

Miljøårsaker til type 1-diabetes

Norge er et av landene i verden med høyest forekomst av type 1-diabetes, og insidensen øker. Både miljøet og genetiske faktorer bidrar til sykdomsutvikling, men problemet for forebygging er at vi ikke kjenner til de viktige miljøfaktorene. Infeksiøse og ernæringsmessige faktorer mistenkes. I MIDIA-undersøkelsen (Miljøårsaker til type 1-diabetes) skal 100 000 nyfødte testes for en genkombinasjon som 2,1 % av barna har. Hver enkelt av de 2 100 med denne genkombinasjonen har en risiko for å få diabetes i barnealder på 6–10 %. Vi ønsker å følge disse barna frem til 15 års alder med innhenting av spørreskjemaer og biologisk materiale for å finne årsaksfaktorene til diabetes. Påvisning av autoantistoffer mot betaceller i pancreas indikerer at sykdomsprosessen er i gang, og dette er et viktig første endepunkt. Hensikten med denne kronikken er å informere norske leger om undersøkelsen og å diskutere vitenskapelige og etiske sider ved prosjektet.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Kjersti Skjold Rønningen
kjersti.skjold.ronningen@fhi.no
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Lars Chr. Stene
Divisjon for epidemiologi

Trond Rasmussen
Divisjon for administrasjon

Turid Wetlesen
Divisjon for epidemiologi

Per Magnus
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Type 1-diabetes skyldes en selektiv autoimmun ødeleggelse av betacellene i pancreas. Sykdommen kjennetegnes ved en relativt lang preklinisk fase hvor man kan påvise såkalte øycelleautoantistoffer, som indikerer at sykdomsprosessen er i gang (1). Hva det er i miljøet som gir startskuddet til ødeleggelse av insulinproduserende celler, er fortsatt ukjent. Norge og andre land i Norden er blant de land i verden som har den høyeste insidensen av type 1-diabetes (2), og nye resultater for Norge viser en betydelig økning i de senere år, til omkring 28–35 tilfeller per 100 000 personår i aldersgruppen < 15 år (3, 4). Økningen i insidens av type 1-diabetes må skyldes miljøfaktorer. Det er i løpet av de

siste 30 årene blitt utført et stort antall forskningsprosjekter omkring etiologiske faktorer for utvikling av sykdommen, men disse har i hovedsak vært basert på retrospektive undersøkelser og metodene for å måle eksponeringer har ikke vært tilstrekkelig presise.

Både genetiske og miljømessige faktorer er bestemmende for hvem som rammes av type 1-diabetes. Genetikken er kompleks (5). Vi vet at bestemte HLA-gener på den korte armen av kromosom 6 er de som bidrar mest. Det er kombinasjonen av HLA-gener arvet fra mor og fra far som bestemmer risikoen for sykdom. Totalt er det seks ulike kombinasjoner av HLA-gener som gir økt risiko for type 1-diabetes (6). En av disse er kombinasjonen *HLA-DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*, som gir den høyest kjente risiko. Denne genotypen, som 2,1 % av norske barn har, gir en relativ risiko (RR) på 24,2 (7, 8) og en absolutt risiko for å få sykdommen før fylte 15 år på omtrent 6–10 %. Den beregnede livstidsrisikoen er omtrent 20 %. 34 % av alle pasienter med type 1-diabetes har denne genotypen (8).

Hvilke miljøfaktorer utløser betacelleskade?

Ingen miljøfaktorer er etablert som årsak til type 1-diabetes, kanskje med unntak av medfødt rubellinfeksjon, men infeksiøse

og ernæringsmessige faktorer mistenkes. Autoantistoffer kan påvises tidlig, ofte i første til tredje leveår hos barn som senere utvikler type 1-diabetes. Dette antyder at det som initierer betacelleødeleggelse i mange tilfeller skyldes en begivenhet i fosterlivet eller tidlig barndom.

