

Gluten og type 1-diabetes mellitus

Professor Karsten S. Buschard & læge Troels G. Bock

Kommunehospitalet, Bartholin Institut

Gluten findes i hvede, mens lignende, dog ikke identiske proteiner, findes i andre kornsorter. Det indeholder gliadin, som består af en gruppe stærkt hydrofobe proteiner, der er med til at give hvedebrød den egenskab, at konsistensen er sammenholdt af en slags netværk. Selv om det i laboratoriet er muligt at påvise gliadins forskellige proteinkomponenter ved hjælp af todimensional elektroforese, er det meget vanskeligt at isolere disse proteiner på grund af deres ringe vandopløselighed.

Homo sapiens sapiens har eksisteret i sin nuværende form i ca. 100.000 år, men først for 10.000-15.000 år siden begyndte vi at indtage gluten, hvilket ikke alle kan tåle. Sygdomsmæssigt er det kendt, at der findes en sammenhæng mellem glutenindtagelse og cøliaki. Dette er ikke en egentlig glutenallergi, men gliadinprodukter provokerer autoimmunitet mod tarmvægsproteiner, herunder antistofdannelse mod *tissue* transglutaminase (tTGA), der anvendes i diagnosen af cøliaki. Et hovedbehandlingsprincip til sygdommen er at indtage glutenfri diæt, hvad der ikke er særlig spændende og også vanskeligt, da gluten er udbredt i nutidig, vestlig kost.

I de senere år er man blevet opmærksom på, at der findes en påfaldende sammenhæng mellem gluten og type 1-diabetes mellitus. Ætiologien til type 1-diabetes er stadig ukendt, men sygdommen er T-celle-afhængig, og mange patogenetiske træk er kendte. Epidemiologisk forekommer type 1-diabetes væsentligt hyppigere sammen med cøliaki, end det skulle forventes ud fra baggrundsincidenserne. Dette er først beskrevet i 1984 [1], men senere bekræftet i adskillige andre studier, også fra dansk side. Både ved cøliaki og type 1-diabetes mellitus findes vævstypen HLA-DR3 relativt hyppigt, men dette forhold alene kan ikke forklare sammenhængen sygdommene imellem.

Selv tog vi initiativ til at undersøge, om glutenfri diæt kunne forebygge diabetesudvikling i NOD (*non-obese diabetic*)-mus, som er en dyremodel, der spontant får type 1-diabetes. Resultatet viste ganske overraskende, at diabetesincidensen faldt fra 64% hos kontrolmusene til 15% hos de glutenfri diætbehandlede dyr [2]. Dette fund er nu blevet reproduceret af andre grupper, og det beskriver en af de største incidensreduktioner, især når der tænkes på tiltag, der med en vis realisme kan overføres til mennesker.

Det skal nævnes, at der gennem de seneste 15-20 år har været udført adskillige studier, hvor man med diætmodifikationer søgte at mindske diabetesincidensen i type 1-diabetes-dyremodeller, hvilket også inkluderer BB (*BioBreeding*)-rotter. Så-

ledes er det fundet, at indtagelse af aminosyrediæt på bekostning af naturlige proteiner kan nedsætte diabetesincidensen [3]. En tilsvarende reduktion ses ved indgift af hydrolyseret kost [4]. Dette kan alt sammen kan være i overensstemmelse med behandling med glutenfri diæt, som synes at være det specifikt mest interessante. Det skal dog understreges, at der netop er tale om en sammenhæng med diabetes, idet glutenfri diæt ikke er noget universelt mirakelmiddel mod alle autoimmune sygdomme. Ved indgift af glutenfri diæt til den såkaldte EAE (*experimental autoimmune encephalomyelitis*)-musmodel, der til en vis grad minder om dissemineret sklerose hos mennesker, har dette ikke givet nogen positiv effekt på sygdommen, snarere tværtimod, da dyrene på normal diæt havde en langsommere sygdomsudvikling.

