

# **Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen liittyvät tekijät**

Lääketieteen koulutusohjelma  
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
LK Roosa Häkkinen

Ohjaajat:  
Dosentti Jukka Kero  
LT Jaakko Koskenniemi

8.1.2023  
Turku

Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Lastentautioppi

**Tekijä:** Roosa Häkkinen

**Otsikko:** Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen liittyvät tekijät

**Ohjaajat:** Dosentti Jukka Kero, LT Jaakko Koskenniemi

**Sivumäärä:** 29 sivua

**Päivämäärä:** 8.1.2023

Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään tyypin 1 diabeteksen etiologiaan sekä sairauden puhkeamisnopeuteen vaikuttaviin tekijöihin. Tyypin 1 diabetes eli insuliininpuutosdiabetes on monitekijäinen sairaus, jonka puhkeamiseen vaikuttavat sekä perimä että ympäristötekijät. Näiden tekijöiden tarkempi ymmärrys mahdollistaisi tyypin 1 diabeteksen ehkäisyn henkilöillä, jotka ovat perimältään alttiita sairaudelle.

Sairaus johtuu haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta, mitä pidetään autoimmunireaktion seurauksena. Geneettistä alttiutta autoimmunireaktion kehittymiselle määrittää pääasiassa yksilön perimän HLA-II (human leukocyte antigen) -genotyyppi. HLA-II -riskigenotyyppi lisää riskiä autoimmunireaktion käynnistymiselle, jota puolestaan kuvaavat verestä todennettavissa olevat saarekesoluvasta-aineet. Näiden vasta-aineiden ajatellaan johtavan autoreaktiivisten T-solujen hyökkäykseen haiman beetasoluja vastaan.

Useissa tutkimuksissa multipositiivisuus vasta-aineiden suhteen sekä korkeat vasta-ainepitoisuudet ovat yhdistettävissä nopeampaan taudinkulkuun. Multipositiivisuudella tarkoitetaan sitä, että tutkittavalta on toistetusti todettavissa verenkierrostaan samanaikaisesti vähintään kahta erilaista vasta-ainetta. Multipositiivisilla lapsilla on todettu olevan 69.7 %:n riski kehittää tyypin 1 diabetes kymmenen vuoden aikana vasta-aineiden ilmestymisestä. Lisäksi vasta-aineiden esiintyminen nuorella iällä ennustaa nopeampaa etenemistä oireiseen tyypin 1 diabetekseen. Näiden tekijöiden perusteella on mahdollista tunnistaa nopean etenemisen riskissä olevat lapset ja tehostaa heidän seurantaansa.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu immuunijärjestelmää muokkaavien lääkeaineiden, kuten teplitsumabin ja anti-IL-21-vasta-aineen sekä liraglutidin kombinaation, hidastavan sairauden etenemistä. Edellä mainittujen hoitojen aloitus nopean etenemisen riskissä oleville lapsille mahdollistaisi sairauden puhkeamisen hidastamisen.

Tyypin 1 diabetes on heterogeeninen sairaus, minkä vuoksi sairauden puhkeamisen ennustaminen on vaikeaa. Multipositiivisillakin lapsilla tyypin 1 diabeteksen kehittymisen tahti on yksilöllinen ja vaihtelu kehittymistahdissa on suurta. Ymmärrys sairauden syntyyn vaikuttavista ympäristötekijöistä on vielä vähäistä, mutta immuunijärjestelmän rooli sairauden etenemisessä on kuitenkin merkittävä. Ympäristötekijät, kuten infektiot ja suoliflooraan vaikuttavat ravitsemukselliset tekijät, muokkaavat immuunijärjestelmäämme ja voivat täten vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen.

Ymmärrys tyypin 1 diabeteksen geneettisistä ja immunologisista tekijöistä on lisääntynyt, mutta edelleen sen puhkeamisen tarkka ennustaminen on haasteellista. Uudet lupaavat tutkimustulokset liittyen tyypin 1 diabeteksen puhkeamisen viivästyttämiseen voivat olla askel kohti väestön laajamittaisempaa seurantaa sekä sairauden ehkäisyä.

**Avainsanat:** tyypin 1 diabetes, saarekesoluvasta-aineet, autoimmuunitaudit

# Sisällysluettelo

<b>Sisällysluettelo</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Johdanto</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Sokeriaineenvaihdunta</b> .....	<b>6</b>
2.1 Insuliinin vaikutukset elimistössä .....	6
2.2 Ketoasidoosi .....	6
2.3 Sokeriaineenvaihdunnan muutokset tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä .....	7
<b>3 Tyypin 1 diabetes</b> .....	<b>10</b>
3.1 Vasta-aineet .....	10
3.2 Diagnoosi .....	11
3.3 Ilmaantuvuus .....	11
3.4 Etiologia .....	12
3.4.1 Genetiikka .....	12
3.4.2 Ravintotekijät .....	12
3.4.3 Virusinfektiot .....	14
3.4.4 Muut tekijät .....	15
3.5 Liitännäissairaudet ja komplikaatiot .....	15
3.6 Hoito .....	16
<b>4 Tyypin 1 diabeteksen ennustaminen ja ehkäisy</b> .....	<b>18</b>
4.1 Heterogeenisyys tyypin 1 diabeteksessa .....	18
4.2 Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen ja etenemiseen vaikuttavat tekijät .....	19
4.2.1 Etenemisnopeuteen yhdistettävissä olevat tekijät .....	19
4.2.2 Etenemisnopeuteen vaikuttavat interventiot .....	20
4.3 Tyypin 1 diabeteksen seulonta .....	22
<b>5 Pohdinta</b> .....	<b>23</b>
<b>Lähteet</b> .....	<b>26</b>

# 1 Johdanto

Insuliinipuutosdiabetes eli tyypin 1 diabetes on elinikäistä hoitoa vaativa krooninen sairaus, joka puhkeaa tyypillisesti lapsuus- ja nuoruusiässä. Sen ilmaantuvuus Suomessa on maailmanlaajuisesti suurin ja on ollut pitkään nousujohteinen<sup>1</sup>. Viimeaikaisissa tutkimuksissa se näyttäisi kuitenkin kääntyneen laskuun.<sup>2</sup>

Tyypin 1 diabeteksen on todettu lyhentävän elinikää, alentavan toimintakykyä ja aiheuttavan inhimillistä kärsimystä. Pitkään jatkunut hyperglykemia sekä toistuvat hypoglykemiat rasittavat elimistöä ja aiheuttavat komplikaatioita ja liitännäissairauksia. Kymmenen vuoden seurannan aikana noin 18 % aikuisista, joilla oli diagnosoitu lapsuudessa tyypin 1 diabetes, sairastui kardiovaskulaarisairauteen<sup>3</sup>. Yksilöä itseään koskettavien haittojen lisäksi tyypin 1 diabeteksen sekä sen komplikaatioiden hoidon kustannukset yhteiskunnalle ovat myös merkittävät. Suomessa vuosittaiset tyypin 1 diabeteksen aiheuttamat sairaanhoidon kustannukset yhteiskunnalle ovat satoja miljoonia euroja.<sup>4</sup>

Tyypin 1 diabeteksen ajatellaan johtuvan autoimmunireaktiosta, joka tuhoaa haiman insuliinia tuottavia  $\beta$ -soluja ja johtaa insuliinin tuotannon hiipumiseen sekä sokeriaineenvaihdunnan häiriöön. Syytä autoimmunireaktion käynnistymiselle ei kuitenkaan vielä tiedetä.<sup>5</sup>

Sairaudelle altistavat geneettiset tekijät, joista tunnetuin on HLA II -luokan genotyyppi. HLA II -luokan geenien koodaamat molekyylit esittelevät solunulkoisia antigeenejä auttaja-T-soluille, jotka puolestaan stimuloivat B-solujen vasta-aineiden tuotantoa. Tiedetyt HLA II -luokan alleelien yhdistelmät lisäävät riskiä saarekesoluvasta-aineiden ilmenemiselle ja autoimmunireaktion käynnistymiselle. Vasta-aineiden ajatellaan johtavan autoreaktiivisten T-solujen hyökkäykseen haiman insuliinia tuottavia beetasoluja vastaan, mikä johtaa beetasolujen tuhoon ja insuliinin tuotannon heikentymiseen. Merkittävimmän HLA II -riskigeenien kombinaation omaavilla on noin 10 % lisääntynyt riski sairastua diabetekseen. Kuitenkaan kaikille riskigenotyypin omaaville tai vasta-ainepositiivisille ei puhkea tyypin 1 diabetesta ja toisaalta näiden riskigeenien puuttuminen ei estä diabetekseen sairastumista.

Perimä ei siis yksin selitä sairastumista tyypin 1 diabeteksen, minkä vuoksi sairauden ajatellaan olevan seurausta tiettyjen geenien ja ympäristötekijöiden yhdistelmästä.

Tutkimustietoa merkittävistä tyypin 1 diabeteksen riskiin vaikuttavista ympäristötekijäistä on

kuitenkin vähän. Keskeisimpiä tutkimuksen kohteena olleita ympäristötekijöitä ovat ravitsemukselliset tekijät ja varhaislapsuuden virusinfektiot.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on onnistuttu hidastamaan tyypin 1 diabeteksen etenemistä erilaisten lääkeinterventioiden avulla. Teplitsumabilla on saatu viivästettyä prediabeettisesta vaiheesta etenemisen aikaa diagnoosiin 24.2 kuukaudella ja liraglutidin sekä anti-interleukiini-21-vasta-aineen yhdistelmällä on saatu ylläpidettyä C-peptiditasoja jo diabetekseen sairastuneilla <sup>6,7</sup>.

Tutkimalla tyypin 1 diabeteksen etenemiseen vaikuttavia tekijöitä voidaan oppia hidastamaan sen etenemistä tai jopa estämään sen puhkeaminen kokonaan. Erityisesti taudin etiologiaan vaikuttavien ympäristötekijöiden ymmärtäminen on olennaista diabeteksen ennustamisen ja ehkäisyn kannalta. Hidastamalla ja estämällä tyypin 1 diabeteksen puhkeamista voisimme merkittävästi vähentää sekä yhteiskunnallisia kuluja että yksilön kokemaa kärsimystä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitetään nykyistä tietämystä tyypin 1 diabeteksen kehittymisestä ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Tarkoituksena on löytää mahdollisia lisätutkimuksen kohteita, joiden kautta voisimme saada laajempaa ymmärrystä tyypin 1 diabeteksen kehityksestä, ja mahdollisia intervention kohteita ehkäistäksemme tyypin 1 diabeteksen puhkeamista ja etenemistä.

