



Typ 1-diabetes – en autoimmun eller infektionssjukdom?

MIKAEL KNIP

Typ 1-diabetes är en av de vanligaste autoimmuna sjukdomarna, speciellt i Finland, eftersom vi har den högsta incidensen av typ 1-diabetes bland barn i världen. Under de senaste decennierna har vi lärt känna en rad nya rön om hur typ 1-diabetes uppkommer, men trots det finns det fortfarande många öppna frågor som kräver ett svar för att vi ska ha förutsättningar att framgångsrikt förebygga typ 1-diabetes – en otvetydig målsättning, som omfattas av patienter, deras familjemedlemmar och de professioner, som deltar i behandlingen av patienter med typ 1-diabetes. Typ 2-diabetes har de senaste 10–20 åren uppmärksamats betydligt mer, bland annat på grund av att den diabetestypen är klart vanligare och ofta förknippad med omfattande läkemedelsbehandling. I det finländska samhället är ändå läget det att typ 1-diabetes bidrar med nästan lika många "diabetesdagar" som typ 2-diabetes. Orsaken är den att medelåldern vid diabetesdebuten är 12 år för typ 1-diabetes, medan den är ungefär 63 år för typ 2-diabetes.

Den här artikeln strävar efter att belysa vad vi i dag vet om de faktorer som bidrar till uppkomsten av typ 1-diabetes och vilka framtidsutsikterna är med tanke på att lösa diabetesgåtan.

SKRIBENTEN

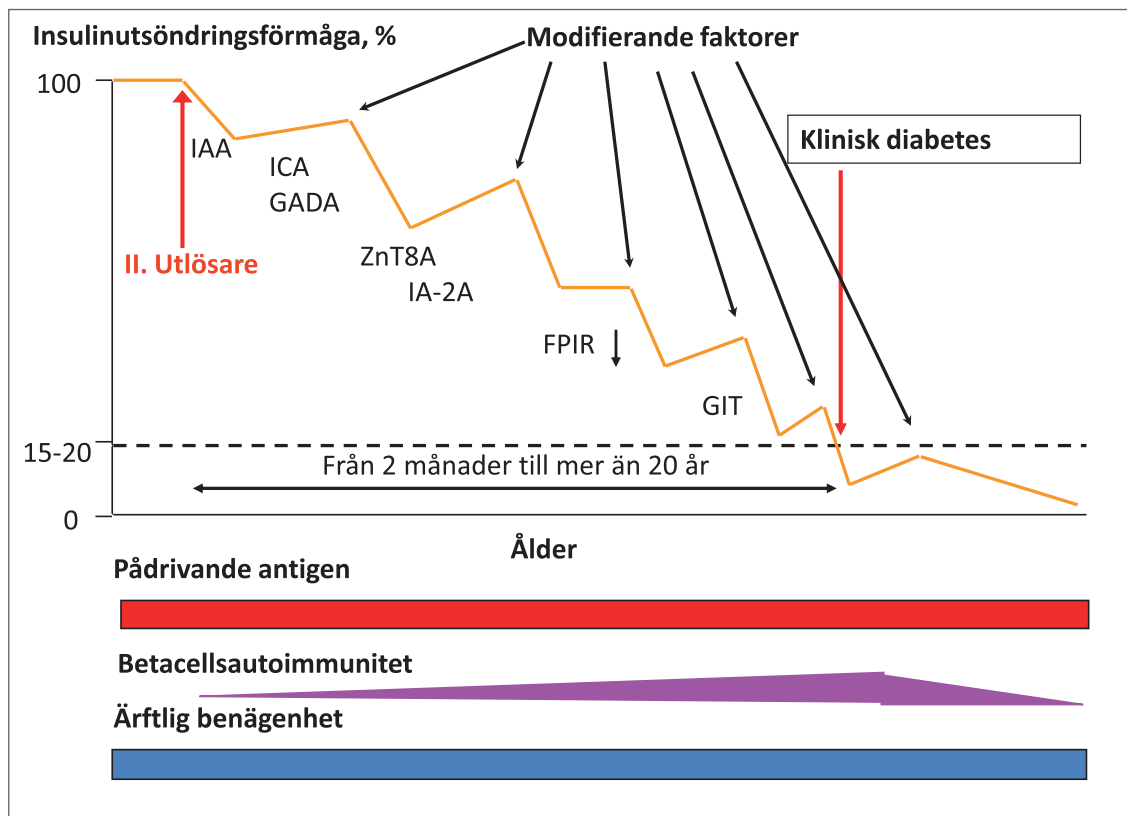
Mikael Knip är specialist i pediatrik och pediatrik endokrinologi och professor i pediatrik vid Helsingfors universitet, Barnkliniken. I sin forskning fokuserar han på typ 1-diabetes och andra immunmedierade sjukdomar hos barn och ungdomar.

Hur uppkommer typ 1-diabetes?

