

# Esimest tüüpi diabeedi kujunemises on viirusinfektsioonidel tähtis roll

Brita Laht<sup>1</sup>

Juhendaja: Raivo Uibo<sup>2</sup>

Eesti Arst 2022;  
101(5):292–297

Saabunud toimetusse:  
30.11.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
03.01.2022  
Avaldatud internetis:  
26.05.2022

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli arstiteaduse  
üliõpilane,  
<sup>2</sup> TÜ bio- ja siirdemeditiini  
instituudi immunoloogia  
osakond

Kirjavahetajaautor:  
Brita Laht  
[brita.laht@ut.ee](mailto:brita.laht@ut.ee)

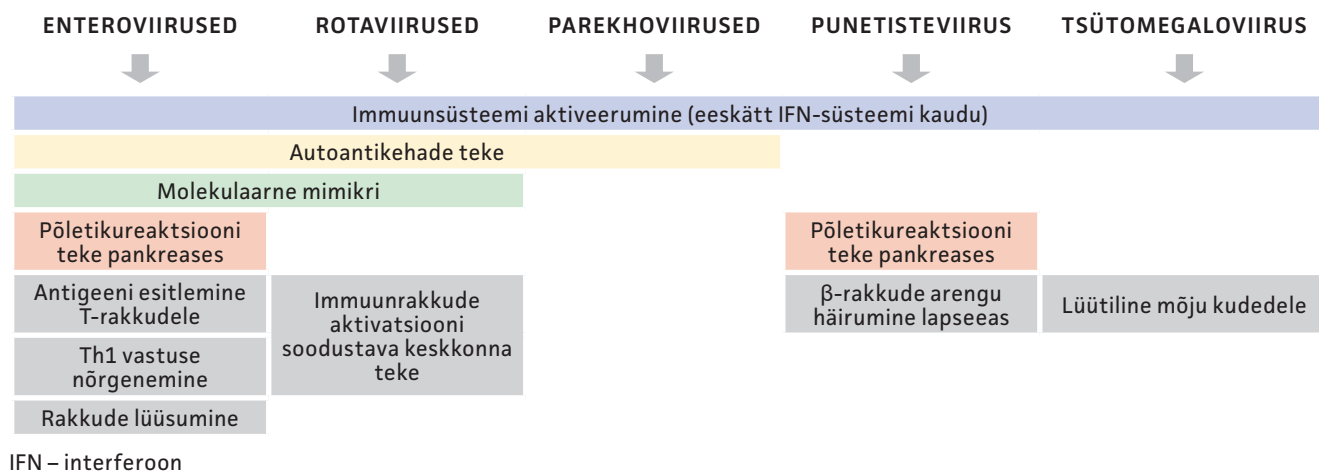
Võtmesõnad:  
1. tüüpi diabeet,  
keskkonnategurid,  
viirusinfektsioonid

Esimest tüüpi diabeet (T1D) on mitmeteguriline autoimmuunhaigus, mille kujunemises mängivad suure tõenäosusega rolli viirusinfektsioonid. Erilist tähelepanu on viimasel ajal pälvinud enteroviirusinfektsioonid, mille põdemine lapseas on seotud pankrease saarekestevastaste autoantikehade tekkega. Enteroviiruste (EV) perekonda kuuluvad Cocksackie viirused võivad põhjustada immuunvastuse teket läbi molekulaarse mimikri või muutes Th1-rakkude vastust. Seda mehhanismi võimendab viirusinfektsioonide puhul aktiveeruv interferoonirada. Lisaks EV-le on uuritud ka teisi viiruseid. Tsütomegaloviiruse roll T1D tekkes on siiani kahtluse all, sest uuringute tulemused on vastakad. Parekhoviirus A puhul on näidatud kaitsvat efekti T1D tekkes ning parekhoviirus B on arvatavasti seotud autoantikehade tekkega, kuid samas on uuringute tulemused jäänud üksteisele vasturääkivaks. Rotaviirusinfektsioon enne 6. elukuud suurendab arvatavasti autoantikehade tekke tõenäosust. Punetiste viiruse infektsioon raseduse ajal võib põhjustada kaasasündinud punetiste sündroomi, mis suure tõenäosusega suurendab lapsel riski haigestuda T1D-sse. Siiski, vaatamata viiruste rollile haiguse vallandajana, ei ole vaksineerimisega seni haigust ärahoidvat efekti saavutatud.

