



JOULUKIRJE 2022

TALVINEN TERVEHDYS KAIKILLE DIABETESTUTKIMUKSIIN OSALLISTUVILLE PERHEILLE!

Sydämellinen kiitos osallistumisestanne tutkimushankkeisiin, jotka ovat käynnissä tyypin 1 diabeteksen syiden selvittämiseksi ja hoidon kehittämiseksi.

Vuosi on kulunut nopeasti ja diabetestutkimuksen saralla on saavutettu monia mielenkiintoisia tutkimustuloksia. Kerromme tutkimusalan kehityksestä sekä muutamista uusista havainnoista tässä kirjeessä. Lisäksi DIPP-tutkimuksen verkkosivuilta dipp.fi löytyvät tiedot kaikista lähes 300:sta DIPP-julkaisusta vuosilta 1996-2022.

Tyypin 1 diabeteksen kehitymisessä voidaan erottaa kolme vaihetta - 1, 2 ja 3. **Vaiheessa 1** tutkittavalla henkilöllä todetaan positiivisuus vähintään kahdelle tyypin 1 diabetekseen kytkeytyvälle autovasta-aineelle, joita ovat insuliiniautovasta-aine (IAA), glutamiinihappodekarboksylaasivasta-aine (GADA), insulinoomaan liittyvän proteiini 2:n vasta-aine (IA-2A) sekä sinkinkuljetusproteiini 8:n vasta-aine (ZnT8A). **Vaiheessa 2** todetaan em. vasta-aineiden lisäksi lievästi koholla olevia verensokeriarvoja esimerkiksi sokerirasituskokeessa tai HbA1c-mittauksen perusteella. **Vaiheessa 3** verensokeriarvot ovat niin korkeat, että diabeteksen kriteerit täyttyvät. DIPP- ja TEDDY-tutkimuksissa vaihe 3 eli ns. tuore diabetes todetaan usein varhain, jopa oireettomalla henkilöllä, ja insuliinihoito voidaan yleensä aloittaa pienellä annoksella, jota vähitellen tarpeen mukaan nostetaan, kun oma insuliini tuotanto ehtyy.

Vuonna 2019 julkaistiin yhdysvaltalainen tutkimus, johon osallistui 76 tutkittavaa, joilla oli todettu vaiheen 2 tyypin 1 diabetes ja joiden perheenjäsenellä oli tyypin 1 diabetes. He saivat 14 vrk ajan perättäisinä päivinä suonensisäisen lääkehoidon joko uudella immuunivastetta vaimentavalla lääkkeellä, teplitsumabilla, tai lumelääkkeellä (Herold et al. N Engl J Med 2019 doi: 10.1056/NEJMoa1902226). Teplitsumabia saaneilla henkilöillä vaiheen 3 diabetekseen sairastuminen tapahtui keskimäärin 2 vuotta myöhemmin kuin lumelääkettä saaneilla. Aivan äskettäin, marraskuussa 2022, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA myönsi myyntiluvan teplitsumabille eli pian USA:ssa voidaan alkaa hoitaa 8-vuotiaita ja sitä vanhempia vaiheen 2 potilaita teplitsumabilla. Myös Euroopan lääkeviraston kanssa neuvotellaan teplitsumabin myyntiluvasta. Toistaiseksi teplitsumabihoitoa ei kuitenkaan ole saatavilla Euroopassa. Tulemme tietysti seuraamaan tilannetta ja erityisesti Yhdysvalloissa kertyviä kokemuksia teplitsumabihoidosta. Samalla tutkimustyö jatkuu muiden lääkeaineiden tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi tyypin 1 diabeteksen ehkäisyssä, mm. omat tutkimuksemme inkretiinihormonin kaltaisten lääkkeiden vaikutuksesta.

