



Suomen TRIGR-uutiset

Päätoimittajan nurkka

Hyvät tutkimusperheet!

On jälleen kesä. Tutkimuksemme etenee myönteisissä merkeissä ja vanhin lapsi on jo 8-vuotias.

Päättökijamme Mikael Knip on kirjoittanut tämänkertaisen pääkirjoituksemme aiheesta lasten ja nuorten diabeteksen ehkäisy. Pohjois-Amerikan ravintokoordinaattori Anita Nucci on analysoinut TRIGR-perheiden rintaruokintatottumuksia. Professori Jorma Ilonen kertoo tutkimuksemme uudesta perinnöllistä diabetesalttiutta koskevasta lisätutkimuksesta. Tämä lisätutkimus on tarkoitus käynnistää tämän vuoden syyskuussa ja tätä varten tarvitsemme yhden ylimääräisen verinäytteen, johon toivomme että suhtaudutte myönteisesti.

Lopuksi urhea Liam-poika näyttää, miten sokerirasitusko (OGTT) tulee tehdä oikeaoppisesti.

Matti Koski
Päätoimittaja



Lasten ja nuorten diabeteksen ehkäisy: mennyttä ja tulevaisuutta

Lasten ja nuorten diabetes eli tyypin 1 diabetes on oman puolustusjärjestelmän välittämä sairaus, jossa haiman saarekkeissa sijaitsevat insuliinia tuottavat solut tuhoutuvat vähitellen, kunnes oma insuliinituotanto ei enää riitä pitämään verensokeripitoisuuksia normaalilla tasolla. Sen seurauksena lapselle tulee oireita korkeasta verensokerista eli hän alkaa juoda runsaasti, virtsamäärät nousevat ja häntä väsyttää aikaisempaa enemmän. Oireiden ilmaantumisesta edeltää vaihtelevan pituinen oireeton jakso, jona aikana insuliinia tuottavat solut vaurioituvat antamatta mitään oireita. On arvioitu, että siinä vaiheessa, kun lapselle tulee oireita, hänellä on jäljellä toimivia insuliinia tuottavia soluja noin 15-20 %. Tämä tarkoittaa sitä, että diabetekseen johtava tautiprosessi käynnistyy jo kuukausia tai vuosia ennen kuin lapselle ilmaantuu mitään oireita. Lyhin havaitsemamme esidiabeettinen vaihe kesti vain muutaman kuukauden vauvalla, jolla todettiin ensimmäisen kerran diabetekseen liittyviä autovasta-aineita 10 kuukauden iässä, ja jolle ilmaantui diabeteksen oireita 12 kuukauden iässä. Pisin seuraamamme jakso on tytöllä, jolla todettiin ensimmäiset autovasta-aineet 11 vuoden iässä ja joka sairastui diabetekseen nuorena aikuisena 32-vuotiaana. Kokemuksemme mukaan esidiabeettinen jakso kestää keskimäärin noin 3 vuotta niillä, joilla diabetes puhkeaa lapsuusiässä.

Eri ehkäisymuodot

Diabeteksen ehkäisyyn tähtäävät toimenpiteet voidaan luokitella primääri-, sekundaari- tai tertiäriehkäisyksi. Primääriehkäisy kattaa sellaiset hoitomuodot, jotka pyrkivät estämään tautiprosessin käynnistymistä lapsilla, joilla on perinnöllinen diabetesalttius. Sekundaari-ehkäisyn ryhmään kuuluvat sellaiset toimenpiteet, joiden pyrkimyksenä on estää tautiprosessin etenemistä kliiniseen diabetekseen lapsilla, joilla on jo tautiprosessin merkkejä eli diabetekseen liittyviä autovasta-aineita. Koska esidiabeettinen vaihe voi kestää useita vuosia, se antaa myös mahdollisuuden diabeteksen etenemisen pysäyttämiseen. Tertiäriehkäisyllä tarkoitetaan hoitomuotoja, joiden tavoitteena on oman insuliinierityskyvyn palauttaminen lapsella, joka on jo sairastunut kliiniseen diabetekseen.