1. tüüpi diabeet (T1D) on mitmeteguriline autoimmuunhaigus, mille puhul kahjustuvad pankrease saarekestes asuvad insuliini tootvad  $\beta$ -rakud (1). T1D levimus maailmas suureneb umbes 3–4% aastas. Tegu on liiga kiire kasvuga, mistõttu ei saa oletada, et haigus on põhjustatud vaid geneetilistest teguritest (2). Soomes on viimase 60 aastaga T1D levimus suurenenud 5 korda ning haigestumatel lastel on ka varasemast väiksemad geneetilised riskiskoorid (3). Eestis on aastate 1983–2006 andmetel T1D levimus suurenenud umbes 3,3% aastas, kusjuures suurim kasv on toimunud kuni 5aastaste laste vanuserühmas (9,3%) (4).

Eksogeensete faktorite tähtsusele viitab ka see, et riskihaplotüüp võib olla ka tervetel inimestel ning monosügootsetest kaksikutest haigestub sageli vaid üks (umbes 30–65%-l juhtudest). Samuti on näidatud, et sarnase geneetilise tausta, kuid eri keskkonnamõjudega piirkondades (näiteks Karjala piirkond Venemaal ja Soomes) on T1D levimuses suur lahknevus. Migratsiooniuuringutest selgub, et inimese risk haigestuda T1D-sse muutub vastavalt sellele, millisesse riiki ta elama asub (1).

Arvukad uuringuid on näidanud, et mitmed viirused on võimelised indutseerima T1D teket. Täpsed mehhanismid, kuidas viirused võivad T1D-d põhjustada, ei ole teada, kuid välja on pakutud mitmeid eri hüpoteese. Esiteks võivad viirused  $\beta$ -rakkudes põhjustada tsütolüütilise infektsiooni, mille tagajärjel tekib mitte-immuunvahendatud diabeet. Teiseks võivad viirusinfektsiooni puhul  $\beta$ -rakkude pinnal ekspresseeruda viirusantigeenid ning inimese leukotsüütide antigeenide (HLA), tsütokiinide või kemokiinide ekspressioon võib olla suurenenud, mis rikub immuun-tolerantsi kehaomaste antigeenide suhtes (5). Kolmandaks, viirusinfektsioon võib luua T-rakkude, sealhulgas autoreaktiivsete T-rakkude aktivatsiooni soodustava keskkonna (6). Neljandaks võivad viirused ekspresseerida superantigeene, mis võivad samuti autoreaktiivseid T-rakke aktiveerida (7). Viiendaks, viirusinfektsioon võib paigast viia autoreaktiivsete ja reguleerivate T-rakkude suhte – autoreaktiivsete T-rakkude ülekaal põhjustab immuunvastuse teket pankrease saarekestes vastu. Kuueandaks,  $\beta$ -rakkude autoantigeenid ja viiruste valgud võivad olla sarnase struktuuriga ning



### Joonis 1. Mehhanismid, mille kaudu võivad viirused põhjustada 1. tüüpi diabeeti.

ristreaktsiooni tõttu võib tekkida immuunvastus β-rakkude vastu (5) (vt joonis 1).

#### ENTEROVIIRUSED

Inimese enteroviirused (EV) on pikornaviiruste sugukonda kuuluv RNA-viiruste perekond, kuhu kuuluvad näiteks Coxsackie A ja B viirused, ehoviirused ja polioviirus (8). EV-l on tropism pankrease suhtes ning lisaks on β-rakkudel ekspresseeritud Coxsackie ja adenoviiruse retseptorid, mis suurendab tõenäosust, et EVd nakatavad pankreast ning põhjustavad seeläbi T1D-d. Kuigi ka tervetel inimestel võib pankreases esineda väikeses koguses EV RNAd ja kapsiidivalk 1-e, esineb T1D-d põdevate inimeste organismis neid viiruskomponente sagedamini. See viitab püsivale nõrgale infektsioonile ja põletikulisele keskkonnale β-rakkudes (9), mille tõttu on aktiveeritud interferoonide (IFN) produktsioon, mis suurendab β-rakkudel HLA-I üleekspressiooni, kutsudes esile β-rakkude-vastase immuunvastuse tekke (10).