Det er holdepunkter for å tro at infeksjon med enterovirus under svangerskapet kan gi økt risiko for type 1-diabetes hos barnet (9). Etter at Borch-Johnsen og medarbeidere satte frem hypotesen om at kortvarig amming/tidlig introduksjon av kumelk kan gi økt risiko for sykdommen, er det gjennomført et stort antall pasient-kontroll-studier basert på retrospektivt innhentede opplysninger om amming (10). Det er imidlertid godt kjent at slike studier er sårbare for systematiske feil, og de få prospektive undersøkelsene som er gjort hittil, har ikke støttet denne hypotesen. Noen arbeider indikerer at tidspunktet for introduksjon av fast føde, spesielt kornprodukter, kan henge sammen med oppreden av øycelleautoimmunitet og type 1-diabetes (11, 12). Men inkonsistensen mellom resultatene fra ulike undersøkelser forteller oss at det er behov for større prospektive studier.

Både eksperimentelle og epidemiologiske data har antydnet at vitamin D har en beskyttende effekt mot type 1-diabetes. To norske pasient-kontroll-studier har vist at inntak av tran er assosiert med lavere

Tabell 1 Status for barn i MIDIA-prosjektet frem til 26.6. 2007

	Antall
Genotypen for høyeste kjente risiko	39 602
Fått påvist risikogenotypen	845
Positive for ett autoantistoff	15
Positive for to eller tre antistoffer (prediabetes)	15
Utviklet type 1-diabetes	6

Tabell 2 Prøver og spørreskjemaer¹

	Etter-spurte	Mottatt	Prosent
Blodprøver	3 280	3 036	93
Fecesprøver	13 832	12 573	91
Spørreskjemaer	3 121	2 942	94

¹ Perioden 1.9. 2001–26.6. 2007

Ramme 1

Type 1-diabetes

- Norge er et høyrisikoland for type 1-diabetes
- Stadig flere barn og unge får sykdommen (30–50 % økning de siste 15 år)
- Type 1-diabetes er den vanligste kroniske sykdommen hos barn og unge, bortsett fra atopi/astma

MIDIA-prosjektet

- I MIDIA-prosjektet skal 100 000 nyfødte gentestes for å finne barna som har den høyest kjente genetiske risiko
- 2 000 barn skal følges opp i inntil 15 år med jevnlig spørreskjemaer, avføringsprøver (til 3 års alder) og blodprøver
- Finner vi hvilke miljøfaktorer som gir startskuddet til ødeleggelse av beta-celler, vil dette på sikt kunne brukes til forebygging

Barneforsikring

Mange foreldre tegner barneforsikring. Foreldre og helsepersonell spør ofte om forsikring kan tegnes når et barn har fått påvist høyrisikogenotypen for type 1-diabetes. I bioteknologiloven § 5-8 første og annet ledd står det: «Det er forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysninger om en annen person som er fremkommet ved genetiske undersøkelser som omfattes av § 5-1 annet ledd bokstav b, eller ved systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie. Det er forbudt å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie har vært utført. Bioteknologiloven sikrer at slike opplysninger heller ikke kan brukes» (lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi, www.lovdatab.no).

risiko for type 1-diabetes (13, 14), men også disse er basert på retrospektivt innhentet informasjon, med mulighet for feil. Både vitamin D og langkjedede omega-3-fettsyrer, som det finnes mye av i tran, har antiinflammatoriske egenskaper. Dette kan være én forklaring på beskyttende effekt.

Målsettingen med MIDIA-prosjektet (Miljøårsaker til type 1-diabetes) er å granske spesifikke hypoteser om risikofaktorer for type 1-diabetes i en prospektiv undersøkelse med tett oppfølging av barn som er genetisk disponert for å utvikle sykdommen (ramme 1). Ideelt sett skulle vi ha fulgt alle med genetisk risiko, men av ressursmessige årsaker har vi valgt å følge barn med den høyeste kjente genetiske risiko. Vi konsentrerer oss om følgende mulige årsaksfaktorer: spesifikke virus sykdommer i tarmen, total infeksjonsbelast-

ning, tidspunkt for smitte av spesifikke infeksjoner, amming (fullamming/noe morsmelk) og tidspunkt for introduksjon av fast føde, barnets inntak av tran, vitamin D, omega-3-fettsyrer og fet fisk. Vi ser også på kvinnens inntak av tran, vitamin D, omega-3-fettsyrer og fet fisk under svangerskapet og i ammeperioden, kroppsmasseindeks (BMI) før hun ble gravid og rett før fødselen, barnets fødselsvekt og vekt i tidlige barneår.