Uppfattningen är i dag att typ 1-diabetes är en immunmedierad sjukdom, dock inte nödvändigtvis en autoimmun sjukdom, där sjukdomsprocessen startar månader och år innan de typiska symtomen (törst, riklig uriner, trötthet, viktnedgång) uppenbarar sig (Figur 1) (1). Det innebär att den kliniska diagnosen föregås av en symptomfri preklinisk period av varierande längd, under vilken destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna i de langerhanska öarna i bukspottskörteln fortlöper tills den kroppsegna insulinproduktionen sjunker så mycket att hyperglykemin leder till symptom. Det har tidigare uppskattats att cirka 15–20 procent av betacellerna fortfarande är fungerande när diabetesdiagnosen ställs. Färs-

kare studier talar för att andelen fungerande betaceller vid diagnosen är individuell, men vanligtvis klart större än vad som tidigare har antagits (2). Den snabbaste sjukdomsprocessen som vi har bevittnat från att de första diabetesassocierade autoantikropparna påvisats fram till att klara symptom uppträder varade endast några månader hos en baby, som diagnosticerades med diabetes vid 12 månaders ålder. Den längsta prekliniska perioden som vi följt sträckte sig över 21 år hos en man, som diagnosticerades med typ 1-diabetes vid 32 års ålder efter att det upptäcktes att han hade haft diabetesassocierade autoantikroppar redan vid 11 års ålder (3). Den prospektiva DIPP-studien (Diabetes Prediction and Prevention) i Finland har visat att den genomsnittliga durationen av den prekliniska symptomfria perioden är cirka tre år hos de individer som insjuknar före 15 års ålder.

Genetisk predisposition för typ 1-diabetes är en förutsättning för att sjukdomen ska utvecklas. Å andra sidan bär omkring 20 procent av den finländska befolkningen i likhet med andra vita folkgrupper på HLA-definierad benägenhet för typ 1-diabetes, medan den livslånga sjukdomsriskerna närmar sig 2 procent i Finland (4). Det innebär att högst var tionde finländare med HLA-benägenhet för

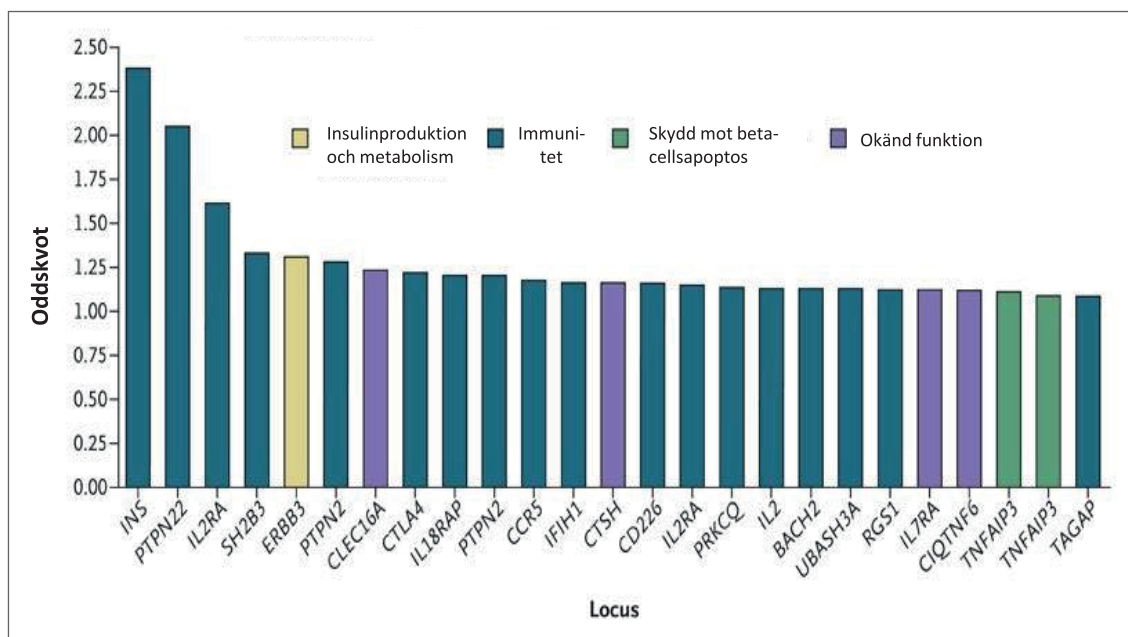


Figur 1. Schematisk bild över utvecklingen av typ 1-diabetes från födelsen fram till den kliniska debuten. IAA, insulinantikroppar; ICA, öcellsantikroppar, GADA, antikroppar mot glutamatdekarboxylas; ZnT8A, zinktransportörantikroppar; IA-2A, antikroppar mot öcellsantigen 2; FPIR, första fasens insulinrepons på intravenös glukos; GIT, glukosintolerans.

typ 1-diabetes utvecklar klinisk sjukdom. Den genetiska sjukdomsbenägenheten diskuteras mer i detalj senare. Den ovannämnda situationen talar starkt för att yttre faktorer spelar en avgörande roll för huruvida klinisk diabetes uppkommer hos en individ med ärftlig benägenhet. Hypotesen är den att en yttre faktor, sannolikt en virusinfektion, fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen (5). För att sjukdomsprocessen ska progrediera krävs det en annan yttre faktor, som driver på processen mot klinisk sjukdom. Den här faktorn kan möjligen vare dietär. Det finns många likheter mellan sjukdomsprocessen vid typ 1-diabetes och den vid celiaki, där den pådrivande faktorn har identifierats, det vill säga gluten. Den dominerande genetiska predispositionen är HLA-definierad vid båda sjukdomarna. I likhet med typ 1-diabetes är det så att ungefär var tionde individ med HLA-definierad predisposition för celiaki utvecklat klinisk sjukdom, även om nästan alla dagligen äter inhemska sädesprodukter innehållande gluten. Det talar för att det vid celiaki måste finnas en utlösande faktor,

som ännu inte har identifierats. Förutom en utlösande och en annan pådrivande faktor vid typ 1-diabetes tyder forskningsrönen på att en rad andra yttre faktorer kan påverka hur snabbt och hur aggressivt sjukdomsprocessen framskrider.