## 2 Sokeriaineenvaihdunta

### 2.1 Insuliinin vaikutukset elimistössä

Insuliinin tehtävänä on säädellä elimistön energia-aineenvaihduntaa ja erityisesti glukoosiaineenvaihduntaa. Haiman beetasolut erittävät insuliinia verenkiertoon verensokerin noustessa. Maksassa glukoosi varastoituu insuliinin vaikutuksesta glykokeeniksi ja toisaalta insuliini estää glykokeenin hajottamista sekä glukoosin uudismuodostusta. Lihas- ja rasvasolut tarvitsevat insuliinia siirtääkseen glukoosia solun sisälle energian tuotantoa varten. Yhdessä nämä insuliinin vaikutukset ylläpitävät tasaista verensokeria ja estävät verensokerin merkittävän aterianjälkeisen nousun. Lisäksi insuliinia tarvitaan proteiinien aineenvaihdunnassa.<sup>8</sup>

Insuliinin puutos maksassa saa aikaan sokerivarastojen eli glykokeenin hajottamisen ja glukoosin uudismuodostuksen, mikä johtaa verensokeritason nousuun. Insuliinipuutostilassa glukoosin pääsy verestä solujen energianlähteeksi estyy, mikä ylläpitää korkeaa verensokeritasoa.<sup>8</sup> Insuliinin puutos saa aikaan lisääntyneen kasvuhormonin erityksen aivolisäkkeestä, mikä lisää rasvakudoksen hajotusta eli lipolyysiä ja rasvahappojen vapautumista verenkiertoon<sup>9</sup>. Lihakset kykenevät käyttämään rasvahappoja energianlähteenään, mutta niiden tehokas hyödyntäminen vaatii insuliinia. Huomattava osa vereen vapautuneista rasvahapoista kulkeutuu maksaan, joka ei kykene polttamaan niitä täydellisesti. Epätäydellisessä palamisessa syntyy verenkiertoon vapautuvia happamia ketoaineita, jotka laskevat veren pH-arvoa.<sup>8</sup>

### 2.2 Ketoasidoosi

Ketoasidoosi on akuutti hätätilanne, joka hoitamattomana johtaa kuolemaan. Nimensä mukaisesti ketoasidoosissa elimistöön kertyy happamia ketoaineita, mikä saa aikaan elimistön pH-arvon laskun ja asidoosin.<sup>8,10</sup>

Insuliinipuute ja lisääntynyt kasvuhormonin erityys aiheuttavat elimistössä katabolisen tilan, jossa maksa tuottaa glukoosia verenkiertoon vapautuneista rasvahapoista. Seurauksena on verensokerin, plasman osmolaalisuuden ja ketoaineiden tuoton lisääntyminen. Suurentunut verensokeri- ja ketoainepitoisuus johtaa osmoottiseen diureesiin, mikä aiheuttaa kuivumisen ja elektrolyyttien menetyksen. Ketoaineiden kertyminen elimistöön aiheuttaa pahoinvointia sekä oksentelua, joka pahentaa syntynyttä kuivumaa ja elektrolyyttien menetystä.<sup>8,10</sup>

Tyypillisimmin diabeettisen ketoasidoosin taustalla on tyypin 1 diabeteksen diagnoosin viivästyminen, huono hoitotasapaino ja hoitoon sitoutuminen sekä infektiot.<sup>10</sup>

### **2.3 Sokeriaineenvaihdunnan muutokset tyypin 1 diabeteksen kehittymisessä**

Kliiniseen diabetekseen eteneminen on jatkumo, joka voidaan jakaa kolmeen eri vaiheeseen autoimmunireaktiota kuvaavien saarekesoluvasta-aineiden sekä dysglysemian eli poikkeavan verensokeriaineenvaihdunnan perusteella. Ensimmäisessä vaiheessa käynnistyy autoimmunireaktio haiman beetasoluja vastaan. Tällöin verestä on löydettävissä vähintään kahta saarekesoluvasta-ainetta, mutta insuliinin tuotannossa tai glukoosiaineenvaihdunnassa ei vielä ole todettavissa muutoksia. Toisessa vaiheessa saarekesoluvasta-aineiden lisäksi voidaan jo todeta dysglysemiaa, joka on seurausta insuliinituotannon häiriintymisestä. Dysglysemia ei kuitenkaan vielä täytä diabeteksen diagnostisia rajoja eikä diabeteksen oireita ole havaittavissa. Kolmas vaihe on kliininen diabetes, jolloin insuliinin tuotannon hiipuminen on johtanut diabeteksen kriteerin täyttävään veren glukoositason nousuun sekä mahdollisiin kliinisiin diabeteksen oireisiin.<sup>11</sup>

Sokeriaineenvaihdunnan ja insuliininerityksen muutokset ovat siis huomattavissa jo ennen kliinisen diabeteksen puhkeamista. Havaittuja muutoksia voidaan käyttää hyödyksi diabeteksen puhkeamisajankohdan ennustamisessa ja sairastumisriskin arvioinnissa.

Beetasolujen insuliininerityskapasiteettia voidaan arvioida tekemällä suonensisäinen sokerirasituskoel (IVGTT, intravenous glucose tolerance test). Siinä laskimoon annettavan nopean glukoosi-infuusion jälkeen mitataan seerumin insuliinipitoisuus yhden ja kolmen minuutin kohdalla. Laskemalla näiden summa saadaan ensivaiheen insuliinivaste (FPIR, first phase insulin response).<sup>12</sup> Tutkimuksissa on osoitettu, että FPIR laskee keskimäärin 4–6 vuotta ennen diagnoosia, mutta arvons lasku kiihtyy huomattavasti diagnoosia edeltävänä kahtena vuotena<sup>13</sup>. Suomalaisen DIPP-tutkimuksen (Diabetes Prediction and Prevention) mukaan vähentynyt ensivaiheen insuliinivaste ennustaa tyypin I diabeteksen kehittymistä saarekesoluvasta-aineiden suhteen multipositiivisilla lapsilla eli lapsilla, joilla on vähintään kahta tai useampaa eri vasta-ainetyyppiä veressään<sup>14</sup>.

Dysglysemian kehitystä voidaan arvioida tekemällä suun kautta tehtävä sokerirasituskoel, OGTT (oral glucose tolerance test). Siinä seerumin glukoosista määritetään paastoarvo ja glukoosiliuoksen nielemisen jälkeen tutkimuskäytössä määritetään seerumin glukoosi 30, 60,

90 ja 120 minuutin kohdalla. Kliinisessä työssä mitataan paastoarvon lisäksi ainoastaan diagnooseihin vaadittavat 60 minuutin ja 120 minuutin glukoosiarvot.<sup>12</sup>

Suun kautta tehtävässä sokerirasituksessa voidaan lisäksi määrittää C-peptidivaste<sup>12</sup>. Insuliinin synteesissä haimasoluissa tuotetaan insuliinin esiasetetta eli proinsuliinia, joka muodostuu C-peptidistä, insuliinimolekyulistä sekä muutamasta ylimääräisestä aminohappoparista. Synteesin lopuksi C-peptidi ja ylimääräiset aminohappoparit irtoavat insuliinimolekyulistä vapautuen verenkiertoon. C-peptidiä käytetään hyödyksi insuliininerityskapasiteetin määrittämisessä, sillä se on insuliinimolekyyliä pitkäikäisempi eikä se poistu verenkierrosta kudoksiin insuliinin tavoin.<sup>8</sup> C-peptidivasteella tarkoitetaan aterian yhteydessä lisääntyneen insuliininerityksen vuoksi lisääntynyttä C-peptidin määrää verenkierrossa. Yhdysvaltalaisessa DPT-1-tutkimuksessa (The Diabetes Prevention Trial) sekä kansainvälisessä TNNHS-tutkimuksessa (The TrialNet Natural History Study) on huomattu C-peptidiarvojen muutos tutkimushenkilöillä vähintään kaksi vuotta ennen diabetesdiagnoosia. Aikainen (0–30 min) C-peptidivaste laski, kun taas myöhäinen vaste nousi, mitä lähempänä diagnosoitietkeä oltiin, eli insuliininerityksen kyky reagoida verensokerin nopeisiin muutoksiin heikentyi.<sup>15,16</sup>

Hemoglobiini A1c:tä (HbA1c) käytetään pidempiaikaisen verensokeritasapainon muutosten seurantaan. HbA1c-arvojen nousua nähdään tyypillisesti diagnoosia edeltävänä kahtena vuotena.<sup>12</sup> DIPP-tutkimuksen mukaan jo 10 % nousu HbA1c-arvossa ennusti tyypin I diabeteksen kehittymistä multipositiivisilla lapsilla<sup>17</sup>. Yhdysvaltalaisessa DAISY-tutkimuksessa vasta-ainepositiivisilla lapsilla on puolestaan todettu verrokkeja korkeampia HbA1c-arvoja viiterajojen sisällä<sup>18</sup>.

