

Kuva: Marja Hyryläinen

Yleisimmin alle 15 vuoden iässä puhkeava tyypin 1 diabetes lisääntyy jatkuvasti. Tauti on Suomessa yleisempi kuin missään muualla maailmassa. Kuvassa lapsuusiän diabeteksen ilmaantuvuus (100 000/vuosi) alle 15-vuotiailla lapsilla ikäryhmittäin vuosina 1965–2001. Lisää tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuudesta sivulla 3.

TÄSSÄ NUMEROSSA:

- 2** Pääkirjoitus: Tyypin 1 diabetes – suomalaisten lasten kansantauti
- 3** Tyypin 1 diabetes lisääntyy jatkuvasti
- 4** Tyypin 1 diabeteksen periytyvyydestä tiedetään melko paljon
- 5** www.ktl.fi/cvdr – helposti tietoa sepelvaltimotaudista
- 6** Ravintotekijöissäkin ehkä syytä tyypin 1 diabetekseen
- 7** Tartuntataudit Suomessa – raportoidut mikrobilöydökset
- 8** Tartuntatautitaulukko
- 9** Apua ruokamyrkytysten selvittämiseen
- 10** Infektioiden torjunta rakentamisen ja remontoimisen aikana -koulutuspäivä
- 11** Virusinfektio saattaa laukaista beetasoluautoimmunteetin
- 12** Tietoa 1.1.2005 uudistuvasta neuvolarokotusohjelmasta
- 14** Enterovirukset beetasoluvaurion aiheuttajina
- 15** Suoliston puolustusjärjestelmä ja tyypin 1 diabetes
- 16** CRACILE-oireyhtymän tautigeeni paikannettu

Tyypin 1 diabetes – suomalaisten lasten kansantauti

Suomalaisen lapsen riski sairastua tyypin 1 diabetekseen (insuliinipuutos) on korkein maailmassa. Vuonna 2001 500:n alle 15-vuotiaan lapsen insuliinia tuottava haiman beetasolukko tuhoutui. He ovat riippuvaisia päivittäisistä insuliini-injektioista loppuelämänsä ajan. Nykyinen hoitokäytäntö takaa kohtuullisen hyvän verensokeritasapainon, mutta valitettavasti sairastuneilla lapsilla on edelleen korkea riski saada niin sanottuja liittämissairauksia. Verkkokalvon vaurioita esiintyy lähes kaikilla 20 vuoden sairastamisen jälkeen, sydän- ja verisuonitautien riski on korkea ja munuaissiirtojen yleisin syy on diabeteksen aiheuttama munuaisvaurio. On laskettu, että tyypin 1 diabetekseen sairastuneen lapsen keskimääräiset hoitokustannukset ovat noin miljoona euroa – taloudellisesti mittaamattomasta lapsen ja perheen kokemasta sairauden taakasta puhumattakaan.

Tyypin 1 diabeteksessa haiman beetasolut tuhoutuvat tulehdusprosessissa, joka alkaa useimmiten jo vuosia ennen diabeteksen puhkeamista ja verensokerin nousua. Prosessin käynnistymiseen tarvitaan altistavien perintötekijöiden lisäksi ympäristötekijöitä. Merkkinä alkaneesta tautiprosessista ilmaantuu vereen niin sanottuja autovasta-aineita beetasolujen rakenteita kuten insuliinia ja eri entsyymejä vastaan. Joillakin lapsilla autovasta-aineiden ilmaantuminen ei johda beetasolukon tuhoutumiseen, mikä merkitsee, että myös suojaavia ympäristötekijöitä on syytä etsiä.

Suomessa on meneillään kolme tyypin 1 diabeteksen vähentämiseen tähtäävää kliinistä tutkimusta. Kansainvälisessä TRIGR-tutkimuksessa ja kotimaisessa FIN-DIA-tutkimuksessa selvitetään, voidaanko lehmänmaidon valkuaisaineiden ja erityisesti insuliinin välttämiseksi imeväisiässä vähentää myöhempiä sairastumisriskiä perinnöllisen alttiuden omaavilla lapsilla. DIPP-tutkimuksessa selvitetään vähentääkö nenäsuihkeena annettu insuliini perinnöllisen alttiuden omaavien lasten sairastumisriskiä, kun heille on ilmaantunut autovasta-aineita. Lisäksi suomalainen virustutkimus etsii uusia mahdollisuuksia rokotekehittelyä kautta.

Tyypin 1 diabeteksen tutkimus on Suomessa kansainvälisesti korkeatasoista. Menestys perustuu jo varhain ymmärrettyyn verkostojen hedelmällisyyteen: genetiikan, virologian, immunologian, epidemiologian, bioinformatiikan, endokrinologian ja solubiologian senioritutkijat ovat työskennelleet yhteistyökykyisesti arvokkaan kliinisen aineiston kimpussa. Taudin mysteerin ratkeaminen voi olla lähellä; suomalaisia oivalluksia testataan jo kliinisesti. Kun selvitetään monitekijäisen taudin syntyä yhden riskitekijän tunnistaminen ja eliminoiminen ei poista tautia, mutta jo viidenneksen lasku sairastumisriskissä merkitsi muutamassa vuodessa satojen lasten terveyttä.

*Outi Vaarala
KTL, Molekyyli- ja lääketieteen osasto ja Linköpingin yliopisto
outi.vaarala@ktl.fi*



Kansanterveyslaitos
Folkhälsöinstitutet
National Public Health Institute

Kansanterveyslaitos

Päärakennus
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puhelin (09) 47441
<http://www.ktl.fi>

Kansanterveys

KTL:n tiedotuslehti
www.ktl.fi/kansanterveyslehti

Päätoimittaja

Pauli Leinikki
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki

Puhelin (09) 4744 8403
Faksi (09) 4744 8468
pauli.leinikki@ktl.fi

Toimitussihteeri

Marja Hyryläinen
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puhelin (09) 4744 8743
Faksi (09) 4744 8746
marja.hyrylainen@ktl.fi

Tartuntatautirekisteri

Puhelin (09) 4744 8484
Faksi (09) 4744 8468
eija.kela@ktl.fi

Epidemiakonsultaatiot

Puhelin (09) 4744 8557

Rokotusneuvonta

Matkailijoiden rokotukset
ma, ke ja pe klo 10–12
Puhelin (09) 4744 8485
Muu rokotusneuvonta (rokotusai-
kataulut, neuvolarokotukset, haitta-
vaikutukset) arkisin klo 9–12
Puhelin (09) 4744 8243

Ympäristöongelmaneuvonta

Puhelin (017) 201 325

Painopaikka: Yliopistopaino 2003
ISSN 1236-973X

*Osoitteenmuutokset ja tilaukset toimi-
tussihteerille.*

*Lehden aineistoa lainattaessa on läh-
de aina mainittava*

Tyypin 1 diabetes lisääntyy jatkuvasti

Suomalaisten alle 15-vuotiaiden lasten sairastuvuus tyypin 1 diabetekseen on ollut suurempi kuin missään muualla maailmassa niin kauan kuin luotettavia tietoja ilmaantuvuudesta on ollut käytettävissä. Lasten sairastuvuutta on Suomessa seurattu jatkuvasti 1960-luvun puolivälistä lähtien, jolloin laskettu ilmaantuvuus vuotta kohden oli 18/100 000 lasta. Tyypin 1 diabetes lisääntyy Suomessa ja myös maailman laajuisesti keskimäärin 2,5–3 prosenttia vuodessa. Ilmaantuvuus vuonna 2001 oli 56/100 000 lasta. Sairastumisen rajua lisääntymistä Suomessa havainnollistaa myös alle 15-vuotiaana sairastuneiden lasten määrän kasvu: vuonna 1990 sairastui 337 ja vuonna 2001 sairastui 500.

Tyyppin 1 diabetekseen voi sairastua missä iässä tahansa, mutta yleisimmin tauti kuitenkin puhkeaa ennen 15 vuoden ikää.

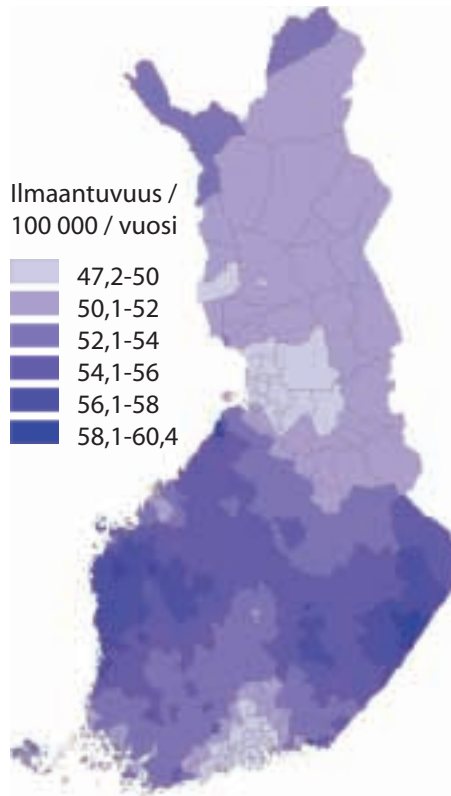
Vaikka ilmaantuvuuden nousuvauhti on erilainen maailman eri väestöissä, merkittävää on se, että yksikään maa maailmassa ei tähän mennessä ole raportoinut sairastuvuusluku- jen laskevan, vaikka hetkellistä tasoittumista olisikin havaittavissa. Vuosikymmeniä sairastuvuus tyypin 1 diabetekseen Suomessa on ollut maailman korkein ja tämä tilanne näyttää jatkuvan yhä edelleen 2000-luvun puolella.

Sairastumisikä muuttuu

Alle 15-vuotiaiden lasten keskimääräinen sairastumisikä on laske- nut 1960-luvun puolivälistä lähti- en. Silloin lapset sairastuivat tyy- pin 1 diabetekseen yleisemmin 10 ja 15 ikävuoden välillä ja vain alle prosentti sairastuneista oli alle vuo- den vanhoja lapsia. Ilmaantuvuu- den nousu on ollut suurin 1–4-vuo- tiaiden ikäryhmässä, 2–3-kertainen vanhempiin ikäryhmiin verrattuna. Sairastumisikä on muuttunut nel- jäkymmenvuotisen tarkastelujakson aikana siten, että 1990 luvun alus- ta lähtien suurin riski sairastua lap-

Ilmaantuvuus /
100 000 / vuosi

47,2-50
50,1-52
52,1-54
54,1-56
56,1-58
58,1-60,4



Lapsuusiän diabeteksen ilmaantu- vuus Suomessa vuonna 2001.

susuusiän diabetekseen on ollut 5–14-vuotiailla lapsilla.

Yli 10-vuotiailla pojilla suurin sairastumisriski

Poikien riski sairastua tyypin 1 dia- betekseen on kaikissa ikäryhmis- sä ollut 10–15 prosenttia suurem- pi kuin tyttöillä aina vuosituhannen vaihteeseen saakka. Myös diabetek- seen sairastuneiden sukupuolijakau- massa on tapahtunut muutos siten, että 2000-luvun alussa vain 10–14- vuotiaiden ikäryhmässä pojilla oli neljänneksen tyttöjä suurempi riski. Poikien joukossa sairastuvuus vaih- telee myös vuodenajan mukaan. Keskikesällä ja joulun tienoilla pojat sairastuvat keskimääräistä harvem- min. Diabeteksen puhkeamista ei kuitenkaan selitä vuodenaika, jolloin lapsi on syntynyt. Suomalaisten dia- betekseen sairastuneiden lasten syn- tymäajan jakauma kalenterivuoden

aikana ei eroa kaikkien lasten synty- mäaikojen jakaumasta.