Primääriehkäisy

On osoitettu, että tietyt enterovirukset voivat käynnistää diabetekseen johtavan tautiprosessin. Näiden havaintojen perusteella on lähdetty kehittämään enterovirusrokotetta, jolla voitaisiin estää diabetesta aiheuttavat infektiot. Jos onnistutaan estämään tautiprosessin käynnistyminen, voitaisiin ehkäistä diabeteksen kehittyminen. Rokotehanke on etenemässä DIPP-tutkimuksessa kertyneiden tietojen ja näytteiden pohjalta, mutta kestää vielä vuosia ennen kuin voimme parhaassakaan tapauksessa odottaa, että käytettävissämme on kliiniseen käyttöön soveltuva tehokas ja turvallinen rokote. Jos sellainen rokote saadaan kehitetyksi, on vielä pohdittavana, pitäisikö rokottaa kaikki pikkulapset vai vain ne lapset, joilla on perinnöllinen diabetesalttius (n. 20% syntyvistä lapsista).

Imeväisiän varhaisella ruokinnalla on vaikutusta lapsen riskiin sairastua diabetekseen. Etenkin varhainen altistus vieraille proteiineille näyttää lisäävän lapsen diabetesriskiä. Tutkimme tätä TRIGR-tutkimuksemme, jossa etsimme vastausta kysymykseen, vähentääkö riskilapsen vierottaminen pilkottuja proteiineja sisältävälle äidinmaidonkorvikkeelle diabetekseen liittyvien autovasta-aineiden kehittymistä 6 ikävuoteen mennessä ja diabetekseen sairastumista 10 ikävuoteen mennessä.

Suomessa on tehty myös toinen imeväisiän ravitsemukseen ja diabetesriskiin liittyvä esitutkimus. FinDia-tutkimuksessa on selvitetty, vähentääkö äidinmaidonkorvike, jossa ei ole lehmän insuliinia, diabetesta ennustavien autovasta-aineiden ilmaantumisesta. Tavanomaisesta äidinmaidonkorvikkeesta löytyy naudan insuliinia,

mikä eroaa rakenteellisesti jonkin verran ihmisen insuliinista. FinDia-tutkimuksen lähtökohtana on aikaisemmat havainnot, että pikkulapsilla, joilla on varhain diabetekseen liittyviä autovasta-aineita, näyttää puuttuvan normaali sietokyky naudan insuliinille. On mahdollista, että alun perin naudan insuliiniin kohdistunut immuunivaste saattaisi kääntyä näillä lapsilla jossain vaiheessa lapsen omaa insuliinia ja insuliinia tuottavia soluja vastaan. Näin ollen naudan insuliini voisi toimia diabeteksen tautiprosessia edistävänä ravintoperäisenä tekijänä samalla tavalla kuin gluteeni keliakiassa. FinDia-tutkimuksessa on kolme ryhmää: insuliinivapaa korvike-, hydrolysoitu korvike- ja tavanomainen äidinmaito korvikeryhmä. Esitutkimuksen tuloksia analysoidaan parhaillaan 4 vuoden seurannan perusteella, ja tulokset julkaistaan tämän vuoden aikana.

Amerikkalainen esitutkimus (Nutritional Intervention for the Prevention of Type 1 Diabetes, NIP) pyrkii selvittämään, voidaanko diabetekseen johtavaan tautiprosessiin vaikuttaa antamalla raskaana olevalle äidille ja syntymän jälkeen vauvalle omega-3-rasvahappoja. Tavoitteena on rauhoittaa tautiprosessiin liittyvää tulehdusta. Tutkimukseen on satunnaistettu vajaa 100 lasta, joilla on diabetesta sairastava perheenjäsen ja diabetekselle altistava HLA-perimä. Kanadalainen esitutkimus puolestaan arvioi, olisiko mielekästä järjestää laaja tutkimus D-vitamiinin mahdollisesta diabetekselta suojaavasta vaikutuksesta. Esitutkimuksessa vauvalle annetaan 2000 yksikköä D-vitamiinia päivässä, kun nykyinen suositus Suomessa on viisi kertaa matalampi eli 400 yksikköä päivässä.

