

Debuttidpunktens säsongvariation vid typ 1 diabetes hos barn under 15 år i Finland

John Sandström

Medicinekandidat

Helsingfors universitet

Helsingfors 15.3.2019

Avhandling

Handledare: Heli Siljander, Mikael Knip

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

John.sandstrom@helsinki.fi

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Pediatric diabetes research group	
Tekijä – Författare – Author John Sandström			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Debuttidpunktens säsongvariation vid typ 1 diabetes hos barn under 15 år i Finland			
Oppiaine – Läroämne – Subject Medicin			
Työn laji – Arbetets art – Level		Aika – Datum – Month and year 20.3.2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 39
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Finland har världens högsta incidens för typ 1 diabetes (T1D). Incidensen har ökat mångfalt under de senaste årtiondena i Finland och i andra utvecklade länder. Bl.a. detta och sjukdomens säsongberoende natur har riktat blickarna mot säsongberoende miljöfaktorer som utlösare av sjukdomsprocessen. Denna studies syfte var att undersöka om detta säsongberoende kan påvisas också i Finland och hur den förhåller sig till kön och ålder.</p> <p>Studiepopulationen bestod av 0–14 åriga finländska barn som hade diagnosticerats med T1D under åren 2002–2015. Säsonganalyser gällande diagnostidpunkten gjordes med hjälp av Poissons regressionsanalys, som säsongmodifierades. Vi observerade incidensmönstret i förhållande till debutmånad samt säsongberoendets förhållande till kön och ålder. Diabetikerbarnen jämfördes med den teoretiska populationsenliga riskgruppen bestående av totalt antal levande 0–14 åringar i Finland per månad.</p> <p>Vår studie utvisade ett starkt säsongberoende. Säsongberoendet påverkades inte av kön men verkade bli kraftigare med stigande diagnosålder. Incidensen för pojkar var högre än hos flickor. Den årliga incidenstrenden var sjunkande fr.o.m. år 2006. Intressant var också att den yngsta åldersgruppen uppvisade den klart mest sjunkande incidenstrenden bland grupperna vilket väcker frågor om rotavirusvaccinets roll gällande incidensförändringen. Rotavirusvaccinet infogades i det nationella vaccinationsprogrammet år 2009.</p> <p>Resultaten kan generera nya insikter angående sjukdomens patogenes och etiologi. (199/200 ord)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Diabetes mellitus, type 1/etiology*; Seasons; Humans; Child; Environment; Autoimmunity			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	4
	1. Förord	4
	2. Bakgrund.....	4
2	Litteraturoversikt	5
	1. Definition	5
	2. Epidemiologi	5
	3. Klinisk bild.....	7
	4. Allmän patogenes	7
	5. Genetik	9
	6. Miljöfaktorer.....	11
3	Avhandlingens mål.....	18
4	Material och metod.....	19
5	Resultat.....	22
6	Diskussion	25
	1. Resultaten och förhållande till liknande studier	25
	2. Slutsatser	27
	3. Problem och arbetsprocess	28
	Källor	30

1 Inledning

1. Förord

I den här avhandlingen avser jag gå igenom följande: i inledningen gör jag ett ytskrap av diabetesbegreppet och kopplar ihop detta med avhandlingens tema, nämligen sjukdomens säsongberoende och mer specifikt gällande diagnostidpunkten. I litteraturoversikten presenteras mer djupgående information om patobiologi, etiologi och epidemiologin bakom typ 1 diabetes (T1D). Avhandlingens mål definieras under rubriken med samma namn. Under rubriken Material och Metod presenteras studiepopulationen och exklusions- och inklusionskriterier samt vilka statistiska metoder som använts. Resultatdelen beskriver studiens resultat och slutligen diskuterar jag och reflekterar över studiens resultat och deras betydelse i Diskussionsdelen.

Även om diabetes är ett samlingsnamn över ett antal sjukdomar som leder till insulinbrist och hypoglykemi fokuserar denna avhandling på T1D. Typ 2 diabetes, gestationsdiabetes och övriga varianter kommer inte att beröras i någon större grad. Då jag i avhandlingen talar om diabetes avser jag med detta i de allra flesta fall T1D.

2. Bakgrund

Det är fortfarande oklart vad som orsakar diabetes (1). Man vet att T1D är en autoimmun sjukdom och att genetiken har viss betydelse men denna har inte kunnat förklara alla sjukdomens egenheter. Sjukdomen uppvisar till exempel ett säsongberoende gällande patienternas födelsedatum och diagnostidpunkt. Konkordansen mellan identiska tvillingar där ena tvillingen har T1D är också för låg för att gener skulle kunna förklara hela sjukdomen. Även incidensen för sjukdomen har de senaste årtiondena ökat för kraftigt för att uppkomsten av sjukdomen skulle kunna vara enbart av genetisk natur. Därför misstänker man att olika miljöfaktorer bidrar till uppkomsten av sjukdomen. Misstankarna har riktats mot bl.a. olika infektioner, tarmfloras sammansättning, vacciner, hygien, diet, toxiner och kemikalier och födelsevikt (2).

2 Litteraturöversikt

1. Definition

Typ 1 diabetes (T1D) är en kronisk sjukdom som på grund av autoimmun förstörelse av β -cellerna i de Langerhanska cellöarna i bukspottskörteln leder till insulinbrist och högt blodsocker. T1D är en av de vanligaste kroniska sjukdomarna i barndomen. T1D kallades tidigare för ungdomsdiabetes på grund av att den ansågs drabba främst barn och ungdomar. Numera har man frångått detta begrepp eftersom sjukdomen kan debutera även i senare skeden av livet. Största delen av de som drabbas är dock fortfarande barn och unga (3). 10-15% av Finlands diabetiker har T1D.

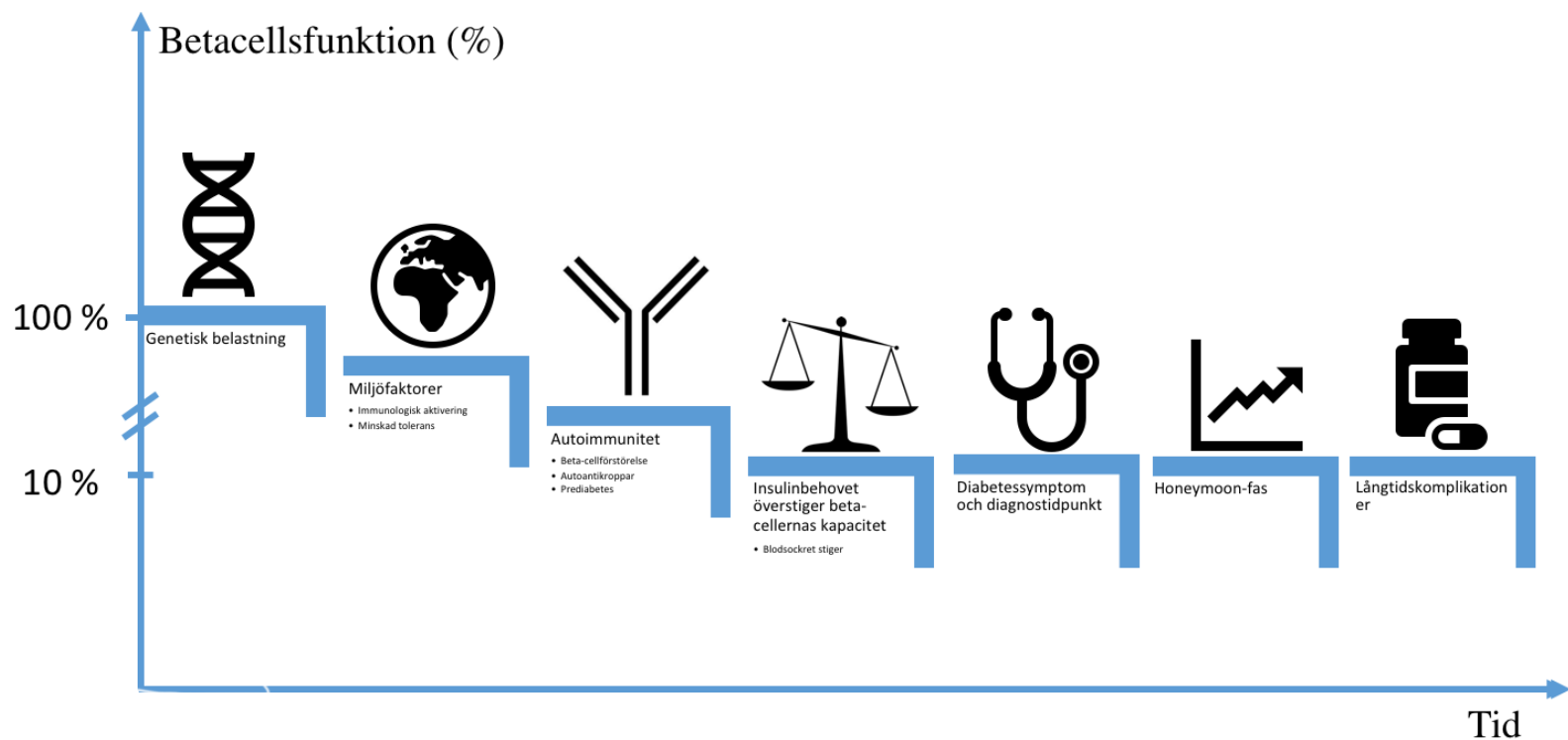
2. Epidemiologi

T1D drabbar pojkar i något högre utsträckning än flickor i barndomen och männens andel stiger efter puberteten. Incidensen av T1D har ökat i hela världen. Incidensen i Finland har ökat 5,4-faldigt sedan tidigt 1950-tal (4). De länder med högst incidens i världen är de nordiska länderna. Sverige har en årlig incidens på 42/100 000 barn under 15 år men incidensen i Sverige har på senare år planat ut och börjat minska (5). I Norge är incidensen 33/100 000 och också där har incidensökningen planat ut sedan 2004 (6). Efter de nordiska länderna kommer i rangordning resten av Europa, Nordamerika och Australien, samtidigt som T1D fortfarande är ovanlig i många av de asiatiska länderna, t.ex. Kina och Japan (7). Finland är landet som toppar incidensstatistiken med mer än 60 fall per 100 000 och år och även i Finland har man de senaste åren sett tecken på att incidensökningen håller på att plana ut (4). Vad som har orsakat denna ökning i sjukdomens incidens och incidensens platåfas i de länder som toppar incidensstatistiken är tillsvidare okänd. Trots detta är incidensen fortfarande hög i de nordiska länderna och Nordeuropa överlag, men geografien kan inte heller förklara allting.