DIPP-tutkimuksessa olemme äskettäin havainneet, että jatkuvan verensokeriseurannan eli sensoroinnin avulla voidaan erottaa tyypin 1 diabeteksen kolme eri vaihetta. Kun sensorointi tehtiin 2 tunnin sokerirasituskokeen aikana, saatiin tiheiden sensorilukemien avulla huomattavasti tarkempi kuva sokeriarvoista kuin sokerirasituskokeen kuudessa aikapisteessä mitatuista verensokereista. Sensorin mittaamat sokeriarvot olivat kaiken kaikkiaan hieman korkeammat kuin verestä mitatut sokeriarvot. Kahden tunnin sokerirasituskokeessa korkein sokeriarvo todettiin sensorilla 45 min kuluttua sokeriliuoksen nauttimisesta, kun taas kuuden aikapisteen verinäytteissä (0, 15, 30, 60, 90, 120 min)





sokeriarvo oli korkeimmillaan 30 min kohdalla (Kontola et al. Diabetes Technol Ther 2022 doi: 10.1089/dia.2021.0554).

Olemme analysoineet autovasta-aineiden ilmaantumista ja niiden myöhempää kehitystä ja pyrkineet matemaattisten mallien avulla löytämään erilaisia kehityskulkuja, jotka saattaisivat edustaa tyyppin 1 diabeteksen alatyypppejä. Tulosten mukaan tyyppin 1 diabetekseen liittyvien autovasta-aineiden kehitys noudattaa pääasiallisesti kolmea erilaista polkua. Ensimmäisessä ryhmässä lapsella todetaan useita autovasta-aineita ensimmäisestä positiivisesta näytteestä alkaen, keskimäärin 3.5 vuoden ikäisenä, ja valtaosalla on lisääntyneitä perinnöllistä riskiä määrittävä HLA-DR4 -positiivisuus. He sairastuvat diabetekseen keskimäärin 7.6-vuotiaana. Toisessa ryhmässä IAA ilmaantuu ensimmäisenä, keskimäärin vain 2.5 vuoden iässä. Muita vasta-aineita kehittyy myös nopeasti. Valtaosa lapsista on HLA-DR4 -positiivisia ja diabetes todetaan keskimäärin 7.1-vuotiaana. Kolmannessa ryhmässä GADA ilmaantuu ensimmäisenä autovasta-aineena, keskimäärin 4.7-vuotiaana. Puolet lapsista on HLA-DR3 -positiivisia ja diabetes todetaan keskimäärin 10.5-vuotiaana. Seurattujen lasten joukossa on vasta-ainepositiivisia lapsia, joille diabetesta ei ole kehittynyt ja heille on kaikissa kolmessa ryhmässä tyyppillistä myöhäisempi vasta-aineiden ilmaantumisia, keskimäärin 5.4, 6.3 ja 6.9 vuotta kolmessa em. ryhmässä. Korkea vasta-ainetaso liittyy myös kaikissa ryhmissä suurempaan diabetesriskiin kuin matala vasta-ainetaso (Kwon et al. Nat Comm 2022 doi: 10.1038/s41467-022-28909-1 ja Kwon et al. Diabetes 2022 doi:10.2337/db22-0360).

Lapsuusiän kasvun merkitystä olemme tutkineet autovasta-aineiden ilmaantumisen riskitekijänä sekä toisaalta myös riskitekijänä taudin etenemiselle autovasta-aineista diabetekseen. Tuoreiden havaintojemme mukaan nopea pituuskasvu 1-8 vuoden iässä lisää autovasta-aineiden kehittymisen riskiä. Mikäli lapselle oli ensimmäisenä kehittynyt insuliiniautovasta-aineita, nopea pituuskasvu 1-8 vuoden iässä lisäsi myös diabetekseen sairastumisen riskiä. (Li et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 doi:10.1210/clinem/dgac121).

