
Genetisk og immunologisk risiko for type 1- diabetes – erfaringer fra en intervensjonsstudie

TEMA

DAG E. UNDLIEN*

Email: d.e.undlien@rh.uio.no
Immunologisk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo

GEIR JONER

KNUT DAHL-JØRGENSEN

Diabetesforskningscenteret Aker – Ullevål
Ullevål sykehus
0407 Oslo

KJERSTI SKJOLD RØNNINGEN

LOUISE NICOL-SMITH

Folkehelse
Postboks 4404 Torshov
0403 Oslo

PETER A. TORJESEN

Hormonlaboratoriet
Aker sykehus
0514 Oslo

ODDMUND SØVIK

Barneklubben

Type 1-diabetes representerer en stor helsemessig utfordring – både ved sykdommens hyppighet og dens alvorlighetsgrad. Lovende resultater i dyreforsøk og i pilotstudier gir grunnlag for å tro at type 1-diabetes kanskje kan forebygges. Flere store studier pågår hvor man ved hjelp av forskjellige intervensjonsstrategier forsøker å forebygge type 1-diabetes hos personer med høy risiko. Bestemmelse av risiko for utvikling av sykdommen baserer seg på bestemmelse av genetisk risiko ved hjelp av HLA-typing og/eller bestemmelse av immunologisk risiko ved hjelp av autoantistoffer.

Norske barneavdelinger deltar i en stor placebokontrollert internasjonal multisenterstudie, the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), hvor man undersøker om B-vitaminet nikotinamid kan forebygge utvikling av type 1-diabetes hos personer med høy risiko (øycelleantistoffer i høyt titer). Vi presenterer her våre foreløbige resultater av denne studien, hvor de endelige resultater ventes i år 2003. Fra Norge har vi rekruttert totalt 36 førstegradsslektninger til barn med type 1-diabetes til studien. Så langt er det ikke rapportert om alvorlige bivirkninger. Identifikasjon av risikoindivider ved prediktiv testing reiser kompliserte medisinske og psykososiale spørsmål.

Type 1-diabetes har en kumulativ insidens i Norge før fylte 15 år på 0,3 % (1), og Norge er blant landene med høyest prevalens av sykdommen (2). Man kjenner ikke tallene for kumulativ insidens etter 15 års alder, men kumulativ livstidsrisiko anslås gjerne til ca. 1 % i Norge. Sykdommen er et resultat av en selektiv autoimmun destruksjon av de insulinproduserende β -cellene i de langerhanske øyer i pancreas. Genetiske epidemiologiske studier har klart vist at type 1-diabetes er en kompleks sykdom hvor både arvelige faktorer og miljøfaktorer er av betydning. En del av de arvelige faktorer er kartlagt, mens det fortsatt må sies å være uavklart hva som representerer de viktigste miljøfaktorer med innvirkning på patogenesen.

Den autoimmune sykdomsprosess som destruerer β -cellene, kan pågå i flere år før man får klinisk manifest type 1-diabetes. Perioden hvor man kan påvise autoimmunitet, men hvor personen ennå ikke har utviklet type 1-diabetes, kalles prediabetes. Patogenesen ved type 1-diabetes er skjematisk fremstilt i figur 1. Ved hjelp av genetiske markører og autoantistoffer mot β -celler er det i dag med høy sensitivitet mulig å identifisere individer med prediabetes. Sammen med lovende intervensjonsstudier i dyremodeller (3 – 5) og i humane studier (6, 7) har dette ført til stor interesse for å forsøke å forebygge type 1-diabetes hos mennesker.

Norge er med i en europeisk multisenterstudie, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), hvor man forsøker å forebygge utvikling av manifest type 1-diabetes hos individer med β -celleautoimmunitet målt ved øycelleantistoffer (islet cell antibodies, ICA). I denne artikkelen gir vi en oversikt over våre foreløpige erfaringer så langt med denne intervensjonsstudien. I den norske delen av studien har vi også inkludert bestemmelse av genetiske risikomarkører – HLA-DQ-gener. Dette inngår ikke som en del av den internasjonale ENDIT-studien, men har gitt interessante resultater som presenteres og diskuteres.

Genetiske risikomarkører

I familier med type 1-diabetes er sykdomsrisikoen hos søsken ca. 7 % og hos barn 5 – 6 %. Diabetes hos far medfører større risiko enn diabetes hos mor (8). Risiko for type 1-diabetes er knyttet til flere gener, sannsynligvis „ 15 (9, 10), hvorav tre (HLA-gener, insulingenet og genet for CTLA-4) er kartlagt noenlunde detaljert. Genene som bestemmer vevstypene (HLA-gener) spiller en særlig stor rolle og er hovedårsaken bak den familiære opphopning sykdommen fremviser.

