

# MEGELŐZHETŐ AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ?

Madácsy László

ny. egyetemi tanár, az MTA doktora,  
Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika  
madacsy.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

Napjainkban is tart a diabétesz mellitusz világméretű „járványa”, óvatos becslések szerint a betegségben szenvedők összlétszáma 2030-ra megközelítheti a négyszáz milliót. A betegség két alapvető formájából a főleg felnőttkorban kezdődő 2-es típusra az esetek 90%-a, az inkább gyermek- és serdülőkorban kezdődő 1-es típusra pedig közel 10%-a jut. A cukorbetegség mindkét formája élethossziglan tartó megbetegedést jelent, érthetően fontos lenne tehát mind humán-, mind népegészségügyi szempontból a prevenciójuk. Amíg azonban ma már a 2-es típusú diabétesz megfelelő életmóddal megelőzhető (adekvát táplálkozás és testsúly, rendszeres mozgás vagy sportaktivitás), az 1-es típus prevenciója még nem megoldott, habár a legutóbbi évek kutatásai révén egyre közelebb kerülünk a sikerhez.

Az 1-es típusú diabétesz mellituszt (továbbiakban 1TDM) a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben lévő, inzulint termelő bétasejtek fokozatos pusztulása okozza, ami egy – kezdetben látenszen zajló – autoimmun folyamat következménye. Hazánkban az 1TDM-ben évente megbetegedett tizenégy életév alatti gyermekek száma 1978 és 1988 között megkétszereződött, napjainkra pedig közel megnégyszereződött (Gyűrűs et al., 2012). Az epidemiológia felgyor-

sult változása a betegség ún. „környezeti faktorainak” a fogékonysági génekre kifejtett fokozott hatását jelzi. Az 1TDM – az esetek többségében – lappangva, lassan fejlődik ki, így előrejelzése (predikciója), azaz a manifeszt betegséget megelőző prediabéteszes állapot korai felismerése fontos feladat: kimutatására jelenleg három marker használatos: a *genetikai hajlam*, a vérben keringő ellenanyagok (*autoantitestek*) és az *inzulintermelő kapacitás* meghatározása.

Az 1TDM iránti *genetikai hajlam* poligénes öröklésmenetű, napjainkig több mint 25 génrégióval találtak kapcsolatot. Eddig négy bizonyított genetikai lókuszt ismert: a „major” HLA-lókuszt a családi halmozódás 40–50%-áért felelős; a „minor” hajlamosító gének közül az *inzulingén*, a *CTLA4* és a *PTPN22* együttesen további 15–20%-ban határozza meg a fogékonyságot. Általános szabályként elfogadott, hogy az 1TDM-re hajlamosító HLA-haplotípusok hatása recesszív módon nyilvánul meg, míg a protektív haplotípusok domináns módon viselkednek. A hajlamosító genetikai markerek prediktív értékét az adott népesség 1TDM incidenciája befolyásolja, magas incidencia esetén (például az észak-európai országokban) értékük jelentős. Az 1TDM-ben szenvedő betegek

*elsőfokú rokonságában* a genetikai markerek pozitivitása ugyancsak növeli a kockázatot.

A pankréasz béta-sejtekkel kapcsolatos autoimmun folyamatok – az esetek többségében – a keringő *szigetsejtellenes autoantitestek* kimutatásával felismerhetők, ezeket az antitesteket néha már tíz évvel a manifest I TDM fellépése előtt ki lehet mutatni.

A jelenleg ismert, fontosabb *autoantitestek* az alábbiak:

- *ICA*: szigetsejtcitoplazma-ellenes antitest;
- *IAA*: inzulinellenes autoantitest;
- *GADA*: glutaminsav-dekarboxiláz-ellenes antitest;
- *IA-2Ab*: tyrosin-foszfátáz-ellenes antitest.
- *Zn-T-8*: cink transzporter 8-ellenes antitest

A hasnyálmirigy-működés *inzulintermelő kapacitása* csak igen lassan, fokozatosan csökken, legkorábban az intravénás glukósterhelést követő inzulinválasz mérséklődése jelzi azon egyedeknél, akiknél egészségesekhez viszonyítottan kevesebb mint 1 percentilis az elsőfázisú inzulinválasz, aránylag rövid időn belül várható az I TDM klinikai tüneteinek jelentkezése.