Nästan alla patienter som insjuknar i typ 1-diabetes utvecklar tecken på betacellsautoimmunitet i form av autoantikroppar. Öcellsantikroppar (islet cell antibodies, ICA) beskrevs för första gången 1974 av Bottazzo o.a. (6) hos patienter med polyendokrina sjukdomar inkluderande typ 1-diabetes. Öcellsantikropparna analyseras med indirekt immunfluorescens och representerar en heterogen grupp av autoantikroppar mot antigener i pankreasöarna. Senare har fyra biokemiskt karakteriserade antigener identifierats, det vill säga insulin, glutamatdekarboxylas (GAD), öcellsantigen 2 (IA-2) och zinktransportör 8 (ZnT8). Uppfattningen är att autoantikropparna inte deltar i destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna utan fungerar som markörer för sjukdomsprocessen. Om en individ har två eller flera biokemiska



Figur 2. Tjugofem gener utanför HLA-området, som är associerade med ökad ärftlig risk för typ 1-diabetes. En majoritet av generna kodar för molekyler, som är involverade i immunresponser. Figuren modifierad efter referens 13.

autoantikroppar, har hen en risk på ungefär 70 procent att insjukna under de påföljande tio åren (7). De studier som tagit sikte på att analysera om det finns ett samband mellan antalet positiva autoantikroppar och tecken på inflammation i pankreasöarna (insulit) har inte kunnat påvisa ett sådant samband (8).

Även om autoantikropparna fungerar som en indikator för individens risk att insjukna i diabetes, är det inte möjligt att utifrån autoantikropsanalyserna förutspå när den autoantikropspositiva individen kommer att utveckla sjukdomen. Det första tecknet på försämrad förmåga att utsöndra insulin är ett nedsatt svar på intravenös glukosbelastning; första fasens insulinsvar (first-phase insulin response, FPIR). Vi har rapporterat att barn som insjuknar har ett nedsatt tidigt insulinsvar på intravenöst glukos redan 4–6 år före diagnosen (9). Autoantikropspositiva barn på väg mot typ 1-diabetes utvecklar dysglykemi, det vill säga avvikande plasmaglukosvärden en tid före diagnosen. HbA1c, två timmars plasmaglukos vid oral glukosbelastning och sporadiska plasmaglukosvärden börjar stiga 1,5–2 år före diabetesdiagnosen (10, 11). Om till exempel ett HbA1c-värde på 5,9 procent uppmättes vid två på varandra följande tillfällen, insjuknade mer än hälften av barnen med minst två biokemiska autoantikroppar inom mindre än ett år. Om glukosintolerans framkommer vid oral glukosbelastning, innebär det

att hälften av barnen insjuknar inom de närmaste nio månaderna. De här resultaten visar att tecken på dysglykemi förutspår en snabb progression till klinisk sjukdom hos barn med minst två biokemiska autoantikroppar.

Den genetiska sjukdomsbenägenheten

Klass II HLA-generna DQ8 och DQ2 är de dominerande genetiska element som predisponerar för typ 1-diabetes och de förklarar ungefär hälften av den genetiska sjukdomsbenägenheten. Genomtäckande analyser (GWAS) har resulterat i att nästan 60 olika singel nukleotidpolymorfismer (SNP) har associerats med ökad risk för typ 1-diabetes (12). Den högsta relativa risken förknippad med HLA-DQ2/DQ8 är cirka 16, medan de identifierade SNP:arna ger en relativ risk på 1,1–2,4. De två SNP:ar som är förenade med en relativ risk över 2 är en SNP i insulingenområdet och en SNP i den gen som kodar för PTPN22-molekylen. Den första SNP:en påverkar uttrycket av insulin, medan den andra inverkar på funktionen av T- och B-lymfocyter.

Figur 2 visar 25 SNP:ar, som är associerade med ökad ärftlig benägenhet för typ 1-diabetes (13). Av de här är hela 17 SNP:ar lokaliserade i eller i närheten av gener, som kodar för molekyler med en immunologisk funktion, vilket bekräftar att typ 1-diabetes definitivt

är en immunmedierad sjukdom. Två SNP:ar förekommer i gener som kodar för molekyler med en skyddseffekt mot betacellsapoptos, medan produkten av endast en SNP-gen är involverad i insulinproduktion och metabolism. Fyra SNP:ar är belägna i eller i närheten av gener med okänd funktion. Många av de identifierade SNP:arna är gemensamma för flera autoimmuna sjukdomar. I en omfattande studiepopulation kom Smyth o.a. fram till att typ 1-diabetes och celiaki har åtminstone sju gemensamma SNP:ar (14).