Størst betydning for genetisk risiko er knyttet til HLA-DQ-genene. Tabell 1 viser noen HLA-genotyper og risikoen forbundet med disse. Øvre del av tabellen viser de seks HLA-DQ-genotyper som gir økt risiko for utvikling av type 1-diabetes i Norge (sammenliknet med gjennomsnittsrisiko i normalbefolkningen) (11), og danner basis for klassifiseringen i høy genetisk risiko (risikoskåre 1) i vår intervensjonsstudie. Alle andre HLA-genotyper er klassifisert som lavrisiko (risikoskåre 2). En del av HLA-genotypene med risikoskåre 2 er sterkt (dominant) beskyttende. Et eksempel på dette er personer med HLA-genotypen DQ6 (DQB1*0602). Slike personer vil nesten aldri utvikle type 1-diabetes (12).

Man har i dag omfattende kjennskap til genetiske faktorer ved type 1-diabetes, men genetiske faktorer alene er relativt svake prediktorer for sykdom. Dette illustreres også av at konkordansraten hos eneggede tvillinger er bare 30 – 50 % (13).

Immunologiske risikomarkører

Man kjenner i dag en lang rekke immunologiske markører for type 1-diabetes. I ENDIT-studien valgte man å måle øycelleantistoffer (ICA). Da studien ble satt i gang, ble dette ansett som den beste enkeltanalyse, med akseptabel sensitivitet og spesifisitet. Senere er det utviklet assays for andre autoantistoffer som er enklere å utføre og har like god sensitivitet (14).

Screening for type 1-diabetes baseres i dag gjerne på tre antistoffer: insulinautoantistoffer (IAA), antistoffer mot glutaminsyredekarboksylase (anti-GAD) og antistoffer mot tyrosinofosfatase (IA-2). Jo flere antistoffer man er

positiv for og i jo høyere titer disse forefinnes, desto høyere spesifitet har disse markørene i prediksjon av utvikling av type 1-diabetes.

Intervensjon

Når sykdommen debuterer klinisk, er størstedelen av de insulinproduserende celler allerede ødelagt. Bare ca. 10 % av den opprinnelige insulinproduksjonskapasitet er igjen. Intervensjon må derfor starte på et tidligere tidspunkt. En rekke krav må stilles til intervensjon. Den må ha et tilfredsstillende teoretisk grunnlag og helst være basert på dyreeksperimenter. Risikoen må være minimal og intervensjonen må være så lite plagsom som mulig. Den må skje i form av en kontrollert klinisk studie basert på informert samtykke. Undersøkelsens statistiske styrke må være tilfredsstillende.

De største sekundærforebyggende studiene (intervensjon etter oppstått autoimmunitet) som pågår for tiden, er ENDIT-studien og Diabetes Prevention Trial 1 (DPT-1). ENDIT baseres på nikotinamid (se nedenfor), mens DPT-1, en studie som pågår i USA, baseres på insulin, gitt alternativt subkutant og peroralt. Grunnlaget for bruk av både nikotinamid og insulin er undersøkelser på NOD (non obese diabetic)-mus (3 – 5). Dette er en mye brukt dyremodell for type 1-diabetes. Disse musene utvikler spontant en autoimmun diabetes som likner svært mye på type 1-diabetes hos mennesker. Profylaktisk insulinbehandling og nikotinamidbehandling hos disse dyrene hemmer og forsinker diabetesutviklingen. Den samme effekt er oppnådd med insulin gitt peroralt. Insulinpeptider antas å initiere en beskyttende immunologisk respons – de inducerer toleranse.

ENDIT-studien

ENDIT-studien er en internasjonal dobbeltblind placebokontrollert studie hvor man vil se om nikotinamid kan hindre eller utsette diabetesdebut hos disponerte individer (15). Undersøkelsen gjennomføres i mer enn 20 land i Europa og i Nord-Amerika. Det er internasjonalt rekruttert over 550 førstegradsslektninger til yngre personer med type 1-diabetes, hvorav 36 i Norge.