EV RNAd on leitud ka perifeerse vere mononukleaarsetest rakkudest ning seda seostatakse suurema riskiga β-raku-vastase immuunvastuse ning seega T1D tekkeks (9). Samuti leitakse T1D-haigetel võrreldes tervetega peensoole limaskestas sagedamini EV RNAd ning see on seotud põletikulise vastuse tekkega limaskestas (11). On näidatud, et EV-infektsioon suurendab β-rakkude-vastast immuunvastust eelkõige lastel, kellel on geneetiliselt suur T1D risk, suurendades neil autoantikehade tekke tõenäosust (8). Samuti on leitud, et laste seas, kes haigestuvad T1D-sse, on olnud

vastsündinuas suurem EV levimus kui lastel, kes T1D-sse ei haigestu (vt tabel 1) (12). Vastsündinute pikaajalise EV-infektsiooni põhjuseks võib olla EV-nakkuste vähene levik populatsioonis, mille tõttu ei ole paljudel emadel antikehi EV vastu ning seega ei ole nende lapsed EV-infektsioonide eest kaitstud (8, 13, 14).

Epidemioloogilistest uuringutest on küll selgunud, et EV-infektsioonide esinemine korreleerub saarekestevastaste autoantikehade tekkega, mis küll ei näita otseselt EV võimet T1D teket initsieerida. NOD (*non-obese diabetic*) hiiremudelil tehtud katsed on näidanud, et EV-infektsioonid võivad küll kaasa aidata T1D progressioonile, kuid ei ole võimelised esimesena T1D teket initsieerima, kuna EV-partiklid suudavad pankrease koes kahjustavat mõju avaldada vaid siis, kui sinna on juba varem liikunud autoimmuunsed T-rakud (1).

Coxsackie B viirusel (CVB) on arvatavasti β-rakkude suhtes IFNide vahendatud tsütolüütiline efekt (8). IFNid toimivad esmase kaitsena viiruste vastu ning nende kõrget taset on täheldatud mitmete autoimmuunhaiguste puhul. IFNid muudavad IFNide stimuleeritud geenide ekspressiooni ning suudavad seega mõjutada mitmeid raku elutegevuseks vajalikke mehhanisme – näiteks kasvu, apoptoosi ja stressi teket endoplasmaatilises retiikulumis. IFNide võime suurendada HLA-I ekspressiooni suurendab autoantigeeni esitlemise võimalust immuunrakkudele, mille tulemusena võivad aktiveeruda autoreaktiivsed T-rakud. On näidatud, et geneetilistest mutatsioonidest tingitud häired IFNide rajas on samuti

seotud T1D tekkega, mistõttu arvatakse, et IFNid on eriti tähtsal kohal T1D tekkes (9).

Võrreldes tervete lastega, on T1D-d põdevatel lastel CVB4-vastane T1-abistajarakkude (Th1) vastus nõrgenenud, mistõttu võib viiruse organismist eemaldamine väheneda ning võib tekkida β-rakkude kahjustus. See omakorda võib viia saarekeste antigeenide vabanemisele ning seetõttu autoreaktiivsete T-rakkude aktiveerumisele. Seda arvamust süvendab teadmine, et CVB-infektsioon suudab arvatavasti suurendada antigeeni esitamist autoreaktiivsetele T-rakkudele. Coxsackie viirused võivad mõjutada immuunsüsteemi ka molekulaarse mimikri kaudu – nende P2C proteiini järjestus on homoloogne glutamaat dekarboksülaas (GAD) 65-ga, mille vastu tekivad T1D puhul autoantikehad. Samuti on viiruse kapsiidi valgu puhul näidatud ristreaktiivsust türosiinfosfataaside (IA-2/IAR) vastu tekkivate autoantikehadega (8).