Det som gjør MIDIA-prosjektet unikt internasjonalt, er tilgangen på svangerskapsdata. Omtrent 50 % av deltakerne i MIDIA-prosjektet har mødre som også deltar i den norske mor-og-barn-undersøkelsen. I denne tas det blodprøve av kvinnene rundt 17. svangerskapsuke og ved fødselen, og det samles navlestrengsblod fra barnet (15). I tillegg sendes det ut spørreskjemaer til kvinnen ved 17., 20. og 30. svangerskapsuke samt når barnet er seks måneder, 18 måneder, tre år og sju år gammelt (www.fhi.no), og det sendes også et spørreskjema til faren (16, 17). I samtykket til MIDIA-prosjektet blir kvinnen spurt om hun også deltar i den norske mor-og-barn-undersøkelsen, samtidig blir det bedt om samtykke til bruk av spørreskjema data fra denne og bruk av biologisk materiale i MIDIA-prosjektet.

Hensikten med denne kronikken er å beskrive våre erfaringer med gjennomføringen av MIDIA-prosjektet, gjøre rede for status for prosjektet og å reflektere over etiske sider knyttet til gentesting av barn.

Rekruttering og datainnsamling i MIDIA

Prosjektet gjennomføres ved å følge barn som har *HLA-DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*-genotypen fra tidlig spedbarnsalder til 15 års alder. Vi ønsker å teste 100 000 nyfødte for å finne de omtrent 2 100 barna som skal følges opp. Rekrutteringen til MIDIA-prosjektet startet i 2001 gjennom helsestasjonene. Fra mars 2006 har vi også sendt ut invitasjon til deltakelse direkte til gravide deltakere i mor-og-barn-undersøkelsen når de er omtrent i uke 35.

Via helsestasjonene blir familier der minst én av foreldrene er av europeisk avstamning invitert til deltakelse i MIDIA. Dette fordi *DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302*-haplotypen ikke finnes hos personer av asiatisk eller afrikansk opprinnelse. Vi ber om en børsteprøve fra innsiden av kinnet til barnet for isolering av DNA til gentesting (fig 1). Foreldre til barn som ikke har den genotypen som gir den høyeste risiko for type 1-diabetes, får brev om resultatet. Disse foreldrene vil ikke høre mer fra prosjektet.

Foreldrene som har et barn med risikogenotypen, får resultatet både gjennom en telefonsamtale og i et brev der vi forteller hva resultatet betyr. Vi ber også om foreld-

renes tillatelse til å sende brev til barnets helsestasjon. Etter 1–2 uker ringer vi tilbake til foreldrene for å høre om det er noe de lurer på, om de ønsker mer informasjon eller om de har flere spørsmål. Hvis foreldrene i senere spørreskjemaer svarer at de tenker på barnets risiko for diabetes daglig eller skårer høyt på en skala som måler angst og depresjons, blir de kontaktet for samtale.

Foreldrene blir bedt om å sende avføringsprøver fra bleien til barnet en gang i måneden fra det er tre måneder til det er tre år gammelt. Det tas en liten mengde avføring, som sendes i en plastcontainer. Hensikten er å kunne isolere RNA og DNA for påvisning av enterovirus samt andre virus fra avføringen som kan ha noe med utvikling av type 1-diabetes å gjøre. Videre ber vi foreldrene om å fylle ut spørreskjemaer om kosthold og helse når barnet er tre, seks, ni og 12 måneder, deretter årlig. Vi ber også om kapillære blodprøver (0,5 ml) ved de samme tidsintervallene. I de fleste tilfellene er det helsesøster eller fastlegen som tar blodprøvene. All oppfølging skjer ved at barnets foreldre mottar brev og utstyr fra Folkehelseinstituttet.