Trots att Finland är grannland med såväl Ryssland som Estland skiljer sig länderna markant i fråga om incidenstal på så vis att incidensen i t.ex. Ryssland är till och med 6 gånger lägre än i Finland (8,9). Samma fenomen kan ses också för övriga autoimmuna sjukdomar såsom celiaki och autoimmun tyreoidit som båda också är mycket vanligare i Finland än i Ryssland. Om man jämför Finlands T1D incidens (65/100 000) med Makedonien vars incidens (5,8/100 000) är lägst i Europa kan man se att skillnaden är stor

(10). Då man studerat incidensen för T1D har man också funnit att det finns ett samband mellan incidens och hur långt från ekvatorn landet i fråga befinner sig på ett sånt sätt att ju längre från ekvatorn landet ligger desto högre tenderar incidensen att vara (11). Dessutom har studier visat att personer som migrerar från ett lågriskland nära ekvatorn till ett högriskland långt från ekvatorn stiger risken för att insjukna hos migranterna till det nya landets nivå (12). En studie klarade prevalensen av T1D hos somaliska och finska barn i huvudstadsregionen i Finland och upptäckte att båda grupperna hade lika hög prevalens trots att T1D är en sällsynt sjukdom i Somalia (13).

Gällande sjukdomens säsongberoende vet vi i korthet följande: personer födda på våren och sommaren har större risk att insjukna än de som är födda på hösten och vintern (14,15), incidensen å sin sida är högre på höst och vinter än på vår och sommar (16).



Figur 1 Teoretisk bild över hur T1D sjukdomsprocessens framskridande stegvis påverkar betacellsfunktionen. Första försvagningen av betacellfunktionen sker under inverkan av en eller flera miljöfaktorer. Miljöfaktorn i fråga leder via flera potentiella mekanismer till att det uppstår inflammation i de Langerhanska öarna vilket leder till att betacellfunktionen försvagas. Andra steget som försvagar betacellfunktionen är när miljöfaktorn lett till uppkomsten av autoimmunitet vilket resulterar i en direkt attack mot betacellerna och deras förstörelse. Betacellfunktionen försvagas kontinuerligt längs under hela sjukdomsprocessen och slutligen underskrider funktionen efterfrågan på insulin och blodsockret börjar stiga. Då betacellfunktionen ytterligare försvagas börjar diabetessymptomen snart dyka upp och de diagnostiska kriterierna uppfylls. Efter diagnosen och påbörjandet av behandlingen kan betacellfunktionen som följd av detta ännu tillfälligt förbättras under den så kallade honeymoonfasen för att slutligen sedan så gott som försvinna. Efter flera år, och i synnerhet om glukosbalansen har varit dålig, uppstår komplikationer så som retinopati, nefropati och neuropati.

3. Klinisk bild

Den vid T1D uppkomna insulinbristen leder till hyperglykemi och osmotisk diures samt till att följande symptom uppstår: törst (polydipsi), ökad mängd urin (polyuri) och vikt-nedgång (17). Ofta är patienten också trött. Obehandlad leder T1D till ketoacidosis, koma och död.

4. Allmän patogenes

De egenheter i epidemiologin nämnda tidigare och som är typiska för T1D kan inte enbart förklaras med hjälp av genetiken även om vi vet att vissa genotyper medför ökad risk för att insjukna. Före utbrytandet av den kliniska sjukdomen kan man från blodet mäta autoantikroppar mot de insulinproducerande betacellerna upp till 20 år före klinisk diabetes uppstår. Autoantikroppar är antikroppar som vårt eget immunförsvars B-celler tillverkat mot kroppens egna strukturer, i detta fall betacellerna.

Det att man har kunnat påvisa autoantikroppar mot Langerhans cellöar och mot betacellerna är ett av tecknen på att T1D är en autoimmun sjukdom (18). Dessa autoantikroppar kan mätas såväl vid diagnostidpunkten som också upp till, t.o.m., 20 år före det att den kliniska diagnosen av T1D kan göras (19). I regel så börjar sjukdomsprocessen redan före tre års ålder (20). Vi vet att 90–95 % av de personer som nyligen diagnosticerats med T1D är autoantikroppspositiva (21) jämfört med 0,5 % av hela befolkningen och 3–4 % av personer som har T1D i släkten (19). Det att autoantikropparna kan detekteras redan många år före själva uppkomsten av kliniska symptom gör att man genom att mäta autoantikropparna kan förutspå vem som troligtvis kommer insjukna i T1D (22). Det finns fem T1D-associerade autoantikroppar: Öcellsantikroppar (ICA), insulinautoantikroppar (IAA), GAD-autoantikroppar (GADA), och autoantikroppar mot insulin antigen 2 (IA-2A) och zinktransportör 8 (ZnT8A) (10).

Det finns många teorier som försöker förklara hur den T1D-associerade autoimmuniteten uppkommer. Atkinson m.fl. (2011) (23) sammanfattar kort de möjliga teorierna. Det har spekulerats om molekylär homologi mellan betacellerna och någon yttre miljöfaktor som immunförsvaret börjar skapa antikroppar mot och att dessa antikroppar senare kunde vända sig mot egna homologa strukturer i betacellerna i de Langerhanska öarna. Det som dock är troligare är att autoantikropparna fungerar som flaggor som märker ut betacellerna för T-cellerna som sedan tar hand om själva celldestruktionen. En annan teori fram-

för den möjligheten att en posttranslationell förändring av en eller flera betacellproteiner leder till att immunförsvaret sedan tolkar de förändrade proteinerna som främmande och därför angriper de modifierade proteinerna. Ytterligare en teori spekulerar i om fel i MHC expressionen hos immunförsvarets celler kunde vara orsaken till T1D och en annan teori påstår att felet är att den negativa selektionen av autoreaktiva lymfocyter misslyckas i immunförsvarets utvecklingsskede. Vissa påstår att felet ligger i dendritcellernas migration från betacellerna till bukspottkörtelns lymfnoder. En annan hypotes utgår från att betacellerna är känsliga för fria radikaler eller cytokiner vilka i sin tur kunde leda till deras destruktions. Också lokala virusinfektioner har förespråkats som möjliga orsaker till betacellförstörelse och likaså en defekt T-cellaktivering. Teorierna är många men troligen räcker inte en teori till i dagsläget för att förklara de autoimmuna mekanismerna. Sanningen ligger säkert i en kombination av flera teorier då det troligen behövs både avvikande antigenpresentation samt försämrade reglering av autoreaktiva celler för att T1D skall uppstå enligt det mönster vi idag vet att sjukdomen har.

I mikroskopiska undersökningar av de Langerhanska öarna hos patienter med T1D har det framkommit vissa karaktärsdrag som är typiska hos personer med diabetes. I öarna kan man se inflammation, minskad volym av betaceller och infiltrat av B- och T-lymfocyter, makrofager och övriga immunceller (24). Man har också hittat spår av virus i cellöarna (25). I dagsläge tyder det på att inflammationen i de Langerhanska öarna (insulinit) föregår serokonversion till autoantikropppositivitet (26). De faktorer som orsakar denna inflammation är tillsvidare okända men allt fler blickar har börjat riktas mot kroniska virusinfektioner, dietära faktorer och inflammation av tarmen som följd av förändringar i GI-kanalens mikrosammansättning (27). Dessa faktorer kunde antingen var för sig eller i kombination orsaka insulinit.

Det finns tecken på att patienter med T1D har många defekter i de reglerande mekanismerna som förhindrar att autoreaktiva celler undgår den negativa selektionen i tymus under immunförsvarets utveckling (28). Vad gäller de autoimmuna mekanismerna i T1D har man redan länge ansett att förstörelsen av betacellerna är ett resultat av de autoreaktiva T-cellerna och att antikropparna bara varit oskyldiga åskådare som varit lämpliga för att förutspå sannolikheten för att insjukna i sjukdomen. Det har dock nyligen framkommit att autoantikropparna kanske också skulle ha en aktiv roll i det hela. Då man behandlat nydiagnostiserade T1D patienter med anti-CD20 monoklonala antikroppar mot B-celler har man kunnat påvisa en långsammare förlust av produktionen av endogent insulin och

faktiskt i lika hög grad som i studier där man på motsvarande vis förhindrat T-cellfunktionen (29). I princip finns det inget som utesluter att autoantikropparna i sig också kunde agera självantigen för de cytotoxiska T-cellerna vilket indirekt sedan skulle leda till förstörelse av betacellerna (30). Autoantikropparna kan också möjligen påverka antigenens bindning till T-celleceptorerna.

Patogenesen av T1D kan ses som tredelad. Vi vet att vissa genotyper gör det mer sannolikt att insjukna, vi vet också att T1D har en autoimmun karaktär med sviktande reglering av immunförsvarets autoregulatoriska mekanismer. Sedan finns det också starka argument för att miljön och olika miljöfaktorer har en avgörande roll för patogenesen. Olika faktorer som talar för det senare påståendet är diskordansen mellan monozygota tvillingar gällande insjuknandet, sjukdomens kraftigt och snabbt ökande incidens, variationen av prevalensen beroende på var i världen man är bosatt och också det att sannolikheten för att insjukna ökar om man flyttar från ett lågriskland till ett högriskland. (31)

Enligt den mest allmänt förespråkade modellen uppstår T1D hos personer med förhöjd genetisk risk genom att kroppens T-celler i immunförsvaret kommer i kontakt med en hittills okänd miljöfaktor som leder till uppkomsten och expansionen av autoreaktiva T-celler. T-cellerna triggas i sin tur av immunförsvarets B-celler att börja bilda autoantikroppar mot de Langerhanska öarna. De autoreaktiva T-cellerna har förmåga att förstöra betacellerna vilket förorsakar en fortskridande förlust av insulinproduktionskapaciteten. Enligt denna modell uppkommer den kliniska sjukdomsbilden av T1D inte förrän 70–90 % av betacellerna har förstörts. Modellen innebär också att det finns en asymptomatisk övergångsperiod från det att autoimmunitet först kan detekteras till det att de kliniska symptomen för T1D ger sig till känna (figur 1).