DIPP-tutkimus jatkaa monella saralla ponnisteluja tyyppin 1 diabeteksen tautiprosessin selvittämiseksi. Teemme myös yhteistyötä niin suomalaisten kuin ulkomaisten tutkimusryhmien kanssa. Aktiivisessa vaiheessa on mm. perinnöllisen tautialttiuden tarkentaminen analysoimalla vahvan HLA-geenialueen lisäksi myös muita tunnettuja alttiusgeenejä DIPP-lasten näytteistä, jolloin ns. geneettisen riskipisteytyksen avulla voitaisiin sairastumisriskiä tulevaisuudessa tarkentaa. Lisäksi DIPP-tutkimus tekee aktiivista yhteistyötä EU-rahoitteen HEDIMED-hankkeen kanssa, jossa pyritään selvittämään mitkä ympäristötekijät voisivat selittää tyyppin 1 diabeteksen, keliakian, allergioiden ja astman nopean yleistymisen viime vuosikymmenten aikana, ja onko näille sairauksille olemassa yhteisiä ympäristöperäisiä riski- tai suojatekijöitä (<https://www.hedimed.eu/>).

Tällä viikolla marraskuu vaihtuu joulukuuhun ja joulu lähestyy jo huimaa vauhtia. Kiireitä riittää meillä kaikilla, mutta jouluna ne toivon mukaan ainakin hetkeksi hellittävät. Toivotan omasta ja koko tutkimusryhmämme puolesta kaikkiin perheisiin, niin lapsille, nuorille kuin aikuisillekin oikein hyvää joulua ja onnellista uutta vuotta 2023!

Riitta Veijola
Lastentautiopin professori, Oulun yliopisto ja OYS





UUTA DIPP-TUTKIMUKSESSA: RASKAUSAJAN SEURANTATUTKIMUS

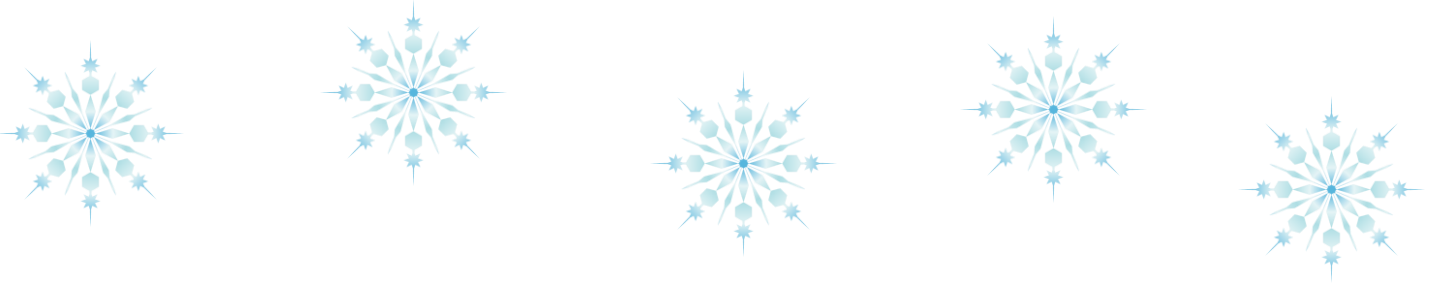
Prof. Riitta Veijola, tutkimushoitaja Taru Karjalainen ja tutkimushoitaja Mia Laakso

Tähänastiset DIPP-tutkimuksen tulokset ovat osoittaneet, että diabetekseen johtava tautiprosessi voi käynnistyä jo varhain, ensimmäisen ikävuoden tai jopa raskauden aikana. Lisäksi tiedetään, että perheessä esiintyvä tyypin 1 diabetes lisää lapsen sairastumisriskiä. Perinnöllinen alttius ei kuitenkaan yksin riitä aiheuttamaan tyypin 1 diabetesta, vaan lisäksi tarvitaan muita laukaisevia tekijöitä, joita voisivat olla mm. infektiot tai ravintotekijät.