Sairastumisriski vaihtelee alueellisesti

Vaikka tutkimuksia tyypin 1diabe- teksen ilmaantuvuuden alueellisis- ta eroista Suomessa on olemassa vasta lyhyeltä ajanjaksolta, ne osoit- tavat että sairastumisriski vaihte- lee huomattavasti maan eri osissa. Korkeimman ilmaantuvuuden alu- eet ovat maaseudulla, alueilla, joil- la maaseutuelinkeinot ovat vallit- sevina. Riskin alueellinen jakauma on pysynyt lähes muuttumattoma- na 1980- luvun puolivälistä lähti- en, vaikka ilmaantuvuuden kiihty- nyt nousu onkin tapahtunut pääasi- allisesti kaupunkimaisen asutuksen alueilla. Suurin alueellinen vaihtelu ilmaantuvuudessa on alle 10-vuoti- aiden lasten joukossa. Yli 10-vuotia- den poikien ryhmässä, jossa on suu- rin riski, alueellista eroa ei ole ha- vaittavissa.

Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuu- den kasvu samoin kuin yhä nuorem- pien lasten sairastuminen on maail- manlaajuinen ilmiö. Selitystä täyty- neekin etsiä riskitekijöistä ja niiden muutoksista, joista ainakin osa lie- nee globaaleja ilmiöitä. Monia eri- laisia ympäristötekijöitä on viime vuosina asetettu riskitekijäehdok- kaiksi. Tyypin 1 diabeteksen ilmaan- tuvuu- den alueellinen vaihtelu Suo- messa viittaa useampaan diabetek- selle altistavaan tekijään, yhtenä mahdollisena alueellisen vaihtelun takana voivat olla myös perintöte- kijät. ■

Marjatta Karvonen
KTL, Epidemiologian ja terveyden-
edistämisen osasto
marjatta.karvonen@ktl.fi

Tyypin 1 diabeteksen periytyvyydestä tiedetään melko paljon

Perhetutkimukset osoittivat jo 1970-luvulla, että tyypin 1 diabeteksen lähisukulaisilla esiintyy tautia selvästi useammin kuin väestössä keskimäärin. Suomessa noin 12 prosentilla tyypin 1 diabetekseen sairastuvista lapsista on jo diagnosoitukella vähintään yksi tautiin sairastunut perheenjäsen. Useiden tautitapausten esiintyminen samassa perheessä onkin ollut ensimmäinen viite siitä, että geneettisillä tekijöillä on merkitystä taudin kehittämisessä.

Suomessa tyypin 1 diabetesta esiintyy noin 0,7 prosentilla väestöstä. Tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden henkilöiden sisaruksilla sairastumisriski on selvästi suurempi: 6 prosenttia terveistä sisaruksista sairastuu 30 vuoden ikään mennessä. Koska tyypin 1 diabetes voi puhjeta myös myöhemmin aikuisiällä, uusien tautitapausten määrä luonnollisesti kasvaa iän myötä. Tanskalaisessa tutkimuksessa terveitä sisarusia seurattiin 60 vuoden ikään asti, ja siihen mennessä heidän riskinsä sairastua tyypin 1 diabetekseen oli peräti 9,6 prosenttia.

Geeneillä merkitystä

Kaksostutkimukset ovat edelleen vahvistaneet käsitystä, että geeneillä on merkitystä tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä. Identtisten kaksosten geenit ovat keskenään täsmälleen samat, kun taas ei-identtisillä kaksosilla ainoastaan puolet geeneistä ovat samanlaisia. Koska kaksoset jakavat lapsuudessa yleensä samat ympäristötekijät, voidaan geenien osuutta tyypin 1 diabetekseen tarkastella vertaamalla identtisten ja ei-identtisten kaksosparien sairastumista. Luotettavimmat kaksostutkimukset perustuvat valtakunnallisiin kaksosrekistereihin, joita on käytettävissä muun muassa Suomessa ja Tanskassa. Suomalaisessa kaksosrekisterissä yli 22 000 vuosi-ikäisenä 1958–1986 syntyneen kaksosparin sairastumista tyypin 1 diabetek-

seen seurattiin vuoteen 1998 asti. Tutkimuksessa todettiin, että identtisistä kaksospareista 27 prosenttia on konkordanteja tyypin 1 diabeteksen suhteen. Luku kertoo, kuinka suuri osa kaksospareista on samanlaisia tutkitun ominaisuuden, tässä tapauksessa tyypin 1 diabeteksen suhteen. Ei-identtisten kaksosparien kohdalla vastaava luku oli ainoastaan neljä prosenttia. Tämä ero kertoo selkeästi, että geneettisillä tekijöillä on huomattava merkitys tyypin 1 diabeteksen synnyssä.

Sairastumisikä ja periytyvyys

Kaksostutkimukset viittaavat myös siihen, että perintötekijöiden osuus sairastumisessa on sitä voimakkaampi mitä nuorempina tyypin 1 diabetes puhkeaa. Jos identtinen kaksos sairastuu tyypin 1 diabetekseen alle 10-vuotiaana, terveen kaksoksen riski sairastua on 50–60 prosentin luokkaa. Mielenkiintoinen havainto on lisäksi se, että erityisesti terveen identtisen kaksoksen, mutta myös ei-identtisen kaksoksen tai sisaruksen sairastumisriski on suurimmillaan ensimmäisten vuosien aikana perheen indeksitapauksen sairastumista ja pienenee sen jälkeen huomattavasti. Tämä havainto viittaa ympäristötekijöiden tärkeään osuuteen tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä, mutta toisaalta myös siihen, että geneettiset tekijät vaikuttavat merkittävästi siihen, missä iässä sairastutaan.

Jos isällä on tyypin 1 diabetes, lapsen sairastumisriski on kuusi prosenttia, kun taas tyypin 1 diabetesta sairastavan äidin lapsella riski on kolmen prosentin luokkaa. Syytä tälle erolle ei tiedetä. On kuitenkin havaittu, että mikäli isä tai äiti on sairastunut tyypin 1 diabetekseen varhain, ennen murrosikää, heidän lastensa sairastumisriski on yhtä suuri. Yleisesti ottaen mitä nuorempina isä tai äiti on sairastunut tyypin 1 diabetekseen sitä suurempi riski heidän lapsillaan on sairastua.

Tämäkin havainto tukee ajatusta, että hyvin nuorella iällä puhkeavassa tyypin 1 diabetekseen geneettisten tekijöiden osuus olisi suurempi kuin myöhemmin puhkeavassa taudissa.

HLA-geenien vahva vaikutus

Tyypin 1 diabeteksen alttiusgeenejä on tutkittu jo pitkään. 1970-luvun alussa havaittiin, että tietyt solujen pinnalla esiintyvät rakenteet, HLA-molekyylit, liittyvät tautialtutteeseen. Nykyisin tiedetään, että voimakkaimmat tyypin 1 diabetesta välittävät geenit löytyvät kromosomin 6p HLA-alueelta. Nimenomaan tietyt luokan II HLA-alleelit kytkeytyvät suurimpaan sairastumisriskiin. Luokan II HLA-molekyylit ilmenevät etenkin makrofagiin ja dendriitti-

”
60–70 %
tulevista diabeetikoista tunnistetaan

solujen pinnalla. Ne esittelevät solun sisällä muokattua antigeneitä T-soluille, jotka tunnistavat HLA-antigenikompleksin reseptoreillaan, mikä johtaa T-solujen aktivoitumiseen ja proliferaatioon. Eri HLA-molekyyleillä on erilainen kyky sitoutua antigeneihin, ja tämän arvellaan selittävän tiettyihin HLA-molekyyleihin liittyvät tautiassosiaatiot.

Tyypin 1 diabetekseen autoantigeenille spesifiset T-solut hakeutuvat haiman saarekkeisiin ja ovat vastuussa insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta. Autoimmuuniprosessin tarkempaa käynnistymismekanismia ei tunneta. Sen sijaan luokan II HLA-geeneihin liittyvästä sairastumisriskistä on runsaasti tietoa. Jos suomalaisella henkilöllä on DQB1*0201/0302-genotyyppi, hänen riskinsä sairastua tyypin 1 diabetekseen on kahdeksan prosenttia eli noin kymmenkertainen

taustaväestöön verrattuna. Kohtalaisesti suurentuneeseen sairastumisriskiin (2,5 %) kytkeytyvä genotyyppi on DQB1*0302/x (x ≠ 0201, 0301, tai 0602).

Osa tulevista diabeetikoista tunnistetaan

Vuodesta 1994 lähtien Suomessa on ollut käynnissä Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP), jossa vastasyntyneen napaverinäytteestä seulotaan HLA-DQB1-genotyyppi, ja lisääntyneen riskin löytäessä lapsi kutsutaan seurantaan, johon kuuluu diabetekseen kytkeytyvien autovasta-aineiden mittaaminen 3–12 kuukauden välein. Jos vasta-aineita esiintyy toistuvasti, lapsella on mahdollisuus osallistua tyypin 1 diabeteksen ehkäisyyn tähtäävään hoitotutkimukseen. Lisääntynyt geneettinen riski löytyy noin 15 prosentilla suomalaisista vastasyntyneistä, joista 4–5 prosenttia tulee sairastumaan diabetekseen. Tällä strategialla 60–70 prosenttia tulevista diabeetikoista voidaan tunnistaa jo ennen sairauden alkamista. Geneettistä riskiarviointia voidaan tarkentaa liittämällä DQB1-tyypitykseen informaatio DRB1- ja DQA1-lokusten alleeleista. Suomessa tärkeimmät lisääntyneeseen sairastumisriskiin liittyvät laajennetut HLA-haplotyyppit ovat DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 ja DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201.

Insuliinigeenialue

Kromosomin 11 lyhyessä haarassa sijaitsevalla insuliinigeenialueen vaihtelulla tiedetään myös olevan merkitystä tyypin 1 diabeteksen tautialtiustekijänä. Tämän alueen vaikutus diabetesriskiin on kuitenkin huomattavasti pienempi kuin HLA-geenien. On osoitettu, että VNTR-alueen (variable number of tandem repeats) pituus insuliinigeenin promoottorialueella kytkeytyy diabetesriskiin siten, että lyhyt toistoalleeli etenkin homotsygoottisena liittyy lisääntyneeseen diabetesriskiin. Insuliinigeenialueen tyypityksen käyttökelpoisuutta riskiarvioinnissa rajoittaa kuitenkin se, että lisääntyneeseen riskiin liittyvä genotyyppi esiintyy varsin yleisenä suomalaisessa taustaväestössä.

Yhteisvaikutukset ymmärrettävä

Suurella, monikansallisessa aineistossa osoitettiin äskettäin, että T-lymfosyyttien aktivaatiota säätelevän CTLA-4-molekyylin geneettisellä vaihtelulla on pieni, mutta merkitsevä vaikutus riskiin sairastua tyypin 1 diabetekseen. CTLA-4-molekyylillä ilmenee T-solun pinnalla, ja kun se sitoutuu antigeenia esittelevän solun B7-1-molekyyliin, kyseisen T-solun aktivaatio vähenee. Mikäli tietty CTLA-4 variantti toimii tavallista huonommin, seurauksena voi olla lisääntynyt T-soluvälitteinen autoimmuunivaste haiman beetasoluja kohtaan. Vaikka tämän uusimman tautialtiustekijän osuus tyypin 1 diabeteksen riskitekijänä on pieni, sen toiminta HLA-molekyylin, antigeenin ja T-solun muodostamassa immunologisessa synapsissa on hyvin mielenkiintoinen ja saattaa auttaa taudin patogeneesin selvittämisessä.

Tyypin 1 diabetes on hyvä esimerkki monitekijäisestä sairaudesta, jonka geneettisistä alttiustekijöistä osa on jo tunnistettu. On kuitenkin ilmeistä, että osa alttiusgeeneistä on vielä löytymättä, ja niiden paikantamiseen pyritään edelleen käyttäen hyväksi suuria potilasaineistoja ja jatkuvasti kehittyviä menetelmiä ihmisen genomissa esiintyvän vaihtelun analysoimiseksi. Mahdollisten uusien tyypin 1 diabeteksen alttiusgeenien vaikutuksen arvioidaan kuitenkin olevan pieni verrattaessa HLA-geenien vahvaan osuuteen. On myös korostettava, että tyypin 1 diabetekselle altistavien ympäristötekijöiden tunnistaminen on tärkeää. Vasta tautialtiustekijöiden ja sairastumisriskiä lisäävien ympäristötekijöiden yhteisvaikutusten ymmärtäminen auttaa selvittämään tyypin 1 diabeteksen syntymekanismia ja taudin lisääntymistä Suomessa. ■

Riitta Veijola

*Oulun yliopisto, Lastentautien klinikka
riitta.veijola@oulu.fi*

Kirjallisuus saatavissa kirjoittajalta tai osoitteesta www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/3_2004/tyypin_1_diabeteksen_periytyvyydesta_tiedetaan_melko_paljon.