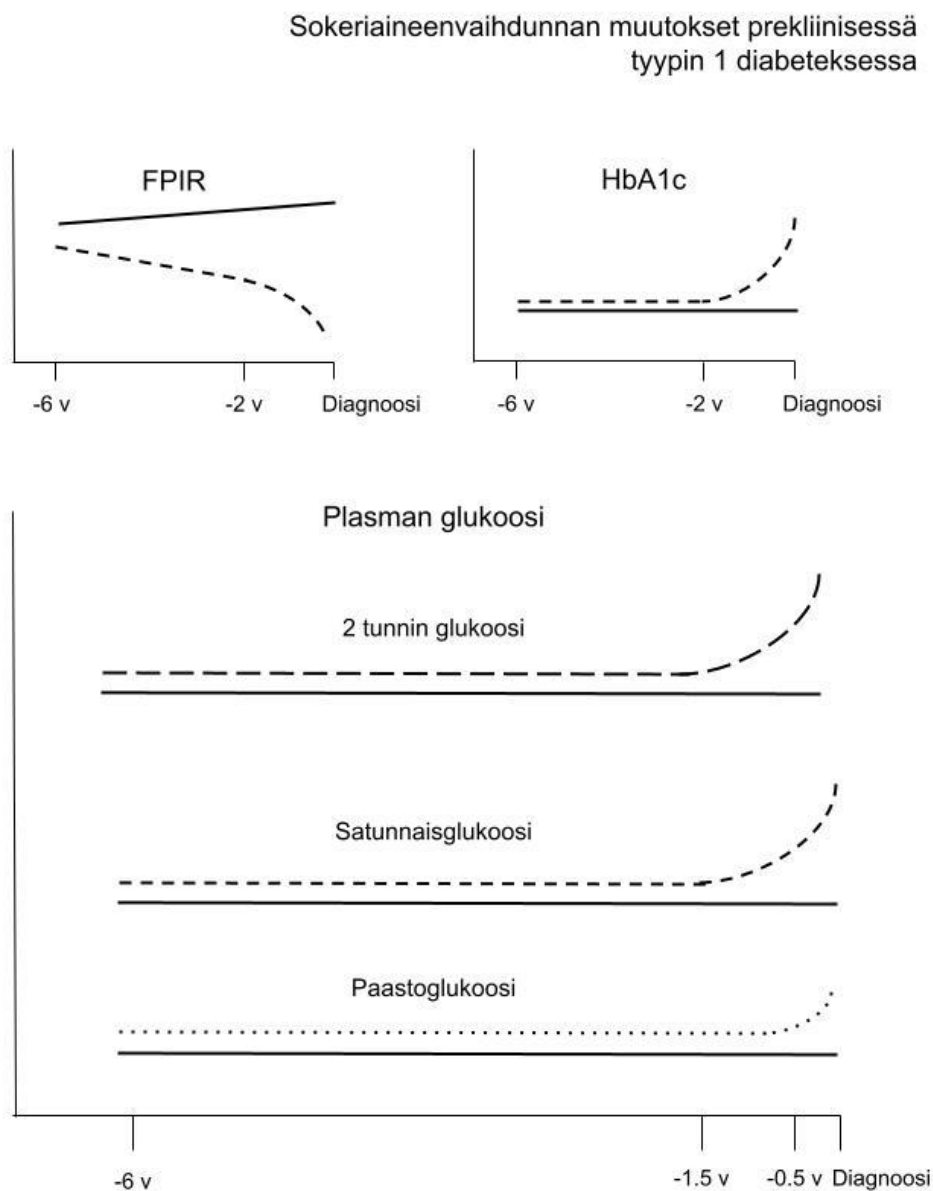
Satunnaista paastoglukoosin mittausta kertoo puolestaan suoraan senhetkisestä dysglysemiasta ja sitä voidaan käyttää ennustamaan diabetekseen sairastumisriskiä vasta-ainepositiivisilla lapsilla<sup>12</sup>. Tutkittavilla, joiden paastoglukoosi oli satunnaismittauksessa yli 7.8 mmol/l, oli kuusinkertainen riski edetä kliiniseen diabetekseen.<sup>19</sup>

Jatkuvaa sokeritasapainon seuranta voidaan tehdä kudossokerin sensoroinnilla. Kudossensori eli ihon alle asetettava anturi mittaa jatkuvasti perifeerisen kudoksen glukoosiarvoja, jotka ihon pinnalla oleva lähetin lähettää langattomasti erilliseen lukulaitteeseen. Jatkuvassa sokeritasapainon seurannassa multipositiivisilla lapsilla glukoositasojen vaihtelevuus on kohonnut ja sokeritasot ovat useammin yli 7.8 mmol/l, kuin vasta-ainenegatiivisilla lapsilla<sup>20</sup>. ASK-tutkimuksessa todettiin vasta-ainepositiivisista lapsista 80 %:n sairastuneen seuraavan vuoden



aikana tyypin 1 diabetekseen, mikäli heidän sokeritasonsa oli yli 10 % ajasta  $>7.8$  mmol/l jatkuvassa sokeritason seurannassa <sup>21</sup>.

Yhteenveto sokeriaineenvaihdunnan muutoksista diagnoosia edeltävässä vaiheessa lapsilla on kuvattu kuvassa 1.



Kuva 1. Sokeriaineenvaihdunnan muutokset prekliinisessä tyypin 1 diabeteksessä. Modifioitu yhteenveto suonensisäisessä sokerirasitustestissä (IVGTT) mitatun ensivaiheen insuliinivasteen (FPIR), hemoglobiini A1c -arvon (HbA1c), suun kautta tehtävässä sokerirasituksessa (OGTT) mitatun 120 minuutin arvon, satunnaisglukoosin ja paastoglukoosin ajallisista muutoksista prekliinisessä tyypin 1 diabeteksessä. Katkoviivat kuvaavat tyypin 1 diabetekseen edenneitä lapsia. Musta viiva kuvaa verrokkiryhmää. Satunnaisglukoosi ja 2 tunnin glukoosi piirretty erilleen toisistaan kuvaajan selkeyttämiseksi. Laadittu käyttäen Veijola ym. <sup>12</sup>, Koskinen ym. <sup>13</sup>, Helminen ym. <sup>17,19</sup> ja Sosenko ym. <sup>22</sup> artikkeleja. Kuva Roosa Häkkinen.

## 3 Tyypin 1 diabetes

### 3.1 Vasta-aineet

Tyypin 1 diabetekseen yhdistettyä autoimmunireaktiota elimistössä kuvaavat verestä todennettavissa olevat saarekesoluvasta-aineet. Näitä vasta-aineita syntyy saarekesoluproteiineja GAD (glutamic acid decarboxylase), IA2 (insulinoma-associated 2) ja ZnT8 (zinc transporter 8) sekä insuliinia (IAA eli insulin autoantibody) vastaan. Ensimmäisten saarekesoluvasta-aineiden ilmaantumista kutsutaan serokonversioksi.

Ajatellaan, että vasta-aineiden ilmestyminen kuvaa käynnissä olevaa tautiprosessia, joka johtaa autoreaktiivisten T-solujen hyökkäykseen omia haiman beetasoluja vastaan. On kuitenkin esitetty, että haiman beetasoluilla olisi oma roolinsa autoimmunitietin kehittymisessä ja insuliinin tuotannon heikkenemisessä <sup>5</sup>.

Tutkimusten mukaan autoreaktiivisten T-solujen määrä perifeerisissä verinäytteissä ei juuri eroa terveiden yksilöiden ja tyypin I diabetesta sairastavien välillä <sup>23</sup>. Autoreaktiiviset T-solut ovat siis todennäköisesti osa normaalia puolustusjärjestelmää, mikä viittaa siihen, että beetasolutuhon taustalla on muitakin tekijöitä. On epäilty, että beetasolujen keinot aineenvaihdunnan kuormituksen sietämiseen ovat vähäiset, mikä altistaa solujen toimintahäiriöille. Kokeellisten tutkimusten mukaan vahingoittuneet beetasolut käynnistävät itseään tuhoavan immuunipuolustuksen samankaltaisin mekanismein kuin infektoituneet kudokset tai kasvaimet. Onkin esitetty, että T-solujen hyökkäys beetasoluja vastaan ei johdukaan yliaktiivisesta immuunipuolustuksesta, vaan se voi olla luonnollinen reaktio haiman beetasolujen kohtaamaan kuormitukseen ja sen vaikutuksiin. <sup>5</sup>

Ziegler ym. seurasivat geneettisessä riskissä olevia lapsia, joiden verestä oli todettavissa vasta-aineita. Kymmenen vuoden seurannan aikana 69.7 %:lle multipositiivisista lapsista kehittyi tyypin 1 diabetes, kun taas yhden vasta-aineen suhteen positiivisista lapsista 14.5 %:lle kehittyi diabetes. Riski edetä tyypin 1 diabetekseen 15. ikävuoteen mennessä vasta-ainenegatiivisilla lapsilla oli 0.4 %. Seuranta-ajan pidentyessä riski edetä tyypin 1 diabetekseen näytti lisäksi kasvavan multipositiivisilla lapsilla, sillä 15 vuoden seuranta-ajan jälkeen 84.2 %:lle seuratuista oli kehittynyt tyypin 1 diabetes. <sup>24</sup>

Tyypin 1 diabeteksen kehittymisen nopeus on kuitenkin hyvin yksilöllistä myös vasta-ainepositiivisilla. Sairaus voi puhjeta nopeasti, kuten muutamissa viikoissa vasta-aineiden

ilmaantumisen jälkeen, ja toisaalta vasta-aineet voivat ilmaantua jopa kymmeniä vuosia ennen oireiden alkua ja taudin puhkeamista.<sup>24,25</sup>

### 3.2 Diagnoosi

Tyypin 1 diabeteksen diagnoosi tehdään oirekuvan ja satunnaisen plasman glukoosipitoisuuden perusteella, kun arvo on yli 11.1 mmol/l<sup>26,27</sup>. Klassisia diabetekseen liittyviä oireita ovat jano, suuret virtsamäärät ja selittämätön laihtuminen.<sup>28</sup>

Tyypilliset oireet kehittyvät korkean verensokeritason sekä insuliininpuutostilan seurauksena. Glukoosia alkaa erittymään munuaisista virtsaan verensokeritason noustessa huomattavasti yli normaalin vaihtelualueensa. Virtsaan erittyvä glukoosi lisää munuaisissa nesteen eritystä osmoottisen vaikutuksen seurauksena, mikä johtaa suuriin virtsamääriin. Lisääntynyt nesteen menetys aiheuttaa elimistön kuivumisen ja sen seurauksena janon tunteen. Laihtuminen on seurausta insuliininpuutoksen aiheuttamasta katabolisesta tilasta sekä elimistön heikentyneestä glukoosin hyödyntämisestä.<sup>28</sup>

Mikäli diagnoosi viivästyy tai potilas ei hakeudu ajoissa hoitoon, insuliininpuutostilanne voi johtaa ketoasidoosiin. Tällöin tyypin 1 diabeteksen diagnoosi voidaan asettaa ketoasidoosin yhteydessä todettavan korkean ketoaine- ja verensokeripitoisuuden perusteella.<sup>28,29</sup>

Lisäksi diagnoosi voidaan tehdä kohonneen HbA<sub>1c</sub>-arvon (vähintään 48 mmol/mol), toistuvasti kohonneen plasman glukoosin paastoarvon (vähintään 7 mmol/l) tai toistetusti poikkeavan glukoosirasituskokeen perusteella (kahden tunnin arvo yli 11.1 mmol/l)<sup>26,27</sup>.

Tavallisesti tyypin 1 diabetes voidaan erottaa muista diabetestyypeistä potilaan iän, painon, sukuhistorian, oirekuvan ja laboratoriotutkimustulosten perusteella. Laboratoriotutkimuksissa voidaan hyödyntää C-peptidiarvon, ketoaineiden sekä vasta-aineiden määrittystä. Tyypin 1 diabetekseen viittaavat kohonneet ketoaineet ja vasta-ainepitoisuudet sekä matala C-peptidiarvo.<sup>30</sup> Tarvittaessa voidaan tehdä tarkempia geneettisiä tutkimuksia, mikäli epäillään harvinaisia geneettisiä diabetesmuotoja<sup>28</sup>.