### TSÜTOMEGALOVIIRUSED

Tsütomegaloviirused (CMV) on herpesviiruste sugukonda kuuluv kaheaheelalise DNAga viiruste perekond (8), mille kaasasündinud nakkust seostati T1D tekkega esimest korda juba üle 40 aasta tagasi (15). Seda kinnitab ka hiljuti Ameerika Ühendriikides tehtud uuring, kus jälgiti pea 1,5 miljonit väikelast ning leiti, et lastel, kellel oli kaasasündinud CMV-infektsioon, oli 8 korda suurem tõenäosus haigestuda T1D-sse (vt tabel 1) (16). CMV diabeeti põhjustava omaduse kasuks räägib tema replikatsiooni lüütiline mõju mitmetele kudedele, eluaegne infektsiooni kestus hootiste ägenemistega ning laialdane levimus populatsioonis (17). Samas on aga varem korraldatud uuringud näidanud, et CMV kaasasündinud infektsioon ei ole seotud T1D tekkega (8). CMV-

infektsioon on küll transplantatsioonijärgse diabeedi riskitegur (18), kuid CMV tähtsus T1D tekkes on siiski jäänud lõplikult selgitamata (8).

### PAREKHOVIIRUSED

Parekhoviirused on pikornaviiruste sugukonda kuuluv viiruste perekond, mis põhjustab lastel põhiliselt gastrointestinaalseid ja respiratoorseid infektsioone. Parekhoviirused on lähedalt suguluses inimese enteroviirustega, mistõttu on ka neid uuritud T1D tekke seisukohast.

Soomes korraldatava projekti *Diabetes Prediction and Prevention (DIPP)* käigus 2013. aastal avaldatud juhtkontrolluuringust selgus, et juhtude (lapsed, kellel esines vähemalt 2 diabeediga seostuvat autoantikeha) ja kontrollide (autoantikehadeta, sobitatud sünniaja ja -koha, soo ja HLA genotüübi alusel) vahel ei olnud erinevust parekhoviirus A esinemises väljaheites. Siiski leiti seos, et poistel, kellel tekkisid autoantikehad, esines 6 kuu jooksul enne autoantikehade serokonversiooni väljaheites viiruspartikleid märkimisväärselt rohkem, kui neile sobitatud kontrollidel (19). Sama projekti raames 2019. aastal avaldatud juhtkontrolluuring, milles määrati parekhoviirus A ja B antikehi veres, näitas, et parekhoviirus A-l oli T1D tekkes kaitsev roll ning parekhoviirus B-l ei olnud seost T1D tekkega (20).

2015. aastal Rootsis lastel korraldatud uuringus leiti, et parekhoviirus B vastaste antikehade esinemine korreleerus insuliinivastaste autoantikehade (IAA) esinemise, HLA-DQ8 genotüübi ning noorema eaga diagnoosimishetkel (21). Ka samas piirkonnas 6 aastat hiljem tehtud uuringus leiti, et parekhoviirus B antikehi esines rohkem T1D-d põdevatel lastel kui kontrollidel ning antikehade hulk oli seotud gamma-aminovõihappe, kuid mitte IAA ega IA-2A esinemisega (22).

### ROTAVIIRUSED

Rotaviirused on reoviiruste sugukonda kuuluv perekond viiruseid, mis põhjustavad ägedat gastroenteriiti. Arvatakse, et ka rotaviirus võib mõjutada autoimmuunhaiguste teket molekulaarse mimikri (kapsiidi proteiin VP7 on sarnane autoantigeenidega IA-2 ja GAD65) ja immuunrakkude aktiveerimise soodustava keskkonna tekke kaudu (23). Austraalias läbiviidavas BabyDiab

**Tabel 1.** Šansside suhe (OR) kliinilise I tüüpi diabeedi (T1D) kujunemiseks, kui inimene on lapseas või prenataalselt põdenud vastavat viirust (kõikide šansisuhete puhul p < 0,05). Rotaviiruste puhul ei ole leitud seost kliinilise T1D tekkega

Viirus	OR (allikaviide)
Enteroviirused	1,35–9,8 (37, 38)
Tsütomegaloviirused	8,35 (16)
Parekhoviirused	0,49* (26)
Rotaviirused	–
Punetisteviirus	2,24–23,53 (16, 31)