5. Genetik

T1D är en multifaktoriell sjukdom som inte följer något klart nedärvningsmönster (32). Man räknar med att ungefär 80 % av alla nya fall av sjukdomen drabbar personer med ingen som helst familjehistoria av T1D (33,34). Den genetiska komponenten är ändå påfallande. Av personer vars första gradens släktingar har T1D är risken för personerna själva att också få T1D ca 5 % (35). Om man jämför denna risk med övriga befolkningens risk att insjukna i sjukdomen i fråga är risken avsevärt mindre, bara 0,33 % i USA (35) och ungefär 0,9% i Finland. Barn till mammor med T1D har en 2–3 gånger lägre risk för

att insjukna i diabetes än barnen till pappor med T1D (36,37). Skillnaden är sannolikt inte genetisk betingad utan beror på att mammans T1D skyddar barnet i viss mån, vilket sannolikt beror på att mammans insulinbehandling inducerar en viss tolerans för insulin. Insulin är som känt en central autoantigen vid uppkomsten av T1D. Konkordansen för T1D hos monozygota tvillingar är bara 13-33% (38). Penetransen av den genetiska risken är låg, endast en bråkdel av individer med genetisk risk för T1D insjuknar. Detta skulle man kunna tolka så att det tyder på att även andra faktorer, så kallade triggers, är viktiga för uppkomsten av sjukdomen hos personer med genetisk risk (12).

I dagsläge har man hittat ca 50 olika loki utanför HLA-området med association till T1D (39). Av de gener som har betydelse för sjukdomens nedärvning återfinns närmare 60 % i de gener som också kodar för HLA-komplexen på den korta armen av kromosom 6 (35,40). HLA-komplexen har en mycket viktig roll i bland annat immunsystemet där dessa komplex bidrar till regleringen av immunresponsen. Av de tre HLA-klasserna är det klass II som starkast associerar med T1D (35). Ungefär hälften av den genetiska risken för T1D kan förklaras med hjälp av HLA-generna (41).

Enligt Redondo m.fl. (2001) är en stor del av personer med T1D bärare av genvarianterna HLA-DR3 eller HLA-DR4, ca 30 % av dessa personer är heterozygoter för de två genvarianterna i fråga. Redondo påpekar att det i studier har framkommit att just heterozygoter för nämnda gener bär på den största risken att insjukna i T1D, medan homozygoter har lägre risk för att insjukna. Det har också påvisats att det finns skyddande genvarianter, varav DQB1*0602 i allelassociation med DR2 skulle vara en sådan. Till skillnad från ovan nämnda 30 % av diabetikerna bär endast 1 % av T1D diabetiker denna skyddande genvariant. (35)

Överlag så kan generna som ökar risken för T1D grupperas i tre kategorier: gener som påverkar immunresponsen, gener som påverkar insulinexpressionen och gener som påverkar betacellfunktionen (32). HLA-/peptid-komplexets roll är att styra immunresponsen och därför skulle man således kunna se att HLA-komplexet har en roll i uppkomsten av immunrespons vid likaväl autoimmunitet som vid miljöpatogenexponering (32). Det har påvisats att HLA klass II-genotypen har en drivande roll i förhållande till serokonversion till autoantikroppspositivitet. Man har kunnat visa att hos individer med hög risk (HLA DQA1*05'DQB1*02/DQB1*0302) var frekvensen för serokonversion till positivitet för två eller flera autoantikroppar hela tre gånger större än hos individer med moderat

HLA risk. Likaväl tror man att också HLA klass I alleler kan ha inverkan på framskridandet av sjukdomen från det att autoimmunitet kan uppkommit (autoantikroppar) till klinisk diabetes (42). Lipponen m.fl. 2010 påvisade att HLA DR3/DR4 heterozygoter som samtidigt var bärare av HLA B39 allelen oftare och snabbare fortskrider till klinisk diabetes än de personer som saknar B39 (43).

6. Miljöfaktorer

Jag har redan gått igenom den allmänna patogenesen och skall i detta stycke koncentrera mig på miljöfaktorernas roll och varför man har kommit att misstänka att en eller flera yttre faktorer spelar en roll i patogenesen. Det är inte någon ny sak att misstänka att miljöfaktorer deltar i patogenesen för T1D. Redan i skiftet mellan det 19. och 20. århundradet fanns det misstankar mot främst virus som bidragande orsak till T1D. I dagens läge då vi lever i en tid där incidensen för T1D har ökat kraftigt har misstankarna åter förstärkts. Vidare varierar incidensen avsevärt beroende på geografi (10). Som jag redan tidigare har framfört så kan denna stora skillnad i incidens inte enbart förklaras med genetik, lika lite som det faktum att incidensen i Finland ökat 5,4 falt sedan tidigt 1950-tal (4). Även det att konkordansen för T1D hos monozygota tvillingar är så låg som 13-33% tyder på att insjuknandet är beroende av en eller flera yttre faktorer (38).

Det finns tecken på att miljötrycket för insjuknandet har ökat. Man kan kunnat påvisa att T1D har blivit vanligare hos personer med HLA-genotyper som är förknippade med låg risk samtidigt som proportioner av högriskindivider har minskat bland nydiagnosticerade diabetiker. Detta kan tolkas så att miljön har fått en allt starkare roll vid insjuknandet och att detta sker även bland individer med en lägre genetisk risk (12,44,45).

Det att födelsetidpunkten har betydelse för risken att insjukna tyder på att det finns en yttre faktor som påverkar fosterutvecklingen och att denna miljöfaktors existens är säsongberoende (14). Miljöfaktorer som uppvisar säsongberoende och som skulle kunna påverka fosterutvecklingen är till exempel virusinfektioner (enterovirus, parotitis, rubella, rotavirus) och antalet soliga timmar per dag (D-vitamin) (46). Studier som försökt klarlägga säsongberoendet för tidpunkten för insjuknandet har gett resultat både för (47–49) och emot (50,51) ett säsongberoende. Även studier som fokuserat på serokonversionen till autoantikroppspositivitet har upptäckt att ett liknande mönster för säsongberoende existerar också gällande serokonversionen vilket i sin tur stöder teorin om att en utomstå-

ende miljöfaktor skulle bidra till utlösandet av sjukdomsprocessen (42).

I en stor internationell studie utförd av Moltchanova m.fl. (16) där 105 diabetescentra deltog och som undersökte incidensens säsongsvariation kunde man påvisa ett klart säsongberoende vid 42/105 centra då studiens data sorterades enligt kön och ålder. Man kunde också visa att sannolikheten för ett centrum att påvisa säsongberoende steg ju längre från ekvatorn centrat befann sig. Vidare så visade studien att män oftare än kvinnor uppvisade säsongberoende gällande incidensen samt att äldre åldersgrupper hade större benägenhet för detta. Studien visade också att det verkar vara så att i grupper där incidensen är hög och där antalet patienter som deltar i studien är högre tenderar att klarare uppvisa ett säsongberoende än studier i grupper med lägre incidens. Detta skulle kunna betyda att det krävs stora studier för att kunna påvisa ett säsongberoende och att således många mindre studier av denna orsak misslyckats med detta. Å andra sidan kunde man fundera på om den höga incidensen och säsongberoendet bara är en följd av en ännu okänd miljöfaktor som i högre utsträckning drabbar de länder med hög incidens vilket således leder till ett klarare säsongberoende.

Det finns många olika hypoteser för hur miljön påverkar patogenesen av T1D (28): 1) Enligt acceleratorhypotesen förorsakar miljöstress så som fetma under barndomen ökat insulinbehov och högre press på betacellerna vilket leder till att dessa skadas, 2) Hygienhypotesen igen utgår ifrån att incidensen för autoimmuna sjukdomar ökar som följd av en mindre eller förändrad stimulering av det medfödda immunförsvaret via smuts och damm, 3) Fertile field hypotesen hävdar att mikrobinfektioner leder till ett fönster under vilket miljöantigener kan orsaka autoimmunitet, 4) Old friend hypotesen framhåller att T1D uppstår via en patologisk förändring i tarmfloran i GI-kanalen som följd av dietära faktorer.

Infektioner

Enligt hygienhypotesen nämnd ovan leder bättre hygien till mindre infektioner och med dessa till sämre flockimmunitet vilket under graviditeten utsätter mammor för olika infektioner (52,53). Det finns tecken på att infektioner som drabbar fostret under graviditeten i livmodern ökar barnets risk för att senare insjukna i T1D. Ett typexempel är det medfödda rubellasyndromet där 10–20 % av barnen senare insjuknar i T1D (54).

För tillfället är det just infektioner och närmare bestämt virusinfektioner som är den starkaste kandidaten som den okända miljöfaktor som tros leda till T1D (12). Virus kunde teoretiskt sett orsaka insulinbrist via cellskada på betacellerna antingen genom en direkt cellskada eller genom att utlösa en autoimmun process som i sin tur leder till cellskada. Det finns studier som påvisat att molekylära strukturer i virus och betaceller påminner om varandra (12), vilket i sin tur kunde ge en bra grogrund för autoimmunitet. Infektioner kan ses verka både intrauterint, vilket tros leda till direkt cellskada på betacellerna, men även som stressande triggers vid uppkomsten av betacellautoimmunitet eller vid manifestationen av kliniska symptom. Vi bör komma ihåg det som redan tidigare nämndes att sjukdomsförloppet för T1D är i många fall långt och kan vara i många år under vilka betacellernas effekt sakta avtar för att slutligen leda till klinisk T1D. Infektioner som triggers kan ses öka stressen i kroppen och på de redan stressade betacellerna vilket förorsakar att deras funktion drastiskt försämras. Detta leder sedan till att sjukdomen ger kliniska symptom. Nyligen har man även observerat att respiratoriska infektioner under spädbarnstiden ökar risken för betacellautoimmunitet och T1D (55,56).

Det finns många olika virus som potentiella kandidater vilka skulle kunna orsaka T1D bl.a. rubella-, entero-, rota-, cytomegalo- påssjuka-, Lungan- och retrovirus (57). Av dessa är det enterovirus som väger tyngst på basis av studier på både djur (58) och människor (59). Bland annat så har man kunnat påvisa att serologipositivitet för enterovirus sammanfaller temporärt med utvecklingen av de första autoantikropparna och manifestationen av klinisk T1D (60,61). Enterovirus är en av de vanligaste virus som orsakar infektioner hos människan. Det finns mer än 100 olika serotyper av enterovirus vilka ofta orsakar milda eller asymptomatiska infektioner. Ibland kan infektionen dock sprida sig till hjärtmuskeln och centrala nervsystemet där de kan orsaka myokardit och enkefalit. Enterovirusinfektioner är mer vanliga hos mycket unga eller spädbarn och dessa har också en högre risk för att insjukna i systeminfektioner orsakade av viruset i fråga (62). Enterovirus uppvisar tropism för humana betaceller både in vivo och in vitro och man har också kunnat påvisa spår av enterovirus hos personer som nyligen har insjuknat i T1D (25,63).