Den sjukdomsprocess som leder fram till klinisk diabetes har åtminstone två tydliga faser. Den första fasen täcker initieringen av betacellautoimmuniteten, medan den andra fasen sträcker sig över tiden från den första autoantikroppen fram till diabetesdiagnosen. De genetiska elementen kan påverka antingen bara den ena fasen eller båda faserna. De predisponerande klass II HLA-generna ökar risken för betacellautoimmunitet, men inverkar inte på hur sjukdomsprocessen går vidare (15). Däremot försnabbar klass I HLA-B*39-allelen progressionen från autoantikroppspositivitet till klinisk sjukdom hos de barn som bär på klass II-högriskgenotypen HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8, men inte hos barn med andra klass II-genotyper. Bland non-HLA SNP:arna befrämjar åtminstone tre polymorfismer (INS rs689, PTPN22 rs2476601 och IFIH1 rs1990760) uppkomsten av autoantikroppar, medan polymorfismen i PTPN22-genen (rs45450798) klart accelererar sjukdomsprocessen efter det att minst en autoantikropp har utvecklats (16).

Heterogen sjukdomsprocess

Födelsekohortstudier och andra prospektiva studier har visat att de första autoantikropparna kan utvecklas redan under det första levnadsåret (17, 18). Hos drygt hälften av riskbarnen kan man identifiera vilken autoantikropp som utvecklas först, medan de återstående barnen har två eller flera autoantikroppar redan i det första positiva provet (19, 20). Cirka 55 procent av de barn som har endast en autoantikropp i det första positiva provet är positiva för insulinautoantikroppar, medan ungefär 35 procent är positiva för GAD-antikroppar. Mindre än 10 procent är positiva för IA-2-antikroppar eller ZnT8-antikroppar i sitt första positiva prov. Insulinantikropparna uppvisar en klar och skarp serokonversionstopp under det andra levnadsåret, medan GAD-antikropparna har ett bredare intervall för sin serokonver-

sionsålder. Genetiken spelar också en roll för vilken autoantikropp som uppkommer först. De primära insulinautoantikropparna är förknippade med HLA-DR4-DQ8-haplotypen och den predisponerande polymorfismen i insulingenen. De primära GAD-antikropparna är däremot associerade med HLA-DR3-DQ2. De här observationerna talar för att det finns åtminstone två olika fenotyper av typ 1-diabetes, av vilka den ena karakteriseras av en primär immunologisk respons mot insulin och den andra av en primär respons mot GAD. Det är sannolikt att den utlösande faktorn inte är identisk i de två fenotyperna. De två olika fenotyperna bör troligen också beaktas, när man planerar preventiv behandling. Till exempel oralt insulin kunde tänkas förhindra att en klinisk sjukdom utvecklas hos barn med en primär insulinantikroppsrespons men vara utan effekt bland barn med en primär GAD-antikroppsrespons.

Vad fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen?

Vi har i ett flertal studier påvisat ett temporalt samband mellan en enterovirusinfektion och uppkomsten av den eller de första autoantikropparna. Trots intensiv forskning vet vi inte idag med säkerhet vilken faktor det är som utlöser sjukdomsprocessen. Det kan även vara fråga om två eller flera faktorer med tanke på sjukdomsprocessens heterogenitet. En australiensisk meta-analys har visat att enterovirusinfektioner är förknippade med en nästan fyrfaldig relativ risk för betacellautoimmunitet och en nästan tiofaldig risk för typ 1-diabetes (21). Den starkaste kandidaten är en tidig infektion förorsakad av ett Coxsackie B-virus (CBV). Coxsackie B-virusgruppen, som inkluderar sex serotyper, hör till enterovirusfamiljen med fler än 100 olika serotyper. Såväl epidemiologiska och kliniska analyser samt vävnadsanalyser talar för att ett enterovirus, och CBV i synnerhet, fungerar som utlösande faktor för sjukdomsprocessen. Vävnadsanalyser talar för att ett enterovirus och CBV i synnerhet fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen. Vi har i ett flertal studier påvisat ett temporalt samband mellan en enterovirusinfektion och uppkomsten av den eller de första autoantikropparna (22, 23). I en extensiv studie analyserade vi neutraliserande antikroppar mot 41 olika enterovirusserotyper (de neutraliserande antikropparna är serotypspecifika) hos 183 fallbarn, som utvecklade två eller

Tabell I. Omikfynd med relevans för utvecklingen av typ 1-diabetes.

Metod	Typ av biologiskt prov	Fynd	Tolkning
Transkriptomik	Exempelvis helblodsprov, sorterade blodceller	Gener och signalvägar som påverkar den medfödda immuniteten, som t.ex. typ 1-interferonresponsen (INF), är aktiva redan före de första autoantikropparna; INF-responsfaktorer medierar INF-relaterade effekter på transkriptomet (28, 29).	Den tidiga typ 1-interferonresponsen passar in på virusinfektioner.
Lipidomik/ meta-bolomik	Serum/plasma	Reducerade triglycerid- och eterfosfolipidnivåer under hela uppföljningstiden hos de barn, som insjuknar i typ 1-diabetes (30). Låga fosfotidylkolin i navelsträngsblod hos de barn, som insjuknar tidigt i typ 1-diabetes (31, 32).	Väcker frågan om den gravida kvinnans och spädbarnets kost bör kompletteras med fosfotidylkolin, om barnet har ökad diabetesrisk.
Proteomik	Serum/plasma	Femton proteiner uppvisade redan före de första autoantikropparna förändrade nivåer hos de barn som senare insjuknade i diabetes i jämförelse med matchade kontrollbarn, bl.a. några förhöjda komplementfaktorer hos fallbarnen (33). Möjligt att identifiera blivande diabetiker på basen av två proteiner: förhöjd APOC4-nivå och reducerad AFAM-nivå.	Endast en publicerad studie, fynden bör bekräftas i kommande arbeten.
Mikrobiom/ Meta-genomik	Avföringsprov	Tarmmikrobiotan: Minskad mikrobiell diversitet, mindre förekomst av butyratproducerande bakterier hos de barn som insjuknar jämfört med kontrollbarn (34–37).	Frågan uppstår, om det vore möjligt att påverka trammikrobiota med intervention med probiotika hos barn med ökad diabetesrisk.