### *Prevenációs lehetőségek*

Elméleti és gyakorlati megfontolásból a nemzetközi irodalom primer-, szekunder és tercier prevenciót és ezekhez kapcsolódó intervenciók módszereket különböztet meg. A megkülönböztetés az egyed genetikai és immunológiai státusán alapul, ennek megfelelően:

- *primer* prevenció alkalmazható a csak genetikai rizikót hordozó egyedeknél,
- *szekunder* prevenció a genetikai rizikójú és már autoantitest-pozitív egyedeknél alkalmazható,

- *tercier* prevenció az I TDM klinikai jelentkezését követő kezdeti időszakban (még kimutatható kismértékű endogén inzulin elválasztás esetén) kísérelhető meg.

A primer prevenciók lehetőségei között elsőként a *csecsemőtáplálás módosítása* említendő. Experimentális és humán adatok bizonyították, hogy az élet első hat hónapjában adott tehéntej, illetve tehéntej alapú tápszerek genetikailag hajlamos egyedekben fokozzák az I TDM kockázatát (Åkerblom et al., 2005), mivel a tehéntejfehérjék közül a bovin inzulin, a bovin szérum albumin (BSA) és a  $\beta$ -lactalbumin átjut az éretlen tápcsatorna *barrieren*, és a keringésbe kerülve idegen antigénként aktiválja a T- és B-limfocitákat. A 2000-es évek elején széles körű nemzetközi tudományos vizsgálat indult (TRIGR Study), azzal a céllal, hogy tisztázza a korai tehéntejtáplálás, illetve a kizárólagos anyatejtáplálás és az I TDM-kockázat összefüggését genetikailag fogékony csecsemőkben. (A vizsgálatban magyarországi centrumként a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinikája vesz részt.)

Ismert tény, hogy a keringő szigetsejtellenes autoantitestek megjelenése *szезonális* variabilitást mutat, és ez felvetette a vírusinfekció mint lehetséges *trigger* (kiváltó) tényező szerepét az I TDM etiológiájában. Svéd és finn vizsgálatokban kapcsolatot találtak az *enterovírus-infekció* és az első diabétesz-asszociálta autoantitest megjelenése között. Az enterovírusok csoportjába tartozó Coxsackie B<sub>4</sub>-trigger szerepét alátámasztja, hogy a) az I TDM kialakulásakor vizsgált gyermekek és felnőttek jelentős hányadában emelkedett vírusspecifikus IgM-titert észleltek, ami aktív Coxsackie B<sub>4</sub>-fertőzést igazol, b) sikerült a vírust kitevnyésztetni autopsziás pankréaszból, c) állatkísérletben kimutatták, hogy a Coxsackie B<sub>4</sub>-

fertőzés a bétasejtek akut citolízise révén inzulindependens diabéteszhez vezetett. Mindezek alapján jelenleg Finnországban a Sanofi, Pasteur és a VacTech cégek összefogásával „diabetogén” enterovírus törzsek elleni vakcina kifejlesztésén dolgoznak, ami védőoltásként fiatal korban alkalmazva ugyancsak az 1TDM primer prevencióját szolgálná.