Man misstänker att enterovirusinfektioner under graviditeten kan leda till en länge pågående infektion och leda till betacellautoimmunitet hos barnet (64). En svensk studie kunde påvisas att mammor till barn som drabbats av T1D hade tecken på enterovirusinfektioner i prover tagna under förlossningen i större utsträckning än mammor till friska barn (65). Man har också i studier kunnat påvisa ett starkt tidsmässigt samband mellan

enterovirusinfektioner och uppkomsten av de första autoantikropparna (66,67). Dessutom kunde man se att autoantikropps nivåerna varierade tidsmässigt på ett sätt som liknade och följde enterovirusens årliga variationsmönster med mest fall på hösten och vintern (68). Det som dock är oklart är om enterovirus fungerar som triggers för betacellautoimmunitet, som faktor främjande sjukdomsprogressionen eller som en faktor förorsakande specifik betacellstress. Det att autoantikropps serokonversionerna följer enterovirusens årliga variationsmönster tyder på att enterovirus kunde agera som trigger för betacellautoimmunitet. Enligt en studie gjord *in vitro* ledde en kronisk enterovirusinfektion i humana celler i bukspottkörtelgångarna till att deras förmåga att omvandlas till betaceller försämrades, vilket ledde till att den autoimmuna förstörelsen av betacellerna blev snabbare (69).

Nyligen har det i ett brev från australienska forskare framkommit att man i Australien har kunnat se en minskning av T1D incidensen efter att man inkluderat rotavirusvaccinationer i det nationella vaccinationsprogrammet (70). Detta är den första studien i sitt slag men ytterligare forskning behövs för att förstärka ett möjligt orsak-verkan samband. Troligt är ändå att flera olika virus kan leda till att T1D uppstår men att vissa virus är mera diabetogena än andra.

D-vitamin

D-vitamin är ett hormon som produceras i huden under inverkan av solljus. Detta skulle med andra ord kunna vara en ypperlig kandidat till yttre faktor vars nivåer i blodet varierar beroende på årstid. Det finns både studier som har kunnat påvisa ett samband mellan låga D-vitaminnivåer och T1D och studier som inte har kunnat visa något samband. Bland annat i en belgisk studie observerades att det råder ett omvänt proportionellt förhållande mellan antalet soliga timmar per dag i medeltal och antal nya fall av T1D (71).

Allt fler studier börjar dock tala emot att D-vitamin skulle ha en avgörande roll i patogenesen för T1D. D-vitamin har troligen en inverkan under fosterutvecklingen. Det har gjorts många studier angående sambandet mellan moderns D-vitaminintag och barnets risk för att insjukna i T1D. I den finländska DIPP studien undersökte man detta samband men slutsatsen var att D-vitamin inte hade någon betydelse för barnets diabetesrisk (72). I samma studie jämförde man även D-vitaminkoncentrationerna i blodet hos barn som senare insjuknade i T1D med friska barn men inga skillnader framkom i D-vitaminkoncentrationen barnen emellan, vilket talar mot att låga D-vitaminnivåer skulle utgöra en risk för T1D (73). Det att många hälsomyndigheter i Nordeuropa rekommenderar D-vi-

tamintillskott och att många små barn (80 %) i enlighet med dessa rekommendationer får i sig tillräckligt med D-vitamin ända upp till tre års ålder förstärker ytterligare uppfattningen att D-vitaminbrist knappast spelar någon viktig roll vid uppkomsten av T1D (74). Det att vi i Finland är flitiga användare av D-vitamintillskott och har den högsta T1D incidensen globalt sett talar också emot en avgörande betydelse av brist på D-vitamin i T1D patogenesen.

Tarmflora

Att födas med kejsarsnitt har i en meta-analys påvisats vara en riskfaktor för T1D (75), även om ingen riskeffekt har kunnat observeras i Finland. Likaså är högre hygien i enlighet med hygienhypotesen förknippat med mer T1D-fall. Finländska barn har en sex gånger högre risk för T1D än barn i Ryska Karelen (8). Enligt en dansk studie var fem eller fler antibiotikakurer före 2 års ålder hos barn förknippade med en lindrigt ökad risk för T1D (76). Hur är alla dessa fynd kopplade till varandra? Att födas med kejsarsnitt minskar den mikrobiologiska diversiteten hos spädbarn och även på mängden av bakterien *Bacteroides phylum* (77,78). Ökad hygien förändrar bakteriefloran i tarmen vilket kan ha konsekvenser för uppkomsten av T1D. Antibiotika kan ta död på symbiotiska bakterier vilket kan leda till en patogen mikrosammansättning i GI-kanalen. Det finns alltså belägg för att utgå ifrån att tarmfloran skyddar mot vissa metabola sjukdomar, inklusive T1D, genom att upprätthålla homeostas i GI-kanalen (79).

Alla de faktorer som kan påverka utvecklingen av barnets tarmflora så som kejsarsnitt, diet under barndomen och användandet av antibiotika kan således också i teorin påverka T1D risken. Tarmfloran påverkar metabolismen av lipider och glukos, samt immunförsvaret och också inflammationsresponsen utanför GI-kanalen. Vissa studier har kunnat visa en lägre diversitet av tarmfloran hos barn med tecken på T1D autoimmunitet före utbrytandet av sjukdomen jämfört med friska barn. Detta stöder påståendet att tarmfloran troligen har en roll i patogenesen för T1D. (2)

Vaarala m.fl. (80) framförde 2012 en teori som kopplar samman T1D infektionsetiologi med tarmens roll i sjukdomsförloppet. Enligt Vaarala kunde virusinfektioner orsaka att permeabiliteten i tarmslemhinnan ökar som följd av inflammation och orsaka ett så kallat läckande tarmsyndrom (leaking gut syndrome) och således agera som indirekta sjukdomsorsakare. Den ökade permeabiliteten i tarmslemhinnan skulle sedan leda till immunförsvarsaktivering som via en länk från tarmslemhinnan till bukspottskörteln kunde or-

saka betacellautoimmunitet i bukspottkörtelns lymfnoder. Denna teori är å ena sidan elegant men å andra sidan så passar den inte in i bilden av att viruspartiklar har hittats i bukspottkörtelns Langerhanska öar, vilket talar för att virus skulle ha en mer aktiv roll än den Vaarala förespråkar.

Dietära faktorer

Vad kommer små barn tidigt i kontakt med som skulle kunna agera som en yttre riskfaktor? Bröstmjölk, bröstmjölkssubstitut, komjolk och den tidiga spädbarnskosten. Vi tangerade redan tidigare det faktum att tecken på autoimmunitet är synliga i många fall redan före 3 års ålder. Om man sedan funderar på yttre faktorer med möjlighet att påverka barnet under denna tidsrymd så passar amningen och maten efter amningsperioden väl in som kandidater (81).

Gällande amning så är resultaten inte entydiga. Det finns studier både för och emot att amning skulle kunna ha betydelse för utvecklingen av T1D. I vissa fall har amning setts som en skyddande faktor och i andra fall som en riskfaktor och i ytterligare andra fall har amningen inte visats ha någon effekt alls (82). Det finns studier som kommit fram till att amning inte medför ökad risk för T1D oberoende av längden på amningsperioden (82) och man har inte heller kunnat se att amning skulle leda till utvecklingen av autoantikroppar (83,84). Dock så kunde en stor meta-analys visa ett svagt men statistiskt signifikant förhållande (OR 1.5) mellan T1D och en kort amningsperiod samt mellan T1D och om barnet hade fått komjolk före 3–4 månaders ålder (85). Det har också studerats om mammas diet under graviditeten skulle ha någon påverkan på T1D risken hos barn men man har inte kunnat påvisa något samband mellan dessa (86).

Efter amningsperioden eller ifall amning inte är möjlig introduceras ofta komjölksbaserad modersmjölksersättning till barnen och även detta har studerats med tanke på T1D risken. Även här går åsikterna isär. Dock så finns det inga enhälliga bevis för att komjolk skulle ha en roll i patogenesen för T1D (82,84,87). En stor internationell interventionsstudie visade att avvänjning till en extensivt hydrolyserad komjölksersättning inte minskade risken att insjukna i T1D i jämförelse med en konventionell komjölksbasred ersättning bland barn med risk för T1D (88). Den här studien talar för att användningen av en komjölksbaserad ersättning inte ökar risken för T1D.

Man har också undersökt om gluten och mat innehållande inhemska sädeslag skulle ha någon roll i det hela. I BABYDIET-studien undersökte man om det att man fördröjde introduktionen av gluten till barn till 12 månaders ålder skulle minska risken för T1D. Denna studie kunde inte upptäcka någon skillnad i risk mellan grupperna (89). En amerikansk studie undersökte om en diet inkluderande sädesprodukter har betydelse för T1D risken och kunde rapportera att både tidig (före 4 månaders ålder) och sen (efter 7 månaders ålder) exponering ökade risken för T1D (90). En motsvarande tysk studie förstärkte påståendet men endast för om sädesprodukter introducerades före 3 månaders ålder (84). Barn som ammadas ännu vid tiden för då man övergick till en kost med sädesprodukter hade en mindre risk för betacellautoimmunitet och T1D (90,91). Dessa studier talar för amningens potentiellt skyddande roll. I DIPP-studien har vi inte kunnat påvisa något samband mellan introduktionen av sädesprodukter i spädbarnsdieten och utvecklingen av T1D-associerade autoantikroppar. Även andra dietära faktorer har undersökts. I DIPP studien framkom att om man tidigt började mata barnen med frukt och bär samt rotsaker så ökade risken för T1D autoimmunitet (83). Likaså kan man på basen av en norsk studie dra den slutsatsen att fiskleverolja kan minska risken för T1D (92). Även om det finns argument för och emot dietära faktorerens roll i patogenesen av T1D är de publicerade fynden hittills motstridiga och inte lika entydiga som för infektioner med enterovirus. Möjligen kunde alltså dietära faktorer ha en bidragande roll till uppkomsten av T1D men är troligen inte den viktigaste faktorn.