DIPP-tutkimus on laajentunut uuteen raskausajan seurantavaiheeseen, jotta saisimme tietoa mahdollisista tyypin 1 diabeteksen hyvin varhaisista tekijöistä. Raskausajan seurantaan rekrytoidaan sellaisia odottavia perheitä, joissa syntyvän lapsen äidillä, isällä tai sisaruksella on tyypin 1 diabetes. Keräämme tietoa koko perheestä ja raskausajan ympäristöstä. Äidin seurantaan raskausaikana sisältyy kaksi tutkimuskäyntiä ja isälle sekä sisarukselle yksi tutkimuskäynti. Syntyneeltä lapselta kerätään napaverinäyte ja näytteitä varhaisen mikrobiston tutkimiseksi. Häntä pyydetään myös mukaan DIPP-seurantatutkimukseen riippumatta siitä, mikä napaverinäytteestä määritettävä perinnöllinen diabetesalttius hänellä on.

Pyrimme tunnistamaan raskausajan seurantaan sopivia perheitä jo alkuraskaudessa tehden yhteistyötä mm. äitiysneuvoloiden kanssa.





TEDDY-TUTKIMUKSEN KUULUMISIA

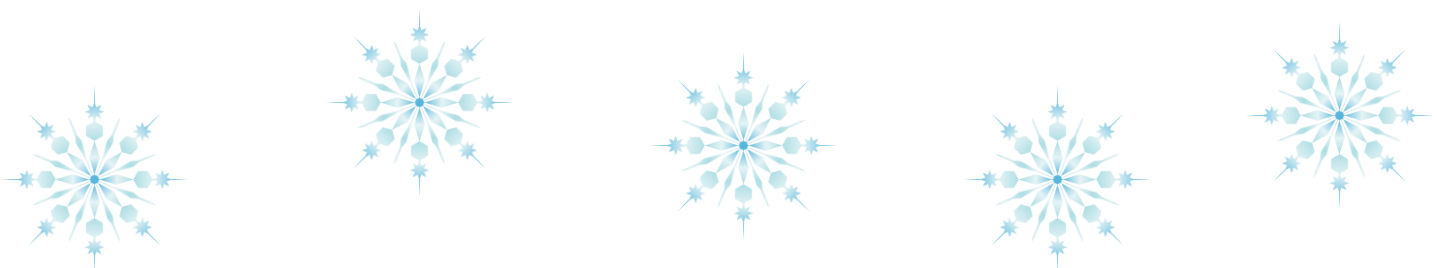
Prof. Jorma Toppari ja TEDDY-koordinaattori Annika Adamsson, Turun yliopisto ja Tyks

Kansainvälisellä TEDDY-tutkimuksella on omat englanninkieliset nettisivut <https://teddy.epi.usf.edu/>. Nyt näille sivuille on luotu oma, tutkimusperheille suunnattu sivu "Information for Participants and Families". Sivulla on paljon tietoa TEDDY-tutkimuksesta. Sivuille on koottu mm. TEDDY:n tutkimustiivistelmiä ja tietoa tyypin 1 diabetekseen, kilpirauhasen autoimmuunisairauksiin ja keliakiaan sairastuneiden määrästä. Lisäksi saatavilla on kaikki TEDDY-tutkimuksen tieteelliset julkaisut, joita on kertynyt jo 146 kpl. Skannaa alla oleva QR-koodi, niin pääset suoraan näille sivuille!

Viime vuoden aikana ilmestyi myös paljon uusia tutkimustuloksia. Tutkimuksessa (Krischer ym. Diabetologia 2021), jossa verrattiin sellaisia TEDDY-lapsia, jotka olivat sairastuneet diabetekseen ennen 6 vuoden ikää niihin, jotka sairastuivat vanhempina, tuli esiin monta eroavaisuutta. Nuorimmille sairastuneille autovasta-aineet ilmaantuivat hyvin aikaisin ja ne kohdistuivat useimmiten insuliinia vastaan, kun taas vanhempien lasten ensimmäinen vasta-aine kohdistui yleensä glutamaattidekarboksylaasia (GAD) vastaan. Suomalaislapsille kehittyi vasta-aineita nuorempina kuin muille. Tulokset käyvät hyvin yksiin DIPP-tutkimuksen tulosten kanssa (Ilonen ym. Diabetes 2013). Myös yhteydet eri geenimerkkeihin erosivat näiden ryhmien välillä.