### 3.3 Ilmaantuvuus

Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus Suomessa on maailmanlaajuisesti suurin. Taudin ilmaantuvuus alle 15-vuotiaiden keskuudessa Suomessa oli pitkään nousujohteinen, mutta on sittemmin pysähtynyt vuosiksi 2006–2011 ja kääntynyt laskuun.<sup>1,2</sup>

FPDR:n (Finnish Pediatric Diabetes Register) mukaan ilmaantuvuus oli 57.9/100 000 henkilövuotta kohden vuosina 2003–2006, kun taas vuosina 2015–2018 ilmaantuvuus oli ainoastaan 52.2/100 000 henkilövuotta kohden. Lasku johtui pääasiassa ilmaantuvuuden laskusta alle 5-vuotiaiden keskuudessa. Ilmaantuvuudessa alle 10-vuotiaiden tyttöjen keskuudessa oli lisäksi merkittävää laskua. Laskun ajatellaan olevan seurausta vähentyneestä altistumisesta tyypin 1 diabeteksen riskiä lisääville ympäristötekijöille. Nämä ympäristötekijät ovat kuitenkin toistaiseksi tuntemattomia.<sup>2</sup>

### 3.4 Etiologia

#### 3.4.1 Genetiikka

Tyypin 1 diabeteksen geneettiseen riskiin vaikuttaa eniten HLA-genotyyppi, erityisesti luokan II genotyyppi, jonka ajatellaan selittävän lähes puolet perinnöllisestä diabetesalttiudesta. HLA II -luokan geenien koodaamat molekyylit esittelevät solunulkoisia antigeenejä CD4+-auttaja-T-soluille, jotka stimuloivat B-solujen vasta-aineiden tuotantoa. Näistä tietyt HLA-DRB1-, HLA-DQA1- ja HLA-DQB1-alleelien yhdistelmät lisäävät tai vähentävät tyypin 1 diabetekseen sairastumisen riskiä. Tärkeimmät tyypin 1 diabetekselle altistavat HLA II -alleelit ovat DQ8 ja DQ2.<sup>25</sup>

Luokan I HLA-genotyyppi on yhdistetty saarekesoluvasta-aineiden ilmenemisen jälkeiseen taudin etenemiseen. HLA I -luokan molekyylit esittelevät solun sisäisiä antigeenejä CD8+-tappaja-T-soluille, jotka tuhoavat infektoituneita tai viallisia soluja. HLA-genotyyppien lisäksi on löydetty myös monia muita genejä, jotka voivat näiden alleelien rinnalla vaikuttaa riskiin sairastua diabetekseen.<sup>25,31</sup>

#### 3.4.2 Ravintotekijät

On esitetty, että varhainen ravitseminen saattaa vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen vaikuttamalla suoliston mikrobiston ja immuunivasteiden välisen vuorovaikutuksen kehittymiseen. Yksipuolisemman mikrobiston on ajateltu olevan yhteydessä immuunijärjestelmän puutteelliseen kehitykseen ja lisääntyneeseen suoliston läpäisevyyteen, mikä voisi johtaa tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen.<sup>32</sup> Taustalla on kenties ajatus siitä, että puutteellisesti kehittynyt immuunijärjestelmä olisi alttiimpi autoimmunitetille, jolla ajatellaan olevan merkittävä rooli tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella ei kuitenkaan ole mielekäästä luoda tyypin 1 diabeteksen ehkäisyyn tarkoitettuja ravitsemussuosituksia.

Runsas lehmänmaidon kulutus imeväisiässä ja lapsuudessa vaikuttaisi lisäävän riskiä tyypin 1 diabeteksen kehittymiselle. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, mitkä tekijät lehmänmaidossa mahdollisesti lisäävät riskiä.<sup>33</sup> Eräässä kokeellisessa esitutkimuksessa tavallista äidinmaidonkorviketta verrattiin korvikkeeseen, josta lehmän tuottama insuliini oli poistettu. Tätä muokattua korviketta saaneilla vauvoilla oli pienempi riski saada tyypin 1 diabeteksen esiaste.<sup>34</sup> Lehmänmaidon insuliini ja ihmisen insuliini ovat rakenteeltaan samankaltaisia, mikä voi laukaista immuunijärjestelmän virheellisen reagoinnin ja mahdollisesti vaikuttaa tätä kautta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen.<sup>32</sup> Kuitenkaan TRIGR-tutkimuksessa (Trial to Reduce Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk) ei todettu merkittävää eroa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuudessa perimältään alttiilla lapsilla, jotka saivat hydrolysoitua äidinmaidonkorviketta suhteessa tavallista äidinmaidonkorviketta saaneisiin. Hydrolysoidussa äidinmaidonkorvikkeessa olevien mahdollisesti tyypin 1 diabetekselle altistavien proteiinien rakenne on rikottu.<sup>35</sup>

Varhainen kalasta saatujen omega-3-rasvahappojen (EPA, DPA ja DHA) saanti voi pienentää riskiä sairastua tyypin 1 diabetekseen. Imeväisiässä äidinmaidosta saadut rasvahapot pienentivät sairastumisriskiä<sup>36</sup>. Äidinmaidon koostumukseen ja rasvan laatuun vaikuttaa äidin ruokavalio. Myös imeväisiän jälkeen saadut omega-3-rasvahapot saattavat suojata tyypin 1 diabetekselta. Rasvahapot vaikuttavat immuunijärjestelmän solujen kypsymiseen, erilaistumiseen, reagointikykyyn ja tulehdustaipumuksen muodostumiseen sekä geenien ilmentymiseen ja toimintaan.<sup>32</sup>

Kiinteiden ruokien aloitusikä saattaa vaikuttaa vasta-aineiden ilmaantumiseen ja tyypin 1 diabeteksen riskiin. Liian aikaisen altistumisen ravinnon tekijöille epäillään aiheuttavan vauvan kypsymättömässä suolistossa haitallisia immuunireaktioita. Tutkimustieto aiheesta on toistaiseksi puutteellista ja osittain ristiriitaista.<sup>32</sup>

D-vitamiinilla on pystytty estämään diabeteksen puhkeaminen koe-eläimillä, mutta ihmisillä tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Osassa tutkimuksista imeväisiässä annettu D-vitamiinilisä vähensi sairastumisriskiä ja toisissa yhteyttä tekijöiden välillä ei havaittu. Lisäksi raskauden aikaisten D-vitamiinipitoisuuksien yhteys lapsen sairastumisriskiin on toistaiseksi epäselvä.<sup>32</sup> Erään uuden löydöksen mukaan D-vitamiinin puutos voisi olla yhteydessä lisääntyneeseen vasta-aineiden ilmaantumiserisktiin. Tekijöiden yhteyden voimakkuuteen uskotaan vaikuttavan D-vitamiinireseptorigeenin perinnöllinen vaihtelu.<sup>37</sup> Yhteyttä perinnöllisesti matalamman D-

vitamiinipitoisuuden ja sairastumisriskin välillä ei kuitenkaan löydetty mendelistisessä randomisaatiotutkimuksessa<sup>38</sup>.

Suomalaisen tutkimuksen mukaan kauran, vehnän, rukiin, gluteiinin ja ravintokuidun runsas saanti oli yhdistettävissä lisääntyneeseen autoimmuuniteettiin lapsilla, joilla oli geneettinen alttius tyypin 1 diabetekselle. Kuuden vuoden seurannan aikana 4.4 %:lle tutkittavista kehittyi vasta-aineita ja 1.6 % sairastui tyypin 1 diabetekseen. Ottaen huomioon edellä mainittujen ruoka-aineiden sisältämien ravintoaineiden tärkeyden, löydöksen vahvistamiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia.<sup>39</sup>

### 3.4.3 Virusinfektiot

Virusinfektioiden osuutta autoimmunireaktion käynnistävänä tekijänä on tutkittu paljon. Tyypin 1 diabeteksen kehityksessä erityisesti enterovirusinfektioilla on todettu yhteys serokonversioon. Suomalaisessa DIPP-tutkimuksessa todettiin ensimmäisten vasta-aineiden kehittyvän useammin syksyllä ja talvella, mikä sopii yhteen enterovirusinfektioiden vuodenaikavaihtelun kanssa<sup>40</sup>. Tutkimuksessa todettiin myös ajallinen yhteys enterovirusinfektion ja serokonversion välillä<sup>41</sup>. Enterovirusten on todettu hakeutuvan ihmisen haiman beetasoluihin ja aiheuttavan niissä solutuhoa sekä toiminnallisia muutoksia viruskannasta riippuen. Näiden tyypin 1 diabeteksen puhkeamisen kannalta oleellisten enteroviruskantojen tunnistaminen on seuraava askel kohti tyypin 1 diabetesta ehkäisevän rokotteen kehitystä.<sup>42</sup>

Viimeaikaisen COVID-19-pandemian johdosta on tutkittu myös SARS-CoV-2-infektion yhteyttä tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen. Kohorttitutkimuksessa vertailtiin Helsingin yliopistollisen sairaalan sisäänottomääriä lasten teho-osastolle tuoreen tyypin 1 diabeteksen sekä ketoasidoosin vuoksi ja FPDR:n (Finnish Pediatric Diabetes Registry) rekisteröityjä tuoreita tyypin 1 diabetesdiagnooseja ennen pandemiaa (2006–2019) sekä sen aikana (2020). Tutkimuksessa todettiin tyypin 1 diabeteksen diagnoosien sekä sairaalahoitoisten ketoasidoosien määrän lisääntyneen merkittävästi COVID-19-pandemian aikana, mutta yhteyttä SARS-CoV-2-infektioon ei todettu. Sairastuvuuden nousun syy on toistaiseksi epäselvä. Sairaalahoitoisten ketoasidoosien lisääntymistä voi selittää pandemiatilanteesta johtuva suurentunut kynnys hakeutua ja päästä tutkimuksiin.<sup>43</sup>