Et spesialutviklet dataprogram håndterer oppfølging og databehandling for alle deltakende familier. For å forenkle spørreskjema-innsendelsen for deltakere har vi laget et Internett-basert spørreskjema som nå benyttes av omtrent 50 % av deltakerne. Alle blodprøver som mottas, testes for øycelleautoantistoffene anti-glutaminsyredekarboksylase (anti-GAD), anti-insulin (IAA) og anti-IA2 ved Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus (www.hormonlaboratoriet.no). Foreldrene blir informert hvis en prøve er positiv for autoantistoff. Barna blir fulgt opp med blodprøver hver 6. måned hvis de er positive for ett antistoff og hver 3. hvis de er positive for to eller tre (18).

MIDIA-prosjektet er tilrådet av regional komité for medisinsk forskningsetikk Sør-Norge (REK-Sør) og har konsesjon fra Datatilsynet.

MIDIA er nå landsdekkende

Rekrutteringen til MIDIA-prosjektet startet i Akershus høsten 2001, ble utvidet til Hordaland og Nord-Trøndelag i 2002 og ble videre utvidet til å omfatte Vest-Agder og Rogaland i 2003. I 2004 fantes det ikke midler til videre rekruttering inntil STORFORSK-bevilgningen fra Norges forskningsråd gjorde det mulig å øke rekrutteringen fra våren 2005. Nå deltar alle landets fylker og ti bydeler i Oslo i MIDIA. For tiden foregår det rekruttering til prosjektet ved 649 helsestasjoner.

Status for MIDIA-barna

Frem til juni 2007 er 845 nyfødte med genetisk risiko for type 1-diabetes funnet, 30 har fått påvist autoantistoff mot beta-

celler og seks har utviklet type 1-diabetes (tab 1). 2,7 % av familiene har trukket seg fra prosjektet når de har fått vite at barnet deres har risikogenotypen. Ytterligere 4,4 % har trukket seg under oppfølgingen. I tabell 2 fremgår det at MIDIA-prosjektet har god oppslutning når det gjelder etterspurte prøver og spørreskjemaer.

Hvor mange blir med?

Ved å sammenlikne antall fødte barn i deltagende kommuner med antall prøver som sendes til MIDIA, har vi beregnet at oppslutningen er 66 %. Ikke alle familier med nyfødte barn blir invitert. Det er stor variasjon i oppslutningen kommunene imellom (fra 11 % til 100 %).

Hvert halvår informerer vi helsestasjonene om oppslutningen i kommunen og sender oversikt over oppslutningen i alle kommuner i det aktuelle fylket.

Hvor ofte tenker foreldrene på barnets risiko?

I hvert enkelt av spørreskjemaene blir både mor og far spurt om hvor ofte de tenker på at barnet deres har risiko for type 1-diabetes. I spørreskjemaet som besvares ved tre måneders alder, rett etter at informasjonen om barnets risiko er gitt, svarer 14,8 % av mødrene og 6,7 % av fedrene at de ofte tenker på det. 5,7 % av mødrene og 2,1 % av fedrene tenker på det daglig. Ved ett års alder er disse tallene mye lavere (tab 3).

Etiske spørsmål

Prospektive undersøkelser av MIDIA-typen er helt nødvendig for å finne miljøårsakene til type 1-diabetes. Hvis vi finner ny kunnskap som fører til effektiv forebygging, vil det være et medisinsk gjennombrudd. Og selv om undersøkelsen bare resulterer i forkasting av en del hypoteser, vil den ha verdi. Denne positive verdien ved prosjektet må veies mot mulige negative bivirkninger. Siden vi ikke gjør noen aktiv intervensjon med medikamenter eller endringer i livsvaner, er faren for bivirkninger mindre enn ved kliniske forsøk, men kunnskapen om genetisk risiko kan være en belastning for foreldrene.