Toisessa tutkimuksessa (Krischer ym. Diabetes Care 2022) selvitettiin tyypin 1 diabeteksen ennustetekijöitä, jotka erosivat sen perusteella, mikä autovasta-aine ilmaantui lapselle ensimmäisenä. Suomalaislapsilla on muita suurempi riski saada insuliiniautovasta-aineita varhain. Tämä riski pienenee huomattavasti iän myötä. HbA1C-pitoisuuden nopea lisääntyminen ennustaa diabeteksen kehittymistä niillä, joilla on vähintään kaksi autovasta-ainetta (Vehik ym. Diabetes Care 2022 ja Salami ym. Pediatric Diabetes 2022). DIPP-tutkimuksessa on tehty samanlainen havainto (Helminen ym. 2016 Diabetes Res Clin Pract 2016).

Alla olevan QR-koodin kautta pääset tutustumaan kaikkiin alkuperäisjulkaisuihin. Suurin ansio kaikista näistä tutkimustuloksista kuuluu tutkimuksiin osallistuneille lapsille ja nuorille ja heidän perheilleen, joista jokaista haluamme kiittää!





VIRUSTUTKIMUSTEN KUULUMISIA

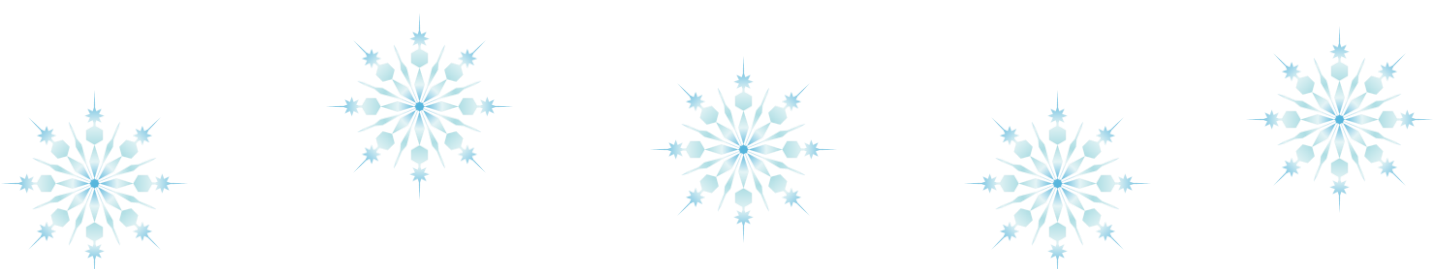
Prof. Heikki Hyöty, Tampereen yliopisto



Enterovirustutkimukset jatkuvat vilkkaasti osana DIPP- ja TEDDY-tutkimuksia. Tuore havaintomme osoitti, että enterovirusten geneettistä materiaalia löytyy huomattavasti useammin DIPP-lasten veren valkosoluista kuin lasten seeruminäytteestä. Myös yksilöllinen vaihtelu ns. *IFIH1*-geenissä vaikutti viruksen esiintymiseen. *IFIH1*-geeni on yksi tyypin 1 diabeteksen alttiusgeeneistä ja sillä on tärkeä rooli immuunipuolustuksessa siten, että se tunnistaa soluihin tunkeutuneen enteroviruksen ja käynnistää solun puolustusvasteen virusta kohtaan. On mahdollista, että alttius sairastua tyypin 1 diabetekseen liittyy alentuneeseen *IFIH1*-välitteiseen puolustusvasteeseen, ja sen myötä herkkyyteen enterovirusinfektioille (Sioofy-Khojine et al. Diabetologia 2022 doi: 10.1007/s00125-022-05753-y).