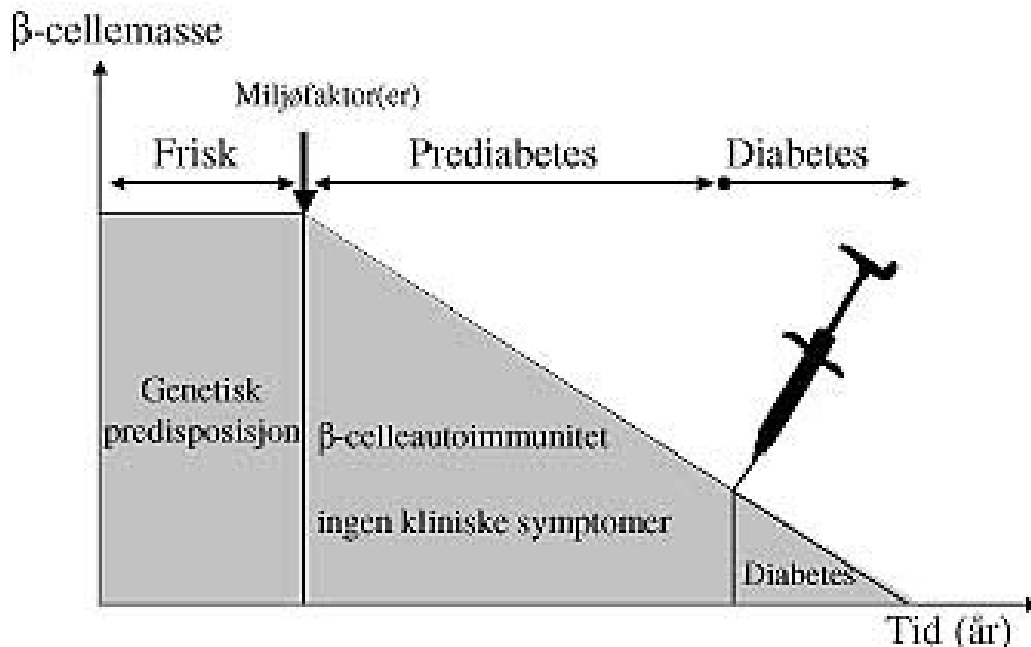
I Norge har alle landets barneavdelinger (unntatt én) deltatt. Målsettingen var å rekruttere alle førstegradsslektninger til pasienter med type 1-diabetes for å identifisere personer med prediabetes, definert som dem med ICA i titer ≥ 20 Juvenile Diabetes Foundation Units; (JDFU). Prediabetikere er så blitt randomisert til enten nikotinamid eller placebo. Strukturen på studien er skjematisk fremstilt i figur 2.

Nikotinamid er et derivat av B₃-vitaminet nikotinsyre. Nikotinamid er vist å hemme diabetesutvikling i dyremodeller (3), og har vist lovende effekt hos barn med økt diabetesrisiko (6). Nikotinamid har liten eller ingen toksisitet selv i farmakologiske doser (16).

Det er ikke kartlagt i detalj hvordan nikotinamid påvirker diabetesutviklingen. Mange hypoteser foreligger, og man har særlig lagt vekt på nikotinamidets betydning for opprettholdelse av intracellulær NADH-konsentrasjon og dets evne til å hemme DNA-ødeleggelse gjennom effekt på enzymet poly-ADP-ribose polymerase (17) og derigjennom beskytte β -cellene.

Materiale og metode

En landsomfattende invitasjon til deltakelse ble realisert gjennom det samarbeidsnettverk som representeres av Norsk studiegruppe for barnediabetes. Målgruppen var førstegradsslektninger (søsken og foreldre) av unge personer med type 1-diabetes. Via barneavdelingene i Norge kom vi i kontakt med 620 familier med type 1-diabetes hos barn eller ungdom under 18 år. I disse familiene ble 1 809 foreldre og søsken i alderen 3 – 45 år rekruttert til undersøkelsen (fig 2). Det ble i årene 1994 – 97 tatt blodprøve til immunologisk testing (ICA) og gentypebestemmelse (HLA-DQ-gener).



Figur 1 Skjematisk fremstilling av utvikling av type 1-diabetes. Sykdommen er influert av arvelige faktorer og miljøfaktor(er) og skyldes autoimmun destruksjon av β -celler. Prosessen har gjerne pågått over lang tid (år) når destruksjonen er så langt kommet at sykdommen blir klinisk manifest

Måling av ICA ble utført ved et referanselaboratorium i London med immunhistokjemisk teknikk (18). I samsvar med internasjonale standarder ble svaret gitt i såkalte Juvenile Diabetes Foundation Units (JDFU).

HLA-DQ-genotypebestemmelse ble gjort ved såkalt PCR-SSOP-teknikk (polymerasekjedereaksjon og probing med radioaktivt merkede sekvensspesifikke oligonukleotider) (19).