[Www.ktl.fi/cvdr](http://www.ktl.fi/cvdr) – helposti tietoa sepelvaltimotaudista

Kansanterveyslaitoksen, Stakesin ja KELA:n yhteistyönä on laadittu helposti saatavissa oleva CVDR-tietokanta sydän- ja verisuonitautien tunnusluvuista. Tietokantaan on yhdistetty tietoja kuolemansyrekisteristä, hoitoilmoitusrekisteristä ja erityiskorvattavista lääkkeistä. Tietokannan tiedot ovat haettavissa vapaasti internetistä osoitteesta www.ktl.fi/cvdr.

Sydän- ja verisuonitaudit ovat merkittävä kansanterveysongelma Suomessa. Tutkimalla sydän- ja verisuonitautien ilmaantuvuutta sekä niihin liittyvää kuolleisuutta voidaan kehittää näiden sairauksien ehkäisyä ja hoitoa. Suomessa tutkimustyölle on hyvät edellytykset, sillä meillä kuolinsyiden ja potilaiden sairaalahoitojaksojen rekisteröiminen on maailmanlaajuisestikin arvioiden erittäin kattavaa ja luotettavaa.

CDVR-tietokanta

CVDR-tietokantaan on koottu Tielastokeskuksen kuolemansyrekisterin ja Stakesin sairaaloiden hoitoilmoitusrekisterin tiedot sairaalahoitoon tai kuolemaan johtaneista sepelvaltimotautikohtauksista vuosina 1991–2001. Tiedot KELA:n sepelvaltimotaudin tai sydämen vajaatoiminnan perusteella myöntämistä erityiskorvattavista lääkkeistä lisätään lähiaikoina. Kuluva vuoden aikana aineistoon lisätään myös tiedot aivoverenkiertosairauksista. Tällä hetkellä CVDR-tietokanta sisältää kuolemansyytietoja 298 744 henkilöstä ja hoitoilmoitustietoja 551 235 suomalaisesta. Julkisesti haettavissa oleva materiaali ei sisällä henkilötason tietoja.

Tietokannan tiedot ovat saatavissa erikseen miehille ja naisille sekä tutkimusvuosikohtaisesti. Tietoja voi hakea joko valtakunnallisina lukuina tai miljoona- tai sairaanhoitopiireittäin (vuoden 2001 tilanne). Alueiden ja vuosien väestömääriksi, joita käytetään nimittäjinä laskettaessa ilmaantuvuutta ▶

ja esiintyvyyttä, on määritelty kunkin alueen ja vuoden keskväkiluku.

Tietokannan tiedot ovat haettavissa kymmenvuotisikäryhmittäin. Lisäksi aineistosta löytyy Euroopan standardiväestöön ja maailman standardiväestöön suoralla ikävakioidulla vakioidut kuolleisuus- ja sairastuvuusluvut sekä näiden 95 prosentin luottamusvälit. Kohtaustappavuusluvut on ikävakioitu WHO:n MONICA-projektin infarkti- ja aivohalvauksipotilaiden ikäjakaumaan.

Aineistosta voi hakea erikseen sepelvaltimotautitapahtumien ja sydäninfarktiin sairastuneiden tai siihen kuolleiden potilaiden lukumäärät. Kuolin- ja tautitapahtumissa, kohtaustappavuudessa ja sairaanhoitojaksoissa käytetyt määritelmät on yksityiskohtaisesti kuvattu kunkin taulukon alaviitteissä.

Käyttöliittymä

Taulukot löytyvät osoitteesta www.ktl.fi/cvdr. Www-käyttöliittymä perustuu pohjoismaisten tilastokeskusten yhteistyönä kehitettyyn Px-web-sovellukseen.

Käyttäjällä on mahdollisuus tietokantahaussa rajata kustakin aihealueesta haluamansa tiedot (esim. tietyt diagnoosit, sukupuoli, vuosi). Tilastoja voidaan tarkastella myös graafisena esityksenä. Käyttäjä voi halutessaan ladata taulukot myös omalle työasemalleen esimerkiksi Excel-muotoisena tiedostona; tiedoston jatkokäsittely omalla koneella on näin mahdollista.

Tulevaisuus

CVDR-tietokannasta on hyötyä sekä ennaltaehkäisevän työn että hoitoresurssien suunnittelussa. Kuka tahnassa asiasta kiinnostunut voi helposti päästä tutkimaan vuosittaisia ja alueittaisia sepelvaltimotaudin tunnuslukuja. Pyrimme jatkossa päivittämään tietokantaa lisäämällä vastaavat ilmaantuvuus, esiintyvyys ja hoitopäivätiedot aivohalvauksista sekä päivittämään jo olemassa olevaa tietokantaa käyttäjien tarpeiden mukaan. ■

*Työryhmän puolesta Pia Pajunen
KTL, Epidemiologian ja terveyden
edistämisen osasto*

tyypin 1 diabetes

Ravintotekijöissäkin ehkä syytä tyypin 1 diabetekseen

Toistaiseksi ei tiedetä minikään ravintotekijän varmasti vaikuttavan tyypin 1 diabeteksen vaaraan. On viitteitä siitä, että imetys ja eräät ravintoaineet kuten D-vitamiini saattavat suojata tyypin 1 diabetekselta, kun taas ravinnon nitrosamiinit, nитriitti, lehmän maito ja viljavalmisteet ovat olleet yhteydessä suurentuneeseen taudin riskiin.

D-vitamiinin puute

Useissa Euroopan maissa tehdyn tapaus-verrokkitutkimuksen mukaan D-vitamiinilisä varhaislapsuudessa saattaa suojata tyypin 1 diabetekselta. Äidin raskaudenaikaisen kalanmaksäöljyn käyttö oli yhteydessä lapsen pienempään diabetesriskiin norjalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa. Pohjois-Suomen Äiti-lapsi-seurantatutkimuksessa havaittiin, että sekä ensimmäisen elinvuoden aikainen matala D-vitamiinin saanti että riisitautiepäily olivat yhteydessä lapsen myöhempään tyypin 1 diabeteksen riskiin.

Autoimmuunidiabeteksen eläimillä D-vitamiinin annon on osoitettu estävän haiman insuliinia tuottavien solujen vaurioita. On kuitenkin huomioitava, että näissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat olleet suuria ja aiheuttaneet vaikeita sivuvaikutuksia.

Suomalaisten D-vitamiinitilanne on paranemassa. Viime vuoden alussa Suomessa alettiin lisätä D-vitamiinia maitoon ja ravintorasvoin, koska maassamme useilla väestöryhmillä elimistön D-vitamiinin saanti on jäänyt liian matalaksi. Kaikille 0–2-vuotiaille suositellaan kuitenkin edelleen ympärivuotista D-vitamiinivalmisteen käyttöä. Kolmesta vuodesta eteenpäin D-vitamiinivalmistetta suositellaan pimeänä vuodenaikana, jos lapsi ei käytä D-vitamiinotua maitoa. Raskaana oleville ja imetäville D-vitamiinilisää suositellaan käytettäväksi pimeänä vuodenaikana.

Suurin tyypin 1 diabeteksen riski Suomessa ei selittyne D-vitamiinin puutoksella, koska vain pieni ryhmä lapsia on kärsinyt D-vitamiinin puutoksesta viime vuosikymmeninä. Kuitenkin havainnot korostavat D-vitamiinivalmisteiden käyttösuositusten merkitystä, ja tuovat mahdollisen uuden indikaation suosituksiin – tyypin 1 diabeteksen ehkäisyyn.

Maito ehkä riskitekijä

Eläinkokeiden ja ekologisten korrelaatioanalyysien perusteella on esitetty, että lehmänmaito saattaisi lisätä diabeteksen riskiä. Kuitenkin ihmistutkimusten tulokset ovat edelleen ristiriitaisia. Eniten on tutkittu lehmänmaidon aloittamisen yhteyttä diabeteksen riskiin: vain noin puolet tutkimuksista tukee hypoteesia, toinen puoli ei. Varhaisen maitoaltituksen merkitystä tyypin 1 diabetekseen kytkeytyvien autovasta-aineiden ilmaantumisriskiin on arvioitu muutamissa seurantatutkimuksissa. On huomionarvioista, että tutkittavien määrät ovat toistaiseksi kaikissa näissä töissä olleet hyvin pieniä.

Ensimmäinen tyypin 1 diabeteksen ravintointerventioon pohjautuva ehkäisykoe, TRIGR-tutkimus, alkoi professori Hans Åkerblomin johdolla vuonna 2002. Tässä kansainvälisessä tutkimuksessa selvitetään, voidaanko tyypin 1 diabetes ehkäistä korvaamalla tavanomainen lehmänmaitopohjainen äidinmaidonkorvike hydrolysoidulla korvikkeella kuuden ensimmäisen elinkuukauden aikana. Esitutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että tyypin 1 diabetekseen kytkeytyvien autovasta-aineiden ilmaantumisesta voidaan ehkäistä tai viivästyttää tyypin 1 diabeteksen ensimmäisen asteen sukulaisilla antamalla hydrolysoitua äidinmaidonkorviketta tavanomaisen sijasta.

Maito saattaa olla diabeteksen riskitekijä myös imeväisiän jälkeen. Yli puoli litraa maitoa päivässä juoneiden diabetekkojen sisarusten riski sairastua ▶
jatkuu sivulla 11

Tartuntataudit Suomessa – raportoidut mikrobilöydökset

Viimeisimmän kuukauden mikrobilöydökset täydentyvät myöhemmin niiden mikrobin osalta, joiden diagnoosi perustuu pääosin vasta-aineiden osoittamiseen pariseeruminäytteistä.

Hengitystiepatogeenit

Influenssa A -epidemia laantui tammikuussa. Tapauksia rekisteröityi tammikuussa enää 148, kun epidemian huippukuukautena joulukuussa niitä oli 2 409. RSV-infektiot vähenivät myös huomattavasti: tammikuussa niitä oli 592, joulukuussa 1 877.

Hinkuyskää ilmeni tammikuussa edelleen runsaasti, 178 tapaus. Vuoden 2003 hinkuyskätapausten ikäjakauma oli sama kuin aiempina vuosina. Eniten sairastuivat 10–14-vuotiaat: ilmaantuvuus 355/100 000, 0–4-vuotiailla ilmaantuvuus oli 151/100 000. Vuonna 2003 raportoitiiin kaikkiaan 55 hinkuyskätapausta alle kuuden kuukauden ikäisillä.

Suolistopatogeenit

Rotavirusinfektiot ovat tavanomaiseen tapaan alkaneet lisääntyä tammikuussa, jolloin niitä oli 129 tapaus. Noroviruslöydösten määrä on edelleen vähäinen, yhdeksän.

Resistentit bakteerit

Metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus* (MRSA) todettiin edelleen runsaasti. Tammikuussa uusia MRSA-löydöksiä oli 92, joista 50 oli Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiristä. Viime vuoden joulukuussa MRSA-löydöksiä raportoitiiin 72, marraskuussa 101 ja lokakuussa 96.