Sekundaariehkäisy

Sekundaariehkäisyyn tähtäävissä tutkimuksissa on selvitetty, voidaanko diabetekseen johtavaan tautiprosessiin vaikuttaa antamalla pientä annosta insuliinia ihon alle tai suun kautta. Tulos oli negatiivinen eli näillä hoidoilla ei ollut vaikutusta prosessin etenemiseen yhtä poikkeusta lukuun ottamatta. Yksilöt, joilla oli korkea insuliiniautovasta-ainetaso ennen hoidon aloitusta, näyttivät hyötyn suun kautta annetusta insuliinista. Sen takia on aloitettu uusi laajempi tutkimus, missä selvitetään, voidaanko diabetekseen sairastumista ehkäistä antamalla päivittäin insuliinia suun kautta diabeetikon sukulaisille, joilla on korkea insuliiniautovasta-ainetaso. DIPP-tutkimuksessa autovasta-ainepositiivisia lapsia hoidettiin nenän kautta annetulla insuliinilla. Valitettavasti tällä hoidolla ei saavutettu mitään vaikutusta diabetekseen sairastumiseen - ei niilläkään, joilla oli korkeat insuliiniautovasta-ainetasot. Eurooppalaisessa ENDIT-tutkimuksessa hoidettiin diabeetikkojen autovasta-ainepositiivisia perheenjäseniä jättiannoksella B-vitamiinia eli nikotiiniamidia. Tässäkään tutkimuksessa hoidosta ei havaittu mitään tehoa 5 vuoden seurannan jälkeen.

Tähän saakka saadut sekundaariehkäisy tutkimusten kokemukset viittaavat siihen, että diabeteksen tautiprosessin pysäyttäminen on haasteellista ja saattaa edellyttää useiden vaikutusmekanismeiltaan erilaisten hoitojen yhdistämistä. Primääri- ja sekundaariehkäisy tutkimusten luotettava toteuttaminen edellyttää isoa joukkoa tutkittavia ja pitkää seuranta-aikaa. Sen vuoksi viime vuosina on panostettu tertiääriehkäisy tutkimuksiin, joiden tavoitteena on ollut oman insuliinituotannon säilyttäminen vasta sairastuneilla diabeetikoilla. Jos löydetään keinoja oman insuliinierityksen ylläpitämiseen diagnoosin jäl-

keen, voidaan seuraavaksi testata hoitokeinon vaikutusta diabeteksen tautiprosessin etenemiseen esidiabeetisessa vaiheessa.

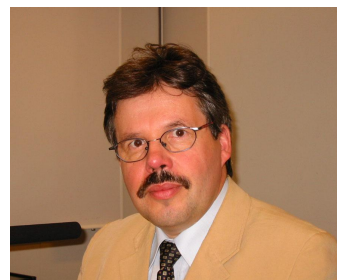
Tertiääriehkäisy

Tähän mennessä on voitu osoittaa, että oman insuliinituotannon heikkenemistä voidaan hidastaa vasta sairastuneilla diabeetikoilla useilla keinoilla, jotka muokkaavat oman puolustusjärjestelmän toimintaa. Tehokkaiden keinojen joukossa on anti-CD3 ja anti-CD20 monoklonaalisten vasta-aineiden anto sekä GAD-rokotteen käyttö vasta sairastuneilla diabeetikoilla. Kahteen ensiksi mainittuun hoitoon liittyy ilmeisiä sivuvaikutuksia, jotka estävät sokkoutettujen tutkimusten suorittamista. GAD-rokote on osoittautunut turvalliseksi hoidoksi ainakin lyhyellä tähtäimellä. Tyypillistä tutkituille hoidoille on se, että ne pystyvät hidastamaan, mutta eivät estämään kokonaan oman insuliinituotannon heikkenemistä. Lisäksi kaikki tutkimukset on tähän saakka suoritettu aikuisilla tai murrosikäisillä nuorilla, joten kokemusta pikkulasten hoidosta näillä keinoilla ei ole.