Födelsevikt och betacellstress

Enligt acceleratorhypotesen leder viktuppgång under barndomen till insulinresistens, vilket ökar risken för T1D. Enligt denna teori orsakar insulinresistensen och hyperglykemin glukostoxicitet vilket skadar betacellerna vilket i sin tur leder till att dessa förstörs och att det uppkommer autoantikroppar hos individer med genetisk risk för T1D (93). Enligt Rewers m.fl. (2016) kan betacellsstress teorin förklaras med att faktorer som ökar insulinbehovet såsom snabb tillväxt, övervikt, pubertet, låg grad av fysisk aktivitet, trauma, infektion och för mycket socker förorsakar betacellstress vilket leder till celldestruktion och T1D. Viktiga levnadshändelser som påverkar individen negativt (död, skilsmässa inom familjen) kan öka risken för T1D och betacellautoimmunitet. Psykologisk stress förorsakar inte bara insulinresistens utan påverkar även immunförsvaret. (2)

Det finns många studier som stöder hypoteserna beskrivna ovan. Bland annat finns det studier som visar att kraftig viktuppgång som spädbarn är en riskfaktor för T1D (12). Man

vet också att högre födelsevikt och snabb viktökning under de första 12–18 levnadsmånaderna ökar risken för T1D (94). Dessutom finns det skäl att misstänka att aktiva insulinproducerande betaceller är känsligare för skada än celler som inte är lika aktiva, ökat insulinbehov leder alltså till att betacellerna blir mer benägna för skada (95). Vi ska inte heller glömma att insulin är ett viktigt autoantigen vid T1D i och med att det skapas autoantikroppar mot insulinet och att dessa autoantikroppar är oftast de första som uppkommer under sjukdomsprocessen (96).

3 Avhandlingens mål

Målet med denna avhandling är att klarlägga om det i Finland föreligger ett säsongberoende gällande debuttidpunkten för personer med typ 1 diabetes i åldern 0–14 år som har insjuknat i diabetes mellan åren 2002–2015. Vidare så beaktar vi detta möjliga säsongberoende i fråga om studiepopulationens kön och ålder vid insjuknandet. Tidigare studier har visat att säsongberoendet gällande diagnostidpunkten är tydligare bland äldre barn och bland pojkar. Vår studie kommer att bedöma om så är fallet också i denna population. De grundläggande data-analyserna har antytt att pojkar möjligen insjuknar senare än flickor, även detta kommer vi försöka titta närmare på om så är fallet. Vi kommer även att undersöka hur den årliga incidensen för detta sampel ter sig under åren 2002–2015.

Långsiktiga mål är att öppna upp patogenesen för T1D och vilka yttre miljöfaktorer som spelar en signifikant roll i patogenesen. Samtidigt strävar vi efter att öka förståelsen för vilken roll som kön och ålder spelar vid insjuknandet i T1D.

Denna avhandling agerar som grund för en kommande vetenskaplig artikel.

4 Material och metod

Uppgifterna om insjuknade typ 1 diabetiker inkluderade i denna studie baserar sig på det Nationella pediatrika diabetesregistret i Finland. Informationen sammanställdes huvudsakligen sommaren 2015 och under den senare delen av år 2015. Sammanställningen fullbordades i projektets slutskede så att vi fick fullständiga data för samtliga år 2002–2015. Diabetikerbarnen hade blivit diagnosticerade enligt WHO:s kriterier (97). Diabetesregistret är ett nationellt register som grundades 2002 för att underlätta differentialdiagnosen för olika diabetestyper hos barn och för att befrämja den pediatrika diabetesforskningen i Finland. Alla barn och ungdomar som insjuknar i diabetes (typ 1, typ 2 och övriga diabetestyper) ges möjlighet att bidra med sina uppgifter till registret om de så önskar. Uppgifter som samlas in är bl.a. uppgifter om den insjuknades biologiska närstående släktingar och även uppgifter om deras möjliga autoimmuna sjukdomar. Dessutom har deltagarna och deras närmaste biologiska släktingar möjlighet att lämna in blodprov som används för analys av diabetesassocierade autoantikroppar och HLA genotyper, proven kan även användas för forskning (98). Intresset bland de insjuknade och deras familjer har varit stort och i dagsläge räknar man med att åtminstone 92% av alla de som insjuknar bidrar med information till registret (34). De uppgifter som vi i denna studie använt oss av är huvudsakligen födelsedatum, tidpunkt för insjuknande och kön.

Tabell 1 Beskrivning av studiepopulationen (diabetiker i Finland åren 2002-2015)

Åldersgrupp (år)	Kön	Antal (n)	Procent (%)	Medianålder vid diagnos (år)
0,5-4,9	Pojkar	1021	14,96	2,98
	Flickor	883	12,94	
	Summa	1904	27,90	
5,0-9,9	Pojkar	1368	20,04	7,56
	Flickor	1166	17,08	
	Summa	2534	37,13	
10,0-14,9	Pojkar	1426	20,89	12,19
	Flickor	961	14,08	
	Summa	2387	34,97	
Totalt	Pojkar	3815		8,20
	Flickor	3010		7,75
	Summa	6825		

Datainsamlingen och sammanställningen utfördes i Excel 2013. Vid tidpunkten för insamlandet av vårt material innehöll registret information om 7108 unika patienter. Patienterna hade insjuknat i diabetes mellan åren 2002 och 2015 och var vid tidpunkten för insjuknandet mellan 0–16 år gamla. I vår studie valde vi att likt andra studier inom samma ämne att närmare analysera 0.5–14 åriga diabetiker. Vi exkluderade 261 st patienter som var äldre än 14 år, och dessutom de patienter som hade insjuknat i diabetes tidigare än 6 månaders ålder ($n=10$), då dessa kan anses tillhöra gruppen med neonatal diabetes (99,100). Vidare så exkluderade vi sex barn vilkas kön inte fanns registrerat i registret och sex barn som det senare framkommit att inte hade T1D. Studiematerialet bestod slutligen av 6825 barn som hade insjuknat i diabetes i under 15 års ålder, 3815 (55,9%) av dessa var pojkar och 3010 (44,1%) var flickor. Vidare indelades barnen i tre åldersgrupper: 0–4, 5–9 och 10–14 år enligt ålder vid diagnos. Grupp 1 (0–4 år, $n=1904$) bestod av 1021 pojkar och 883 flickor, grupp 2 (5–9 år, $n=2534$) bestod av 1368 pojkar och 1166 flickor och grupp 3 (10–14 år, $n=2387$) av 1426 pojkar och 961 flickor. Pojkarna var överrepresenterade i alla grupper men främst i åldersgrupp 3 (Tabell 1). Inklusions- och exklusionskriterierna presenterade ovan samt datamaterialet dubbelkollades före analyserna gjordes 2019.

Diabetikerbarnen jämfördes i vår studie med totala mängden levande 0–14 åringar i Finland per månad åren 2002–2015. Denna mängd beräknades med hjälp av information från Statistikcentralen i Finland om nativitet, mortalitet, emigration och immigration i nämnda målgrupp (101).

Typ 1 diabetes är en förhållandevis sällsynt sjukdom medan vi samtidigt har en ganska stor population i risk att insjukna under en viss tidsrymd. Poissonfördelning lämpade sig därför väl till att användas i vår studie.

Analyserna gjordes med SAS/GENMOD och optimerades metodenligt. För analyserna använde vi samma metod som Moltchanova m.fl. (16) med vissa tekniska modifieringar som till exempel infogandet av en kvadratrotterm. Metoden Moltchanova m.fl. använder sig av har använts allmänt i liknande typer av studier och lämpar sig väl för säsongsanalyser. Analyserna gjordes av en erfaren statistiker. För varje åldersgrupp (a), kön (g) och månad (m) antogs de antal fall per månad (C) vara poissonfördelade. Vi tog

i beaktande månadernas olika längd (l) samt hur många individer i teorin var i risk för att insjukna inom varje åldersgrupp, det så kallade riskantalet (R).

$$C_{g,a,m} \sim \text{Poisson}(\mu_{g,a,m} R_{g,a} l_m)$$

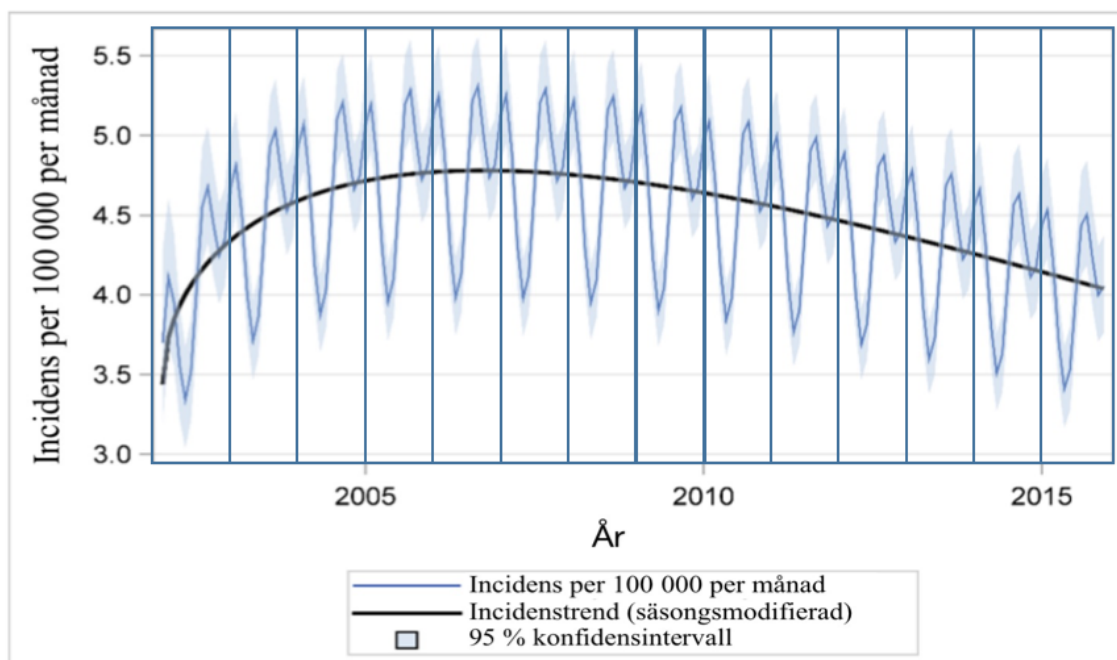
Medeltalet (μ) uppskattades enligt följande:

$$\log \mu_{g,a,m} = \alpha + \beta m + \sum_{k=1}^k \gamma_k \cos\left(\frac{2\pi km}{12}\right) + \gamma_k \sin\left(\frac{2\pi km}{12}\right)$$

där m börjar med 1 för januari 2002 och går upp ända till 156 för december 2015. Antalet harmoniska termer (k) kan varieras från 0–6 beroende på modellen. $k=0$ innebär att inga säsongstermer används och $k=6$ att varje månad i sig återkommer på ett säsongartat sätt från år till år. Ifall incidenstrender som varar längre än en månad förekommer är det skäl att använda ett lägre tal för k för att på bästa sätt beskriva säsongvariationen. I vår modell lämpade sig $k=2$ bäst både enligt Akaike informationskriterium (AIC) och det bayesianska informationskriteriet (BIC), vilket därför användes (102).