Uutisia maailmalta

Sankkeri

Länsimaissa hyvin harvinaisena pidetty tauti, klamydian aiheutta-

ma lymfogranuloma venereum, eli sankkeri on aiheuttanut epidemian homoseksuaalisten miesten keskuudessa Belgiassa. Tauti on todettu kaikkiaan yhdeksällä, kaikki olivat HIV-positiivisia ja viidellä oli myös serologisia merkkejä aktiivisesta syfilistartunnasta. Eri maiden terveysviranomaiset selvittävät nyt yhdessä olisiko tauti voinut levitä laajemmaltikin. Taudille tunnusomaista on kliininen löydös ja spesifinen laboratoriodiagnoosi voidaan tehdä tyypispesifistä immunofluoresenssitestiä käyttäen.

Lintuinfluenssa

Ajankohtaisesta lintuinfluenssa-aiheesta on ilmestynyt kaksi artikkelia arvostetuissa julkaisuissa.

Vastikään ilmestyneessä *New England Journal of Medicinessä* (350: 1179-1188) TT Hien ja muut raportoivat kymmenen varmistettua lintuinfluenssa A(H5N1) -tapausta Vietnamin 12/2003–1/2004. Potilaat olivat nuoria, keski-ikä 13,7 vuotta ja kaikki olivat aiemmin terveitä. Yhdeksällä oli varma suora kontakti siipikarjaan. Definiitivista osoitusta tartunnoista henkilöstä toiseen ei saatu. Taudin keskimääräinen itämisaika oli kolme päivää. Kaikilla potilailla oli kuumetta, hengitystieoireita, lymfopenia sekä keuhkokuivassa merkittäviä muutoksia jo sairaalaan saapuessa. Seitsemällä oli ripuli. Kaikkia potilaita hoidettiin laajakirjoisilla antibiooteilla, lisäksi seitsemän potilasta sai steroidia. Oseltamiviiria annettiin viidelle potilaalle ja ribaviriinia kahdelle potilaalle. Antiviraalinen hoito päästiin aloittamaan 5.–12. sairauspäivänä. Kahdeksan potilasta kuoli, yksi parani ja yksi oli toipumassa. Sekundaaritapauksia ei ilmennyt terveydenhuolto- tai laboratoriohenkilöstössä.

Lancetissa (363:587-93) puolestaan M Koopmans ja muut julkaisivat tutkimuksen lintuinfluenssaepidemiasta Hollannissa vuon-

na 2003. Lintuinfluenssa (H7N7) levisi 225 siipikarjatilalle ja noin 30 miljoonaa kanaa (28 % kaikkia kanoista Hollannissa) teurastettiin. Noin 4 500 ihmisen arvioitiin altistuneen taudille, oireita ilmeni 453:lla: 349 sidekalvontulehdusta, 90 influenssankaltaisia oireita sekä muita oireita 67:llä. Sairastuneista influenssa A(H7) -virus saatiin osoitettua 89 tapauksessa. Samanaikaisesti Hollannissa oli käynnissä myös tavanomaisen influenssan epidemia. Virologisesti varmistetuista tapauksista kolme oli sekundaaritapauksia ilman suoraa lintukontaktia. Yksi potilas, eläinlääkäri, kuoli lintuinfluenssaan. Hollannin lintuepidemiasa toteutettiin seuraavia kontrolloitavia: teurastusta toteuttaneille suositeltiin suojalaseja ja -maskia, influenssa-oireiset henkilöt eivät saaneet tulla töihin ja siipikarjan kanssa työskenteleville annettiin influenssarokotus virusten geneettisen muuntelun estämiseksi mahdollisissa kaksoisinfektioissa (samanaikainen humaanin ja lintuinfluenssa). Epidemian kuluessa päädyttiin suosittelemaan oseltamiviiriprofylaksiaa kaikille henkilöille, jotka työskentelivät infektoituneen siipikarjan parissa. Oseltamiviirihoitoa suositeltiin kaikille konjunktiviittitapauksille. ■

Infektiolääkäri Kaisa Huotari
3.3.2004

KTL, Infektioepidemiologian osasto
(09) 4744 8557, kaisa.huotari@ktl.fi

Raportoidut mikrobilöydökset / Valtakunnallinen tartuntatautirekisteri

Rapporterade mikrobynd / Riksomfattande register över smittsamma sjukdomar

Syyskuu	Lokakuu	Marraskuu	Joulukuu	Yhteensä	Tammikuu
September	Oktober	November	December	Totalt **	Januari
2003 2002	2003 2002	2003 2002	2003 2002	2003 2002	2004 2003

HENGITYSTIEPATOGEENIT / LUFTVÄGSPATOGENER

Chlamydia pneumoniae	39	30	33	49	38	45	39	29	430	267	34	48
Mycoplasma pneumoniae	34	63	77	65	81	51	61	33	547	630	46	48
Bordetella pertussis (hinkuyskä)	135	74	162	98	198	69	165	78	1262	581	187	75
Adenovirus	40	70	67	68	46	81	41	78	636	775	17	49
Influenssa A -virus	5	1	4	1	277	1	1850	2	2408	1381	151	14
Influenssa B -virus	0	1	1	0	0	3	23	15	745	177	8	369
Parainfluenssavirus	6	8	16	31	17	75	23	76	214	352	11	42
Respiratory syncytial virus (RSV)	20	3	90	4	276	18	643	29	1877	1690	593	78

SUOLISTOPATOGEENIT / TARPATOGENER

Salmonella	238	247	201	253	146	145	126	141	2170	2351	202	157
Shigella (shigellapunatauti)	6	8	5	7	10	17	8	3	65	85	8	10
Yersinia	23	56	34	40	44	50	46	29	646	695	53	35
Kampylobakteeri	290	293	246	247	194	222	204	156	3190	3738	230	217
Enterohemorraginen E. coli (EHEC)	1	1	1	0	2	2	2	0	15	15	1	0
Rotavirus	18	14	19	29	59	54	61	119	2185	1550	129	229
Kalikivirus	1	39	1	70	5	207	3	197	379	836	9	124
Giardia lamblia	22	26	29	25	8	19	22	20	284	264	19	24
Entamoeba histolytica (ameba)	1	2	5	4	3	2	2	1	43	36	2	3

HEPATIITTIPATOGEENIT / HEPATIITPATOGENER

Hepatiitti A -virus	25	42	10	47	2	27	5	37	230	386	10	42
Hepatiitti B -virus	33	33	28	31	25	30	22	18	331	382	18	31
Hepatiitti C -virus	110	105	108	131	99	97	106	85	1242	1327	109	103

SUKUPUOLITAUTIPATOGEENIT / KÖNSSJUKDOMSPATOGENER

Chlamydia trachomatis	1210	1190	1193	1293	1036	1089	966	934	12862	13661	1107	1217
HI-virus	23	7	12	14	14	11	8	9	133	130	10	8
Neisseria gonorrhoeae (tippuri)	18	21	10	18	11	21	14	15	184	226	21	13
Treponema pallidum (kuppaa)	13	7	7	10	10	5	11	10	124	120	10	15

VERI- JA LIKVORIVILJELYLÖYDÖKSET / BLOD- OCH LIKVORODLINGSFYND

S. pneumoniae (pneumokokki)	50	36	38	70	69	54	139	65	720	599	67	57
S. pyogenes (A-streptokokki)	12	11	9	15	6	13	9	21	117	153	15	18
S. agalactiae (B-streptokokki)	14	14	22	15	15	13	11	18	170	177	13	13
Neisseria meningitidis (meningokokki)	6	3	2	7	1	5	7	7	42	48	1	4

RESISTENTIT BAKTEERIT / RESISTENTA BAKTERIER

Enterokokit - VRE (vanomysii- nille / teikoplaniinille resistentit)	1	1	1	0	1	0	0	2	6	5	2	0
S. aureus - MRSA (oksaaliinille resistentit)	108	34	96	43	103	69	79	33	832	597	93	43
S. pneumoniae PenR (penisilliinille resistentit)	4	6	2	8	7	10	12	6	77	76	13	9

MUITA MIKROBEJA / ÖVRIGA MIKROBER

Borrelia*	88	128	99	93	70	84	52	64	753	884	81	58
Francisella tularensis (jänisrutto)	222	48	28	17	5	5	8	1	823	106	4	0
Mycobacterium tuberculosis	27	39	26	39	27	30	19	27	353	389	17	37
Echovirus	0	2	3	0	0	0	0	1	4	3	0	0
Enterovirus	12	27	15	14	12	7	1	6	57	128	3	2
Parvovirus (parvorokko)	0	3	1	2	3	2	2	4	31	100	3	3
Puumalavirus (myyräkuume)	117	187	144	257	138	465	77	340	1566	2603	75	169
Plasmodium sp. (malaria)	2	2	3	3	2	2	0	7	21	31	0	2

* Sis./Inkl. B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelii

** Yhteensä = tapaukset vuoden alusta vuoden loppuun

Apua ruokamyrkytysten selvittämiseen

*Kansanterveyden ja elintarviketurvallisuuden kannalta on erittäin tärkeää, että ruokamyrkytysten aiheuttajat löydetään ja niiden tartuntareitit selvitetään. Tähän tarvitaan mikrobiologisten tutkimusmenetelmien kehittämistä. Sitä kautta pyritään saamaan lisäinformaatiota ruokamyrkytysbakteerien ominaisuuksista ja havaitsemaan tai jopa ehkäisemään alkavat epidemiat. Väitöskirjatyössä tyypitettiin ruokamyrkytys-epidemioita aiheuttavia *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes* -bakteereja perinteisillä ja geneettisillä tyypitysmenetelmillä.*

Vuosittain arviolta puoli miljoonaa suomalaista sairastuu mikrobien eli pieneliöiden aiheuttamaan ruokamyrkytykseen tai tartuntatautiin. Usealle tuhannelle tartunnasta aiheutuu hankalia jälkioireita. Sosiaali- ja terveystieteiden työryhmän arvion mukaan sairastumisista koituvat vuosikustannukset nousevat lähes 85 miljoonaan euroon. Silti vain pieni osa näistä ruoan tai juomaveden välityksellä leviävistä mikrobeista pystytään jäljittämään tiettyyn tartunnanläheteeseen. Mikrobien ulkoisia ominaisuuksia tunnistavat perinteiset fenotyypitysmenetelmät eivät useinkaan anna riittävää informaatiota epidemiologiisiin tarkoituksiin. Mikrobien perintöainesta tunnistavat uudet molekyyli- ja geneettiset tyypitysmenetelmät ovat tarjonneet tähän erinomaisen apukeinon. Mikrobien tarkka tyypitys luo perustan myös ruokamyrkytys-epidemioiden tehokalle ehkäisylle.

Väitöskirjatyössä tutkimuksen kohteena olivat *Salmonella enterica*-, *Listeria monocytogenes*- ja *Clostridium perfringens* -bakteerit, jotka ovat kansanterveydellisesti merkittäviä elintarvikevälitteisiä taudinaiheuttajia.

Salmonella Enteritidis FT1 ja FT4 -epidemiat 1990-luvulla
Yleisvaarallista tartuntatauti aiheuttava *S. enterica* serotyyppi Enteri-

tidis (alatyypit FT1 ja FT4) aiheutti Suomessa 1990-luvun alussa 12 epidemiaa, joissa sairastui lähes 600 henkilöä. Näiden epidemioiden tartuntalähde jäi kuitenkin epäselväksi.

Väitöskirjatutkimuksen myötä aiemmat epäilyt varmistuivat ja *S. Enteritidis* FT1 -kanta, joka oli aiheuttanut epidemioita Turussa ja Vieremällä 1991-95 oli lähtöisin turkulaisesta tuotantokanalasta. Sen sijaan geneettisellä tyypityksellä ei löytynyt perusteluita epäilyille, joiden mukaan kyseisen kanalan salmonellakanta olisi peräisin Baltian maista. Siellä kyseinen faagityypin FT1 on yleinen ”kananmunasalmonelloosiin” aiheuttaja. Osoittautui myös, että kolme *S. Enteritidis* FT4 -kantaa, jotka olivat aiheuttaneet epidemiat Leppävirralla, Kotkassa ja Raumalla vuosina 1994 ja 1995, olivat eri tartuntalähteistä. Tämän lisäksi saatiin tärkeää tietoa salmonellakannoista, jotka on eristetty tuotantoeläimistä sekä suomalaisista turisteista, joiden sairastumista on edeltänyt ulkomaanmatka.