A primer prevenciók lehetőségei közül újabban a figyelem egy környezeti faktor, a *D3-vitamin* lehetséges szerepére irányult, tekintettel a D-vitaminnak az immunrendszerre kifejtett multiplex hatására. Korábbi epidemiológiai megfigyelések ugyanis az UV-sugárzás regionális csökkenése és az 1TDM-megbetegedések emelkedett gyakorisága közötti összefüggést bizonyították (Skandinávia, Új-Foundland), újonnan diagnosztizált betegek szérumában pedig csökkent *D3-vitamin*-szinteket találtak. Az USA-ban jelenleg folyó prevenció vizsgálatban a genetikai 1TDM-rizikót hordozó csecsemőket már emelt adagú *D3-vitamin*-pótlásban részesítik. A témában meggyőző bizonyítékot szolgáltat az a legújabb megfigyelés, amely egy prospektív, nagy anyagon végzett vizsgálat eredményeként fiatal felnőttekben – egészséges kontrollokkal szemben – az 1TDM-kockázat 44%-os növekedését mutatta ki, amennyiben a betegség kialakulását megelőzően mért szérum *D3-vitamin*-szintjük 75 nmol/l alatt volt (Munger et al. 2013). Napjainkban tehát joggal feltételezzük, hogy a gyermekkori 1TDM prevenciójában jelentős szerepe lenne a csecsemőkorban megkezdett pontos és hatásos *D3-vitamin*-pótlásnak, ami az 1TDM-betegek elsőfokú rokonságában parenterális és nem *per os* adagolást kellene, hogy jelentsen (Knip személyes közlés, 2012).

A szekunder prevenciók lehetőségei között elsőként a *nikotinsavamid*-kezelés em-

lítendő. A gyógyszeres intervenciók kísérletek egyik legintenzívebben vizsgált gyógyszere a B-vitamin csoportba tartozó *nikotinsavamid* (NA) volt, melynek bétasejt-védő hatása mellett korábbi experimentális és humán adatok is szóltak. Az 1990-ben kezdődött széles körű európai vizsgálatban (ENDIT Study) magas rizikójú gyermekek és fiatal felnőttek randomizáltan öt éves időtartamú NA-, illetve placebokezelésben részesültek. Az utánkövetés eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget az NA-val és a placebóval kezelt egyedek között az 1TDM fellépésének gyakoriságában, de értékes tudományos adatokat szolgáltatottak a betegség lappangó, ún. prediabéteszes stádiumának lefolyásáról (Gale et al., 2002).

Ugyancsak kiterjedt vizsgálatot végeztek az USA-ban alacsony dóziszú szubkután inzulinkezeléssel prediabéteszes egyedeknél. A randomizált és prospektív – több ezer résztvevős – (DPT-1) vizsgálat eredményei azonban nem igazolták a korábbi észlelések kedvező hatásait: az 1TDM incidenciájában nem volt szignifikáns különbség a kisdóziszú inzulinnal, illetve placebóval kezelt magas rizikójú prediabéteszes csoportok között. Itt említendő még az intranazális inzulinaerosol-adagolással végzett vizsgálatok. Ezzel a módszerrel ausztrál kutatók prediabéteszes gyermekeknel és fiatal felnőtteknel indítottak intervenciók kezelését, a finn (DIPP) vizsgálat pedig már újszülött kortól alkalmazta ezt a módszert genetikailag magas rizikójú csecsemőknél, de itt sem értek el csökkenést az 1TDM kialakulásának gyakoriságában.

Az 1TDM kialakulását és diagnózisát követő kezdeti időszakban (tercier prevenció) már a 1980-as években francia és kanadai kutatók alkalmazták az immunszup-

pressziós (Cyclosporin A) kezelést. A betegek inzulinigénye ezzel átmenetileg lényegesen csökkenthető, illetve megszüntethető volt, de hosszabb távú kedvező hatást nem tudtak elérni, ráadásul a magas dózisu kezelés komoly mellékhatásokkal (nephropátia) járt. Mégis mindez megmutatta az immunmoduláció, illetve immunmodulációs intervenció lehetőségeit az *iTDM* korai szakaszában a még fennálló endogén inzulintermelés fenntartásával foglalkozó kutatók számára. Az utóbbi évtizedben a tercier prevencióban, – amely időközben a *preservation* elnevezést kapta – jelentős eredmények születtek, melyeknek rövid összefoglalása az alábbiakban olvasható.