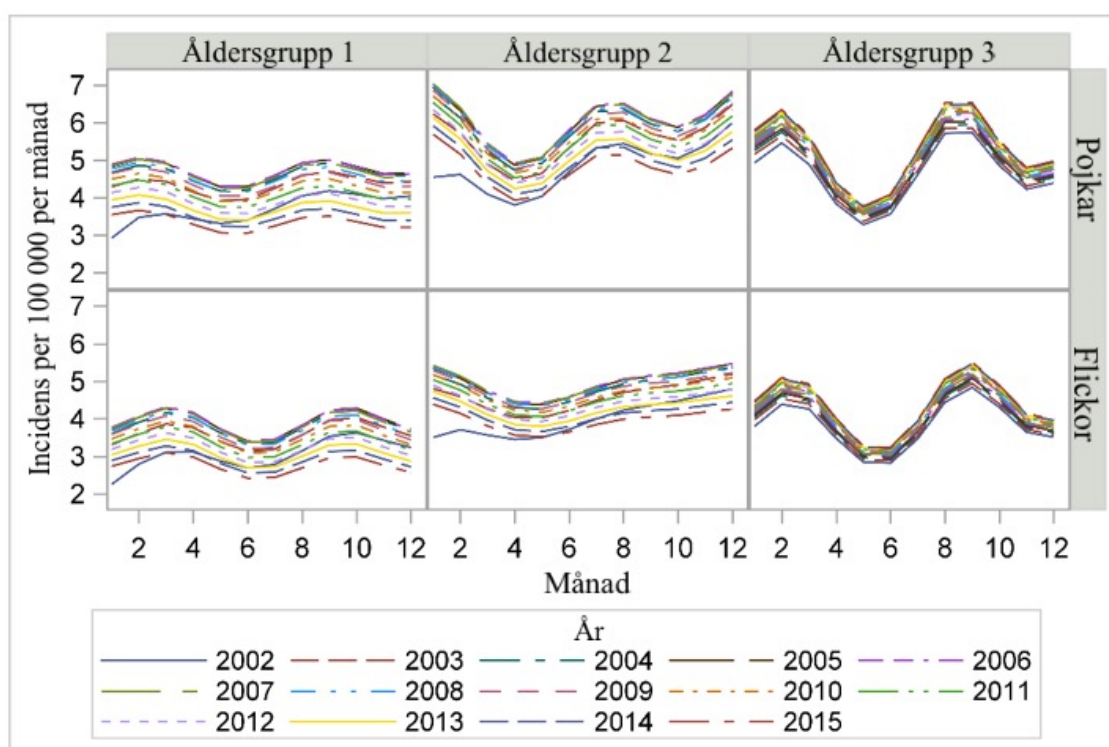
5 Resultat

Resultaten visar att säsongvariationen är stark (nollhypotesen om att ingen säsongvariation existerar förkastas, $p < 0,0001$). Det är också klart att det föreligger en klar trend gällande incidensen som inte kan förklaras av slumpmässiga förändringar ($p < 0,0001$). Likt tidigare studier kan vi se att incidensen för T1D hos barn nu uppnått en platåfas där incidensen börjat minska. (denna minskning kan ses börja år 2006) Dock finns inga tecken på att säsongvariationen minskar trots att incidensen gör det. Man kan också se att incidensen för diagnostidpunkten följer ett årligen återkommande mönster med två vågtoppar årligen, en topp i början av året och en topp på hösten. (figur 2)

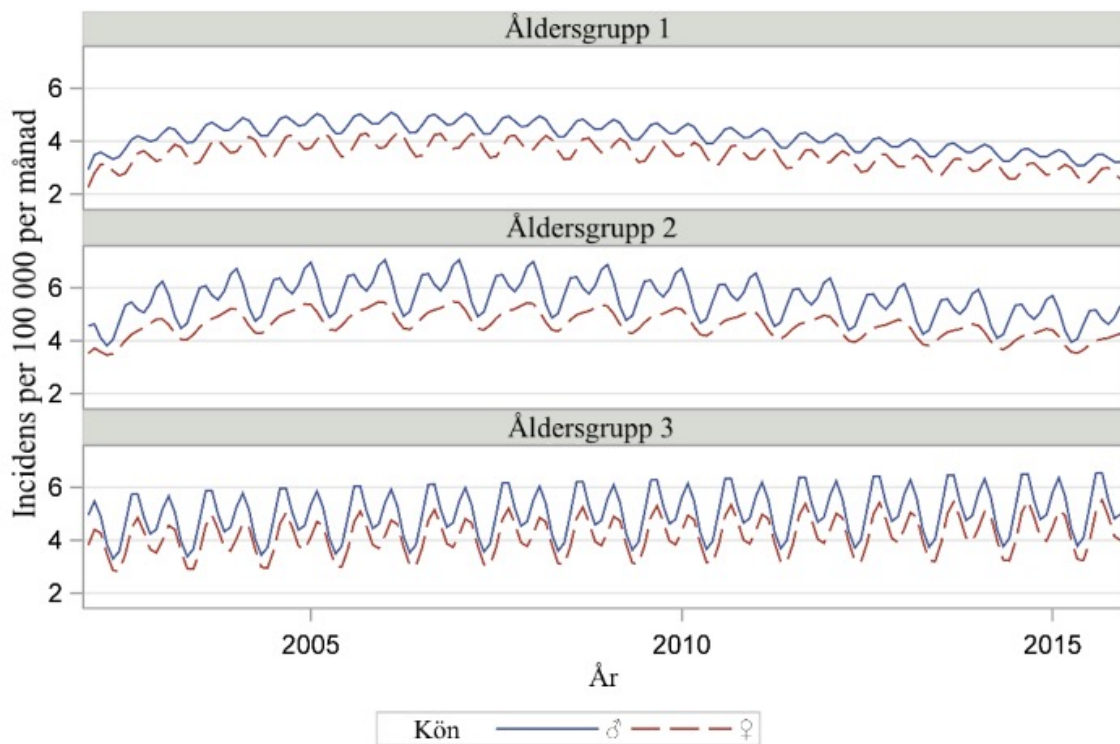


Figur 2 Bilden beskriver incidensen för T1D hos finländska barn 2002-2015. Man kan se att incidensen ökar ända till år 2006 varefter den planar ur och börjar minska.

Resultaten kunde också påvisa att säsongsvariationen ($p < 0,0001$) och trenden ($p = 0,0002$) varierar mellan åldersgrupperna. Säsongsvariationen blev tydligare då man gick från den yngsta till den äldsta åldersgruppen. Även trenden blev mer linjär ju högre upp i åldersgrupp man kom. Märkbart var också att trenden var mer klart minskande i den yngsta åldersgruppen fr.o.m. 2006 än i de övriga åldersgrupperna (figur 4). Ingen statistiskt signifikant skillnad varken gällande trend ($p = 0,781$) eller säsongsvariation ($p = 0,203$) kunde upptäckas mellan pojkar och flickor. Incidensen hos pojkar var dock klart högre än hos flickor ($p = 0,0001$). (figur 3 och figur 4)



Figur 3 I denna bild har vi presenterat incidenskurvorna gällande diagnostidpunkt för de tre åldersgrupperna så att de gruppvis årligen överlappar varandra då man betraktar incidensen månadsvis. Den äldsta åldersgruppen uppvisar klarast säsongberoende med två årligen återkommande incidenstoppar med motsvarande maxima i februari och september. Lägst verkar incidensen vara under sommarmånaderna. Man kan även se att incidenskurvorna för åldersgrupp 3 sammanfaller mer med varandra än motsvarande kurvor för åldersgrupp 1 och 2. Säsongsvariationen var närvarande i alla åldersgrupper. Pojkarna ser ut att påvisa ett starkare säsongberoende än flickorna i så gott som alla åldersgrupper men skillnaderna var inte signifikanta. Åldersgrupp 1 = 0,5-4,9 år, åldersgrupp 2 = 5,0-9,9 år, åldersgrupp 3 = 10,0-14,9 år.



Figur 4 I denna bild visas incidensen för diagnostidpunkten i de olika åldersgrupperna könvis. Man kan se att incidensen för pojkar är högre än för flickor. Åldersgrupp 3 verkar ha den mest koherenta incidensen mellan könen. I åldersgrupp 2 verkar flickornas ena incidenstopp ha försvunnit och i åldersgrupp 1 verkar det som om fasen mellan incidenskurvorna skulle vara något förskjuten mellan könen så att pojkarna skulle ligga en aning före flickorna. Åldersgrupp 1 = 0,5-4,9 år, åldersgrupp 2 = 5,0-9,9 år, åldersgrupp 3 = 10,0-14,9 år.

6 Diskussion

1. Resultaten och förhållande till liknande studier

I vår studie var säsongvariationen för diagnostidpunkten kraftig hos samtliga barn i åldern 0–14. Man kunde även se att säsongvariationen blev kraftigare ju äldre diagnosåldern var. Mellan könen fanns inga skillnader gällande säsongvariationen men incidensen hos pojkar var högre än hos flickor. Incidenstrenden i Finland är enligt vår studie från och med 2006 åtminstone fram till år 2015 sjunkande. Dessa resultat är i enlighet med tidigare resultat från motsvarande studier men går samtidigt emot Harjutsalo m.fl. (103) som år 2008 förutspådde att incidensen för T1D för barn i Finland skulle fördubblas på 15 år och att incidensen skulle förskjutas mot yngre barn. Någoting har hänt som lett till den positiva förändring som de nu utförda analyserna uppvisar.