Figur 1 Prøven tas med en myk børste (Cytobrush Plus, Medscand, Medical, Sverige) som børstes 15–20 ganger opp og ned på innsiden av hvert kinn. Børsten legges i et tomt rør og returneres til Folkehelseinstituttet for DNA-isolering og genotyping. Foto Anne Lene Solbakken, Folkehelseinstituttet

I MIDIA-brosjyren, som følger invitasjonsbrevet og samtykket, står følgende: «Foreldre reagerer ulikt på informasjon om risiko. Dere som foreldre bør – før dere gir samtykke til å delta – tenke gjennom om dere ønsker å vite noe om barnets fremtidige helseisiko.» Av de deltagende familiene har det vært klinisk viktige psykiske reaksjoner fra foreldre i tre. Vårt generelle inntrykk er imidlertid at det er lite problematisk for det store flertall å motta denne informasjonen, og at det er, som mange andre ubehagelige nyheter, noe man aksepterer og forholder seg til på en konstruktiv måte.

Vi ønsker å samle mer systematisk kunnskap om disse reaksjonene, og har mottatt støtte fra Norges forskningsråd til et pro-

sjekt som skal beskrive omfanget av psykiske reaksjoner og etterprøve graden av sammenheng med risikoinformasjonen. Dette gjøres ved å sammenlikne de deltakerne i mor-og-barn-undersøkelsen som er med i MIDIA og de deltakerne som ikke er med. Prosjektet skal også kartlegge kunnskap og holdninger til genetisk testing hos gravide og hos helsepersonell. I tillegg til dette er det ønskelig at norske leger gir tilbakemeldinger til Folkehelseinstituttet dersom de møter pasienter som har opplevd belastninger gjennom deltakelsen.

Det er mange andre etiske aspekter ved MIDIA, blant annet barnas reaksjoner når de forstår at de deltar i et forskningsprosjekt. En mulig fordel ved å kjenne til barnets risiko er at man er bedre forberedt på

Tabell 3 Hvor ofte tenker mødre og fedre på barnets risiko

	Aldri		Av og til		Ofte		Daglig		Ikke besvart	
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)
<i>Tenker på økt risiko, spørreskjema 3 md. (N¹ = 792)</i>										
Mor tenker på økt risiko	110	(13,9)	489	(61,7)	117	(14,8)	45	(5,7)	31	(3,9)
Far tenker på økt risiko	197	(24,9)	442	(55,8)	53	(6,7)	17	(2,1)	83	(10,5)
<i>Tenker på økt risiko, spørreskjema 1 år (N¹ = 502)</i>										
Mor tenker på økt risiko	167	(32,3)	287	(57,2)	23	(4,6)	3	(0,6)	27	(5,4)
Far tenker på økt risiko	242	(48,2)	200	(39,8)	7	(1,4)	2	(0,4)	51	(10,2)

¹N = Antall mottatte spørreskjemaer

tidlige tegn til diabetes (tørste, polyuri) slik at ketoacidose kan unngås.

I MIDIA-prosjektet forsøker vi å gi best mulig informasjon om hva genetisk risiko betyr, og vi ønsker å skape trygghet ved oppfølgende samtaler med foreldrene.

I tillegg oppfordres foreldre til å ta kontakt med oss hvis det er noe de lurer på eller føler seg urolige for.

Konklusjon

Gjennom MIDIA-prosjektet kan vi finne miljøfaktorer, for eksempel virusinfeksjoner eller kosthold, som kan utløse type 1-diabetes hos barn med kjent genetisk sårbarhet. Målet er at kunnskapen kan føre til forebygging, for eksempel i form av vaksiner.

I Norge har vi bedre forutsetninger enn i de fleste andre land for å drive store undersøkelser som følger deltakere over lang tid på grunn av den offentlige helsestasjonstjenesten og et landsdekkende folkeregister basert på unike fødselsnumre. Siden det er holdepunkter for å anta at det som initierer senere ødeleggelse av betacellene i pancreas starter intrauterint, er MIDIA-prosjektet unikt på verdensbasis fordi vi også har data fra svangerskapet.