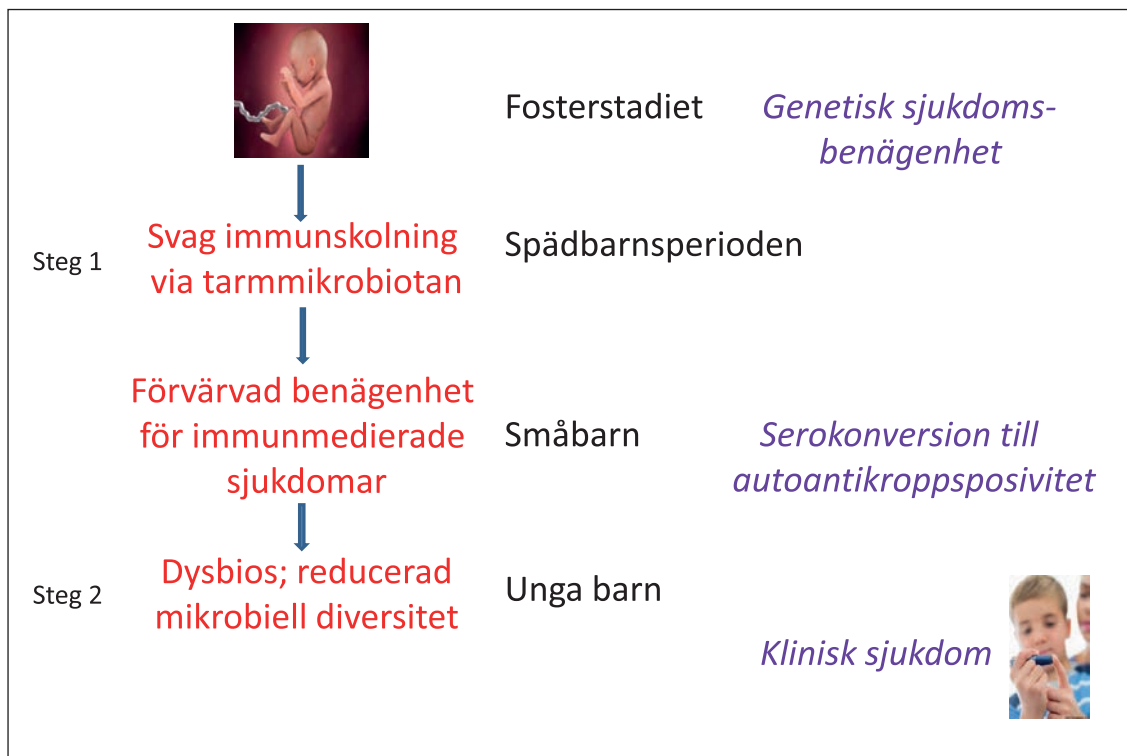
flera diabetesassocierade autoantikroppar, och 366 matchade autoantikroppsnegativa kontrollbarn (24) i serumprov fram för utvecklingen av autoantikroppar eller tidsmässigt motsvarande prov hos kontrollbarnen. Resultaten visade att CBV1 var associerad med ökad för risk att utveckla autoantikroppar medan CBV3 och CBV6 var förknippade med en reducerad risk, särskilt under de sex månader som föregick utvecklingen av de första autoantikropparna. Det faktum att alla riskmodifierande virus hör till samma familj talar för resultatens pålitlighet.

I den norska DiViD-studien har forskarna tagit biopsier via laparoskopi från bukspottskörtelns svansdel på sex unga vuxna med nydiagnostiserad typ 1-diabetes (25). Avsikten var att biopsiera betydligt flera patienter, men biopsierna avbröts efter det att tre av de sex patienterna fick komplikationer. Trots det representerar biopsierna ett unikt material som har undersökts mångsidigt. Resultaten visade att nästan 40 procent av alla öar i biopsierna innehöll betaceller. En kombination av ett reducerat antal betaceller och en funktionell störning i insulinsekretionen verkar leda till

insulinbrist vid typ 1-diabetes (26). Studien kunde påvisa förekomsten av enterovirus i de langerhanska öarna med flera olika metoder hos alla patienter (27). Tecken på låggradig inflammation i öarna kunde också ses hos alla sex patienter. Fynden passar in på en låggradig enterovirusinfektion i pankreasöarna.

Vad kan vi lära av olika omiktekniker?

Olika omikmetoder har utvecklats snabbt under de senaste 15 åren. Metoderna erbjuder också nya verktyg för klinisk forskning. Tabell I sammanfattar de resultat som de nya metoderna har genererat angående typ 1-diabetes. Omikteknikerna producerar en stor mängd data, som ställer krav på nya, intelligenta metoder för att uppnå biologiskt meningsfulla resultat. I annat fall finns det risk för att forskarna drunknar i datahavet. Det finns även ett klart behov av att utveckla metoder för att integrera rön som framkommit genom att analysera biologiska prov från samma individer med olika omiktekniker. De här analysmetoderna ligger fortfarande i sin linda.