Med baggrund i dyreforsøgene har en italiensk gruppe undersøgt effekten af glutenfri kost til humane præ-type 1-diabetiske patienter [5]. Femten førstegradsslægtninge med mindst to autoantistoffer mod betacelleantigener blev behandlet med glutenfri diæt i 6 mdr. fulgt af 6 mdr. på normal glutenholdig diæt. Autoantistofiteterne viste ingen signifikante forskelle i studieførløbet. Derimod viste akut insulinvar på en intravenøs glukosetolerancetest signifikant øgning efter de første 6 mdr. uden glutenindtagelse (12 ud af 14 patienter, $p = 0,04$), mens dette faldt hos ti ud af 13 patienter efter perioden med glutenindtagelse i 6 mdr. ($p = 0,07$). Interessante forandringer fandtes også ved måling af HOMA-IR (*homeostasis model of insulin resistance*), som indikerer insulinresistens. Denne faldt insignifikant i perioden med glutenfri diæt, men steg med næsten en faktor 2 under den efterfølgende behandling med glutenholdig kost ($p < 0,005$). I studiet konkluderede man, at glutendeprivation ikke influerer på den humerale autoimmunitet, men at der kunne være en gunstig effekt på bevarelsen af betacellefunktion hos personer med risiko for at få type 1-diabetes. Det er klart, at studiet har en præliminær karakter, men det lægger op til, at der bliver udført et større humant interventionsstudie, så forholdene kan afklares.

Mekanismerne, der ligger til grund for sammenhængen mellem gluten, tarmpåvirkning og type 1-diabetes, er ukendte, men der findes dog antydningvis resultater, som det kunne være værd at forske videre ud fra. Vi har således fundet nedsat tarmpermeabilitet, ændret villusarkitektur og en mere immatur enzymprofil i tyndtarmen hos prædiabetiske NOD-mus sammenlignet med BALB/c-mus. Endvidere har NOD-musetarme et signifikant lavere antal T-celler og IgA-producerende celler. Det er videre påvist, at NOD-mus, der var fodret med glutenholdig diæt, udtrykte højere niveauer af proinflammatoriske cytokiner som interferon (IFN)- γ , *tumor necrosis factor* (TNF)- α og induceret NO-syntase-mRNA end NOD-mus, der var fodret med en semioptren-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

set hypoallergisk diæt, der ikke indeholdt gluten [6]. I et andet studie har man fundet serum IgG-antistoffer fra både diabetiske rotter og mennesker med type 1-diabetes mod et bestemt hvedeprotein Glb1 [7].

Et vigtigt forhold er introduktion af gluten til spædbørn i forbindelse med ophør af mælkeernæring. Dette er først blevet belyst i BB-rottedyremodellen, hvor 73% af rotterne fik diabetes på glutenholdig diæt. Hvis dyrene imidlertid fra 4. til 7. levedag under laktationen indtog foder med gluten faldt diabetesincidensen til 35% ($p = 0,008$). Med andre ord: passende tidlig indtagelse af gluten synes at beskytte mod diabetesrisikoen ved senere indtagelse af denne diæt [8].

To vigtige undersøgelser med mennesker omkring denne problemstilling er for nylig blevet publiceret, nemlig et amerikansk og et tysk studie, begge udgående fra veletablerede diabetologiske forskningsgrupper. Det amerikanske studie er fra Denver og er et fødselskohortestudie udført fra 1994 til 2002 med en gennemsnitlig followuptid på fire år [9]. Der blev indrulleret 1.183 børn med en forøget risiko for at få type 1-diabetes defineret ud fra enten specielle HLA-typer eller første-gradsbeslægtning til patienter med type 1 diabetes. Ø-celle-autoimmunitet blev defineret ud fra høje titre af et ø-celle-autoantistof eller tilstedeværelse af mindst to autoantistoffer persisterende i undersøgelsesperioden. Det skal understreges, at forekomst af diabetologiske autoantistoffer alene beskriver en væsentlig øget risiko for at få type 1-diabetes, og ikke at dette nødvendigvis sker. Børn, som var blevet eksponeret for kornprodukter i 0-3-måneders-alderen, udviste en relativ risiko på 4,32 for at få ø-celle-autoimmunitet i forhold til børn, som var blevet eksponeret i 4-6-måneders-alderen. Børn, som først blev eksponeret for kornprodukter fra 7-måneders-alderen og opefter, udviste tilsvarende en relativ risiko på 5,36. Der var justeret for HLA-genotype, etnicitet og moderens alder. I dette amerikanske studie argumenterer man således for, i øvrigt i samklang med det ovenfor nævnte dyrestudie, at der eksisterer et slags tidsvindue, inden for hvilket gluten bør introduceres.