Listeria monocytogenes-infektioyppäiden havaitseminen

L. monocytogenes -bakteerin aiheuttama listerioosi on niin sanottu ilmoitettava tartuntatauti ja siinä kuolleisuus on jopa 20–30 prosenttia. Tämä lisää tarkan epidemiologisen seurannan tarvetta. Tutkimus osoitti, että lähes kaikki Suomen listerioositapauksien aiheuttajat 1990-luvun alusta vuoteen 2001 kuuluivat vain kahteen serotyyppiin (1/2a ja 4b) ja serotyyppi 1/2a on syrjäyttämässä serotyyppiä 4b. *L. monocytogenes* -kantojen yleisin yksittäinen pulssikenttäelektroforeesilla (PFGE) tyypitetty genotyyppi oli PFGE-tyyppi 1, joka on aiemmin yhdistetty muun muassa vakuumpakattuihin kalatuotteisiin. Lisäksi tuli esille, että serotyyppi 3a aiheuttama voiepidemia alkoi jo vuonna 1997. Kaksi muuta mielenkiintoista havaintoa olivat PFGE-tyypin 24 tilastollisesti merkitsevä liittyminen miespuolisil-

le potilaille listerioosiin aiheuttaneisiin kantoihin sekä se että neljäsosa elintarviketeollisuudessa eristettyjen kantojen genotyypeistä ei ollut ihmisistä eristettyjen kantojen genotyyppien joukossa.

Automaattinen ribotyyppitys on hyvin käyttökelpoinen tyypitysmenetelmä epidemiatilanteessa, sillä se kykenee käsittelemään suuria näyttemääriä lyhyessä ajassa minimaalisella työmäärällä. Kuitenkaan ribotyyppitys *EcoRI*-entsyymillä ei lisännyt erottelukykyä, kun sen tyypitystulokset yhdistettiin PFGE:llä saatuihin tuloksiin. Ilman serotyyppitystä ribotyyppitys *EcoRI*:llä ei myöskään ollut tarpeeksi erotteleva tutkittaessa Suomen voiepidemiakantoja, jotka olivat harvinaista serotyyppiä 3a.

Elektroninen genotyyppikirjasto

Ihmisistä eristettyjen *L. monocytogenes* -bakteerikantojen pulssikenttäelektroforeesilla saaduista genotyyppiprofiileista luotiin elektroninen kirjasto Kansanterveyslaitoksen suolistobakteriologian laboratorioon. Tämä kirjasto on jokapäiväisessä käytössä helpottaen tartuntaryppäiden toteamista. PFGE-tyypityksen yhdenmukaistamisen myötä sähköinen kirjasto mahdollistaa PFGE-profiilien lähettämisen ja vertailun sähköisen tietoverkon välityksellä KTL:n suolistobakteriologian laboratorioon ja Eläinlääkintä- ja elintarviketutkimuslaitoksen (EELA) välillä. Tällainen yhteistyö elintarvikenäytteitä tutkivan osapuolen kanssa nopeuttaa tartunto- ja aiheuttaneiden elintarvikkeiden tunnistamista ja jouduttaa epidemioiden selvittämistä, kun samaa näytettä ei tarvitse analysoida kahdessa eri paikassa.

Clostridium perfringens-epidemioiden tunnistus luotettavammaksi

C. perfringens -bakteerien aiheuttamien ruokamyrkytysten tunnistusta vaikeuttaa se, että *C. perfringens* -

bakteeria esiintyy lähes kaikkien ihmisten suolistossa niin sanottuna normaalikasvustona. Ruokamyrkytyksiä aiheuttavilla *C. perfringens* -kannoilla on kuitenkin normaalikasvuston kannoista poiketen *cpe*-geeni, joka määrää ruokamyrkytyksen suolisto-oireita aiheuttavan enterotoksiinin tuotantoa potilaan suolistossa. Kun Suomessa on epäilty *C. perfringens* -bakteerin aiheuttaneen epidemian, lopullinen diagnoosi on aiemmin useimmiten perustunut vain potilaan kliinisiin oireisiin ja/tai löydöksiin ruuissa eikä potilaan uloste-näytettä ole yleensä tutkittu.

Väitöskirjatutkimuksessa selvisi, että kahden epidemiaryppään *C. perfringens* -kannat eivät olleet aiheuttaneet epidemiaa, vaikka näin oli aiemmin epäilty. Tämä osoittaa selvästi, että eristettyjen *C. perfringens* -isolaattien tunnistus täytyy tehdä tarkemmin kuin lajitasolla. Lisäksi todettiin, että PFGE-tyyppitys tai enterotoksiinin tuoton määrittäminen yksinään voi johtaa väärään negatiiviseen tulokseen, joten enterotoksiinia määräävä *cpe*-geenin toteaminen PCR:llä on tarpeellista. Näin ruokamyrkytyksiä aiheuttavien *C. perfringens* -bakteereiden tunnistus on luotettavampaa. On myös tärkeää tutkia ulosteviljelymaljalta useampia pesäkkeitä. Tällöin on suurempi mahdollisuus havaita bakteerisoluja, joilla on *cpe*-geeni. Tämän tutkimuksen tuloksena Suomen klinisen mikrobiologian laboratorioille on annettu suositus poimia jatkotutkimuksia varten viljelymaljalta kymmenen *C. perfringens* -pesäkettä epidemiaa kohti.

PFGE epidemiologisissa tutkimuksissa

Bakteerien DNA:ta pilkkova pulsikenttäelektroforesimenetelmä eli PFGE sopi parhaiten epidemiologiin tutkimuksiin ja täydensi perinteisillä fenotyypitysmenetelmillä saatuja epidemioiden jäljitystuloksia. On kuitenkin huomattava, että ilman perinteistä spesifistä fenotyypitystietoa PFGE ei ole aina riittävä erottelemaan joitakin *S. Enteritidis* FT1 ja FT4 -kantoja toisistaan tai patogeenisia *C. perfringens* -kantoja suoliston normaalikasvuston ei-patogeenisista *C. perfringens* -kannoista. Ennen pidemmälle meneviä

lisätyypityksiä, esimerkiksi PFGE-tyyppitystä, on tämän vuoksi erittäin tärkeää faagityypittää kaikki *S. Enteritidis* -kannat ja määrittää, onko kaikilla tutkittavilla *C. perfringens* -kannoilla *cpe*-geeni. Tulkittaessa PFGE-tyyppitystuloksia on lisäksi hyvä tietää erityisesti *L. monocytogenes* -kantojen epidemiologinen tausta.

Joskus PFGE-tyyppityksen aikana DNA pilkkoutuu, jolloin kannan PFGE-genotyypitys on mahdotonta. Aiemmissä tutkimuksissa DNA:n pilkkoutumista on yritetty estää lisäämällä thioureaa normaaliin ajopuskuriin. Koska thiourea on kuitenkin syöpää aiheuttava aine, sitä ei haluttu käyttää. Ongelma saatiin poistettua muuttamalla Tris:iä sisältävä ajopuskuri HEPES-puskuriin, jolloin kaikki aiemmin tyyppitysmättömät *S. Ohio*, *S. Newport* ja enterohaemorrhaginen *E. coli* non-O157 -bakteerikannat saatiin tyyppitettyä.

Tutkimus luo metodisen kehityksen kautta parempia mahdollisuuksia bakteerien tarkempaan, luotettavampaan ja nopeampaan analysointiin. Lisäksi väitöskirjatyo mahdollistaa entistä toimivamman informaatiotiedoston kokoamisen ja on näin askel kohti entistä verkottuneempaa kotimaista ja kansainvälistä yhteistyötä. ■

Susanna Lukinmaa
KTL, Mikrobiologian osasto
susanna.lukinmaa@ktl.fi

Tiivistelmä väitöskirjasta: Susanna Lukinmaa. *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes* and *Clostridium perfringens*: Diversity of Human Isolates Studied by Phenotypic and Molecular Methods. Publications of National Public Health Institute A18/2003. www.ktl.fi/julkaisut/asarja.html.

Infektioiden torjunta rakentamisen ja remontoimisen aikana -koulutuspäivä

Aika: tiistai 11.5.2004 klo 10-17.

Paikka: Kansanterveyslaitos, F-talo, Mannerheimintie 166, 00300 Helsinki.

Järjestäjät: Kansanterveyslaitoksen valtakunnallinen sairaalainfektio-ohjelma (SIRO), Suomen Sairaalahygieneiyhdistys ry (SSHY) ja Suomen Sairaalateknikkayhdistys ry (SSTY).

Kohderyhmä: Infektioiden torjunnasta vastaavat (hygieniahoitajat, infektiolääkärit ja mikrobiologit), sairaalainsinöörit, lvi-suunnittelijat ja arkkitehdit. Kurssille valitaan 30–40 osanottajaa, etusijalla yliopisto- ja keskussairaaloiden työntekijät.

Koulutuspäivä koostuu luennoista ja käytännön harjoituksista. Lopullinen ohjelma tulee myöhemmin.

Osallistuminen on maksutonta.

Ilmoittautumiset 5.4.2004 mennessä: niina.agthe@ktl.fi.

Lisätietoja: Niina Agthe, sähköposti: niina.agthe@ktl.fi, puh. (09) 47448692
Outi Lyytikäinen, sähköposti: outi.lyytikainen@ktl.fi, puh. (09) 47448783

jatkoa sivulta 6

diabetekseen oli kolminkertainen verrattuna vähemmän maitoa juoneisiin. Koska maito on lasten ravitsemuksen kannalta keskeinen ruoka-aine, tutkimustulos vaatii vahvistusta muissa väestöpohjaisissa seuranta-aineistoissa.

50 vuoden aikana maidon kulutus on vähentynyt Suomessa. Mikäli maito osoittautuu diabetesta aiheuttavaksi, vaikutus liittyyne joko maidon koostumuksen muutoksiin tai ihmisen muuttuneisiin immuunivasteisiin, jotka puolestaan voisivat liittyä joko mikrobiston tai ravitsemustilan muutoksiin kuten lihavuuden yleistymiseen.

Lihavuus voi olla riskitekijä

Lihavat lapset kasvavat muita nopeammin ja niinpä lisääntynyttä pituuskasvua ja painon nousua varhaislapsuudessa on ehdotettu tyypin 1 diabeteksen vaaratekijöiksi. Suomalaisessa tapaus-verrokkiaineistossa lisääntynyt varhaislapsuuden kasvu oli yhteydessä suurempaan diabeteksen riskiin. Uusi havainto oli, että lisääntynyt suhteellinen paino oli diabeteksen vaaratekijä koko lapsuuden ajan. Lisääntyneen paino- ja pituuskasvun yhteyksiä tyypin 1 diabetekseen ei ole toistaiseksi arvioitu seuranta-aineistoissa, joista saadaan tapaus-verrokkitutkimuksia luotettavampaa näyttöä syy-seuraussuhteesta. On esitetty, että joko perinnöllisesti määräytyvä nopea kasvu lisäämällä insuliinin tarvetta tai perinnöllinen taipumus veren korkeisiin insuliinipitoisuuksiin, joka puolestaan johtaisi kiihtyneeseen kasvuun, selittäisi yhteyden lisääntyneen pituuskasvun ja kohonneen tyypin 1 diabeteksen riskin välillä. Myös ylipaino voi aiheuttaa korkeita veren insuliinipitoisuuksia. Voimakkaasti toimivat beetasolut ovat alttiimpia sytokiinien toksisille vaikutuksille ja lisääntynyt insuliinin erityis voi stimuloida antigeenien esiintuloa beetasoluissa.