Figur 3. Inverkan av tarmmikrobiotan på risken att insjukna i typ 1-diabetes. En bristfällig skolning av immunsystemet under det första levnadsåret leder till ökad benägenhet för immunmedierade sjukdomar inkluderande typ 1-diabetes. Senare efter uppkomsten av de första diabetesassocierade autoantikropparna bidrar en reducerad mikrobiell diversitet till sjukdomsprocessens progression mot klinisk diabetes.

Tarmmikrobiotan

Tarmmikrobiotan är för närvarande föremål för en intensiv forskning på patienter med många olika sjukdomstillstånd, bland annat typ 1-diabetes. De resultat som hittills har rapporterats är oftast baserade på associationer. Orsakssambandet är i de flesta fall öppet, och väldigt få studier har försökt analysera mekanismerna. Det här gäller också för de studier som har utförts bland barn och ungdomar med ökad risk för att insjukna och bland patienter med nydiagnostiserad eller etablerad typ 1-diabetes (38). Dessutom är de flesta studier baserade på små studiepopulationer och provtagningen, som förutsätter omedelbar nedfrysning av proven, har ofta inte varit optimal, speciellt inte i de tidigaste studierna.

Som det framgår av Tabell I har studier som utförts bland barn med ökad sjukdomsrisk eller med preklinisk diabetes visat på reducerad mikrobiell diversitet och minskad förekomst av butyratproducerande bakterier, vilka betraktas som hälsofrämjande. Resultaten talar för att förändringarna i tarmmikrobiotan utvecklas först efter den primära serokonversionen till autoantikroppspositivitet (34, 37). En öp-

pen fråga är om det vore möjligt att med oral supplementation med probiotika och butyrat förhindra att klinisk diabetes utvecklas.

Vi har i tidigare studier visat att typ 1-diabetes är sex gånger mindre vanlig bland barn i ryska Karelen än bland barn i Finland (39). Detsamma gäller celiaki (40), sköldkörtelautoimmunitet (41) och sensitisering mot vanliga allergener (allergenspecifika IgE-responser) (42). Det innebär att alla immunmedierade fenomen som jämfördes mellan barn i Finland och i ryska Karelen är mångfalt mer frekventa i Finland, vilket talar för att det måste finnas någon gemensam faktor bakom de här differenserna. I en färsk studie har vi undersökt tarmmikrobiotan hos finländska och ryska spädbarn. Vi fann att *Bacteroides*-bakterier var klart vanligare hos finländska barn under det första levnadsåret. Vi observerade även att en majoritet av bakteriella lipopolysackarider (LPS) producerades av *Bacteroides*-bakterier hos finländska barn, medan *Escherichia coli* var den huvudsakliga producenten av LPS hos ryska barn. LPS från *E. coli* stimulerade kraftigt immunsystemet i in vitro-experiment, medan LPS från *Bacteroides*-bakterier var en svag immunstimulant och inhiberade till

Tabell II. Skillnader mellan en klassisk organspecifik autoimmun sjukdom och typ 1-diabetes.

Särdrag	Klassisk autoimmun sjukdom	Typ 1-diabetes
Debutålder	I vuxen ålder	Före vuxen ålder
Kön	Klar kvinnlig majoritet	Svag manlig majoritet
HLA-koppling	DR3	DR4, DR3
Vävnadshistologi	Massiv infiltration av T-celler	Mild eller ingen infiltration av T-celler

och med den stimulerande effekten av *E. coli* (43). Det här talar för att de finländska barnens immunsystem genomgår betydligt mindre träning och skolning under det först kritiska levnadsåret än de ryska barnens, och det kan bidra till de finländska barnens ökade benägenhet för immunmedierade sjukdomar senare i barndomen.

Utifrån nu tillgänglig kunskap förefaller det som om tarmmikrobiotan kunde vara en av de individuella faktorer som bidrar till världens risk att insjukna och påverkar hur snabbt sjukdomsprocessen framskrider och i vilken ålder klinisk diabetes debuterar. Sannolikt inverkar tarmmikrobiotan i två steg på risken att utveckla typ 1-diabetes. Det första steget tas under det första levnadsåret, då immunsystemet skolas för kommande uppgifter och då en bristfällig skolning leder till ökad benägenhet att utveckla immunmedierade sjukdomar (Figur 3). Det andra steget infaller under de följande åren, då tarmmikrobiotans tynande mångfald och bristen på butyratproducerande bakterier accelererar sjukdomsprocessen, vilket förorsakar en tidig diabetesdebut.

Vad är det primära – autoimmunitet eller infektion?