\* Soodustab β-rakkude-vastaste autoantikehade teket poistel.

kohortuuringus leiti seos rotaviiruse esinemise ja autoantikehade tekke vahel. DIPP projekti käigus tehtud juhtkontrolluuringutes 2002. (29 juhtu ja 67 kontrolli) ja 2006. (79 juhtu ja 104 kontrolli) aastal ei leitud seost rotaviirusinfektsioonide ja T1D-sse haigestumise ega autoantikehade tekke vahel. Vastupidi, 2006. aasta kohortuuringust (238 last) ja 2012. aastal korraldatud juhtkontrolluuringust (107 juhtu ja 446 sobitatud kontrolli) selgus, et lastel, kellel on enne 6. elukuud olnud rotaviirusinfektsioon, on rohkem insuliini siduvaid antikehi kui lastel, kes pole rotaviirust põdenud. Seejuures oli efekt suurim just siis, kui laps oli enne 3. elukuud saanud lehmapiiimal põhinevaid piimasegusid. Samuti leiti, et lastel, kes on tarvitanud enne 3. elukuud lehmapiiima ning kellel on enne 6. elukuud olnud rotaviirusinfektsioon, on suurem tõenäosus diabeediga seotud autoantikehade tekkeks (24).

Lehmapiiima tarvitamise mõju T1D tekkes on uuritud ka rotaviirusest sõltumata ning on leitud, et last võib T1D tekke eest kaitsta piisavalt pikk rinnaga toitmise aeg ning lehmapiiimal põhinevate piimasegude vältimine (25). 2017. aastal korraldatud DIPP sobitatud juhtkontrolluuringus ei leitud erinevust autoantikehapositiivsete ( $n = 11$ ) ja -negatiivsete ( $n = 11$ ) inimeste väljaheites rotaviiruse esinemise vahel enne serokonversiooni (24). Iraanis korraldatud sobitatud juhtkontrolluuringus (80 juhtu ja 80 kontrolli) leiti, et lastel, kes olid põdenud rotaviirusinfektsiooni, oli suurema tõenäosusega GAD65- ja IA-2-vastaseid antikehi (26).

Vaktsineerimisel põhinevate uuringute tulemused on samuti vastakad (24). Ameerika Ühendriikides tehtud kohortuuringus ( $n = 1\,474\,535$ ) leiti, et rotaviiruse vastu vaktsineeritud laste rühmas oli T1D levimus 33% väiksem kui mittevaktsineeritute hulgas ning pentavalentsel vaktsiinil oli oluliselt suurem kaitsetoime kui monovalentsel. Seejuures ei esinenud T1D-sse haigestumise vähenemist siis, kui vaktsineerimiskuur polnud täielikult läbitud (27). Austraalias korraldatud uuring näitas 15%-list T1D levimuse vähenemist vaktsineeritud lastel, kuid seda vaid kuni 4aastaste seas (28). Samas on mitmeid uuringuid, mis ei ole neid seoseid kinnitanud. See võib olla tingitud näiteks erinevustest meetodikas, populatsioonide geneetilisest taustast või muudest

teguritest (24). Vaktsineerimise mõju uuringute puhul tuleb arvesse võtta, et nii vaktsineerimisel kui ka viirusinfektsiooni läbipõdemisel satuvad inimese organismi sarnased valgud, mis võivad mõlemal juhul vallandada autoimmuunreaktsiooni (23).

## PUNETISTEVIIRUS

Punetisteviirus on ssRNA-viirus, mille arvati olevat seos diabeedi tekkega juba 1949. aastal. 1974. aastal avaldatud uuringus esitati andmed, mille kohaselt New South Walesis elavate kaasasündinud punetiste sündroomiga patsientide seas oli diabeedi levimus 40% (29). Samas on sellel ajal avaldatud uuringud olnud tihtipeale ebatäpsed ning pole suudetud eristada haigusjuhtude kliinilisi eripärasid. Eelmise sajandi teises pooles avaldatud haigusjuhu kirjelduste põhjal tehtud retrospektiivses uuringus on järeldatud, et umbes 1%-l kaasasündinud punetiste sündroomiga lastest tekib elu jooksul diabeet (30).