Lihavuus lisääntyy useissa väestöissä ja useissa väestöryhmissä, myös suomalaisilla lapsilla ja nuorilla. Lihavuuden yleistymisen saattaa myötävaikuttaa paitsi tyypin 2 myös tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden kasvuun. ■

Suvi Virtanen

KTL, Epidemiologian ja terveyden edistämisen osasto, ravitsemusyksikkö

Kansanterveys 3/2004

tyypin 1 diabetes

Virusinfektio saattaa laukaista beetasoluautoimmunitietin

Lukuisiin eri viruksiin on liitetty diabetesriskiä lisäävä vaikutus. Jotkut virukset taas voisivat suojata diabeteksen synnyltä. Useimpien virusten osalta näyttö on melkoisen heikkoa, mutta vihurirokko- ja enterovirusryhmien osalta se on niin vahvaa, että niiden ajatellaan liittyvän tyypin 1 diabeteksen syntyyn ainakin osalla potilaista. Enterovirusrokotteiden kehittäminen saattaa nosta tärkeäksi päämääräksi.

Virusten osuutta tyypin 1 diabeteksen synnyssä on tutkittu vilkkaasti viimeiset 30 vuotta. Siitä huolimatta virusten osuutta on ollut vaikea selvittää. Tämä johtuu muun muassa siitä, että autoimmuniprosessi käynnistyy jopa vuosia ennen diabeteksen oireiden ilmaantumista. Lisäksi diabeetikoiden haimasta on hyvin vaikea ottaa koealoja, joista voitaisiin etsiä virusinfektioiden merkkejä.

On olemassa selvä epidemiologinen näyttö siitä, että synnynnäinen vihurirokkovirusinfektio liittyy tyypin 1 diabeteksen syntyyn. Tällöin raskaana oleva äiti on saanut tartunnan, ja virus siirtyy äidistä sikiöön johtaen sikiön infektoitumiseen ja monissa tapauksissa synnynnäiseen vihurirokkoosyndromeaan. Nämä lapset sairastuvat odotettua useammin tyypin 1 diabetekseen. Kaiken kaikkiaan noin viidennes lapsista sairastuu diabetekseen, mutta vasta pitkän aikaviiveen jälkeen, yleensä 20–30 vuoden iässä. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, millä mekanismilla vihurirokko aiheuttaa diabeteksen. On epäilty, että kyseessä olisi beetasolujen krooninen infektio. Toisaalta on havaittu, että tähän diabetestyyppiin ei liity yhtä selvä autoimmuunireaktio kuin tyypin 1 diabetekseen yleensä.

Havaittu jo 30 vuotta sitten

Tällä hetkellä suurimman huomion kohteena ovat enterovirukset. Niiden yhteys tyypin 1 diabetekseen havait-

tiin alun perin 30 vuotta sitten, jolloin englantilaiset tutkijat havaitsivat diabeteksen ilmaantumisen noudattavan samanlaista vuotuista vaihtelua, kuin on tyypillistä enteroviruskille. Samaan aikaan he havaitsivat, että diabeetikoilla on enterovirusvastaaineita enemmän kuin verrokkilapsilla. Nämä havainnot on varmistettu useissa eri tutkimuksissa, vaikka negatiivisiakin tutkimustuloksia on julkaistu. Asia sai uutta vauhtia kymmenen vuotta sitten, kun enterovirusten genomia alettiin etsiä diabeetikoiden verestä PCR-menetelmän avulla. Tähän mennessä on julkaistu seitsemän eri tutkimusta, joissa enterovirusten RNA:ta on osoitettu diabeetikoiden merkittävästi useammin kuin verrokeilta. Keskimäärin noin 30 prosenttia diabeetikoista ja seitsemän prosenttia verrokeista on ollut enterovirus RNA -positiivisia. Toisaalta suomalaisissa diabeteslapsissa vastavaa ylimäärää ei ole havaittu. Lisäksi enterovirusia on löydetty diabeetikoiden haiman saarekkeista ja niiden tiedetään hakeutuvan beetasoluihin vakavien enterovirusinfektioiden aikana. Enterovirukset infektoivat beetasoluja myös soluviljelmissä ja aiheuttavat autoimmuunidiabeteksen koe-eläimille.

Suomalaiset tutkijat ovat edelläkävijöinä kehittäneet uuden prospektiivisen tutkimusmallin, jonka avulla on voitu selvittää virusten osuutta autoimmuniprosessin käynnistymisessä. Tällöin alun perin terveitä lapsia on seurattu ja heistä on säännöllisin väliajoin tehty virusmäärittäyksiä. Näin on voitu todeta myös ne infektiot, jotka ajoittuvat beetasoluvaurion käynnistymishetkeen kauan ennen diabeteksen oireiden ilmaantumista. Näissä prospektiivisissä tutkimuksissa enterovirukset ovat jälleen nousseet esiin.

Prospektiiviset tutkimukset avaimina

Ensimmäiset prospektiiviset virus-tutkimukset tehtiin osana Lasten ▶

Diabetes Suomessa (DiMe) -projekti, joka käynnistyi 1980-luvun loppupuolella. Sittemmin samaa tutkimusstrategiaa on käytetty muissa suomalaisissa prospektiivisissä aineistoissa, kuten maidon eliminaation vaikutusta tutkivassa TRIGR-projektissa ja Diabeteksen Ennustaminen ja Ehkäisy (DIPP) -projektissa. Näissä tutkimuksissa on toistuvasti havaittu, että enterovirusinfektiot edeltävät tyypin 1 diabeteksen puhkeamista odotettua useammin, ja ne liittyvät ajallisesti autovasta-aineiden ilmaantumiseen verenkiertoon. Koska autovasta-aineiden ilmaantumista pidetään beetasoluvaurion käynnistymisen merkinä, tulokset viittaavat siihen, että enterovirukset voivat käynnistää tämän prosessin. Ilmiö näyttää olevan spesifinen enteroviruksille, koska muiden virusten osalta ei vastaavaa riskivaikutusta ole havaittu. Tällä hetkellä prospektiivisiä tutkimuksia on käynnissä myös muualla maailmassa, mutta toistaiseksi niissä (saksalainen ja amerikkalainen tutkimus) ei ole havaittu

enterovirusiin liittyvää riskivaikutusta. Toisaalta näiden tutkimusaineistojen koko ei ole riittänyt tilastollisesti luotettaviin analyyseihin.

Syy-seuraussuhde varmistettava

Näyttö enterovirusten osuudesta on siinä määrin vahva, että lisätutkimukset ovat tarpeen syy-seuraussuhteen varmistamiseksi. Prospektiiviset epidemiologiset tutkimukset ovat tässä avainasemassa. Viime vuonna käynnistyi muun muassa laaja prospektiivinen tutkimushanke (TEDDY), jonka avulla enterovirusten ja muiden ympäristötekijöiden merkitystä selvitetään usean maan yhteistyönä. Lisäksi tarvitaan tietoa niistä mekanismeista, joilla enterovirus voi käynnistää beetasoluvaurion.

Eläinkokeiden perusteella näyttää siltä, että saarekkeiden infektoituminen on edellytys diabeteksen kehittymiselle, jolloin virus voi vaurioittaa soluja joko suoraan tai

käynnistää niitä kohtaan autoimmunivasteen (nk. bystander activation). Tämän lisäksi myös epäsuorilla immuunivälitteisillä mekanismeilla voi olla merkitystä. Yksi eniten tutkituista mahdollisuuksista on ristireaktio viruksen ja beetasolun rakenteiden välillä. On mahdollista, että lopullista varmuutta on vaikea saada ilman interventiotutkimuksia. Enterovirusrokotteen kehittäminen nousseeikin entistä tärkeämmäksi päämääräksi, mikäli parhaillaan käynnissä olevat tutkimukset edelleen tukevat enterovirusten osuutta tyypin 1 diabeteksen synnyssä. ■

Heikki Hyöty

Tampereen yliopisto, Lääketieteen laitos, Virologian laboratorio ja Tampereen yliopistollinen sairaala, Laboratoriokeskus

Kirjallisuus saatavissa kirjoittajalta tai osoitteesta www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/3_2004/virusinfektio_saattaa_laukaista_beetasoluautoimmunitetin.

Tietoa 1.1.2005 uudistuvasta neuvolarokotusohjelmasta

Yleisen rokotusohjelman tavoitteena on suojata suomalaiset mahdollisimman hyvin rokotuksien esitetävissä olevia tauteja vastaan. Rokotukset ovat vapaaehtoisia ja maksuttomia. Rokotusohjelman uudistustarpeisiin vaikuttavat tartuntatautien epidemiologiassa tapahtuvat muutokset, uusien entistä parempien rokotteiden tulo markkinoille sekä rokotteisiin liittyvät haittavaikutukset.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus rokotuksista ja tartuntatautien raskaudenaikaisesta seulonnasta antaa ohjeet käytettävistä rokotteista ja niiden antoaikataulusta 1.1.2005 alkaen. Neuvolassa annettavien pistosten määrä vähenee, kun siirrytään käyttämään uusia yhdistelmärokotteita. Perusrokote tulee

olemaan kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuuskä-polio-Hib-yhdistelmärokote (DTaP-IPV-Hib), joka sisältää soluttoman hinkuuskärokotteen (aP, a = acellular, soluton). Neljän vuoden iässä immuniteettia tehostetaan yhdellä annoksella DTaP-IPV-rokotetta. MPR-rokotuksia jatketaan nykyisellä aikataululla 14–18 kuukauden ja kuuden vuoden iässä. Siirtymävaiheen jälkeen lastenneuvolassa ei muita rokotteita juurikaan tarvita. Rokotus tuberkuloosia vastaan (BCG) annetaan edelleen pääsääntöisesti synnytyssairaalassa.

Soluton hinkuuskärokote

Yhdistelmärokotteeseen sisältyvä soluton hinkuuskärokote sisältää hinkuuskäbakteerin proteiiniantigeeneja kokonaisten tapettujen hinkuuskäbakteerien sijasta. Solutto-

mat hinkuuskärokotteet aiheuttavat vähemmän kuume- ja paikallisreaktioita kuin nykyisessä rokotusohjelmassa alle kaksivuotiaalle annettava kokosoluinen hinkuuskärokote (wP, w = whole cell, kokosoluinen). Parhaiden soluttomien hinkuuskärokotteiden teho on eri tutkimuksissa vaihdellut 75–95 prosentin välillä, mikä vastaa kokosolurokotteiden tehoa.

DTaP-IPV-Hib-yhdistelmärokote

DTaP-IPV-Hib-yhdistelmärokotteella saadaan aikaan suoja kurkkumätää (D, difteria), jäykkäkouristusta (T, tetanus), hinkuuskä (P, pertussis), poliota sekä *Haemophilus influenzae* tyyppi b -bakteerin (Hib) aiheuttamia vakavia tauteja vastaan. Solutonta hinkuuskärokotetta lukuun ottamatta

yhdistelmärokotteeseen sisältyvät rokotteet ovat tyypiltään samantlaisia kuin nykyisessä rokotusohjelmassa erillisinä tai pienempinä yhdistelminä annettavat rokotteet: rokote sisältää difteria- ja tetanus-toksoideja, puhdistettuja, tapettuja poliovirusia ja Hib-bakteerin polysakkaridia liitettynä kantajaproteiiniin.

Vähemmän pistoksia

DTaP-IPV-Hib-rokotetta käyttämällä pienten lasten rokotusohjelma voidaan toteuttaa aiempaa vähemmällä pistoksilla: kahteen ikävuoteen mennessä viidellä pistoksella saadaan suoja samoja tautteja vastaan kuin aiemmin 12 pistoksella.

Vähän haittavaikutuksia

Kliinisissä tutkimuksissa tavallisimpia yhdistelmärokotteiden aiheuttamia haittoja ovat olleet lievät pistospaikan reaktiot (punoitus, turvotus) ja joskus lievä lämmön nousu. Näitä tavanomaisia haittavaikutuksia uudessa rokotusohjelmassa voidaan odottaa tulevan nykyistä vähemmän, koska käytössä on soluton hinkuyskärökote ja koska rokotuskerrat vähenevät.