Om man jämför typ 1-diabetes med en klassisk autoimmun sjukdom, finns det många drag som skiljer sjukdomen från en klassisk autoimmun sjukdom (Tabell II). Under de senaste åren har det uppstått en diskussion kring frågan om typ 1-diabetes över huvud taget är en autoimmun sjukdom. Enligt den gängse uppfattningen är det autoreaktiva T-celler som står för destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna. Den här uppfattningen har ifrågasatts på grund av histologiska studier som utförts på pankreasvävnad från patienter med typ 1-diabetes. Infiltration av immunceller, det vill säga insulit, har observerats i eller i närheten av de langerhanska öarna, men bara i ett begränsat antal öar och endast en lindrig infiltration (44). En annan iögonfallande ob-

servation är att ingen av de behandlingsstudier som hittills utförts med immunmodulerande terapi bland patienter med relativt nydiagnostiserad typ 1-diabetes (behandlingsstart < 6 månader efter diagnosen) har lett till förbättrad kroppsegen insulinsekretion (45). Resultaten har i bästa fall varit att den kroppsegna insulinsekretionen har bevarats under de första 6–12 månaderna, men efter det har C-peptidkoncentrationerna börjat sjunka parallellt med kontrollpatienternas C-peptidvärden. Den här behandlingsutgången avviker klart från erfarenheterna av immunmodulerande terapi vid andra autoimmuna eller autoinflammatoriska sjukdomar, exempelvis reumatoid artrit och Crohns sjukdom.

Ökad frekvens av andra autoimmuna sjukdomar hos patienter med typ 1-diabetes har framförts som ett argument för att typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom. Här bör man komma ihåg att enbart en liten andel av patienterna med typ 1-diabetes samtidigt lider av en annan autoimmun sjukdom (44). Den starka associationen med vissa HLA-genotyper är ett annat argument för sjukdomens autoimmuna karaktär. Autoimmuna sjukdomar är vanligen förknippade med DR3-DQ2-haplotypen, medan typ 1-diabetes är starkast associerad med DR4-DQ8-haplotypen. I det här sammanhanget är det skäl att beakta att HLA-regionen på den korta armen av kromosom 6 är ett av de mest polymorfa genområden i det humana genomet och att den innehåller gener som kodar för en rad olika proteiner. Generna i HLA-regionen är ofta i kopplingsobalans, vilket betyder att genkombinationer uppträder tillsammans oftare än väntat. Frågan blir då om HLA-associationerna är primära eller sekundära till andra gener i samma område.

Vilka är då alternativen till autoimmunitet som orsak till typ 1-diabetes? Korsgren o.a. har föreslagit att en bakterie initierar en ospecifik immunrespons, som förorsakar destruktionsen av betacellerna (46). Som tidigare har nämnts talar en rad nya rön för att ett

diabetogen CBV kunde utlösa den sjukdomsprocess som leder till klinisk sjukdom och att enterovirus kan påvisas i de langerhanska öarna hos patienter med nydiagnostiserad diabetes. Enterovirusinfektionens betydelse i pankreasöarna har ifrågasatts, eftersom endast en liten andel av öarna var infekterad i DiViD-studiens patienter. Å andra sidan kunde observationen passa in på en lågradig kronisk infektion i de angräpna öarna hos de unga vuxna patienter hos vilka sjukdomsprocessen troligen startat för 10–20 år sedan. Med beaktande av heterogeniteten i typ 1-diabetes, som sannolikt baserar sig på ett spektrum av olika sjukdomsprocesser, kan det vara motiverat att tala om autoimmunitet och infektion och inte om ett motsatsförhållande, det vill säga autoimmunitet eller infektion. Hos vissa patienter kan en CBV-infektion spela en avgörande roll i sjukdomsprocessen, medan andra karakteriseras av en dominerande autoimmunitet.

Framtidsperspektiv

Klinisk forskning är intressant och ofta spännande, eftersom man kan nå nya insikter om hur en sjukdom utvecklas, hur den kan förebyggas och hur den kan behandlas, om preventiva åtgärder inte leder till önskat resultat. Sjukvården kommer under de två närmaste decennierna att genomgå en dramatisk förändring. Vården av hälsan kommer att träda fram i fokus, eftersom den teknologiska utvecklingen leder till att kroniska sjukdomsrisker kan identifieras mycket tidigt i livet. Hälsovården och individen bör då eftersträva att utveckla strategier för att förebygga utvecklingen av klinisk sjukdom hos riskindivider.

Typ 1-diabetes är ett utmärkt exempel på en livslång sjukdom som kunde förebyggas, om vi lyckades utveckla effektiva metoder för att

förhindra att sjukdomsprocessen sätter i gång hos individer med ärftlig benägenhet (primär prevention) eller stoppa sjukdomsprocessen innan de kliniska symtomen uppkommer hos individer med tecken på en pågående process (sekundär prevention). Frågan om typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom eller en infektionssjukdom är fortfarande öppen, även om typ 1-diabetes har många särdrag som avviker från klassiska autoimmuna sjukdomar. Flera karakteristika passar in på antagandet att sjukdomen utlöses av en diabetogen CBV-infektion. Enda alternativet för att bekräfta eller utesluta det alternativet är att utföra en randomiserad studie med ett CBV-vaccin. Forskning angående typ 1-diabetes har fram till de senaste åren varit mycket immuncentrerad och en öppning mot andra områden är välkommen, eftersom det återstår en rad centrala frågeställningar att besvara. Det finns ett behov att ifrågasätta tidigare dogmer och uppfattningar, särskilt om de baserar sig på svag substans.