Inklusjonskriteriene for intervensjonsstudien med nikotinamid baserte seg på ICA-titer over 20 JDFU i to prøver. 35 % av førstegradsslektninger med dette antistofftiter vil utvikle insulinkrevende sykdom i løpet av fem år (18, 20, 21). For å oppnå en sannsynlighet på 90 % for å oppdage en reduksjon på 50 % i

diabetesinsidens ved bruk av nikotinamid måtte man rekruttere 528 personer til det kliniske intervensjonsforsøket. 59 personer fra Norge tilfredsstilte kriteriene til å inngå i randomiseringsfasen, og 36 av disse aksepterte og ble randomisert til nikotinamid eller placebo. Nikotinamid ble gitt som ”slow-release” kapsler, med 1,25 g per m² kroppsoverflate, delt på to daglige doser. Forsøkspersonene følges med halvårlige kontroller, som inkluderer vekselvis peroral og intravenøs glukosebelastning med insulinbestemmelse. I tillegg blir deltakernes inntak av nikotinamid kontrollert ved halvårlige målinger av stoffet i urin.

88 personer med risikoskåre 1 ble som en pilotstudie tilbudt oppfølging med måling av insulinautoantistoffer, anti-GAD og IA2-antistoffer.

I en pilotstudie i Hordaland ble 123 tidligere HLA-DQ-typede foreldre til barn med diabetes innbudt til en spørreskjemaundersøkelse med henblikk på psykososiale implikasjoner av testingen (22). Resultatene av testingen var i 1995 meddelt foreldrene skriftlig med tilbud om muntlig tilleggsinformasjon, mens spørreskjemaundersøkelsen fant sted omtrent fire år senere.

Prosjektet ble tilrådd av den forskningsetiske komité i daværende helseregion 2.

Resultater

1 809 førstegradsslektninger avgav blodprøve.

ICA-bestemmelse

Tabell 2 viser fordeling av ICA etter titer. For inklusjon til ENDIT-studien er grensen satt til 20 JDFU. Totalt 59 av førstegradsslektningene var over dette nivået. I gruppene med økt eller ikke økt genetisk risiko (tab 2) var henholdsvis 91,2 % og 92,2 % ICA-negative, definert som ICA-titer under 10 JDFU. 86 personer hadde positiv ICA med titer 10–19 JDFU. Titeret var for lavt til å inngå i randomiseringsfasen, men disse ble tilbudt ny ICA-måling senere.

Tabell 2

Titer av øycelleantistoff (ICA) hos foreldre og søsken av pasienter med type 1-diabetes

ICA titer (JDFU) ¹	Antall	(%)
< 10 ²	1 664	(92)
10 – 19	86	(5)
20 – 79	40	(2)
80	19	(1)
Totalt	1 809	(100)

- ¹ Juvenile Diabetes Foundation Units
- ² Negativ

HLA-DQ-genotyping

I henhold til klassifikasjon i henholdsvis økt og normal/lav genetisk risiko (henholdsvis risikoskåre 1 og 2, se tab 1) hadde 671 av 1 809 (37,1 %) økt genetisk risiko, og 1 138 av 1 809 (62,9 %) hadde normal genetisk risiko (risiko som i befolkningen for øvrig) eller redusert genetisk risiko. Av dem som hadde normal eller redusert genetisk risiko, var det 189 som hadde den dominant beskyttende haplotypen DQ6 (DQB1*0602). Blant de HLA-DQ genotyper som utgjør risikoskåre 1, var det betydelige gradforskjeller i hvor stor risikoøkning de gir. DQ2/DQ8-genotypen, som i alle europeiske populasjoner er forbundet med den høyeste risikoen, ble funnet hos 10,3 % av førstegradsslektninger. 42 % av diabetikerne (n = 578) som ble HLA-typet i denne studien, hadde denne HLA-genotypen.

Tabell 1

Klassifisering av genetisk risiko etter HLA-DQ genotype. Basert på publiserte (11) og upubliserte data. Risikoskåre 1 innebærer økt risiko, mens risikoskåre 2 innebærer normal til redusert risiko sammenliknet med gjennomsnittsbefolkningen

HLA genotype	Oddsratio for type 1-diabetes	Risiko skåre
DQ2/DQ8	20	1
DQ8/DQ8	7	1
DQ2/DQ2	5	1
DQ8/DQ4	16	1
DQ8/DQ1 (DQB1*0501)	3	1
DQ8/DQ6 (DQB1*0604)	6	1
Andre	< 1	2
DQ6 (DQB1*0602)	< 0,01	2

Tabell 3 viser sammenhengen mellom ICA-positivitet (>20 JDFU) og genetisk risiko. Som det fremgår er det ingen absolutt sammenheng: 4,2 % av dem med høy genetisk risiko hadde ICA-titer \geq 20 JDFU sammenliknet med 2,7 % av dem med normal eller redusert genetisk risiko.