Saksalaisen tutkimuksen mukaan viikoittaiset käyntimäärät lastenklinikoilla olivat Saksassa 35 % alhaisemmat vuonna 2020 verrattuna vuoteen 2019 johtuen oletettavasti

pandemiatilanteesta <sup>44</sup>. Toisen viimeaikaisen tutkimuksen mukaan COVID-19-pandemian aiheuttama maaliskuusta toukokuuhun kestänyt sulkutila vuonna 2020 ei kuitenkaan vaikuttanut tyyppin 1 diabeteksen ilmaantuvuuteen Saksassa. Tutkimuksessa käytettiin Poisson-regressiota, jonka avulla ennustettiin tyyppin 1 diabeteksen ilmaantuvuus sulkutilan ajalle perustuen vuosien 2011–2019 vastaavan aikakauden ilmaantuvuuteen. Ennustettu ilmaantuvuus ei eronnut merkittävästi todellisesta ilmaantuvuudesta. <sup>45</sup>

#### 3.4.4 Muut tekijät

Nopean pituuskasvun, murrosiän, traumojen, vähäisen fyysisen aktiivisuuden, ylipainon ja infektioiden on todettu vaikuttavan kliinisen diabeteksen kehittymiseen. Tämä voikin olla seurausta niiden aiheuttamasta beetasolustressistä. Myös psyykinen stressi voi mahdollisesti lisätä autoimmuunireaktiota sekä I tyyppin diabeteksen esiintymistä lisääntyneen kortisolivaikutuksen myötä. <sup>25</sup>

Monikansallisessa suuressa TEDDY-seurantatutkimuksessa (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) sekä painonkehityksen että pituuskasvun tahti oli yhdistettävissä autoimmunitietin kehittymiseen ja diabetekseen etenemiseen. Nopeampi painonnousu imeväiskaudella lisää riskiä autoimmunitietin kehittymiselle ja nopeampi painonnousu varhaisessa lapsuudessa lisää riskiä sairauden etenemiselle autoimmunitietista. Imeväiskauden hidas pituuskasvu, lapsuuden nopea pituuskasvu sekä kasvunopeuden muutoksen aikaisempi ajankohta lisäävät riskiä edetä autoimmunitietistä tyyppin I diabetekseen. <sup>46</sup>

### 3.5 Liitännäissairaudet ja komplikaatiot

Tyyppin 1 diabeteksen liitännäissairaudet ja komplikaatiot ovat seurausta insuliininpuutoksen aiheuttamasta korkeasta verensokerista sekä häiriintyneestä rasva-aineenvaihdunnasta <sup>47</sup>. Tavallisimmat liitännäissairaudet ja komplikaatiot voidaan jakaa pienten tai suurten verisuonten muutoksista johtuviin.

Pienten verisuonien muutoksista johtuvia yleisimpiä komplikaatioita ovat retinopatia, nefropatia ja neuropatia. Silmän verkkokalvon kapillaarien endoteelisolut, munuaisten glomerulusten mesangiaaliset solut sekä perifeerisen hermoston Schwannin solut eivät pysty muiden solujen tavoin säätelemään glukoosin siirtymistä solunsisäiseen tilaansa. Niiden glukoosipitoisuus on suorassa suhteessa veren glukoosipitoisuuteen. Suuri solunsisäinen

glukoosipitoisuus saa aikaan solujen vaurioitumisen, mikä johtaa tyypillisiin komplikaatioihin.

Suurten verisuonten muutoksista johtuviin yleisimpiin liitännäissairauksiin ja komplikaatioihin kuuluvat sepelvaltimotauti, aivoverenkierron häiriöt sekä perifeerinen valtimotauti.<sup>48</sup> Niiden kehittymisen mekanismi on kuitenkin edelleen epäselvä. On esitetty, että glukoosipitoisuuden muutokset aiheuttaisivat vapaiden radikaalien muodostumisen ja tämä johtaisi endoteelivaurioon sekä ateroskleroottisten plakkien muodostumiseen.<sup>47</sup>

Yksi vaarallisimmista tyypin 1 diabeteksen komplikaatioista on ketoasidoosi, joka johtaa kuolemaan ilman välitöntä hoitoa<sup>28</sup>. Liitännäissairaudet ja komplikaatiot voivat aiheuttaa ennenaikaisia kuolemia, mutta näiden lisäksi diabeteksen itsessään on todettu lyhentävän elinikää. Yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan vuosien 1950 ja 1981 välillä tyypin 1 diagnoosin saaneilla vuosittainen riski kuolemalle oli 20-kertainen muuhun väestöön verrattuna<sup>49</sup>. Ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin alle 10-vuotiaina tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden riskin kuolemalle olleen nelinkertainen verrattuna kontrolliryhmään. Riski kuolemalle kardiovaskulaariperäisestä syystä oli puolestaan yli seitsemänkertainen.<sup>50</sup>

### 3.6 Hoito

Tyypin 1 diabetes vaatii elinikäistä insuliinikorvaushoitoa. Verensokeritasojen päivittäiset omamittaukset ovat tehokkaan hoidon perusta. Yleinen verensokeritavoite omamittauksissa on aamuisin sekä ennen ateriaa 4–7 mmol/l ja aterian jälkeen alle 10 mmol/l. Mikäli potilaalla on käytössä pehmytkudokseen asetettava glukoosisensori, kudossokeriarvojen tavoitteena on pysyä 3.9–10 mmol/l välillä 70 % ajasta.<sup>28,51</sup>

Hoitotasapainon mukaan potilaalle määritetään tyypillisesti kerran vuorokaudessa pistettävä pitkävaikutteinen perusinsuliini, jonka tarkoituksena on matkia haiman vuorokauden ympäri tuottamaa tasaisempaa insuliinimäärää. Aterioinnin yhteydessä potilaat pistävät lyhytvaikutteista ateriainsuliinia, jonka tarkoituksena on matkia haiman aterioinnin yhteydessä tuottamaa insuliinipiikkiä. Tarvittaessa verensokeriarvojen omamittausten perusteella potilaat voivat pistää lyhytvaikutteista korjausinsuliinia, mikäli verensokeriarvot ovat yli tavoitealueen. Mikäli potilaalla on käytössä insuliinipumppu, käytetään ainoastaan lyhytvaikutteisia insuliinivalmisteita.<sup>28,51</sup>



Päivittäisen verensokeritason seurannan lisäksi potilaita seurataan terveydenhuollossa hoitotasapainon ja liitännäissairauksien sekä komplikaatioiden vuoksi. Vastaanotolla hoitotasapainon arvioimiseksi määritetään hemoglobiini A1c, jonka yleinen tavoite on alle 53 mmol/l ilman vakavia hypoglykemioita. Retinopatiamuutosten seulontaan ja seurantaan käytetään säännöllistä silmänpohjakuvausta. Tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden tutkimukset aloitetaan aikaisintaan 10 vuoden iässä. Kuvaus tehdään 1–2 vuoden välein tai tarvittaessa tiheemmin. Neuropatiaa arvioidaan säännöllisten vastaanottokäyntien yhteydessä. Perifeerisen neuropatian aiheuttamaa kosketustunnon heikentymistä testataan monofilamenttitutkimuksella ja värinätunnon heikkenemistä äänirautatestillä. Autonomiseen neuropatian aiheuttamiin oireisiin, kuten oksentelutaipumukseen, suolen vetovaikeuteen, huimaukseen ja ortostatismiin kiinnitetään huomiota kontrollikäyntien yhteydessä. Nefropatian aiheuttamaa munuaisfunktion alenemaa ja albuminuriaa seulotaan seerumin kreatiniinin sekä aamuvirtsan kreatiniinin ja albumiinin suhteen määrittelyksellä vähintään vuosittain.<sup>28</sup>

## 4 Tyypin 1 diabeteksen ennustaminen ja ehkäisy

### 4.1 Heterogeenisyys tyypin 1 diabeteksessa

Diabetekseen assosioituvien geneettisten sekä ympäristön riskitekijöiden yhdistelmien määrä on erittäin suuri. Tämän takia on esitetty, että tyypin 1 diabetes voidaan jakaa eri alatyyppeihin, joista suurin osa on vielä tunnistamatta. Tämä tarkoittaa, että mahdollisia reittejä autoimmunitetille sekä sairauten etenemiselle on useita. On kuitenkin pystytty erottamaan kaksi pääasiallista reittiä saarekesoluautoimmunitetille alkaen joko IAA- tai GADA-vasta-aineilla <sup>52</sup>.

Monikansallisen TEDDY-tutkimuksen mukaan ne lapset, joiden ensimmäisenä vasta-aineena ilmeni GADA, olivat useammin HLA-genotyypiltään DR3-DQ2/DR3-DQ2, kun taas IAA ensimmäisenä vasta-aineena ilmeni useammin DR4-DQ8/DR4-DQ8-genotyypillä <sup>53</sup>. Nämä reitit eroavat toisistaan genetiikan lisäksi ilmenemisiään sekä mahdollisesti vaikuttavien ympäristötekijöiden perusteella. IAA ilmeni useimmiten 1–2-vuotiailla ja oli harvinainen tätä vanhemmilla lapsilla sekä aikuisilla. GADA ilmeni useimmiten 4–5-vuotiailla, mutta oli yleinen sekä tätä vanhemmilla lapsilla että aikuisilla. <sup>52</sup>

Tyypin 1 diabetekseen johtavien reittien heterogeenisyyden lisäksi heterogeenisyyttä esiintyy myös sairauden etenemisessä solutasolla. T-lymfosyyttien sytokiinien ilmentämisessä on todettu eroja sairauden etenemisvaiheessa. Suurempi tulehdusta edistävien sytokiinien määrä yhdistettynä multipositiivisuuteen oli yhteydessä nuorempaan ikään diagnoosihetkellä. Suurempi tulehdusta ehkäisevien sytokiinien määrä puolestaan oli yhteydessä vähäisempään IA-2A- sekä ZnT8-positiivisuuteen. Tutkimusten mukaan nopeampaan taudin etenemiseen viittaisi myös B-lymfosyyttien suurempi määrä haimakudoksessa lähellä diagnoosihetkeä. Suuri B-lymfosyyttien määrä on yhdistettävissä nuorempaan ikään, suurempaan määrään infiltroivia CD8+ tappaja T-soluja ja pienempään määrään olemassa olevia insuliinia sisältäviä saarekkeita. <sup>52</sup>

## 4.2 Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen ja etenemiseen vaikuttavat tekijät

### 4.2.1 Etenemisnopeuteen yhdistettävissä olevat tekijät

#### 4.2.1.1 Hitaaseen etenemiseen yhdistettävissä olevat tekijät

Pöllänen ym. ovat tutkineet tyypin I diabetekseen hitaaseen etenemiseen yhdistettävissä olevia tekijöitä. Tutkimuksessa seurattiin syntymästä saakka HLA-riskissä olevia suomalaisia lapsia. Tutkimuksen aikana tyypin I diabetekseen edenneet jaoteltiin etenemisnopeuden mukaan.<sup>54</sup>