Det tyske studie er hjemmehørende i München og er en del af det såkaldte BABYDIAB-studie, som også er et kohortestudie gennemført i 1989-2003 [10]. Der er inkluderet 1.610 børn, som enten havde mødre eller fædre med type 1-diabetes mellitus. Man har undersøgt for ø-celle-autoantistoffer, dvs. enten antiinsulin, anti-*glutamic acid decarboxylase* (GAD) eller IA-2-antistoffer til stede ved mindst to konsekutive blodprøver, som blev taget ved fødslen, ved 9-måneders-alderen samt ved 2-, 5- og 8-års-alderen. Hovedresultatet var, at børn, som havde fået glutenholdig føde i alderen fra 0 mdr. til og med 3 mdr., havde en relativ risiko på 4,0 for at få autoantistoffer i forhold til børn, som alene indtog brystmælk i samme periode. Tidlig eksposition for gluten viste i øvrigt ingen signifikant øget risiko for at få cøliakirelaterede autoantistoffer. Endvidere fandtes i modsætning til det amerikanske studie, at børn, som først fik glutenholdig kost efter 6-måneders-alde-

ren, ikke havde nogen øget risiko for udvikling af ø-celle-autoantistoffer eller i øvrigt cøliakiaautoantistoffer.

Det kan diskuteres, og bliver det også i en leder i JAMA, hvor langt man skal gå med anbefaling til befolkningen ud fra de nævnte to undersøgelser. Tilsammen er de imidlertid enige om, at introduktion af gluten før 4-måneders-alderen bør undgås, i hvert fald til børn, der er familiært belastede med risiko for at få type 1-diabetes mellitus. Dette er i øvrigt i god overensstemmelse med WHO's anbefalinger om en ammeperiode på mindst 6 mdr. Det sidste ord i sagen om glutenholdig kost og type 1-diabetes-udvikling er efter al sandsynlighed næppe sagt. Tværtimod synes det at være et lovende område i den fortsatte udforskning af den gådefulde ætologi og patogenese til type 1-diabetes mellitus.

Korrespondance: Karsten S. Buschard, Bartholin Institut, Kommunehospitalet, DK-1399 København K. E-mail: buschard@dadlnet.dk

Antaget: Den 10. maj 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Maki N, Hallstrom O, Huupponen T et al. Increased prevalence of coeliac disease in diabetes. *Arch Dis Child* 1984;59:739-42.
2. Funda DP, Kaas A, Bock T et al. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes/Metab Res Rev* 1999;15:323-7.
3. Elliott RB, Martin JM. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat. *Diabetologia* 1984;26:297-9.
4. Hoorfar J, Buschard K, Dagnaes-Hansen F. Prophylactic nutritional modification of the incidence of diabetes in autoimmune non-obese diabetic (NOD) mice. *Brit J Nutr* 1993;69:597-607.
5. Pastore M-R, Bazzigaluppi E, Belloni C et al. Six months of gluten-free diet do not influence antibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:162-5.
6. Flohé SB, Wasmuth HE, Kerad JB et al. A wheat-based, diabetes-promoting diet induces a Th1-type cytokine bias in the gut of NOD mice. *Cytokine* 2003;21:149-54.
7. Macfarlane AJ, Burghardt KM, Kelly J et al. A type 1 diabetes-related protein from wheat (*Triticum aestivum*). *J Biol Chem* 2003;278:54-63.
8. Scott FW, Rowsell P, Wang G-S et al. Oral exposure to diabetes-promoting food or immunomodulators in neonates alters gut cytokine and diabetes. *Diabetes* 2002;51:73-8.
9. Norris JN, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713-20.
10. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.