Tabell 3

Øycelleantistoff (ICA) i relasjon til genetisk risiko

ICA < 20 JDFU ¹	ICA 20 JDFU ₁	Totalt	
Økt genetisk risiko (risikoskåre 1)	643	28	671
Normal/reduisert genetisk risiko (risikoskåre 2)	1107	31	1138
Totalt	1750	59	1809
• ¹ Juvenile Diabetes Foundation Units			

Nikotinamidstudien

Av 36 personer som ble randomisert til nikotinamid/placebo, trakk én seg før forsøket startet, og seks trakk seg senere i studien. Inntil juni 2000 har seks norske forsøkspersoner utviklet diabetes.

Genetisk informasjon

I det opprinnelige informasjonsskrivet i forbindelse med rekruttering til ENDIT-studien var det ikke forutsatt at resultatene av den genetiske testing skulle meddeles de deltakende familier, og den etiske komité hadde heller ikke stilt noe krav om dette. Etter inngående drøftinger i studiegruppen fant de fleste deltakende barneleger det vanskelig å formidle den genetiske informasjon på en faglig adekvat måte: Der den genetiske informasjon ble formidlet til familiene (Hordaland), ble den primært gitt skriftlig, etterfulgt av oppfølgingsamtale der foreldrene ønsket dette.

Oppfølging av personer med økt risiko

45 personer (51 %) takket ja til immunologisk oppfølging etter første gangs henvendelse. Målingene ble utført i 1998, og av personer med HLA-DQ-assosiert økt diabetesrisiko ble det påvist fem anti-GAD-positive individer. I den opprinnelige screening var alle disse ICA-negative. En av personene hadde både høy genetisk risiko og to antistoffer (anti-GAD- og IA2-antistoff) og derfor høy risiko for utvikling av type 1-diabetes innen få år. Immunologiske ”omslagere” av denne typen har stående tilbud om profylakse dersom nikotinamidforsøket faller positivt ut.

Psykososiale implikasjoner

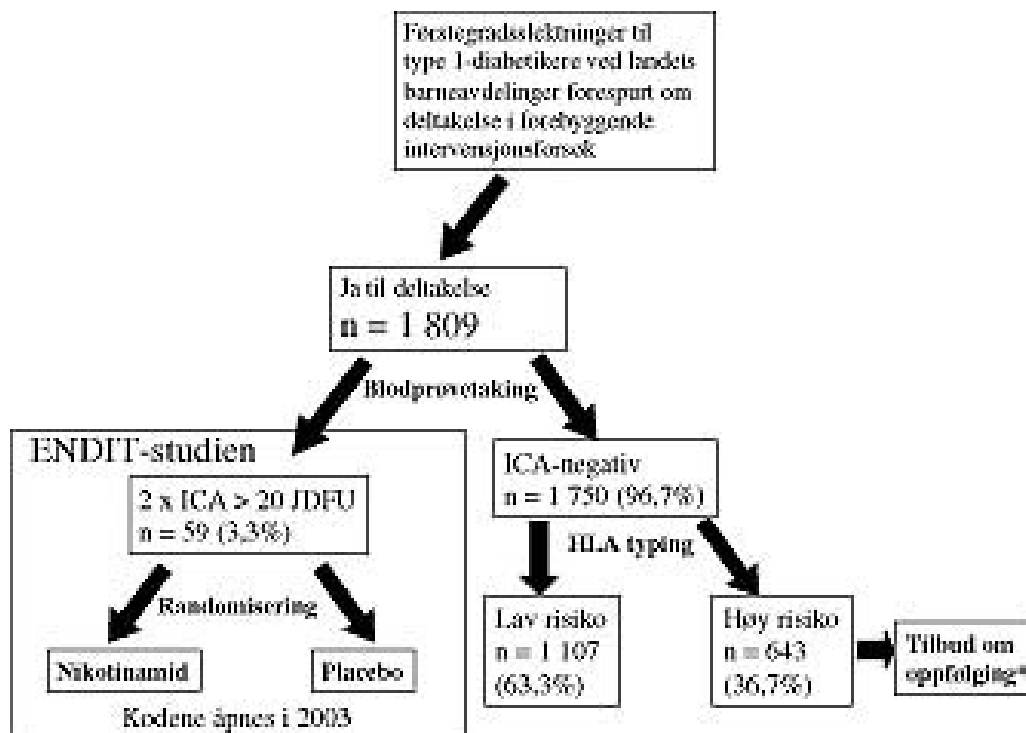
65 personer (52,8 %) sa seg villig til å delta i denne del av undersøkelsen. Det ble sendt ett purrebrev. Den gruppen som responderte på purringen, skilte seg ikke fra dem som svarte på den opprinnelige henvendelsen. De 65 personene som deltok, fordelte seg likt på risikoskåre 1 og risikoskåre 2. 52 av de 65 kunne gjengi testresultatet korrekt. Generelt viste undersøkelsen en tendens blant de forespurte til å undervurdere diabetesrisikoen. Ti personer gav svar som tydet på at testresultatene bekymret dem. Tre personer i hver av gruppene angav at de av og til tenkte på testresultatene. Sju personer i gruppen med økt risiko

(skåre 1) og en person i gruppen med lav risiko (skåre 2) angav at disse tankene plaget dem noe. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de to risikogrupperne med hensyn til engstelse og depresjon.