Det finns anledning att komma ihåg att typ 1-diabetes sannolikt är en heterogen sjukdom, vilket innebär att sjukdomsprocessen kan sättas igång av fler än en yttre faktor. Den aktiva forskningen i typ 1-diabetes har de senaste decennierna genererat en rad nya insikter i hur sjukdomen utvecklas och vi har lärt oss hur man kan identifiera riskindivider och förutse typ 1-diabetes. Trots det har vi inte lyckats identifiera vilken eller vilka faktorer som utlöser sjukdomsprocessen, och det är en central frågeställning för att kunna utveckla effektiva preventiva åtgärder. Fortsatta forskningssatsningar inger hopp om ett vi kommer att få ett svar på den frågan inom en rimlig tid.

Mikael Knip

mikael.knip@helsinki.fi

Referenser

1. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 7: a007690.
2. Steele C, Hagopian WA, Gitelman S, oa. Insulin secretion in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;43:426–435.
3. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, oa. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010;33:1206–12.
4. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, oa. 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.
5. Knip M, Vejjola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of β -cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54, Suppl 2:S125-S136.
6. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 7892: 1279–82.
7. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, oa. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–9.
8. Wiberg A, Granstam A, Ingvast S, oa. Characterization of human organ donors testing positive for type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 2015;182:278–288.

9. Koskinen MK, Helminen O, Matomäki J, *oa*. Reduced beta-cell function already in early preclinical type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2016;174:251–259.
10. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, *oa*. HbA1c predicts type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies and increased genetic risk: a population-based follow-up study. *Diabetes* 2015;64:1719–27.
11. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, *oa*. Oral glucose tolerance test and random plasma glucose in prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:1787–96.
12. Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes involved in type 1 diabetes: an update. *Genes* 2013;4:499–521.
13. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:1646–54.
14. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, *oa*. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *2008;359:2767–77*
15. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, *oa*. Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes. *Diabetes* 2010;59:3253–56.
16. Lempainen J, Laine A-P, Hammis A, *oa*. Non-HLA gene effects on the disease process of type 1 diabetes: from HLA susceptibility to overt disease. *J Autoimmun* 2015;61:45–53.
17. Ziegler A-G, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460–468.
18. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen A-M, Kukko M, *oa*. The first signs of β -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:47828.
19. Ilonen J, Hammis A, Laine A-P, *oa*. Patterns of autoantibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of β -cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
20. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, *oa*. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980–987.
21. Yeung WC1, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Br Med J*. 2011;342:d35.
22. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, *oa*. Enterovirus infection as a risk factor for β -cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort- The Finnish Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Study. *Diabetes* 2000;49:1314–8.
23. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, *oa*. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60:276–279.
24. Laitinen OH, Honkanen H, Tolonen O, *oa*. Coxsackievirus B1 induces beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:446–455.
25. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, *oa*. Pancreatic biopsy by minimal tail resection in live adult patients at the onset of type 1 diabetes: experiences from the DiViD study. *Diabetologia* 2014;57:841–3.
26. Krogvold L, Skog O, Sundström G, *oa*. Function of isolated pancreatic islets from patients at onset of type 1 diabetes: Insulin secretion can be restored after some days in a non-diabetogenic environment in vitro: Results from the DiViD Study. *Diabetes*. 2015;64:2506–12.
27. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, *oa*. Detection of a low grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1682–7.
28. Kallionpää H, Elo LL, Mykkänen J, *et al*. Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2014;63:2402–14.
29. Ferreira RC, Guo H, Coulson RM, *oa*. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 2538–50.
30. Orešič M, Simell S, Sysi-Aho M, *oa*. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med* 2008;205:2975–84.
31. Orešič M, Gopalacharyulu P, Mykkänen J, *oa*. Cord serum lipidome in prediction of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3268–74.
32. La Torre D, Seppänen-Laakso T, Larsson HE, *oa*. Cord-blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3951–6.
33. Moulder R, Bhosale SD, Mykkänen J, *oa*. Serum proteomes distinguish type 1 diabetes developing children in a cohort with HLA-conferred susceptibility. *Diabetes* 2015;64:2265–78.
34. Giongo A, Mukherjee N, Gano KA, *os*. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82–91.
35. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, *oa*. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6:e25792.
36. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, *oa*. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes* 2013;62:1258–44.
37. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, *oa*. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe* 2015;17:260–73.
38. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2016;12:154–167.
39. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, *oa*. A sixfold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67–72.
40. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, *oa*. Lower economic status and inferior hygienic environment protect against celiac disease. *Ann Med* 2008;40:223–231.
41. Kondrashova A, Haapala AM, Viskari H, *oa*. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:729–734.
42. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H, *oa*. Atopic sensitisation and microbial load - a comparison between Finland and Russia n Karelia. *Clin Exp Immunol* 2007;148:47–52.
43. Vatanen T, Kostic AD, d’Hennezel E, *oa*. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842–853.
44. Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia* 2014;57:653–655.
45. Ludvigsson J, Is it time to challenge the established theories surrounding type 1 diabetes? *Acta Paediatr* 2014;103:120–123.
46. 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.

Summary

Type 1 diabetes – an autoimmune or infectious disease?

Type 1 diabetes is an immune-mediated disease traditionally considered an autoimmune disease. Recently, the role of autoimmunity in type 1 diabetes has been questioned based on two circumstances. First, the infiltration of immune cells, i.e. insulinitis in pancreatic islets, is mild and present in only a low proportion of the islets. Second, in patients with newly diagnosed disease, the response to immune modulatory treatment has been modest and transient. Some data indicate that the disease process leading to type 1 diabetes may be initiated by a Coxsackie B virus, thus raising the issue of whether type 1 diabetes is an infectious disease.