Kaasasündinud punetiste sündroom võib aidata kaasa T1D tekkele, kuna laps sünnib aktiivse vireemiaga ning arvatavasti paljuneb viirus lapse kehas vähemalt tema esimese eluaasta jooksul edasi, mistõttu on tal suurem oht insuliidi tekkeks (30). On näidatud, et kaasasündinud viirusinfektsioon suurendab T1D-sse haigestumise riski 2 korda (vt tabel 1) (31). Pankrease  $\beta$ -rakkude mass suureneb alates sünnist kuni täiskasvanuks saamiseni umbes 7 korda, kusjuures kõige kiirem rakumassi suurenemine toimub väikelapseas. Seetõttu võib iga väiksema muutuse mõjutada pankrease arengut ning luua soodsamad tingimused diabeedi tekkeks (30).

Itaalias korraldatud uuringus leiti, et lastel, kes on põdenud punetisi või mumpsit, on suurem risk T1D tekkeks (32), ning Ameerika Ühendriikides tehtud uuringust selgus, et kaasasündinud punetiste infektsioon suurendab T1D-sse haigestumise riski 23 korda (vt tabel 1) (16). Samas, uurides vaktsineerimise mõju, ei ole leitud, et MMR (*mumps-measles-rubella*) või mõni teine lapseas tehtav vaktsiin mõjutaks T1D-sse haigestumist (33). Soomes alustati MMR-vaktsiini kasutamist 1982. aastal, kuid see ei ole kaasa toonud suuri muutusi T1D epidemioloogilises olukorras. Aastatel 1988–1990 püsis T1D levimus küll platoonil, kuid kuni 4aastaste vanuserühmas (kes on põhiline vaktsiini sihtrühm) T1D-sse haigestumine

suurenes (34). Ka 2004. aastal Taanis tehtud uuring ei näinud seost vaksineerimise ning T1D kujunemise vahel (35). Samas, nagu rotaviiruste vaktsiin, on ka MMR-vaktsiin nõrgestatud elusvaktsiin (36), mille tõttu jõuavad organismi samad valgud, mis viirust läbi põdedeski, ning erinevust T1D tekkes vaksineeritute ja mittevaksineeritute vahel ei pruugita avastada (23).

### KOKKUVÕTE

Kuigi T1D on väga laialt levinud ja palju uuritud mitmeteguriline autoimmuunhaigus, ei ole selle täpsed tekkepõhjused siiani teada. Paljud uuringud viitavad sellele, et keskkonnast tulenev impulss T1D tekkeks on viirusinfektsioon ning uuritud ja leitud on seoseid mitmete viiruste ja T1D kujunemise vahel. Paljud uuringud on kinnitanud EV, eriti CVB, seost T1D tekkega ning ka kaasasündinud punetiste sündroom on suure tõenäosusega T1D-d esile kutsuv tegur. Rotaviiruste, parekoviiruste ja CMV puhul on samuti näidatud seoseid T1D kujunemisega, kuid nende kohta tehtud uuringud on tihti vastakad ning ei kinnita seoste olemasolu. Samas indutseerivad viirused IFNide vastust, mis suurendab HLA-I ekspressiooni  $\beta$ -rakkude pinnal ning tõstab seega tõenäosust autoantigeeni esitlemiseks. Vaksineerimisel põhinevad uuringud on samuti vastakate tulemustega, kuid põhiliselt jääb kõlama, et tavalised lapseas tehtavad vaktsiinid ei mõjuta T1D epidemioloogilist olukorda. See võib olla tingitud faktist, et uuritavad vaktsiinid on nõrgestatud elusvaktsiinid ehk vaktsiiniga jõuavad organismi samad valgud, mis infektsiooni põdedeski.

### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor kinnitab, et huvide konflikti ei esine.