TEDDY-tutkimuksessa on tehty laaja virustutkimus, jossa uusilla sekvenointimenetelmillä analysoitiin lasten ulostenäytteistä kaikki siellä tunnistettavat virukset. Kaikkien todettujen virusten joukossa kaksi virusryhmää liittyi autovasta-aineiden ilmaantumiseen. Toinen oli enterovirusten ryhmä, erityisesti Coxsackie B- virukset, mikä vahvistaa aiempia DIPP-tutkimuksessa tehtyjä havaintoja. Tämän lisäksi tehtiin kokonaan uusi havainto tiettyjen adenovirusten liittymisestä autovasta-aineiden ilmaantumiseen. F-ryhmän adenovirukset, jotka aiheuttavat suolisto-oireita, liittyivät lisääntyneeseen autovasta-aineiden kehittymisen riskiin, kun taas hengitystieinfektioita aiheuttavat C-ryhmän adenovirukset liittyivät vähentyneeseen autovasta-aineiden riskiin. Parhaillaan selvittämme, voisiko adenoviruksen "suojavaikutus" johtua sen kilpailusta Coxsackie B -virusten kanssa, kun ne sitoutuvat solurakenteisiin. (Vehik K et al. Nat Med 2019 doi: 10.1038/s41591-019-0667-0).

Yhtenä tutkimusryhmämme tavoitteena on kehittää rokote enterovirusia vastaan ja tutkia voidaanko sillä vähentää lasten riskiä sairastua tyypin 1 diabetekseen. Nykytiedon valossa rokote tulisi antaa alle kuuden kuukauden iässä tavoitteena ehkäistä autovasta-aineiden ilmaantuminen ja siten diabetekseen johtavan tautiprosessin käynnistyminen. DIPP- ja TEDDY-tutkimusten urauurtavat havainnot ovat viitanneet siihen, että tietyt enterovirukset, erityisesti Coxsackie B -ryhmän virukset, voisivat myötävaikuttaa diabetekseen johtavan prosessin käynnistymiseen. Kehittämämme rokote Coxsackie B-ryhmän virusia vastaan on samantapainen kuin jo käytössä oleva tehokkaaksi ja turvalliseksi osoitettu poliorokote, joka annetaan pikkuvauvoille. Poliovirus kuuluu myös enterovirusten ryhmään. Rokotteessa oleva poliovirus on tehty infektiokyvyttömäksi kemiallisella käsittelyllä ja siksi se ei voi aiheuttaa infektiota. DIPP-tutkimuksessa havaitsimme, että poliorokote toimii yhtä hyvin lapsilla, joilla on geneettisesti lisääntynyt riski sairastua tyypin 1 diabetekseen tai joille kehittyi autovasta-aineita, kuin kaltaistetun vertailuryhmän lapsilla. Tämä tulos on tärkeä monella tapaa. Vaikka poliovirusia sinällään ei ole liitetty tyypin 1 diabetekseen, löydös viittaa siihen, että tyypin 1 diabetekseen ei liity immuunivasteen heikkoutta enterovirusia vastaan. Lisäksi tulos puhuu sen puolesta, että kehittämämme uusi Coxsackie B -virusrokote toimisi yhtä hyvin lisääntyneen diabetesalttiuden lapsilla kuin muillakin. Ensimmäinen ihmisillä tehty tutkimus on äskettäin osoittanut, että Coxsackie B -virusrokote saa aikaan hyvän immuunivasteen terveillä aikuisilla eikä odottamattomia sivuvaikutuksia havaittu. Seuraavassa vaiheessa rokotetta tullaan tutkimaan lapsilla. Tarkempaa tietoa rokotteen kehittämisestä on saatavilla tutkimusryhmäni verkkosivuilta (<https://research.tuni.fi/virology/diabetes-vaccine-mission/>). On hyvä muistaa, että vaikka enterovirusten ja tyypin 1 diabeteksen välinen yhteys on todettu monissa tutkimuksissa, syy-seuraussuhde on edelleen osoittamatta. Sen varmistamiseksi tarvitaan em. Coxsackie B -rokotteella tehty tutkimus, jossa selviää, vähentääkö rokote riskiä sairastua tyypin 1 diabetekseen.