Pöllänen ym. vertasivat hitaita etenijöitä muihin diabetekseen etenijöihin sekä niihin, joilla oli useita eri vasta-aineita samanaikaisesti, mutta jotka eivät tutkimuksen aikana edenneet diabetekseen. Hitaiksi etenijöiksi määriteltiin ne, joilla aika serokonversatiosta diagnoosiin oli yli 7.26 vuotta. Tämä käsitti noin hitaimman neljäsosan diabetekseen edenneistä.<sup>54</sup>

Verrattuna muihin, hitailla etenijöillä oli harvemmin useita eri vasta-aineita samanaikaisesti eli he olivat harvemmin multipositiivisia. Lisäksi heidän ICA- ja IAA-pitoisuutensa olivat matalammat, he olivat harvemmin IA-2A-positiivisia serokonvertoituessaan ja he etenivät hitaammin yhdestä vasta-aineesta multipositiivisiksi. Hitaat etenijät olivat useammin syntyneet syksyllä (syyskuusta marraskuuhun), kun puolestaan muut diabetekseen edenneet olivat tyyppillisemmin syntyneet keväällä (maaliskuusta toukokuuhun).<sup>54</sup>

Kun hitaita etenijöitä verrattiin niihin multipositiivisiin lapsiin, jotka eivät edenneet tutkimuksen aikana diabetekseen, hitaat etenijät olivat nuorempia, heidän ICA-pitoisuutensa olivat korkeammat ja heillä oli useammin IAA-vasta-aineita. Niillä, jotka eivät edenneet, todettiin myös muita useammin GADA ensimmäisenä vasta-aineena ilman samanaikaista IAA:n esiintymistä. Myös multipositiivisuus serokonversiohetkellä oli huomattavasti yleisempää hitaissa etenijöissä (43.5 %) ja muissa etenijöissä (63.2 %) kuin serokonversoituneissa, jotka eivät edenneet diabetekseen tutkimuksen aikana (5.5 %).<sup>54</sup>

Tutkimuksessa ei huomattu eroa ryhmien välillä sukupuoleessa, serokonversatioiässä, korkean riskin HLA-genotyypin kantajuudessa, ensimmäisen asteen sukulaisten tyypin I diabetesdiagnoosien määrässä tai muissa vasta-aineissa.<sup>54</sup>

#### 4.2.1.2 Nopeaan etenemiseen yhdistettävissä olevat tekijät

Toisessa artikkelissaan Pöllänen ym. tutkivat tekijöitä, jotka ovat yhdistettävissä diabeteksen nopeaan etenemiseen. Nopeiksi etenijöiksi määriteltiin ne, joilla aika serokonversatiosta diagnoosiin oli alle 1.5 vuotta. Tämä käsitti noin nopeimman viidenneksen diabetekseen

edenneistä. Nopeaa tyyppin I diabetekseen etenemistä todettiin erityisesti alle 5-vuotiailla ja murrosikää edeltävillä yli 7-vuotiailla lapsilla. Kun nopeita etenijöitä verrattiin hitaasti diabetekseen edenneisiin, nopeat etenijät olivat serokonversatiohetkellä nuorempia, heillä oli korkeammat vasta-ainepitoisuudet, he olivat useammin multipositiivisia ja heillä todettiin useammin FUT2-geenin polymorfismia. Verrattuna niihin vasta-ainepositiivisiin lapsiin, jotka eivät edenneet diabetekseen, nopeat etenijät olivat nuorempia, heillä oli todennäköisemmin korkean riskin HLA-geenotyypin yhdistettynä altistavaan PTPN22-geenipolymorfismiin, he olivat yleisemmin ICA-, IAA-, GADA- ja IA-2A-positiivisia sekä multipositiivisia ja heillä oli korkeammat pitoisuudet kaikkia neljää vasta-ainetta serokonversatiossa. Tutkimuksessa ei huomattu merkittävää eroa ryhmien välillä sukupuolella.<sup>55</sup>

Ziegler ym. tutkivat etenemisnopeutta serokonversiosta diabetekseen. Merkittävää sairastumistahdin kannalta ovat ikä vasta-aineiden ilmaantuessa, sukupuoli ja ilmaantuneiden vasta-aineiden tyyppi. Sairastumisen nopeampaa etenemistä ennusti nuori serokonversioikä (< 3 vuotta), naissukupuoli sekä IAA- ja IA2-vasta-aineiden yhdistelmä. Ziegler ym. suosittelevat vielä tulevaisuudessa tutkittavan niitä, jotka ovat olleet yli 15 vuotta positiivisia vasta-aineiden suhteen, mutta joille ei vielä ole kehittynyt tyyppin 1 diabetesta oppiaksemme lisää sairaudelta suojaavista mekanismeista.<sup>24</sup>

Koskinen ym. tutkivat geneettisten varianttien vaikutusta ensivaiheen insuliinivasteeseen multipositiivisilla lapsilla. Tutkimuksessa keskityttiin kahteen HLA I -luokan alleeliin (A\*24 ja B\*39) sekä kahdeksaan HLA-alueiden ulkopuoliseen tyyppin 1 diabeteksen riskiin liittyvään yhden nukleotidin polymorfismiin. Lapsilla, jotka kantoivat näitä diabetekselle altistavia geenejä, ensivaiheen insuliinivaste heikkeni nopeammin, kuin lapsilla, joilla ei ollut altistavia geenejä. Homozygoottisuus riskialleelien suhteen IKZF4- ja PTPN2-geeneissä oli yhdistettävissä nopeampaan heikkenemiseen verrattuna heterozygoottisuuteen. Multipositiivisilla lapsilla, jotka kantoivat vähintään yhtä riskialleelia CTSH- ja FUT2-geeneissä, ensivaiheen insuliinivaste heikkeni nopeammin kuin lapsilla, jotka eivät kantaneet riskialleelia. Tämän lisäksi ensivaiheen insuliinivaste heikkeni nopeammin multipositiivisilla lapsilla, jotka kantoivat HLA I -luokan A\*24-alleelia.<sup>56</sup>

#### 4.2.2 Etenemisnopeuteen vaikuttavat interventiot

Herold ym. tutkivat satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa monoklonaalisen anti-CD3-vasta-aineen teplitsumabin vaikutusta tyyppin 1 diabeteksen etenemisnopeuteen<sup>6</sup>. Teplitsumabin on todistettu hidastavan insuliinin eritystä kuvastavan C-peptidipitoisuuden

vähennemistä, minkä ajatellaan olevan seurausta CD8+-tappaja-T-solujen määrän vähentymisestä<sup>57</sup>. Tutkimuksen kohteena olivat tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden terveet sukulaiset. Tutkimuskohteiden tuli olla multipositiivisia diabetekseen yhteydessä olevien vasta-aineiden suhteen ja heillä piti olla todettu dysglysemiaa suun kautta tehtävässä sokerirasituskokeessa. Tutkimukseen osallistui yhteensä 76 henkilöä, joista 44 sai 14 päivän infuusioiden teplitsumabilla ja loput 32 lumelääkkeellä. Infusioiden jälkeen tutkimuskohteille tehtiin oraalinen sokerirasitustesti kolmen ja kuuden kuukauden kohdalla sekä tämän jälkeen kuuden kuukauden välein. Keskimääräinen seuranta-aika oli 24.8 kuukautta. Verrattuna lumelääkkeeseen teplitsumabia saaneet etenivät merkitsevästi hitaammin diabetekseen. Keskimääräinen aika tutkimuksen alusta diagnoosiin teplitsumabia saaneilla oli 48.4 kuukautta. Lumelääkettä saaneilla vastaava aika oli 24.4 kuukautta. Tutkimuksen aikana vain 43 % teplitsumabia saaneesta ryhmästä sairastui tyypin 1 diabetekseen, kun taas lumelääkettä saaneesta ryhmästä sairastui tutkimuksen aikana 72 %. Merkittävimmät tutkimuksen aikana todetut teplitsumabin haittavaikutukset olivat lymfopenia eli valkosolujen vähäisyys sekä ihottuma.<sup>6</sup>

Von Herrath ym. tutkivat satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa anti-interleukiini(IL)-21-vasta-aineen ja liraglutidin vaikutusta hiljattain diagnosoidun tyypin 1 diabeteksen haiman beetasolujen tuhoon. Liraglutidi on GLP-1-reseptorien agonisti ja se lisää insuliinin eritystä beetasoluista. IL-21 lisää CD8+-tappaja-T-solujen hakeutumista haiman Langerhansin saarekkeisiin ja sen vasta-aineella pyritään vähentämään tätä vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat hiljattain tyypin 1 diabeteksen diagnoosin saaneet. Tyypin 1 diabeteksen diagnoosista tuli olla enintään 20 viikkoa, C-peptiditaso tuli olla vähintään 0.2 nmol/l ja heillä oli oltava GAD-, IA-2- ja/tai ZnT8-vasta-aineita. Tutkimukseen osallistui yhteensä 308 henkilöä, jotka jaettiin satunnaisesti neljään yhtä suureen ryhmään. Yksi ryhmä sai anti-IL-21-vasta-ainetta sekä liraglutidia yhdistettynä insuliiniin, toinen pelkkää anti-IL-21-vasta-ainetta yhdistettynä insuliiniin, kolmas pelkkää liraglutidia yhdistettynä insuliiniin ja neljäs lumelääkettä yhdistettynä insuliiniin. Tutkimus koostui 54 viikon hoitajaksoista ja 26 viikon seurausjaksoista. Verrattuna lumelääkeryhmään (-39 %) anti-IL-21-vasta-aineen ja liraglutidin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän C-peptiditaso laski huomattavasti vähemmän (-10 %) hoitajakson aikana. Merkittävää tulosta ei saavutettu pelkällä anti-IL-21-vasta-aineella (-25 %) tai liraglutidilla (-32 %). Hoitajakson aikana saavutetut hyödyt vähenivät kuitenkin hoidon loputtua seurantajakson aikana.<sup>7</sup>

### 4.3 Tyypin 1 diabeteksen seulonta

Tyypin 1 diabetesta ei seulota Suomessa valtakunnallisesti. Alueellisia tutkimukseen liittyviä seulontoja on kuitenkin olemassa. Näihin kuuluu DIPP-tutkimukseen liittyvät vapaaehtoiset vastasyntyneiden seulonnat Turun, Tampereen ja Oulun yliopistollisissa keskussairaaloissa. Vastasyntyneiltä seulotaan tyypin 1 diabetekselle altistavia korkean ja kohtalaisen riskin HLA II-genotyyppejä.