Viittä tautia vastaan suunnatut yhdistelmärokotteet ovat olleet käytössä vuodesta 1997 alkaen muun muassa useissa Euroopan maissa ja tänä aikana niillä on rokotettu miljoonia lapsia eri puolilla maailmaa. Laajassa käytössä havaittuja harvinaisia haittavaikutuksia ovat olleet korkea kuume, allergiset reaktiot, ohimenevä velttous ja huono reagointi sekä kouristuskohtaukset. Kaikkia näitä on raportoitu myös neuvolan nykyiseen rokotusohjelmaan kuuluvien rokotteiden antamisen jälkeen.

Yhtä hyvä teho

Yhdistelmärokotteella estettävien tautien ilmaantuvuus on erillisrokotteiden aikaan verrattuna pysynyt ennallaan tai edelleen laskenut niissä maissa, joissa yhdistelmärokotteita on käytetty. Yhdistelmärokotteen aikaansaamat vasta-ainetasot ovat joiltakin osin hieman matalam-

pia kuin erillisrokotteilla aikaansaadut. Tällä ei katsota olevan käytännön merkitystä.

Aiemman rokotusohjelman mukaan kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskäsuojan saamiseksi lapsille annettiin neljä annosta DTwP-rokotetta kahden ensimmäisen ikävuoden aikana. Vastaavan suojan saamiseksi kolme annosta DTap-IPV-Hib-yhdistelmärokotetta riittää, kun rokotukset aloitetaan kolmen kuukauden iässä ja pistosvälit ovat vähintään 3–5–12 kuukauden ohjelman mukaiset.

Rokotusaikataulu

Uudessa rokotusohjelmassa DTap-IPV-Hib-yhdistelmärokote annetaan 3, 5 ja 12 kuukauden iässä. Muissa pohjoismaissa käytetään samaa aikataulua.

Tehosterokotusten tarve

Kolmen DTap-IPV-Hib-annoksen ohjelma edellyttää tehosterokotusta neljän vuoden iässä. Difteriavastaa-ainetasot laskevat 3–4 vuodessa ja ilman tehostetta osa lapsista jäisi suojatta. Myös tetanus- ja per-

”
Yhdistelmärokotteen voi antaa lähes kaikille

tussisimmunitietin tehostaminen on tässä iässä paikallaan. Viides pistos solutonta hinkuyskärökotetta (dTap) annetaan 14–15-vuotiaana. Se korvaa aiemmin 11–13-vuotiaana annetun dT-rokotteen. Huom! Ennen vuotta 1997 syntyneet lapset eivät ole saaneet dTap-rokotetta kuuden vuoden iässä. Heille dTap-rokote annetaan 11–13-vuotiaana. Teini-ikässä annettavissa tehosterokotteissa (dTap) on alhaisemmat antigeenipitoisuudet kuin ennen kouluikää annettavissa rokotteissa.

Hyvän ja pitkään kestävä per-tussis-, difteria- ja tetanussuojan turvaamiseksi tarvitaan siis viisi rokotuskertaa 18 vuoden ikään mennessä. Sen sijaan Hib-tehoste-

rokotuksia ei enää tarvita kahden ikävuoden jälkeen eikä polioimmunitietin rutiininomainen tehostaminen ole tarpeen taudin häviämisen myötä.

Yhdistelmärokotteen käytön niveltäminen rokotusohjelmaan

Kokosolurokotetta (KTL:n Kolmoisrokote, DTwP) on saatavissa vain vuoden 2004 loppuun asti. Siksi kaikki lapset siirtyvät uuteen rokotusohjelmaan vuoden 2005 alussa. Tätä ennen aloitettuja rokotuksia jatketaan uutta rokotusohjelmaa yksilöllisesti soveltaen. Kansanterveyslaitos antaa siirtymävaiheen rokotuksista yksityiskohtaiset ohjeet www.osoitteessa www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/terveyden_ammattilaisille/rokottaminen/rokotusohjelma/.

Kansainväliset tutkimukset ja maiden maiden kokemukset osoittavat, että DTwP:llä aloitettuja rokotuksia voidaan jatkaa solutonta hinkuyskärökotetta sisältävällä yhdistelmä-lä. Siirtymävaiheen yksilöllinen ohjeistus takaa kaikille lapsille samantlaisen perussuojan riippumatta siitä, missä vaiheessa rokotusohjelmaa he ovat vuoden 2005 alkaessa.

Kenelle yhdistelmä-rokotetta ei voi antaa?

Yhdistelmärokotteen voi antaa lähes kaikille. Todellinen rokoteallergia on harvinainen. Jos hinkuyskärökotteen antaminen on todettu ehdottoman vasta-aiheiseksi, suoja jäykkäkouristusta ja kurkkumätää vastaan annetaan DT-rokotteella. Tällaisissa erittäin harvinaisissa tapauksissa lasta varten toimitetaan DT-rokote Kansanterveyslaitoksen rokoteturvallisuuslääkärin päätöksen perusteella. ■

Kansanterveyslaitoksen rokotussuositustyöryhmä

Lisätietoa rokotusohjelman uudistuksesta: www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/terveyden_ammattilaisille/rokottaminen/rokotusohjelma.

Enterovirukset beetasoluvaurion aiheuttajina

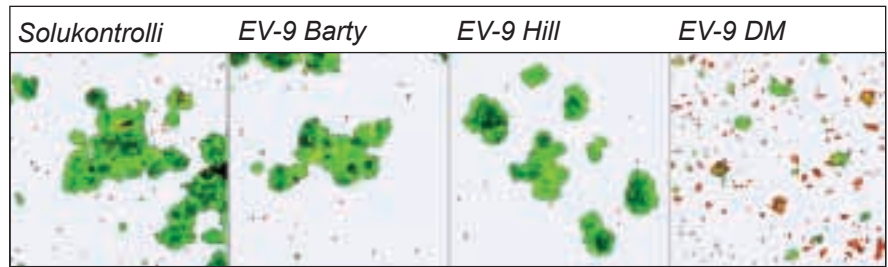
Viime vuosien aikana on saatu yhä enemmän näyttöä siitä, että tyypillisesti akuutteja infektioita aiheuttavat enterovirukset liittyvät kroonisten sairauksien kuten tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen.

Mahdollisia mekanismeja, joilla enterovirusinfektiot voivat edesauttaa diabeteksen syntymistä on useita.

Viremian seurauksena virus voi päästä haiman saarekkeisiin, infektoida ja tuhota insuliinia tuottavia beetasoluja tai muutoin häiritä lisääntymisellään beetasoluille spesifistä insuliinineritystä, virusinfektion seurauksena voi beetasoluista paljastua normaalisti piilossa olevia solun omia autoantigeneja, jotka täten tarjoutuvat immuunijärjestelmälle ja saavat aikaan vahingollisen autoimmuunivasteen syntymisen, autoimmuunivaste voi syntyä molecular mimicry -periaatteella eli virusinfektio missä tahansa elimistön soluissa voi indusoida vasteen, joka ristireagoi beetasolujen tai niiden tuottamien proteiinien kanssa, virus voi infektoida ja tuhota eksokriinisessä kudoksessa olevia haimasoluja, ja aikaansaadaksi niin sanotun epäspesifisen tulehdusreaktion, jonka seurauksena myös saarekkeiden insuliinia tuottavat beetasolut tuhoutuvat. Kansanterveyslaitoksen tutkimuksissa on keskitytty selvittämään tyypin 1 diabeteksen osasyiksi epäiltyjen enterovirusinfektioiden kudostuhomekanismeja.

Enterovirusinfektio haiman Langerhansin saarekkeissa

Vaikka ihmisen haimasta on joskus onnistuttu eristämään enterovirusia, ei tähän mennessä ole ollut varmaa, pystyvätkö ne infektoimaan ihmisen insuliinia tuottavia beetasoluja ja onko ilmiöllä merkitystä diabeteksen synnyssä. Yhteistyössä saksalaisten tutkijoiden kanssa KTL:n ryhmä on juuri onnistunut osoittamaan ensi kertaa maailmassa, että diabeetikkojen haimasta löytyy enterovirusgenomia ja että löydös rajoittuu Langerhansin saarekkeisiin, jossa insuliinia tuottavat beetasolut sijaitsevat. Löydös osoit-



Immunofluoresenssitekniikalla tehty elävä–kuollut-soluvärjäys enterovirusinfektioon kuuluvilla echovirusilla infektoiduista saarekesoluista. Saarekkeissa olevat elävät solut näkyvät kuvassa vihreinä ja kuolleiden solujen tumat punaisina. Neljän vuorokauden kuluttua infektiosta saarekesolut, jotka on infektoitu diabetekseen sairastuneelta lapselta eristetyllä echovirus 9:llä (DM), ovat tuhoutuneet. Sensijaan saarekkeista, joiden infektoinnissa käytettiin kahta echovirus 9:n laboratorioskantaa, Barty ja Hill, ei kuolleita soluja löydy enempää kuin infektoimattomasta saarekesolukontrollista.

tautui hyvin spesifiseksi, sillä enterovirusgenomia ilmentävää signaalia ei kyetty löytämään ei-diabeettisten verokkipotilaiden haimoista.

Enterovirukset “diabetogeenisiä”

Ihmisissä tautia aiheuttavia enterovirusia on yli 70 serotyyppiä ja perinteisesti ne on jaettu coxsackie A- ja B-virusiin, echovirusiin, poliovirusiin ja niin sanottuihin uusiin enterovirusiin. Ihmisen insuliinia tuottavia primäärisiä Langerhansin saarekkeita käyttäen ryhmä on tutkinut eri enterovirusia edustavien prototyyppikantojen kykyä infektoida ja tuhota ihmisen beetasoluja. Erityisen kiinnostavaa on kuinka beetasolujen spesifinen toiminta, insuliinineritys muuttuu infektioiden vaikutuksesta. Saatujen tulosten valossa näyttää ilmeiseltä, että koko enterovirusten laajaa ryhmää voidaan pitää ”diabetogeenisenä” eli beetasoluja tuhoavina. Infektioon seuraukset vaihtelivat viruksen serotyypistä riippuen.

Rokotteeseen lukuisia virusantigeneja

Tutkittaessa muita ihmisistä ja luonnosta eristettyjä viruskantoja löytyi beetasoluja tuhoavia virusia sellaisistakin serotyypeistä, joiden laboratorioskanta oli harmiton. Esimerkik-

si diabetekseen sairastuneelta vauvalta eristetty echovirus 9 oli erittäin tuhoisa ihmisen primäärisissä Langerhansin saarekkeissa, vaikka tämän serotyypin laboratorioskannat, echovirus 9/ Barty ja echovirus 9/ Hill olivat samoissa soluissa lähes harmitomia. Jos tulevaisuudessa halutaan estää enterovirusinfektiot ja niitä mahdollisesti seuraava tyypin 1 diabetes enterovirusrokottella, täytyy kyseisen rokotteen sisältää lukuisia eri virusantigeneja. Toisaalta, vaikka enterovirukset osottautuivat voimakkaasti beetasoluja tuhoaviksi, ei suora solutuho välttämättä ole ainoa mekanismi, jolla ne voivat edistää diabeteksen syntyä. On mahdollista, että infektion aikana syntyy haiman autoantigeneja tunnistava ristireagoiva immuunivaste. Enterovirusista ja haiman autoantigeneista on löytynyt yhteisiä, toisiaan muistuttavia antigeenisia alueita. Joillakin ihmisillä syntyy enterovirusinfektion aikana vasta-aineita, jotka tunnistavat haiman autoantigeneista, tyrosiiniifosfaatti-proteiinista (IAR/IA-2) diabetekseen liittyvän epitopin. ■

*Merja Roivainen
KTL, Enteroviruslaboratorio*

Kirjallisuus saatavissa kirjoittajalta tai osoitteesta www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/3_2004/enterovirukset_beetasoluvaurion_aiheuttajina.