### SUMMARY

#### Viral infections play a crucial role in development of type 1 diabetes

**Brita Laht<sup>1</sup>**  
**Supervisor: Raivo Uibo<sup>2</sup>**

Type 1 diabetes (T1D) is a multifactorial autoimmune disease for which viral infections have potential pathogenic mechanisms. Recent studies have given more attention

to enteroviruses (EV) whose infections during childhood can cause formation of islet autoantibodies. Thus, coxsackie viruses, which belong to genus EV, can induce autoimmunity through molecular mimicry or through changing Th1 immune response. This mechanism is further amplified by the interferon pathway that is activated during viral infections. In addition to EV, other viruses have been studied as well. The role of cytomegalovirus in progression of T1D is still not fully understood and studies have led to contradictory results. Parechovirus A is thought to have a protective effect in T1D progression and parechovirus B is thought to be associated with formation of autoantibodies. Still, the results of existing studies are contradictory and do not allow to make definite conclusions. Rotavirus infections before the age of 6 months can increase the likelihood of autoantibody formation. Rubella infection during pregnancy can cause congenital rubella syndrome, which increases the risk of the child acquiring T1D.

### KIRJANDUS / REFERENCES

1. Afonso G, Mallone R. Infectious triggers in type 1 diabetes: is there a case for epitope mimicry? *Diabetes Obes Metab* 2013;15:82–8.
2. Geravandi S, Liu H, Maedler K. Enteroviruses and T1D: is it the virus, the genes or both which cause T1D. *Microorganisms* 2020;8:E1017.
3. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:56–64.
4. Teeäär T, Liivak N, Heilman K, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999–2006. Time trend analysis 1983–2006. *Pediatr Diabetes* 2010;11:107–10.
5. Jun H-S, Yoon J-W. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:8–31.
6. Oldstone MBA. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998;12:1255–65.
7. Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmunity gene in type 1 diabetes. *Cell* 1997;90:303–13.
8. Werf N van der, Kroese FGM, Rozing J, Hillebrands J-L. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:169–83.
9. Akhbari P, Richardson SJ, Morgan NG. Type 1 Diabetes: Interferons and the Aftermath of Pancreatic Beta-Cell Enteroviral Infection. *Microorganisms* 2020;8:1419.
10. Rodriguez-Calvo T. Enterovirus infection and type 1 diabetes: unraveling the crime scene. *Clin Exp Immunol* 2019;195:15–24.
11. Oikarinen M, Tauriainen S, Oikarinen S, et al. Type 1 diabetes is associated with enterovirus infection in gut mucosa. *Diabetes* 2012;61:687–91.
12. Dahlquist GG, Forsberg J, Hagenfeldt L, Boman J, Juto P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004;27:285–6.
13. Salur L, Oikarinen S, Tauriainen S, Mandel M, Hyöty H, Uibo R. Enterovirus infections in young infants: Are children still protected by maternal antibodies? *Hum Vaccin* 2011;7:966–71.
14. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 2005;48:1280–7.
15. Ward KP, Galloway WH, Auchterlonie IA. Congenital cytomegalovirus infection and diabetes. *The Lancet* 1979;313:497.
16. Rogers MAM, Kim C. Congenital infections as contributors to the onset of diabetes in children: A longitudinal study in the United States, 2001–2017. *Pediatr Diabetes* 2020;21:456–9.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Immunology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Brita Laht  
brita.laht@ut.ee