Det att säsongvariationen kunde påvisas vara så kraftig som den var i detta fall stöder påståendet att uppkomsten av T1D är beroende av en eller flera yttre säsongberoende miljöfaktorer. Ett säsongberoende av detta slag kan inte förklaras på genetiska grunder. Det att säsongvariationen inte skiljde sig märkbart mellan könen pekar på att denna yttre faktor inte verkar utgående från kön såsom till exempel skillnader i hormonnivåer könen emellan. Vad är det då som orsakar T1D säsongberoende vid diagnostidpunkten? För att förklara detta måste vi titta på de miljöfaktorer som varierar i förekomst beroende på säsong. Några sådana komponenter skulle t.ex. kunna vara de redan nämnda D-vitamin-nivåerna, virusinfektioner, kost, men också mängden motion, stressnivåer, mängden solljus, antal timmar man sover etc. I vår studie förekom två toppar med flest fall på hösten i september och i början av året i februari. Vågdalarna var likväl på sommaren och en mindre på vintern. I Finland går barn i åldern 7–14 i skolan. På sommaren har barnen sommarlov och runt julen i december har de jullov. Barnens liv varierar ganska mycket mellan dessa två tidsperioder. På loven får barnen sannolikt mer sömn och de är mindre stressade. Det finns studier som visar att HbA1c är högre hos barn med T1D som säger sig ha sömnsvårigheter (104). Studier gjorda på vuxna indikerar dessutom att de vuxna som sover kortare tid än 6,5 h per natt har högre HbA1c än de som sover mer än 6,5 h per natt (105). Insulinsensitiviteten påverkas också av sömnbrist (106). Likväl är vädret i Finland bättre på sommaren vilket troligen leder till att barnen är ute och leker och simmar mer vilket resulterar i att mängden motion ökar under sommarmånaderna och att till att den relativa vikten minskar och med den betacellsstressen. En dansk studie visade att

HbA1c-värdena hos barndiabetiker uppvisade en säsongvariation med de lägsta värdena i juni och juli (107). En färsk studie publicerad i *Diabetes Care* kunde se ett samband mellan högt BMI och hur snabbt ett prediabetiskt barn fick T1D (108). Även solen skiner mer på sommarhalvåret vilket leder till högre D-vitaminsnivåer och som nämntes tidigare kunde en belgisk studie påvisa en korrelation mellan antalet fall av T1D och mängden soliga timmar per dygn. Många barn är dessutom mer isolerade från människokontakt på sommarloven kontra när de är i skola vilket betyder att de utsätts för mindre potentiellt triggnande virus- och bakterieinfektioner. Vi vet också att till exempel incidensen för enterovirusinfektioner i Finland ofta är högst just på hösten vilket då skulle infalla med våra vågtopp (109).

Ett annat fynd var att incidensen för T1D i Finland minskar från och med 2006 och det man ur figur 4 kunde se var att minskningen syntes tydligast i den yngsta åldersgruppen. Det finns även andra studier som stöder påståendet att incidensen för T1D har nått en plåtåfas och till och med börjat minska (4,6,110). Vad är orsaken till detta? En orsak kunde vara att barnen får i sig mer D-vitamin. Sedan 1950-talet har de rekommenderade dagliga intaget av D-vitamin sjunkit till en tiondel medan T1D incidensen under samma tidsperiod ökat mångfalt. Enligt vår studie verkar dock incidensen gå neråt efter år 2006. Sedan år 2003 har mängden tillsatt D-vitamin i mejeriprodukter i Finland ökat och man kan räkna med att befolkningen därmed får i sig mer D-vitamin än tidigare (12). En annan orsak till att incidensen minskar kunde vara att befolkningen är mindre överviktig och att betacellsstressen på det sättet minskat. Dock finns det inte i Finland belägg för att mängden överviktiga personer minskat under de senaste 20 åren, mängden överviktiga har i själva verket till och med ökat (111). Under åren 2006–2010 ökade mängden rapporterade allvarliga enterovirusfall i Finland tiofaldigt jämfört med tidigare år. Från 2010 till 2015 har mängden rapporterade enterovirusfall dock minskat till en femtedel av år 2010 nivåer (109). Den tiofaldiga ökningen av enterovirusfall syns inte i incidensen i vår studie men å andra sidan är minskningen fr.o.m. år 2010 i enlighet med den rapporterade diabetesincidensen. År 2009 togs rotavirusvaccinet med i det nationella vaccinationsprogrammet i Finland och redan året innan var vaccinet valfritt och en tredjedel av småbarnen vaccinerades. Mängden rotavirusorsakade infektioner har minskat till en tiondel under perioden 2006–2012 (109), vilket onekligen visar ett intressant samband med tanke på den incidensminskning vår studie påvisar. Speciellt intressant är det i och med att den yngsta åldersgruppen verkar ha den incidenskurvan som är mest sjunkande vilket skulle innebära att T1D minskar hos de barn som har vaccinerats mot rotavirus eftersom vaccinet ges i 4

månaders ålder.

Vår studies styrkor är att våra data kommer direkt från Finlands pediatriiska diabetesregister som har en mycket hög täckning av nya fall med T1D hos barn i Finland. Vår studie sträckte sig från åren 2002 till 2015 och innefattade totalt 6825 barn med T1D, dvs. sampelstorleken var stor. Data för kontrollgruppen kom från Finlands statistikcentral vilket är ett tillförlitligt organ. Analyserna var relativt enkla att utföra. Fynden var likadana för både flickor och pojkar. Vår studies svagheter är att våra analyser i dagsläget endast sträcker sig mellan åren 2002–2015 med tanke på att vi redan upplever år 2019. Även det att detta är mitt första projekt gjorde att det saknades rutin och kunskap från början vilket gjorde projektet långsammare än tänkt. Detta kan också ha påverkat valet av analysmetoder och att vissa analyser som andra mer erfarna statistiker hade gjort nu i denna studie blivit ogjorda. En annan brist är att datainsamlingen och sorteringen gjordes av endast en person vilket ökar risken för mänskliga misstag även om detta skede dubbelkollades.

2. Slutsatser

Säsongberoendet av debuttidpunkten är ett årligt återkommande fenomen hos barn under 15 år i Finland. Störst är risken för att insjukna i början av året och under hösten. Säsongberoendet ser också ut att bli starkare ju äldre barnet är vid diagnostidpunkten. En möjlig hypotes är att betydelsen av miljöfaktorer är mindre hos barn, som insjuknar före 5 års ålder än hos dem, vilkas sjukdom debuterar efter 10 års ålder. Ett annat alternativ är att yngre barn har skyddande yttre faktorer, som saknas hos äldre barn. Könet verkar inte spela någon avgörande roll vare sig i säsongberoendets styrka eller fas, men incidensen hos pojkar är högre. Incidensen för T1D ser ut att minska fr.o.m. år 2006 men detta förefaller inte att påverka säsongberoendet. Fler studier krävs för att klarlägga vilka miljöfaktorer som kunde tänkas ligga bakom det säsongberoende vi nu påvisat. Vidare återstår det att se om incidensen fortsätter minska eller om incidensen i något skede börjar öka igen. Forskningen borde fokuseras på varför incidensen i Finland ändras. Speciellt intressant kommer det att vara att analysera om incidensen fortsätter att minska och om denna minskning kan kopplas samman med vaccinationer mot rotavirus som infördes i det nationella vaccinationsprogrammet år 2009.

3. Problem och arbetsprocess

Arbetet med detta projekt började sommaren 2015. Jag ville undersöka säsongsvariationen av debuttidpunkten för T1D och var tvungna att fundera över vilka metoder som bäst skulle lämpa sig för projektet. Den sommaren gick i mångt och mycket ut på att introduceras till forskningsvärlden och hur man förädlar den data från diabetesregistret jag skulle komma att använda för projektet. Tillsammans med handledarna tänkte vi först att vi skulle kunna komma undan med rätt lätta analyser och att dessa analyser skulle kunna göras med SPSS. Då vi grävde ner oss i litteraturen för ämnet märkte vi dock snart att de metoder som krävs för att studera och analysera säsongsvariation kräver en ganska djup förståelse av statistik och universitetsmatematik på högre nivå. Jag försökte komma vidare med projektet vid sidan av mina medicinska studier men jag märkte snart att studierna tog för mycket tid för att jag skulle kunna fokusera på projektet vid sidan av dessa. Eftersom projektet krävde högre matematiskt kunnande kontaktade vi en statistiker vid Tammerfors universitet som hade erfarenhet av säsonganalyser och bad om hans hjälp med analyserna. Det krävdes flera möten före ömsesidig förståelse för projektet hade uppnåtts och snart klarnade det att en ny datatabell måste göras som lämpar sig för säsonganalyser.

Datainsamlingen startade om och det kändes som om hela projektet med detta startade om. De facto hade många framsteg gjorts eftersom litteraturen nu var bekant och metoderna som krävdes identifierade. Det trodde vi i alla fall då.

Samtidigt fortsatte mina medicinstudier vid universitetet och projektets framskridande saktades ner. Det uppenbarade sig att det inte gick att ge den tid projektet hade behövt vid sidan av de krävande studierna vid medicinska fakulteten. Studierna vid den medicinska fakulteten kräver att vissa praktikmånader (så kallade amanuensurer) i en månads period görs utöver de reguljära studierna. I praktiken betyder detta att de här praktikperioderna bör utföras under sommarmånaderna som annars hade kunnat användas för forskning. Vi fortsatte i kulisserna med att diskutera med statistikern metoderna samtidigt som jag började utforma den nya datatabellen.

Snart framkom att vi behövde jämföra diabetikerna med motsvarande åldersgrupp då levande finländare. Den här datan hade vi från början över huvud taget inte tillgång till. Vi kontaktade Statistikcentralen. Vi behövde data om nativitet, mortalitet, immigration och emigration och dessutom enligt åldersgrupp och månadsvis. Det var inte helt enkelt att få

fram dessa data och det visade sig behövas flera mejlkorrespondenser före vi fick den information som vi behövde gällande den så kallade populationsriskgruppen.

Vid sidan av forskningen gick livet vidare. Min ena handledare fick en ny tjänst på annat håll år 2016 och samma år drabbades min familj av sjukdomsfall. Naturligtvis ledde detta till att projektet kom att falla ner på prioritetslistan just då. Först år 2018 hade jag möjlighet att återvända till projektet. Det visade sig samtidigt att min handledare skulle återvända till sitt ursprungliga arbete. Den länge efterlängta tabellen gjordes på nytt från grunden och vid årsskiftet 2019 var den klar för att skickas till statistikern i Tammerfors. Nu började skrivandeprocessen på riktigt vilket slutligen ledde till att projektet roddes i hamn. Planerna ändrade vi på ett antal gånger under projektets gång men slutligen blev projektet färdigt. Dessa fördjupande studier kommer att efterföljas av en artikel i en vetenskaplig tidskrift och troligen även av en doktorsavhandling.