Tulevaisuuden näkymät

Tähänastiset kokemukset puhuvat sen puolesta, että meidän tulisi panostaa ensisijaisesti tehokkaan primääriehkäisyn kehittämiseen, koska tulokset viittaavat siihen, että on helpompaa estää tautiprosessin käynnistymistä kuin jo käynnistyneen prosessin etenemistä. Primääriehkäisy tutkimusten ongelmana on tarvittavien tutkimusryhmien laajuus ja tutkimuksen pitkä kesto.

Vaikka tähänastiset ehkäisy tutkimukset eivät ole tuoneet vielä kliiniseen käyttöön soveltuvaa hoitokeinoa, olen vakuuttunut siitä, että jonakin päivänä meillä on tehokkaita keinoja niin primääri-, sekundaari- kuin tertiääriehkäisyyn. Tämä edellyttää kuitenkin määrätietoista työtä tavoitteen saavuttamiseksi. Todennäköisesti tiellä on esteitä ja pettymyksiä, mutta tyypin 1 diabetes on jonakin päivänä voitettavissa oleva sairaus.



Mikael Knip
TRIGR-tutkimuksen päättökija

TRIGR-lasten rintaruokinta

Rintaruokinnalla on runsaasti edullisia vaikutuksia sekä vauvalle että äidille. Tiedetään, että rintaruokituilla lapsilla on pienempi riski sairastua hengitystieinfektioihin kuin muuta maitoa saaneilla lapsilla. On vielä epäselvää, suojaako rintaruokinta myös kroonisilta sairauksilta kuten diabetekselta, astmalta ja allergioilta. Yksinomaista imetystä suositellaan maailmanlaajuisesti lapsille puolen vuoden ikään saakka. Täysimetys on terveydellinen etu

sekä lapselle että imettävälle äidille. Lisäruokien antaminen voidaan aloittaa aikaisintaan 4 kuukauden iässä, mutta viimeistään 6 kuukauden iässä rintaruokinnan ohella. Sekä WHO että Amerikan Lastenlääkärien yhdistys (American Academy of Pediatrics) suosittelevat yksinomaista rintaruokintaa kaikille imeväisikäisille ensimmäisten kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen rintaruokintaa muiden ruokien ohella 1-2 vuoden ikään saakka ja jopa kauemminkin.



Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että diabeetikkoäidit imettävät harvemmin tai lyhyemmän aikaa kuin äidit, joilla ei ole diabetesta. Lähes 90% TRIGR-lapsista olivat rintaruokittuja heti syntymän jälkeen. Tämä saattaa johtua siitä, että TRIGR-perheet ovat tietoisia siitä, että rintaruokinta saattaa suojata diabetekseltä. Diabeetikkoäideistä puolet imetti TRIGR-lastaan puolen vuoden iässä, kun taas vastaava luku ei-diabeetikkoäideillä oli 72%. Diabetes ei ollut kuitenkaan selittävä tekijä näiden ryhmien välillä. Äidit, jotka eivät imettäneet lastaan heti synnytyksen jälkeen, synnyttivät lapsen ennenaikaisesti ja olivat nuorempia kuin ei-diabeetikkoäidit. Keisarinleikkaus on myös yhdistetty lyhyempään rintaruokintaan, näin myös TRIGR-tutkimuksessa.

Verensokerin tasapaino on tärkeää imettävillä diabeetikkoäideillä, koska korkea verensokeri saattaa vaikuttaa maidon eritystä stimuloivan prolaktiini-hormonin eritykseen. Hyvä verensokeritasapaino mahdollistaa tiheät imetykset ja rintaruokinnan aloittamisen mahdollisimman pian synnytyksen jälkeen. Rintaruokintaan tulisikin kannustaa kaikkia raskaana olevia naisia rintaruokinnan monien hyödyllisten vaikutusten vuoksi.