Suomessa korkean riskin HLA-genotyypin omaa 2.04 % väestöstä ja kohtalaisen riskin genotyypin 7.42 % väestöstä. Suomalaisessa DIPP-tutkimukseen liittyvässä seulonnassa noin 10 % seulotuista vastasyntyneistä ovat riskigenotyyppien suhteen positiivisia.

Seulontapositiivisia lapsia seurataan säännöllisin väliajoin verensokeri- ja vastaainemäärityksin. Korkean riskin genotyypin omaavilla on 9.53 %:n absoluuttinen riski sairastua tyypin 2 diabetekseen ja kohtalaisen riskin genotyypin omaavilla absoluuttinen riski sairastua on 4.44 %. Tällä hetkellä seulontaan perustuvan seurannan avulla tunnistetaan noin puolet seulotuista lapsista, jotka tulevat sairastumaan tyypin 1 diabetekseen.<sup>58</sup>

Pitkäaikaiseen seulontatutkimukseen osallistumisen on todettu vähentävän diabeettisen ketoasidoosin riskiä. Kansainväliseen TEDDY-tutkimukseen osallistuneista alle 2-vuotiaista lapsista 15 % ja alle 5-vuotiaista 13.1 % diagnosoitiin ensimmäisen diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä.<sup>59</sup> Suomalaiseen DIPP-tutkimukseen osallistuneista lapsista vain 5 % diagnosoitiin ketoasidoosin yhteydessä<sup>60</sup>. Suomalaisen tutkimuksen mukaan noin 18 % kaikista tyypin 1 diabeteksen diagnooseista tehdään ensimmäisen diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä. Kuitenkin alle 4-vuotiaiden diagnooseista lähes 30 % tehdään ketoasidoosin yhteydessä.<sup>61</sup> Ketoasidoosin riskin pienenemisen lisäksi seurantatutkimukseen osallistuminen mahdollistaa muun muassa preventiotutkimuksiin osallistumisen, minkä avulla voidaan hidastaa tyypin 1 diabeteksen kehittymistä.

Modernimmat, myös HLA-II-geenialueen ulkopuoliset geenit huomioivat geneettiset riskipisteetykset, voivat parhaimmillaan ennustaa yksittäisen seulottavan tyypin 1 diabeteksen riskin olevan jopa 20 %. Tällä hetkellä koko väestön kattavia tyypin 1 diabeteksen väestötason seulonnan hyötyjä tutkivia projekteja on käynnissä Saksassa ja Coloradon osavaltiossa Yhdysvalloissa.<sup>21,62</sup>

## 5 Pohdinta

Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen vaikuttavia yksilöllisiä tekijöitä on tutkittu mittavasti. Epidemiologisissa tutkimuksissa merkittäviä riskiassosiaatioita ovat HLA II-luokan DQ2 ja DQ8-alleelit sekä enterovirusten aiheuttamat infektiot<sup>25,40,41</sup>. Näiden ohella tyypin 1 diabeteksen riskiä saattavat lisätä muut yksittäiset geneettiset tekijät, runsas lehmänmaidon kulutus imeväisiässä ja lapsuudessa, liian aikainen altistus kiinteille ruoille, D-vitamiinin puutos, runsas kauran, vehnän, rukiin, gluteiinin ja ravintokuidun saanti, psyykinen stressi sekä beetasolustressille altistavat tekijät, kuten kasvu, traumat, ylipaino ja vähäinen fyysinen aktiivisuus<sup>25,31–33,37,39,46</sup>. Tyypin 1 diabetekselta suojaavia tekijöitä saattavat puolestaan olla riittävä omega-3-rasvahappojen sekä D-vitamiinin saanti<sup>32,36</sup>.

Mittavista tutkimuksista huolimatta läpimurtoa tyypin 1 diabeteksen etiologian suhteen ei ole kuitenkaan tehty. Tutkimustieto sairauden kehittymiseen vaikuttavista ympäristötekijöistä on edelleen vähäistä ja usein ristiriitaista. Tätä voi selittää haasteet tyypin 1 diabetesta koskevien tutkimusten saralla.

Suurin osa tyypin 1 diabeteksen etiologisista tutkimuksista on havainnoivia tutkimuksia, minkä vuoksi varmojen johtopäätösten tekeminen sairauteen vaikuttavista tekijöistä on mahdotonta sekoittavien tekijöiden sekä mahdollisten käänteisten suhteiden vuoksi. Tyypin 1 diabeteksen kokeelliset tutkimukset rajoittuvat puolestaan diagnosoidun sairauden etenemisen hidastamiseen, sillä tieto sairauden kehittymiseen liittyvistä tekijöistä on vielä puutteellista sairauden ehkäisyyn. Tutkimusten tuloksiin ja niiden tulkintaan vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen etiologinen heterogeisuus, minkä vuoksi sairauden johtavien sekä sitä estävien tekijöiden määrittäminen on vaikeaa ja vaatii usein laajoja monikeskustutkimuksia.

Viime aikoina tapahtuneet muutokset ilmaantuvuudessa voivat kuitenkin auttaa meitä ymmärtämään lisää tyypin 1 diabeteksen etiologisista tekijöistä. Ilmaantuvuuden viimeaikaisen vähentymisen pikkulasten keskuudessa ajatellaan tapahtuneen niin lyhyessä ajassa, että perinnölliset tekijät eivät muutosta yksin selitä. Aikaisemmin todetun ilmaantuvuuden lisääntymisen ajateltiin osittain olevan seurausta lisääntyneestä altistumisesta tyypin 1 diabeteksen riskiä lisääville ympäristötekijöille. Vastavuoroisesti tämänhetkisen ilmaantuvuuden vähentymisen ajatellaan johtuvan vähentyneestä altistumisesta riskiympäristötekijöille.<sup>2,63</sup>

Tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen vaikuttavat ympäristötekijät voidaan karkeasti jakaa ravitsemuksellisiin tekijöihin, virusinfektioihin ja stressitekijöihin. Virusinfektiot tai stressitekijät lapsien keskuudessa eivät oletettavasti ole merkittävästi muuttuneet tai vähentyneet viime vuosikymmeninä. Tyypin 1 diabeteksen ilmentymisen viimeaikainen väheneminen voisi olla täten seurausta väestön muuttuneesta ravitsemuksesta. Selvitysten mukaan aiheesta ei ole toistaiseksi tehty hyviä tutkimuksia. On mahdollista, että esimerkiksi lehmänmaidon ja eläinperäisten tuotteiden käyttö on viime vuosina vähentynyt väestön keskuudessa.

Aikaisempien tutkimusten perusteella on kuitenkin selkeää, että tietyt tekijät voivat ennustaa sairauden etenemisen tahtia. Tutkimuksissa korkeat vasta-ainepitoisuudet sekä multipositiivisuus olivat yhdistettävissä nopeampaan taudinkulkuun<sup>55</sup>. Tämä viittaa siihen, että vasta-aineilla on merkittävä rooli tyypin 1 diabeteksessa. Soluvälitteisen immunitetin roolia tyypin 1 diabeteksessa sen sijaan korostaa teplitsumabin sairauden etenemistä hidastava vaikutus<sup>6</sup>. Toinen merkittävä tyypin 1 diabeteksen etenemisen tahtia ennustava tekijä oli ikä. Vasta-aineiden esiintyminen nuorella iällä oli yhdistettävissä nopeampaan taudinkulkuun<sup>24,55</sup>. Ottaen huomioon immuunijärjestelmän merkittävän roolin sairauden kehittymisessä, nopeampi taudinkulku nuorella iällä voisi olla seurausta kehittymättömämmästä immuunijärjestelmästä verrattuna vanhempaan ikään.

Olemassa olevan tutkimustiedon perusteella on mahdollista tunnistaa nopean etenemisen riskissä olevia lapsia, seurata heitä tehostetusti ja hidastaa sairauden kehittymistä erilaisin intervention. Tällä tavoin voitaisiin ehkäistä vakavia komplikaatioita, kuten ketoasidooseja, vähentää potilaan sairaustaakkaa sekä vähentää tyypin 1 diabeteksen yhteiskunnalle aiheuttamia kustannuksia. Tämä vaatisi kuitenkin laajamittaista väestön seulontaa, jota toistaiseksi ei ole nähty kannattavaksi.

Seulonnan kannattavuutta arvioidaan yhteiskunnallisten kustannuksien kautta. Tyypin 1 diabeteksen laajamittainen seulonta korkean ilmaantuvuuden maissa olisi kannattavaa, mikäli sen avulla saadaan vähennettyä sairauden aiheuttamia kuluja yhteiskunnalle. Arvioidaksemme seulonnan kannattavuutta tulisi tietää diagnosoimattomien tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten ketoasidoosien aiheuttamat päivystyskäyntien sekä sairaalahoitajaksojen vuosittaiset kustannukset ja verrata näitä laajamittaisen seulonnan kustannuksiin. Arviossa tulisi ottaa myös huomioon ketoasidoosien pitkäaikaishaittojen vaikutukset yhteiskunnalle, kuten kuolemantapausten myötä menetetty tulevaisuuden työpanos ja verotulot. Mikäli



tulevaisuudessa onnistutaan ehkäisemään tyypin 1 diabeteksen kehittyminen, sen laajamittainen seulonta ja ehkäisy kannattaa.

Tyypin 1 diabeteksen tutkiminen tulee olemaan tulevaisuudessa edelleen haastavaa ennen kuin ymmärrämme paremmin sairauden etiologiaa ja sen heterogeenistä laatua.

Merkittävämpiä tuloksia tuottavia tutkimuksia varten tarvitaan myös tarkempia mittareita tai kuvantamismenetelmiä esimerkiksi haiman beetasolujen toiminnan ja määrän mittaamiseksi.

Potentiaalisia uusia tutkimusaiheita on kuitenkin olemassa. Tulevaisuudessa voitaisiin esimerkiksi vielä vertailla tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuutta kasvisruokavaliota syövien ja sekasyöjien välillä saadaksemme lisää tietoa tyypin 1 diabetekseen vaikuttavista ympäristötekijöistä. Immuunijärjestelmän muutosten ja yksityiskohtaisen vaihtelun vaikutuksen tutkiminen tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä voi puolestaan avata ovia sairauden etiologian ymmärtämisessä.