Diskusjon

Forebygging av type 1-diabetes er ikke lenger bare utopi, det fremstår som en interessant mulighet. Grunnlaget for denne påstand finnes både i dyreeksperimentelle studier (3 – 5) og i kliniske forsøk (6, 7).

Sykdomsforebygging kan i prinsippet være rettet mot uselekterte befolkningsgrupper (primærforebygging) eller mot grupper av risikoindivider med en identifisert sykdomsprosess (sekundærforebygging). Den mest aktuelle strategi ved type 1-diabetes, eksemplifisert ved ENDIT-studien, baseres på identifikasjon av individer med en spesiell sykdomsrisiko, med påfølgende preventive tiltak. Personer med økt risiko for type 1-diabetes kan identifiseres ved genetiske eller immunologiske metoder eller en kombinasjon av disse. I ENDIT-studien var utgangspunktet førstegradsslektninger av barn og ungdom med type 1-diabetes. Dermed hadde man en empirisk risikogruppe, som så kunne testes med henblikk på en immunologisk markør. Forutsetningen for intervensjonsstudier med forsøk på forebygging av type 1-diabetes er kjennskapet til sykdommens naturlige forløp, hvor den kliniske debut forutgår av et presymptomatisk stadium som kan ha flere års varighet (fig 1).



Figur 2 Skjematisk fremstilling over studiestrukturen av ENDIT. En subgruppe fikk tilbud om oppfølging med autoantistofftesting

Når målgruppen for forebygging av type 1-diabetes er førstegradsslektninger til personer med kjent sykdom, vil man nå bare ca. 10 % av de aktuelle kandidater, fordi de fleste nye tilfeller debuterer i familier uten tidligere kjent diabetes. Hvordan skal man kunne identifisere risikopersoner i uselekterte

befolkningsgrupper? I tillegg til etiske og medisinske problemer står man her overfor kompliserte spørsmål av praktisk og økonomisk art. I Finland, som har verdens høyeste insidens av type 1-diabetes (23), foregår det en seriøs diskusjon av aktuelle muligheter, og man ser for seg to strategier (24):

- – Bredt anlagte og gjentatte analyser på immunologiske markører
- – Initialt bredt anlagt kartlegging av genetisk sykdomsdisposisjon, etterfulgt av analyser av immunologiske markører

Det er beregnet at det andre alternativet er mest kostnadseffektivt.

I den norske gruppen med 1 809 førstegradsslektninger var bare 3 % kvalifisert for medikamentutprøving ut fra de oppsatte kriterier. Dette viser at et tilstrekkelige antall forsøkspersoner til en studie som denne bare kan rekrutteres gjennom et bredt internasjonalt samarbeid. Det er etablert et nettverk av samarbeidende institusjoner, med nære faglige og personlige kontakter. Dette nettverket kan lett aktiveres på nytt dersom nikotinamidforsøket skulle falle negativt ut og andre lovende midler skal prøves ut i stor skala.

Et interessant trekk ved studien er at den ble initiert av og drives av fagmiljøene, og ikke av den farmasøytiske industrien, som betrakter nikotinamid som et kommersielt sett uinteressant stoff. Selv i store farmakologiske doser har ikke nikotinamid noen alvorlige bivirkninger (16). Risikomomentet var derfor ytterst lite, og ikke til hinder for en studievarighet på fem år. Studiens lengde stiller imidlertid store krav til forsøkspersonenes tålmodighet og utholdenhet, og uten deres interesse og genuine engasjement ville undersøkelsen knapt kunne gjennomføres. Bruk av placebo har i denne sammenheng vært uproblematisk.

