altistava haplotyyppi, kun taas muissa autoimmuunisairauksissa vahvimmin altistava haplotyyppi on HLA-DR3-DQ8.

Viime vuosina on herännyt keskustelua siitä, onko tyypin 1 diabetes todella autoimmuunisairaus (2,3). Tämä johtuu useista tekijöistä ja havainnoista. Ensinnäkin diabetesantigeenien kanssa reagoivien autoreaktiivisten T-solujen osoittaminen on osoittautunut varsin haasteelliseksi. Lisäksi alkuhoidon aikana menehtyneiden potilaiden haimoissa ja vastikään sairastuneilta nuorilta aikuisilta otetuissa haimanäytteissä on tutkimuksissa havaittu insuliittia lievässä vain pienessä osassa saarekkeista (4). Tämä poikkeaa selvästi massiivisesta immuunisolujen infiltraatiosta, joka nähdään esimerkiksi autoimmuunireoidiitissa.

Viime vuosina on tehty useita klinisiä vertailututkimuksia siitä, voidaanko immunologisesti aktiivisilla biologisilla lääkkeillä säilyttää tai parantaa vastikään sairastuneen tyypin 1 diabeetikon omaa insuliinintuotantoa (5). Niiden mukaan parhaassakin tapauksessa voidaan jarruttaa oman insuliinintuotannon heikkenemistä kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, mutta sen jälkeen insuliinintuotanto vähenee samansuuntaisesti sekä hoitoryhmässä että lume-

lääkeryhmässä. Tällainen hoitovaste on kiistatta heikko verrattuna siihen, miten tehokkaasti biologisilla lääkkeillä on voitu lievittää nivelreumapotilaiden oireita ja sairauden aktiivisuutta.

Jos tyypin 1 diabetes ei ole autoimmuunisairaus, niin mikä se sitten on? Ruotsalaiset tutkijat ovat ehdottaneet, että beetasolujen vaurioitu-

Sairauden fenotyyppiin vaikuttaa se, mikä autovasta-aine ilmaantuu ensin.

miseen johtaa bakteerin aiheuttama epäspesifinen immuunivaste (6). Viime vuosina on kertynyt yhä enemmän tutkimustuloksia, jotka viittaavat siihen että enterovirukset liittyvät tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. Suomessa on osoitettu, että nimenomaan coxsackie B -ryhmän virukset (CBV) ovat yhteydessä ensimmäisten diabetesautovasta-aineiden ilmaantumiseen, jota pidetään merkinä diabeteksen tautiprosessin käynnistymisestä (7). Tämä viittaa siihen, että CBV-infektio saattaa olla tautiprosessin laukaisijana ainakin osalla diabeetikoista.

Viimeaikaiset tutkimustulokset puhuvat sen puolesta, että tyypin 1 diabetes on heterogeeninen sairaus (8). Yksi tekijä, joka vaikuttaa sairauden fenotyyppiin, on se, mikä autovasta-aine ilmaantuu ensimmäisenä oireettomassa prekliinisisessä vaiheessa. Jos insuliinivasta-aineet ilmaantuvat ensimmäisinä, se tapahtuu yleensä jo ennen 3 vuoden ikää ja tämä liittyy selvästi HLA-DR4-DQ8-haplotyyppiin. CBV-infektio näyttää toimivan laukaisijana tässä taudin muodossa, jota voisi kutsua ”infektiodiabetekseksi”. Jos taas GAD-vasta-aineet ilmestyvät ensimmäisinä, se tapahtuu yleensä myöhemmin ja tämä kytkeytyy HLA-DR3-DQ2-haplotyyppiin. Tässä taudin muodossa todetaan useammin myös muita autoimmuunisairauksia, joten taudin nimeksi sopisi ”autoimmuunidiabetes”.

Vastaus otsikon kysymykseen näyttää siis olevan sekä että eikä joko tai. ●