Keywords:  
type 1 diabetes,  
environmental factors, viral  
infections

17. Halenius A, Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *BioMed Res Int* 2014;2014:472978.
18. Gomes MB, Cobas RA. Post-transplant diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1:14.
19. Kolehmainen P, Koskiniemi M, Oikarinen S, et al. Human parechovirus and the risk of type 1 diabetes. *J Med Virol* 2013;85:1619–23.
20. Jääskeläinen AJ, Nurminen N, Kolehmainen P, et al. No association between Ljungan virus seropositivity and the beta-cell damaging process in the Finnish type 1 diabetes prediction and prevention study cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:314–6.
21. Nilsson A-L, Vaziri-Sani F, Broberg P, et al. Serological evaluation of possible exposure to Ljungan virus and related parechovirus in autoimmune (type 1) diabetes in children. *J Med Virol* 2015;87:1130–40.
22. Lundstig A, McDonald SL, Maziarz M, et al. Neutralizing Ljungan virus antibodies in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Gen Virol* 2021;102.
23. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Rotavirus and autoimmunity. *J Infect* 2020;81:183–9.
24. Burke RM, Tate JE, Jiang B, Parashar UD. Rotavirus and type 1 diabetes—is there a connection? A synthesis of the evidence. *J Infect Dis* 2020;222:1076–83.
25. Chia JSJ, McRae JL, Kukuljan S, et al. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7:e274–e274.
26. Ataei-Pirkooh A, Tehrani M, Keyvani H, et al. Rotavirus infection enhances levels of autoantibodies against islet cell antigens GAD65 and IA-2 in children with type 1 diabetes. *Fetal Pediatr Pathol* 2019;38:103–11.
27. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower incidence rate of type 1 diabetes after receipt of the rotavirus vaccine in the United States, 2001–2017. *Sci Rep* 2019;9:7727.
28. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 2019;173:280–2.
29. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, et al. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984;27 Suppl:87–9.
30. Gale EAM. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2008;51:1559–66.
31. Allen DW, Kim KW, Rawlinson WD, Craig ME. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol* 2018;28:e1974.
32. Ramondetti F, Sacco S, Comelli M, et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. *Diabet Med* 2012;29:761–6.
33. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2016;59:237–43.
34. Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A, et al. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1993;36:1303–8.
35. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398–404.
36. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR vaccine and autism. *Annu Rev Virol* 2019;6:585–600.
37. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
38. Yue Y, Tang Y, Tang J, et al. Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2018;146:2131–8.

## Kehakaalu langetamine ebaõnnestub rasvumise korral sageli

Euroopa rasvumise uurimise assotsiatsioon refereeris meditsiiniuudiste portaalis Medicalxpress 4. mail 2022 Euroopa rasvumist käsitleval kongressil ette kantud Ühendkuningriigi teadlaste Resource-programmi raames tehtud uurimuse tulemusi.

Programmi käigus koguti andmeid täiskasvanud rasvunud isikute (kehamassiindeks KMI 30 kg/m<sup>2</sup> või suurem) kohta Prantsusmaalt, Itaaliast, Saksamaalt, Hispaaniast, Rootsist ja Ühendkuningriigist. Analüüsi 1850 isiku andmeid, uuritavate keskmine vanus oli 53 aastat, 52% olid naised. Enamikul neist (56%) oli KMI 30–34, 27%-l oli KMI 35–39 ja

17%-l üle 40 kg/m<sup>2</sup>. Neist 79% olid viimase aasta jooksul püüdnud oma kehakaalu langetada: 72% kalorivaese dieediga, 22% füüsilise aktiivsuse suurendamisega, 12% kasutasid erinevaid ravimeid. Bariaatrilise operatsiooniga olid nõustunud vähesed. Kirjeldatud kehakaalu langetamise meetoditega õnnestus vaid 20%-l saavutada kliiniliselt oluliseks hinnatud kaalulangus – 5% või enam. Neist kolmandik saavutas kaalulanguse ravimeid kasutades. Kolmandikul uuritutest kehakaal hoopis suurenes aasta jooksul 5% võrra või enam, vaatamata kasutatud kaalulangetamise meetoditele.

Enam kui 25%-l uuritutest kaasnes rasvumisega kolm või rohkem tüsistust, vaid 25%-l neist rasvumise tüsistusi ei olnud. Sagedamini esinenud tüsistused

olid arteriaalne hüpertensioon (39%), düslipideemia (23%), teist tüüpi diabeet (18%) ja osteoartroos (16%). Kaasuvate tüsistustega vaatlusalused vajasid sageli ka haiglaravi – kolme samaaegse tüsistusega isikud kaks korda sagedamini kui tüsistusteta isikud.

WHO hinnangul on rasvumine Euroopas saavutamas epideemia mõõtmeid: 59% täiskasvanuist ning üks laps kolmest on ülekaaluline või rasvunud. Rasvumise tõttu sureb WHO Euroopa regioonis igal aastal 1,5 miljonit inimest.

### REFEREERITUD

European Association for the Study of Obesity. Three-quarters of adults with obesity have attempted to lose weight in the past year, but most have been unsuccessful. 2022. <https://medicalxpress.com/news/2022-05-three-quarters-adults-obesity-weight-year.html>.

## LÜHIDALT