I den norske delen av ENDIT-studien valgte man å føye til en genetisk risikoanalyse ved HLA-DQ-bestemmelse. Denne undersøkelsen hadde ingen praktiske konsekvenser for utvelgelsen av personer til den medikamentelle utprøvingen, men har vitenskapelig sett vært av stor verdi. Våre data viser tydelig at personer med normal eller redusert genetisk risiko ikke er beskyttet mot å utvikle autoantistoffer (ICA). I tidligere studier er det imidlertid antydning at personer med redusert genetisk risiko ikke vil utvikle type 1-diabetes selv om de har autoantistoffer (12), og denne studien vil kunne evaluere i hvilken grad dette er tilfellet etter lengre oppfølgingstid.

I det opprinnelige informasjonskrivet knyttet til rekrutteringen var formidling av individuell genetisk sykdomsrisiko ikke forutsatt. Slik informasjon ble imidlertid formidlet til en del av deltakerne (Hordaland), og ble da vurdert som akseptabel ved at den var knyttet til en intervensjonsstudie. I informasjonsprosessen la man vekt på å forklare forskjellen mellom genetisk risiko som sykdoms *disposisjon* og tilstedeværelse av immunologiske markører som tegn på en sykdoms *prosess*. Vi har holdepunkter for at denne distinksjonen ble oppfattet av de fleste (22). Men undertiden var informasjonen vanskelig å formidle. Eksempelvis stod vi overfor familier hvor den ene av foreldrene hadde økt risiko ved HLA-DQ-typing, men var ICA-negativ, mens den andre av foreldrene var ICA-positiv med lavrisiko HLA-DQ-type.

På grunn av den spesielle norske varianten av ENDIT-studien ble det identifisert mange HLA-DQ-høyrisikoindivider som etter den immunologiske seleksjon ikke var kandidater for medikamentell intervensjon. Et utvalg av disse ble fulgt opp gjennom to pilotundersøkelser. I den ene undersøkelsen ble det foretatt screening på antistoffer mot IA-2 og GAD hos personer som i den opprinnelige screeningen var antistoffnegative. Antistoffer mot IA-2 og GAD identifiserer opptil 95 % av tilfeller med type 1-diabetes (25). Bare ca. 50 % av de forespurte i vår pilotstudie ønsket immunologisk oppfølging etter en gangs henvendelse. Det er flere tenkbare forklaringer på den lave oppslutningen: Motvilje mot videre risikoanalyser, forståelse av at testingen ikke ville få noen umiddelbar praktisk konsekvens og indifferens.

Genetisk risikoinformasjon vedrørende en så alvorlig sykdom som type 1-diabetes vil reise spørsmål om psykologiske langtidsvirkninger (26). Vår generelle konklusjon på basis av en pilotstudie gjennomført ca. fire år etter testingen (22) er at deltakerne ikke var blitt utilbørlig forurolet eller stresset av risikotesting. 16 av 65 forespurte angav at de hadde tenkt på testresultatet minst en gang i løpet av siste måned, og for åtte var dette noe ubehagelig. Men bare to av de 65 ville i en tenkt situasjon ikke anbefale testingen til en venn. Antallet som deltok i denne delen av studien, var imidlertid begrenset, og disse dataene bør følges opp med større studier for å gi et sikkert svar på disse spørsmålene.

En tilnærmet landsomfattende screening av slektninger av pasienter krever organisering og velvillighet fra de deltakende sykehusavdelinger. Innføring av autoantistoffer og i særdeleshet genetisk risikoinformasjon som vanligvis ikke bestemmes i den kliniske hverdag, krever skolering av de deltakende leger og sykepleiere for at adekvat informasjon skal nå frem til de individer det gjelder. De som klassifiseres til økt genetisk risiko, vil eksempelvis ha en begrenset risikoøkning, og det vil være større sannsynlighet for at personer i denne gruppen forblir friske enn at de utvikler diabetes. Dette er et didaktisk viktig, men vanskelig, poeng å formidle til deltakerne for å unngå unødig engstelse. Resultatene fra vår pilotstudie i Hordaland tyder på at familiene generelt sett takler denne typen informasjon godt, men dette bør bekreftes i større undersøkelser før man trekker sikre konklusjoner. Det må være et mål å sikre at informasjon gis på en måte som gjør at kunnskapen ikke oppleves som en unødig belastning.

Internasjonalt har så langt 109 personer utviklet diabetes i løpet av en studieperiode på 2,5 år. Etter 2,5 år ble det av studiens sikkerhetskomité gjort en interimanalyse, og det ble ikke avdekket alvorlige bivirkninger ved bruk av nikotinamid.

Resultatene av ENDIT-studien vil foreligge i 2003. Viser det seg at nikotinamid er et egnet profylaktikum overfor type 1-diabetes, vil førstegradsslektninger til personer med kjent sykdom være kandidater for profylakse etter genetisk og immunologisk testing. Imidlertid vil 90 % av nye tilfeller komme i familier uten tidligere kjent sykdomsforekomst. Ytterligere forskning trengs for å kartlegge på hvilken måte man mest effektivt skal identifisere disse personene med tanke på forebygging før de utvikler type 1-diabetes.