KAVERIT JA HAAVEET

Haastattelimme tuttuun tapaan DIPP- ja TEDDY-tutkimuksissa mukana olevia. Tällä kertaa kysyimme heiltä seuraavia asioita:

1. Mistä tunnistaa kivan kaverin?
2. Minkä kivan asian olet viimeksi tehnyt jollekin toiselle?
3. Mistä haaveilet juuri nyt?

Lilja 12 v., Raisio

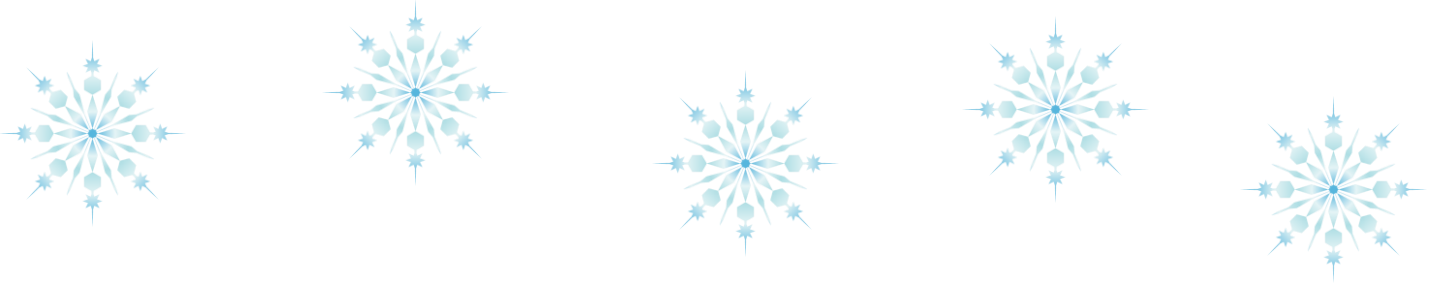
1. Kiva kaveri on hauska. Kivan kaverin kanssa voi tehdä yhdessä vaikka matikan tehtäviä, jos tarvitsen apua. Kiva kaveri on huomaavainen, ottaa toisten mielipiteen huomioon. Kiva kaveri pitää salaisuudet.
2. Kirjoitin mummille pieniä kirjeitä ja piilotin niitä hänen kotiinsa. Mummi sai sitten niitä etsiä ja lukea. Niihin oli kirjoitettu mukavia asioita mummille.
3. Haaveilen lomasta jossain lämpimässä maassa.



Elsa 6 v., Oulu

1. Siitä, että hän haluaa leikkiä kanssani.
2. Olin eskarissa apuopena, autoin eskarikavereita, kun opeteltiin kirjaimia.
3. Toisesta jättinällestä.





TEHTÄVIÄ

Sudoku

Tässä tehtävässä on 4x4 ruudukko, jossa on neljä saraketta, neljä riviä ja neljä lohkoa. Sudoku ratkaistaan siten, että jokaisessa sarakkeessa, rivissä ja lohossa on vain yhden kerran numerot 1-4. Osaatko ratkaista tämän tehtävän?



		1	3
3		2	
	2		





Tavuristikko


Tavuristikossa jokaiseen tyhjiin ruutuun tulee yksi tavu. Mikä jouluisen perinneruoka syntyy nuolen osoittamista tavuista?

↓







Oikeat ratkaisut löydät
kääntöpuolelta





Sudokun ja tavaristikon oikeat ratkaisut:

2	4	1	3
3	1	2	4
4	2	3	1
1	3	4	2



LANT-TI
KA-TU
LAA-MA
TIK-KA-RI
LE-PAK-KO

Muistathan vielä diabeteksen oireet? Voit kerrata ne alla olevista kuvista.
Voit myös värittää kuvat.