Ympäristötekijöiden tutkimisen lisäksi perinnöllisten tekijöiden tutkiminen on edelleen tärkeää. Vaikka yksittäisten perinnöllisten tekijöiden vaikutusta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen on tutkittu mittavasti, koko genomin kattavia tutkimuksia ei ole juurikaan tehty. Tulevaisuudessa koko genomin tutkimus tyypin 1 diabetesta sairastavilta yksilöiltä sekä terveiltä kontrolleilta voisi lisätä tietämystä sairauden taustalla olevasta perimästä ja mahdollisista suojaavista geneettisistä tekijöistä. Lisäksi tämä voisi mahdollistaa tyypin 1 diabeteksen geneettisten alaluokkien tarkemman selvityksen ja auttaisi ymmärtämään sairauden heterogeenistä luonnetta sekä helpottaisi tekemään tarkempia ennusteita sairauden etenemisestä.

Ymmärrys tyypin 1 diabeteksen taustalla olevista geneettisistä ja immunologisista tekijöistä on lisääntynyt, mutta edelleen sairauden puhkeamisen tarkka ennustaminen on haasteellista. Uudet lupaavat tutkimustulokset liittyen tyypin 1 diabeteksen puhkeamisen viivästyttämiseen voivat jo itsessään olla askel kohti väestön laajamittaisempaa seulontaa sekä sairauden ehkäisyä.

## Lähteet

1. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet. Med.* 2006;23(8):857–866.
2. Parviainen, A., But, A., Siljander, H., Knip, M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2953–2958.
3. Orchard, T. J. ym. Insulin Resistance–Related Factors, but not Glycemia, Predict Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1374–1379.
4. Akkanen, J. Inpatient hospital care and its costs among type 1 diabetic patients in Finland a nationwide longitudinal study. National Public Health Institute. Helsinki 2007.
5. Roep, BO., Thomaidou, S., van Tienhoven, R., Zaldumbide, A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the  $\beta$ -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):150–161.
6. Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., DiMeglio, L. A., Dufort, M. J, ym. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(7):603–613.
7. von Herrath, M., Bain, S. C., Bode, B., Clausen, J. O., Coppieters, K., Gaysina, L. ym. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of  $\beta$ -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):212–224.
8. Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Lautamäki, R. 2019: Diabeteksen vaikutus aineenvaihduntaan ja elinmuutosten mekanismit. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Saha, M.-T. *Diabetes.* S 55–82. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
9. Møller, N., Jørgensen, J. O. L. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152–177.
10. Pulkkinen, M.-A., Kataja, J., Saarikoski, L., Tuomaala, A.-K. Lapsen diabeettinen ketoasidoosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2019;135(9):866–865.
11. Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A. ym. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964–1974.
12. Veijola, R., Koskinen, M., Helminen, O., Hekkala, A. Dysregulation of glucose metabolism in preclinical type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2016;17(S22):25–30.
13. Koskinen, M. K. ym. Reduced  $\beta$ -cell function in early preclinical type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2016;174(3):251–259.
14. Siljander, H. T., Hermann, R., Hekkala, A., Lähde, J., Tanner, L., Keskinen, P. ym. Insulin secretion and sensitivity in the prediction of type 1 diabetes in children with advanced  $\beta$ -cell autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):479–485.
15. Sosenko, J. M., Skyler, J. S., Herold, K. C., Palmer, J. P. ym. The Metabolic Progression to Type 1 Diabetes as Indicated by Serial Oral Glucose Tolerance Testing in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes.* 2012;61(6):1331–1337.

16. Sosenko, J. M. ym. Trends of Earlier and Later Responses of C-peptide to Oral Glucose Challenges With Progression to Type 1 Diabetes in Diabetes Prevention Trial–Type 1 Participants. *Diabetes Care*. 2010;33(3):620–625.
17. Helminen, O. ym. HbA1c Predicts Time to Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children at Risk. *Diabetes* 2015;64(5):1719–1727.
18. Stene, L. C. ym. Normal but increasing hemoglobin A1c levels predict progression from islet autoimmunity to overt type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Pediatr. Diabetes*. 2006;7(5):247–253.
19. Helminen, O. ym. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58(8):1787–1796.
20. Steck, A. K. ym. Response to Comment on Steck et al. Early Hyperglycemia Detected by Continuous Glucose Monitoring in Children at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2014;38(3):2031–2033.
21. Steck, A. K., Dong, F., Geno Rasmussen, C., Bautista, K., Sepulveda, F., Baxter, J. ym. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):365–371.
22. Sosenko, J. M. ym. Acceleration of the Loss of the First-Phase Insulin Response During the Progression to Type 1 Diabetes in Diabetes Prevention Trial–Type 1 Participants. *Diabetes*. 2013;62(12):4179–4183.
23. Culina, S. ym. Islet-reactive CD8<sup>+</sup> T cell frequencies in the pancreas, but not in blood, distinguish type 1 diabetic patients from healthy donors. *Sci. Immunol*. 2018;3(20):eaao4013.
24. Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A, ym. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*. 2013;309(23):2473.
25. Regnell, S. E., Lernmark, Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(8):1370–1381.
26. Kerner, W., Brückel, J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(07):384–386.
27. Kernel, W., Bruckel, J.; American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;112(7):384–386.
28. Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Keskinen, P., Saraheimo, M. 2019: Diabetes sairautena ja hoitoperiaatteet. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Saha, M.-T. *Diabetes*. S 9–38. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
29. Heikkilä, A. Lasten ja nuorten diabeettinen ketoasidoosi. *Yleislääkäri-lehti*. 2002;35(3):15–17.
30. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021;44(9):15–33.
31. Barrett, J. C., Clayton, D. G., Concannon, P., Akolkar, B., Cooper, J. D. ym; The Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009;41(6):703–707.
32. Niinistö, S., Hakola, L., Miettinen, M., Virtanen, S. M. Varhainen ravitsemus vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. *Aikakausikirja Duodecim* 2018;134(16):1577–1584.

33. Virtanen, S. M. Dietary factors in the development of type 1 diabetes: Dietary factors and risk of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2016;17(S22):49–55.
34. Knip, M. ym. Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(20):1900–1908.
35. Writing Group for the TRIGR Study Group ym. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;219(1):38–48.
36. Niinistö, S. ym. Fatty acid status in infancy is associated with the risk of type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetologia* 2017;60(7):1223–1233.
37. Norris, J. M. ym. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. *Diabetes.* 2018;67(1):146–154.
38. Manousaki, D., Harroud, A., Mitchell, R. E., Ross, S., Forgetta, V., Timpson, N. J. ym. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLOS Med.* 2021;18(2):e1003536.
39. Hakola, L. ym. Association of Cereal, Gluten, and Dietary Fiber Intake With Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):953–960.
40. Kimpimäki, T. ym. The First Signs of  $\beta$ -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(10):4782–4788.
41. Salminen, K. ym. Enterovirus infections are associated with the induction of  $\beta$ -cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J. Med. Virol.* 2003;69(1):91–98.
42. Knip, M., Hyöty, H. Tyypin 1 diabeteksen ehkäisy virusrokotteella. *Aikakauskirja Duodecim.* 2007;123(11):1251–1253.
43. Salmi, H., Heinonen, S., Hästbacka, J., Lääperi, M., Rautiainen, P., Miettinen, P. J. ym. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child.* 2022;107(2):180–185.
44. Vogel, M. ym. COVID-19 pandemic and families' utilization of well-child clinics and pediatric practices attendance in Germany. *BMC Res. Notes.* 2021;16(14):140.
45. Tittel, S. R. ym. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care.* 2020;43(11): e172–e173.
46. Liu, X., Vehik, K., Huang, Y., Elding Larsson, H., Toppari, J., Ziegler, A. G. ym. Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care.* 2020;43(3):556–562.
47. Inzucchi, S. E. & Lupsa, B. Glycemic control and vascular complications in type 1 diabetes mellitus. (2022).
48. Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J., Cefalu, W. T. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):625–640.
49. Dorman, J. S., Laporte, R. E., Kuller, L. H., Cruickshanks, K. J., Orchard, T. J., Wagener, D. K. ym. The Pittsburgh Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Morbidity and Mortality Study: Mortality Results. *Diabetes.* 1984;33(3):271–276.
50. Rawshani, A. ym. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet.* 2018;392(10146):477–486.

51. Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Ruuskanen, E., Lempinen, M. 2019: Tyypin 1 diabeteksen hoito. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Saha, M.-T. Diabetes. S 249–298. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
52. Ilonen, J., Lempainen, J., Veijola, R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635–650.
53. Krischer, J. P., Lynch, K. F., Schatz, D. A., Ilonen, J., Lernmark, Å. ym; The TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980–987.
54. Pöllänen, P. M., Lempainen, J., Laine, A. P., Toppari, J., Veijola, R., Ilonen, J. ym. Characteristics of Slow Progression to Type 1 Diabetes in Children With Increased HLA-Conferred Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5585–5594.
55. Pöllänen, P. M., Lempainen, J., Laine, A.P., Toppari, J., Veijola, R., Vähäsalo, P. ym. Characterisation of rapid progressors to type 1 diabetes among children with HLA-conferred disease susceptibility. *Diabetologia*. 2017;60(7):1284–1293.
56. Koskinen, M. K., Mikk, M. L., Laine, A. P., Lempainen, J., Löyttyniemi, E., Vähäsalo, P. ym. Longitudinal Pattern of First-Phase Insulin Response Is Associated With Genetic Variants Outside the Class II HLA Region in Children With Multiple Autoantibodies. *Diabetes*. 2020;69(1):12–19.
57. Tooley, J. E. ym. Changes in T-cell subsets identify responders to FcR-nonbinding anti-CD3 mAb (teplizumab) in patients with type 1 diabetes. *Eur. J. Immunol*. 2016;46(1):230–241.
58. Ilonen, J., Kiviniemi, M., Lempainen, J., Simell, O., Toppari, J., Veijola, R. 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 islet autoimmunity: HLA class II effects in T1D. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(S22):8–16.
59. Elding Larsson, H. ym. Reduced Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Young Children Participating in Longitudinal Follow-Up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347–2352.
60. Hekkala, A. M., Ilonen, J., Toppari, J., Knip, M., Veijola, R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr. Diabetes*. 2018;19(2):314–319.
61. Hekkala, A., Knip, M., Veijola, R. Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children in Northern Finland. *Diabetes Care*. 2007;30(4):861–866.
62. Karl, F. M., Winkler, C., Ziegler, A. G., Laxy, M., Achenbach, P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;45(4):837–844.
63. Parviainen, A., But, A., Knip, M. Miksi pikkulasten tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus vähenee? Aikakausikirja Duodecim. 2021;137(10):1009–1011.