Norsk studiegruppe for barnediabetes representerer alle landets barneavdelinger. Gruppen har følgende medlemmer: Henning Aabech, Fredrikstad; Øystein Aagenæs, Oslo; Hans-Jacob Bangstad, Oslo; Jon Bland, Stavanger; Halvor Bævre, Lillehammer; Sigurd Børsting, Levanger; Ole Kr. Danielsen, Arendal; Knut Dahl-Jørgensen, Oslo; Harald Dramsdahl; Harstad; Olav Flesvig, Elverum; Bjørn Halvorsen, Tønsberg; Per Erik Hæreid, Trondheim; Kristin Hodnekvam, Porsgrunn; Geir Joner, Oslo; Per Helge Kvistad, Førde; Kjetil Mevold, Bodø; Pål Rasmus Njølstad, Bergen; Dag Roness, Haugesund; Steinar Spangen, Ålesund; Geir Stangeland, Kristiansand; Kjell Stensvold, Drammen; Oddmund Søvik, Bergen (leder); Ola Talleraas, Lillehammer; Jorunn Ulriksen, Kristiansand; Dag Veimo, Bodø; Helge Vogt, Lørenskog.

Vi takker de mange familier som har sluttet opp om undersøkelsen. Den norske delen av ENDIT-studien støttes av Norges diabetesforbund.

LITTERATUR

1. Joner G, Sovik O. Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0 – 14 years of age 1973 – 1982. *Diabetologia* 1989; 32: 79 – 83.
2. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395 – 403.
3. Reddy S, Bibby NJ, Elliott RB. Early nicotinamide treatment in the NOD mouse: effects on diabetes and insulinitis suppression and autoantibody levels. *Diabetes Res* 1990; 15: 95 – 102.
4. Atkinson MA, Maclaren NK, Luchetta R. Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990; 39: 933 – 7.
5. Zhang ZJ, Davidson L, Eisenbarth G, Weiner HL. Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10252 – 6.
6. Elliott RB, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia* 1991; 34: 362 – 5.
7. Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 927 – 8.
8. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149 – 52.
9. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B et al. A second-generation screen of the human genome for

- susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet* 1998; 19: 292 – 6.
10. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet* 1998; 19: 297 – 300.
 11. Ronningen KS, Spurkland A, Iwe T, Vartdal F, Thorsby E. Distribution of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles and DQA1-DQB1 genotypes among Norwegian patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 1991; 37: 105 – 11.
 12. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA et al. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 608 – 13.
 13. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995; 311: 913 – 7.
 14. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte MT et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304 – 10.
 15. Gale EA. Nicotinamide: potential for the prevention of type 1 diabetes? *Horm Metab Res* 1996; 28: 361 – 4.
 16. Pociot F, Reimers JI, Andersen HU. Nicotinamide – biological actions and therapeutic potential in diabetes prevention. IDIG Workshop, Copenhagen, Denmark, 4 – 5 December 1992. *Diabetologia* 1993; 36: 574 – 6.
 17. Mandrup-Poulsen T, Reimers JI, Andersen HU, Pociot F, Karlens AE, Bjerre U et al. Nicotinamide treatment in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9: 295 – 309.
 18. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990; 335: 147 – 9.
 19. Undlien DE, Friede T, Rammensee HG, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Sovik O et al. HLA encoded genetic predisposition in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes* 1997; 46: 143 – 9.
 20. Bingley PJ, Gale EA. Incidence of insulin dependent diabetes in England: a study in the Oxford region, 1985 – 6. *BMJ* 1989; 298: 558 – 60.
 21. Tarn AC, Thomas JM, Dean BM, Ingram D, Schwarz G, Bottazzo GF et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 1: 845 – 50.
 22. Nicol-Smith L, Søvik O, Joner G, Tambs K, Ronningen KS. Psychosocial effects of type 1 diabetes risk information: a pilot study. *Am J Hum Genet*

1999; 65 (suppl): A386.

23. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L et al. Record-high incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 1999; 42: 655 – 60.

24. Hahl J, Simell T, Ilonen J, Knip M, Simell O. Costs of predicting IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 79 – 85.

25. Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, Kulmala P, Vahasalo P, Karjalainen J et al. IA-2 antibodies – a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1998; 41: 424 – 9.

26. Siegler M, Amiel S, Lantos J. Scientific and ethical consequences of disease prediction. *Diabetologia* 1992; 35 (suppl 2): S60 – 8.

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. juli 2026.