Suoliston puolustusjärjestelmä ja tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabeteksen "tulehduksellinen" luonne kävi ilmi jo 1965, jolloin taudin puhkeamisvaiheessa menehtyneiden henkilöiden haimanäytteistä osoitettiin Langerhansin saarekkeisiin paikantuvia veren valkosolujen kertymiä. Nämä infiltraatit muodostuvat T- ja B-lymfosyyteistä sekä monosyyteistä, jotka tavallisesti vastaavat elimistömme puolustautumisesta taudinaiheuttajia vastaan. Olennainen kysymys on, mistä nämä valkosolut ovat lähtöisin ja miksi ne hakeutuvat Langerhansin saarekkeisiin ja tuhoavat siellä insuliinia tuottavat beetasolut.

Vuorokauden aikoina suoliston immuunijärjestelmän toiminnan häiriö on liitetty lapsuusiän diabeteksen syntyyn. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että toistuvat enterovirusinfektiot ja varhainen, ennen 2–4 kuukauden ikää tapahtuva, altistuminen lehmänmaitopohjaiselle äidinmaitokorvikkeelle ja viljatuotteille voivat lisätä lapsuusiän diabeteksen sairastumisriskiä. Nämä molemmat riskitekijät stimuloivat suolen immuunijärjestelmän toimintaa, jonka poikkeava toiminta voi johtaa autoimmuunidiabeteksen syntyyn.

Ravintomuutokset tehoavat eläinmalleissa

Eläinmalleissa tehdyissä tutkimuksissa on havaittu yhteys suoliston puolustusjärjestelmän ja autoimmuunidiabeteksen välillä. Ravintomuutoksilla, kuten pilkottujen valkuaisaineiden antamisella kokonaisen valkuaisaineiden sijasta, on voitu vähentää sairastumista eläinmalleissa. Samalla haiman saarekkeisiin hakeutuneiden valkosolujen erittämät haitalliset tulehdusvälittäjäaineet ovat vähentyneet. Pilkotut valkuaisaineet eivät aktivoi suoliston puolustusjärjestelmää samassa määrin kuin kokonaiset proteiinit. Ravinnon välittämät vaikutukset heijastuvat haiman saarekkeisiin kotiutuneissa valkosoluissa saakka. Eläinmalleissa

saarekkeisiin hakeutuvien valkosolujen pinnalla on niin sanottuja suoliston kotiutumisreseptoreita, joiden toiminnan estäminen spesifisillä vasta-aineilla estää diabeteksen kehittymisen. Diabetekseen spontaanisti sairastuvan, mutta vielä terveen hiiren suolistosta eristetyt valkosolut siirtävät autoimmuunidiabeteksen terveeseen eläimeen. Tämä on vahva osoitus siitä, että diabetesta aiheuttavat valkosolut löytyvät suoliston valkosolupopulaatiosta – ja voivat jopa syntyä siellä.

Myös tyypin 1 diabetekseen sairastuneilla lapsilla haiman saarekkeiden GAD-proteiinia kohtaan reagoivien valkosolujen pinnalla on suolistoon kotiutumista ohjaava reseptori. Lisäksi tyypin 1 diabetekseen menehtyneen lapsen haimasta eristetyt valkosolut sitoutuivat voimakkaasti limakalvon verisuonen seinämän soluihin.

Immuunivaste suolistosta

Ilmeisesti immuunivaste insuliinia kohtaan syntyy suoliston puolustusjärjestelmässä, kun lapset altistuvat äidinmaitokorvikkeiden lehmän insuliinille. Tämä korostaa suoliston puolustusjärjestelmän merkitystä insuliinia kohtaan syntyneen immuunivasteen säätelyssä. Diabetekseen sairastuvilla lapsilla suoliston puolustusjärjestelmän toiminnan häiriö voi selittää haitallisen immuunivasteen kehittymisen insuliinia kohtaan. Lapsilla, jotka kehittivät diabetekseen liittyviä autovasta-aineita, ravinnon insuliinia kohtaan syntyvä immuunivaste ei vaimentunut kuten lapsilla, joilla ei ollut merkkejä autovasta-aineista. On siten mahdollista, että poikkeavan immuunivasteen syntyminen lehmän maidon insuliinia kohtaan voisi selittää maitoon liitetyn diabetesriskin. Kansanterveyslaitoksen johtamassa FINDIA-tutkimuksessa selvitetään voidaanko diabetesta vähentää, kun imeväisikäisen ravinnosta poistetaan lehmänmaidon insuliini aikana, jolloin suoliston puolustusjärjestelmän kypsyminen on

vielä kesken ja riski heikon sietokyvyn kehittymiselle on olemassa.

Heikko sietokyky valkuaisaineita kohtaan

Uusimmissa tutkimuksissa on havaittu diabetekseen sairastuneilla lapsilla merkkejä korostuneesta suoliston immuunijärjestelmän aktiivatiosta. Lapsilla esiintyy merkkejä heikosta sietokyvystä ravinnon valkuaisaineita kohtaan. Lisäksi diabetekseen sairastuneiden lasten suoliston koepalanäytteissä esiintyy runsaasti antigeneja esitteleviä luokan II HLA-molekyylejä sekä sytokiineja, joita ei samassa määrin esiinny terveiden lasten suolinäytteissä. Näyttää siltä, että tyypin 1 diabetekseen liittyy suoliston puolustusjärjestelmän poikkeava aktivaatio, eikä se rajoitu lapsiin, joilla on diabeteksen ja keliakin yhteiset perinnölliset HLA-riskitekijät.

Suoliston limakalvo muodostaa sekä ravinnon imeytymiselle välttämättömän pinnan että tärkeän rajapinnan erilaisten mikrobien sekä puutteellisesti hajotettujen ravintoaineiden pääsyy elimistöön. Nämä limakalvon toiminnot kehittyvät vielä syntymän jälkeen, minkä vuoksi varhaislapsuudessa suolistoon vaikuttavilla ympäristötekijöillä voi olla erityisen suuri merkitys suoliston puolustusjärjestelmän toimintaan. Tyypin 1 diabeteksen esiintyminen on lisääntynyt moninkertaiseksi viimeisten vuosikymmenien aikana, ja Suomessa sen ilmaantuminen on jo pitkään ollut tavallisempaa kuin missään muualla maailmassa. Sota-aikojen jälkeen parantunut terveydenhuolto, tarttuvien tautien ehkäisy ja yleisen hygienian parantaminen ovat vähentäneet monien entisaikojen tautivastausten leviämistä. Samalla ihmisen puolustusjärjestelmä on joutunut mukautumaan immunologisesti rauhallisempaan elämäntapaan, minkä seurauksena saatetaan reagoida ympäristön ärsykkeisiin poikkeavasti ja kehitetään kroonisia tulehdusreaktioita. Tämän niin sanotun hygieniahypoteesin mukaan allergiat ▶

ja autoimmuunitaudit aiheutuvat liian vähäisestä mikrobialtistuksesta. Patogeenisten ja suoliston normaalliflooran mikrobien todellisesta merkityksestä suoliston puolustusjärjestelmän terveille toiminnalle on vielä vain vähän tutkittua tietoa. Tutkimuksessa selvitetään niitä tekijöitä, jotka vaikuttavat suoliston puolus-

tusjärjestelmän säätelyyn ja voivat lisätä lasten riskiä sairastua diabetekseen. Tarkoituksena on kehittää uusia hoitomenetelmiä, joilla voidaan vaikuttaa suoliston puolustusjärjestelmän toimintaan ja siten ehkäistä tyyppin 1 diabetekseen sairastumista. ■

Arno Hänninen ja Outi Vaarala,

*KTL, Mikrobiökologian ja tulehdus-
tautien osasto, Molekyyliääkätieteen
osasto*

Kirjallisuus saatavissa kirjoittajalta tai osoitteesta www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/kansanterveyslehti/lehdet_2004/3_2004/suoliston_puolustusjarjestelma_ja_tyyppin_1_diabetes.

[väitöskirja-artikkeli](#)

GRACILE-oireyhtymän tautigeeni paikannettu

GRACILE-oireyhtymä on suomalaisen tautiperintöön kuuluva aineenvaihdunta- ja kasvuhäiriö, joka johtaa kuolemaan varhaisessa imeväisiässä. Tässä väitöskirjatyössä paikannettiin ja tunnistettiin GRACILE-oireyhtymän tautigeeni.

GRACILE-oireyhtymä on aineenvaihduntasairaus, jonka keskeisimmät oireet ovat sikiön kasvuhäiriö, vastasyntyneen maitohappoasidoosi, aminohappovirtsaisuus ja rauta-aineenvaihdunnan poikkeavuudet, joihin kuuluvat maksan rautakertymä sekä rauta-aineenvaihduntaan osallistuvien proteiinien epänormaalityypit veressä. Potilaat syntyvät täysiaikaisina, mutta heidän syntymäpainonsa on keskimäärin vain 1 700 grammaa, ja he menehtyvät 1 vrk–4 kk iässä.

Syntyessä potilaiden napaveren pH on normaali, mutta maitohappoasidoosi kehittyy muutamissa tunneissa. Yhden vuorokauden iässä potilaiden veren pH on keskimäärin vain 7,0 (normaaliarvot 7,35–7,45). Potilailla ei ole dysmorfisia piirteitä eikä neurologisia ongelmia. Tauti periytyy peittyvästi, ja sen ilmaantuvuus on Suomessa ainakin 1/47 000. GRACILE-oireyhtymä kuuluu suomalaisen tautiperintöön, ja potilaiden isovanhemmat ovat usein peräisin Itä- tai Keski-Suomesta. GRA-

CILE-akronyymi on muodostettu taudin oireista: Growth Retardation, Aminoaciduria, Cholestasis, Iron overload, Lactacidosis, Early death.

Geeni kromosomissa 2

GRACILE-geeni paikannettiin kromosomiin 2 kytkenä- ja kytkentäepätasapainoanalyysejä käyttäen. Analyyseissä käytettiin kymmenen perheen DNA-näytteitä. Kriittisen DNA-alueen kartoituksessa hyödynnettiin kansainvälisen humaanigenomiprojektin viime vuosina tuottamia sekvenssitietokantoja. Potilaiden maitohappoasidoosi viittaa mitokondrioiden toimintahäiriöön, joten potilaiden DNA-näytteistä analysoitiin kaksi kriittisellä kromosomialueella sijaitsevaa mitokondrioiden kalvoproteiineja koodittavaa geeniä, ABCB6 ja BCS1L, joista jälkimmäinen osoittautui tautigeeniksi. Kaikilla suomalaisilla potilailla oli BCS1L-geenissä seriini-glysiini-aminohappomuutoksen aiheuttava mutaatio. Solu- ja hiivakokein osoitettiin, että mutaatio aiheuttaa BCS1L-proteiinin nopeutuneen hajoamisen ja toiminnallisen häiriön proteiinissa. BCS1L-proteiinin tiedetään osallistuvan mitokondrioiden hengitysketjun kokoamiseen, mutta suomalaisilta GRACILE-potilailta ei tutkimuksissa ole löydetty selvää vikaa hengitysketjun toiminnassa. Merkittävimmät erot suomalaisten ja ulkomaisten potilaiden välillä oli-

vat ulkomaisten potilaiden vaikeat neurologiset oireet ja selkeä toimintahäiriö mitokondrioiden hengitysketjussa.

GRACILE-mutaation tunnistaminen tarjoaa lähtökohdan BCS1L:n funktion tarkemmalle tutkimiselle solujen energia- ja rauta-aineenvaihdunnassa. Eri BCS1L-mutaatioiden aiheuttamien taudinkuvien vertailu viittaa siihen, että BCS1L-proteiinilla on sen tunnetun soluhengitykseen liittyvän funktion lisäksi myös jokin toinen, toistaiseksi tuntematon, tehtävä.

Kliiniseltä kannalta väitöstutkimus on tuottanut mutaationosoituksen perustuvan DNA-diagnostiikan GRACILE-oireyhtymälle. Tämä mahdollistaa sikiö- ja kantajadiagnostiikan suomalaisissa suvuissa. ■

Ilona Visapää

*KTL, Molekyyliääkätieteen osasto
ilona.visapaa@helsinki.fi*