Anita Nucci
Apulaisprofessori
Pohjois-Amerikan ravitsemuskoordinaattori

TRIGR tutkimuksen geneettinen lisätutkimus

Tyyppin 1 diabetekseen tiedetään liittyvän vahvan perinnöllisen alttiuden. Tärkeimpien altistavien geenien on jo kauan tiedetty sijaitsevan HLA alueella 6. kromosomissa ja TRIGR- tutkimukseen osallistuvat lapset onkin seulottu tällä alueella sijaitsevien HLA-DQ -geeniallelien suhteen.

Tietämyksemme diabetekselle altistavista geeneistä on viime vuosina lisääntynyt huomattavasti. Useita uusia alttiusgeenejä, kuten insuliinia koodaava geeni (INS) ja lymfosyyttien aktivaatioon vaikuttavat IL2R-, PTPN22- ja CTLA-4 -geenit on opittu tuntemaan. Myös HLA-alueen taudille altistavia geenejä on opittu määrittämään tarkemmin. On erittäin mielenkiintoista, että tietyt geenit ja niiden yhdistelmät näyttävät myös liittyvän erilaisiin tautimekanismeihin. Tietyt geenipolymorfismit saattaisivat siten altistaa esimerkiksi virusten vaikutukselle ja toiset ravintotekijöille.

TRIGR-tutkimuksen kannalta on näin ollen tärkeää saada lisätietoja tutkimukseen osallistuvien lasten perinnöllisestä alttiudesta. Selvitämme tutkimuksessa yhden nimenomaisen ympäristötekijän, lehmänmaidon pohjaisten vastikkeiden sisältämien maitoproteiinien, mahdollista myötävaikutusta diabeteksen puhkeamiseen. Tähän maitoproteiinien vaikutukseen altistavat todennäköisesti vain tietyt geenit, jotka puolestaan eivät altista muiden ympäristötekijöiden vaikutuksille. Mahdollisimman laaja alttiusgeenien määrittäminen auttaa siten tutkimuksen tulosten analyysissä ja ymmärtämisessä. Tämän vuoksi olemme käynnistäneet geneettisen lisätutkimuksen ja pyydämme osallistuvia perheitä suhtautumaan myönteisesti yhden ylimääräisen verinäytteen oton TRIGR-lapsista tätä tutkimusta varten samalla kun otetaan käynnille kuuluvat muut näytteet.



Jorma Ilonen
Professori

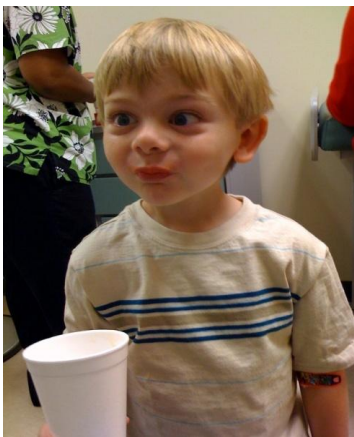
LIAM sokerirasituskokeessa



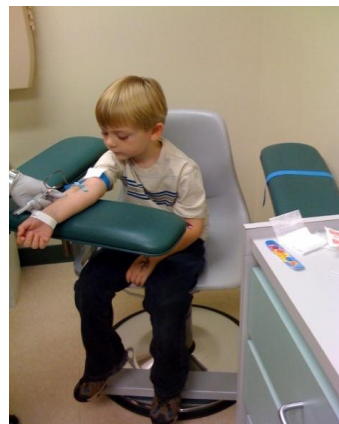
Minua vielä vähän väsyttää.



Eihän tämä glukoosijuoma niin pahaa ole!



Olipa melkoinen energiapommi!



Nyt tarkkana.

TEHTY!