MIDIA innebærer prediktiv genetisk testing. Deltakerne gir et skriftlig samtykke før testingen foretas. Men kunnskap om genetisk risiko kan gi psykiske reaksjoner hos foreldrene, selv om de ikke hadde trodd det på forhånd. Kanskje kan også barnet få reaksjoner når det blir gammelt nok til å forstå. Omfanget av dette skal kartlegges slik at vi kan ha best mulig faktagrunnlag for å drøfte fordelene og ulempene ved gjennomføringen av MIDIA. Kunnskapen om genetisk risiko øker også for mange andre kroniske sykdommer, og denne kunnskapen kan ikke ignoreres, verken i klinisk sammenheng eller i forskning. Det er viktig

å informere så godt vi klarer og respektere pasientens/deltakerens autonomi. For dem som velger å få vite, er det viktig å fange opp eventuelle negative konsekvenser.

Oppgitte interessekonflikter: Roche Norge og Roche Sverige bevilget til sammen kr 50 000 i 2001 til MIDIA-prosjektet, uten at de har hatt innflytelse på noen deler av studien.

Forfatterne takker Norges Forskningsråd (prosjekt nr. 135893/330, 155300/320, 156477/730, 166515/V50), Norges Diabetesforbund, Children with Diabetes Foundation (Denver, Colorado), Roche Norge og Roche Sverige for støtte. Vi vil også takke helsesøstre og helsestasjonsleger over hele landet for rekruttering og hjelp til oppfølging av barn i MIDIA. Vi takker Stig Jeansson, Peter A. Torjesen, Elisabet Witsø, Bjørn Grinde, Ondrej Cinek, Geir Joner, German Tapia og Marit S. Kise, Unni Hagelund Harsten, Kjersti Rønning, Vivi Opdal og Nils J. Langtvedt for viktige bidrag i ulike faser av forskningsprosjektet. Takk også til alle ansatte i MIDIA for alt arbeidet som nedlegges for prosjektet og til ansatte ved Hormonlaboratoriet for antistofftestingen.

Litteratur

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–9.
2. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516–26.
3. Joner G, Stene LC, Njølstad PR et al. Marked jump in incidence of childhood onset diabetes in Norway after ten years of stable incidence: prospective nationwide study 1999–2003. *Diabetologia* 2005; 48 (suppl 1): A103.
4. Strøm H, Engeland A, Eriksen E et al. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 768–70.
5. Concannon P, Erlich HA, Julier C et al. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes* 2005; 54: 2995–3001.

6. Rønningen KS. Genetics in the prediction of insulin-dependent diabetes mellitus: from theory to practice. *Ann Med* 1997; 29: 387–92.
7. Cinek O, Wilkinson E, Paltiel L et al. Screening for the IDDM high-risk genotype. A rapid microtitre plate method using serum as source of DNA. *Tissue Antigens* 2000; 56: 344–9.
8. Undlien DE, Friede T, Rammensee et al. HLA-encoded genetic predisposition in IDDM. DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes* 1997; 46: 143–9.
9. Green J, Casabonue D, Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med* 2004; 21: 507–14.
10. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13–9.
11. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–20.
12. Ziegler AG, Schmid S, Huber D et al. Early infant feeding and risk of developing T1D-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721–8.
13. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1083–92.
14. Stene LC, Joner G, the Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset T1D: a large, population based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1128–34.
15. Rønningen KS, Paltiel P, Meltzer HM et al. The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a resource for the next 100 years. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 619–25.
16. Magnus P, Haug K, Nystad W et al. Mor-og-barnundersøkelsen skal gi nye svar. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1747–9.
17. Magnus P, Irgens LM, Haug K et al. Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1146–50.
18. Stene LC, Witsø E, Torjesen PA et al. Islet auto-antibody development during follow-up of high-risk children from the general Norwegian population from three months of age: design and early results from the MIDIA study. *J Autoimmunity* 2007; 29: 44–51.

Manuskriptet ble mottatt 21.12. 2006 og godkjent 5.7. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.