I och med att projektet startade redan 2015 och slutfördes först många år senare valde vi att hålla oss till de data vi hade för åren 2002–2015 för att inte ytterligare dra ut på projektet även om data för hela år skulle ha funnits tillgänglig ända fram till år 2017. Tanken är att uppdatera den data vi använder inför en kommande vetenskaplig artikel så att den behandlar åtminstone åren 2002–2017.

Källor

1. Korsgren S, Molin Y, Salmela K, Lundgren T, Melhus A, Korsgren O. On the etiology of type 1 diabetes: a new animal model signifying a decisive role for bacteria eliciting an adverse innate immunity response. *Am J Pathol* 2012;181:1735–48.
2. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387(10035):2340–8.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69–82.
4. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427.
5. Ludvigsson J. Increasing incidence but decreasing awareness of type 1 diabetes in Sweden. *Diabetes Care* 2017;40:e143–4.
6. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014;57:57–62.
7. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, m.fl. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17016.
8. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, m.fl. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67–72.
9. Kalits I, Podar T. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Estonia in 1988. *Diabetologia* 1990;33:346–9.
10. Knip M, Luopajarvi K, Härkönen T. Early life origin of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol* 2017;39:653–67.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516–26.
12. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007690.

13. Oilinki T, Otonkoski T, Ilonen J, Knip M, Miettinen P. Prevalence and characteristics of diabetes among Somali children and adolescents living in Helsinki, Finland. *Pediatr Diabetes* 2012;13:176–80.
14. Rothwell PM, Staines A, Smail P, Wadsworth E, McKinney P. Seasonality of birth of patients with childhood diabetes in Britain. *BMJ* 1996;312(7044):1456–7.
15. Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17.
16. Moltchanova E V., Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 2009;26:673–8.
17. WHO | Diabetes mellitus. WHO 2010.
18. Ziegler A-G, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:468–78.
19. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, Veijola R, Reunanen A, Raitakari OT, m.fl. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010;33:1206–12.
20. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, m.fl. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926–36.
21. Juusola M, Parkkola A, Härkönen T, Siljander H, Ilonen J, Åkerblom HK, m.fl. Positivity for zinc transporter 8 autoantibodies at diagnosis is subsequently associated with reduced β -cell function and higher exogenous insulin requirement in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:118–21.
22. Knip M, Siljander H, Ilonen J, Simell O, Veijola R. Role of humoral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:17–24.
23. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, Hebrok M, Herold KC, Accili D, m.fl. How does type 1 diabetes develop?: The notion of homicide or β -cell suicide revisited. *Diabetes* 2011;60:1370–9.
24. Foulis AK. Pancreatic pathology in type 1 diabetes in human. *Novartis Found Symp* 2008;292:2-13; discussion 13-8, 122–9, 202–3.
25. Yoon J-W, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1979;300(21):1173–9.

26. Orešič M, Simell S, Sysi-Aho M, Näntö-Salonen K, Seppänen-Laakso T, Parikka V, m.fl. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med* 2008;205:2975–84.
27. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "Perfect Storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008;57:2555–62.
28. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2.
29. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, m.fl. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009;361(22):2143–52.
30. Mariño E, Silveira PA, Stolp J, Grey ST. B cell-directed therapies in type 1 diabetes. *Trends Immunol* 2011;32:287–94.
31. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277):221–9.
32. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007732.
33. Hämäläinen A-M, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2:347–53.
34. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish T, m.fl. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2012; 36:348-54.
35. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:69–89.
36. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes* 2006;55:1517–24.
37. 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.
38. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, m.fl. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060–7.

39. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, *m.fl.* Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 2008;40:1399–401.
40. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, *m.fl.* Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes* 2010;59:1561–71.
41. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387(10035):2331–9.
42. Kukko M, Kimpimäki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, *m.fl.* Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2712–7.
43. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, Siljander H, Lempainen J, Hermann R, *m.fl.* Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes in children with risk-associated class II genotypes. *Diabetes* 2010;59:3253–6.
44. Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine A-P, Åkerblom HK, *m.fl.* Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003;46:420–5.
45. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill G V, *m.fl.* The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004;364(9446):1699–700.
46. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetologia* 1999;42:51–4.
47. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE study group. *Diabetologia* 1995;38:823–30.
48. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B, *m.fl.* Seasonal variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabet Med* 1999;16:736–43.
49. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:645–7.

50. Douglas S, McSporrán B, Smail P. Seasonality of presentation of type I diabetes mellitus in children. *Scott Med J* 1999;44:41–6.
51. Ye J, Chen RG, Ashkenazi I, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:461–4.
52. Bach J-F. The Effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911–20.
53. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Hermann R, m.fl. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 2005;48:1280–7.
54. Forrest JM, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet* 1971;2(7720):332–4.
55. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler A-G. Infections in early life and development of type 1 diabetes. *JAMA* 2016;315(17):1899.
56. Mustonen N, Siljander H, Peet A, Tillmann V, Härkönen T, Ilonen J, m.fl. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatr Diabetes* 2018;19:293–9.
57. Nadeau K. Epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents. I: epidemiology of pediatric and adolescent diabetes CRC Press;2008. s. 103–23.
58. Coppieters KT, Wiberg A, Tracy SM, von Herrath MG. Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a difficult dilemma. *Clin Exp Immunol* 2012;168:5–11.
59. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol* 2012;168:12–23.
60. H. H, K. T. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1353–61.
61. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35–d35.
62. Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M, Hyöty H. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol* 2011;33:45–55.
63. Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:820–3.

64. Viskari H, Knip M, Tauriainen S, Huhtala H, Veijola R, Ilonen J, m.fl. Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care* 2012;35:1328–32.
65. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995;44:408–13.
66. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, m.fl. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000;49:1314–8.
67. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, Huhtala H, Ilonen J, Veijola R, m.fl. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60:276–9.
68. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen A-M, Kukko M, Kulmala P, Savola K, m.fl. The first signs of β -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish type 1 diabetes prediction and prevention study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4782–8.
69. Sane F, Caloone D, Gmyr V, Engelmann I, Belaich S, Kerr-Conte J, m.fl. Coxsackievirus B4 can infect human pancreas ductal cells and persist in ductal-like cell cultures which results in inhibition of Pdx1 expression and disturbed formation of islet-like cell aggregates. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(21):4169–80.
70. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 2019;173:280-282.
71. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RPA, De Block C, m.fl. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004;47:614–21.
72. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen M-L, m.fl. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010;53:1599–607.
73. Mäkinen M, Mykkänen J, Koskinen M, Simell V, Veijola R, Hyöty H, m.fl. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:723–9.

74. Räsänen M, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Uusitalo L, Kautiainen S, Erkkola M, m.fl. Intake of vitamin D by Finnish children aged 3 months to 3 years in relation to sociodemographic factors. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1317–22.
75. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, m.fl. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726–35.
76. Clausen TD, Bergholt T, Bouaziz O, Arpi M, Eriksson F, Rasmussen S, m.fl. Broad-spectrum antibiotic treatment and subsequent childhood type 1 diabetes: a nationwide Danish cohort study. *Bouchama A, PLoS One* 2016;11:e0161654.
77. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008;138:1796S–1800S.
78. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, m.fl. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2014;63:559–66.
79. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229–41.
80. Vaarala O. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? *Immunol Cell Biol* 2012;90:271–6.
81. Knip M, Virtanen SM, Åkerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1506S–1513S.
82. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1053–67.
83. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, m.fl. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1512–21.
84. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721.
85. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17:13–9.

86. Virtanen S, Uusitalo L, Kenward M, Nevalainen J, Uusitalo U, Kronberg-Kippilä C, m.fl. Maternal food consumption during pregnancy and risk of advanced β -cell autoimmunity in the offspring. *Pediatr Diabetes* 2011;12:95–9.
87. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, m.fl. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999;48:2145–9.
88. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, m.fl. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes. *JAMA* 2018;319:38.
89. Hummel S, Pfluger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler A-G. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: The BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011;34:1301–5.
90. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, m.fl. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713.
91. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, m.fl. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus. *JAMA Pediatr* 2013;167:808.
92. Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128–34.
93. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914–22.
94. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J, m.fl. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1961–5.
95. Palmer JP, Helqvist S, Spinass GA, Mølviq J, Mandrup-Poulsen T, Andersen HU, m.fl. Interaction of beta-cell activity and IL-1 concentration and exposure time in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1989;38:1211–6.
96. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460–8.

97. WHO | About diabetes. WHO 2014.
98. Mäkinen A, Härkönen T, Ilonen J, Knip M, ___. Characterization of the humoral immune response to islet antigen 2 in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008;159:19–26.
99. Støy J, Greeley SAW, Paz VP, Ye H, Pastore AN, Skowron KB, m.fl. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: an United States experience†. *Pediatr Diabetes* 2008;9:450–9.
100. Huopio H, Miettinen PJ, Ilonen J, Nykänen P, Vejjola R, Keskinen P, m.fl. Clinical, genetic, and biochemical characteristics of early-onset diabetes in the Finnish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3018–26.
101. Statistics Finland 2019
102. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Springer series in statistics the elements of statistical learning data mining, inference, and prediction.
103. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371(9626):1777–82.
104. Happe S, Treptau N, Ziegler R, Harms E. Restless legs syndrome and sleep problems in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus type 1. *Neuropediatrics* 2005;36(02):98–103.
105. Borel A-L, Pepin J-L, Nasse L, Baguet J-P, Netter S, Benhamou P-Y. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2902–8.
106. Feupe SF, Frias PF, Mednick SC, McDevitt EA, Heintzman ND. Nocturnal continuous glucose and sleep stage data in adults with type 1 diabetes in real-world conditions. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1337–45.
107. Mortensen HB, Vestermark S, Kastrup KW. Metabolic control in children with insulin dependent diabetes mellitus assessed by hemoglobin A1c. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:217–22.
108. Ferrara CT, Geyer SM, Liu Y-F, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, m.fl. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care* 2017;40:698–701.
109. Jaakkola S m.fl. Infectious diseases in Finland, annual reports - Infectious diseases - THL.
110. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010;9:A355–65.

111. Kaikkonen R, Mäki P, Hakulinen-Viitanen T, Markkula J, Wikström K, Ovaskainen M-L, m.fl. Lasten ja lapsiperheiden terveys ja hyvinvointierot 2012.