*DiaPep 277-„vakcináció”*: A hősokkprotein (HSP) peptid-epitópjának (DiaPep277) parenterális adásával elérhető volt az autoimmun folyamat lassítása az autoreaktív T-limfociták (vérben keringő nyiroksejtek) gátlása és az IFN-g-elválasztás mérséklése révén, mindez pedig fékezi a bétasejt-pusztulás mértékét. Az *iTDM* korai szakaszában lévő betegek három alkalommal részesültek parenterális DiaPep-kezelésben. A tizennyolc hónapos betegség tartam időpontjában mért stimulált C-peptid-elválasztás a kezelt csoportban szignifikánsan magasabb, az inzulinszükséglet (NE/ tsk/ die) pedig szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, vagyis a vizsgálat célkitűzésének megfelelően az *iTDM* *honeymoon* (mézeshetek) stádiuma meghosszabbodott (Raz et al, 2002).

*Anti-CD3-kezelés*: az *iTDM* korai stádiumában a további progresszió lassítható a limfociták felszínén expresszáldó CD3-antigén elleni monoklonális antitest alkalmazásával. Újonnan diagnosztizált *iTDM*-es betegeket randomizáltan parenterális anti-

CD3-antitest-, illetve placebokezelésben részesítettek tizennégy napon keresztül. Megállapítható volt, hogy a CD3 elleni antitesttel kezeltéknél szignifikánsan kisebb volt az inzulinigény, ami nagyobb működő  $\beta$ -sejtállomány fennmaradására utalt. E hatások sokkal kifejezettebbek voltak azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti reziduális  $\beta$ -sejt-funkciója magasabb volt. A kezelés kedvező hatása tartósnak bizonyult, és két éven át magasabb stimulált C-peptid-szintet, valamint csökkent inzulinszükségletet eredményezett (Herold et al., 2009).

*Anti-CD20-kezelés*: Mint ismeretes, a CD20-antigén a B-limfociták aktiválásában és növekedési szabályozásában játszik szerepet. A CD20-antigén-ellenes anti-CD20 monoklonális antitest csökkenti az érett B-limfociták számát, és hatásosnak bizonyult az ugyancsak autoimmun eredetű reumatoid artritisz kezelésében (a készítmény neve „Rituximab”). Újonnan diagnosztizált *iTDM*-betegeket rituximabkezelésben részesítettek, és a bétasejtműködés részbeni megtartottságát észlelték tizenkét hónapon keresztül (Pescovitz et al., 2009).

*Abatacept-kezelés*: A Joslin Diabetes Center (USA) munkacsoportja a CTLA4-antigénből és gamma-globulinból előállított gyógyszerrel – amely csökkenti a T-limfociták aktivációját, és ugyancsak hatásos reumatoid artritiszben – újonnan diagnosztizált *iTDM*-betegeket kezelt két éven keresztül, a random módon kontrollcsoportba sorolt betegek pedig placebót kaptak. A kétéves utánkövetés alatt a kezelt csoport inzulinszüksége szignifikánsan kisebb maradt a kontrollokhoz viszonyítot-tan (Orban et al., 2012).

*Regulátor T-limfocita (T-reg)-kezelés*: a gdański egyetem kutatócsoportja az iroda-

lomban elsőként alkalmazott regulátor T-limfocita-kezelést újonnan diagnosztizált tíz 1TDM-gyermekbetegnél, ugyancsak az autoimmun folyamat mérséklése, illetve lassítása céljából. Az *ex vivo* izolált és szaporított T-reg-sejtek szövödménymentes infúziós beadását követő negyedik hónapban a szerzők a kezelteknél magasabb C-peptid szintet-, és szignifikánsan kisebb inzulin-szükségletet észleltek mint a kontrolloknál, a tizenegyedik hónapban pedig két beteg egyáltalán nem igényelt inzulinkezelést megtartott anyagcsere-egyensúly mellett (Marek-Trzonkowska et al., 2013).

### Összefoglalás

Elmondható, hogy a gyermek- és serdülőkori 1-es típusú diabétesz gyakorisága világszer-

te és hazánkban is növekedőben van, és a megbetegedés egy egész életre szóló, napi többszöri inzulinbeadást igénylő, súlyos késői szövödmények veszélyével járó kórkép. Értelmezhető és indokolt az az elvárás, ami e betegség megelőzésének kutatását egyre jobban ösztönzi napjainkban. Az utóbbi években számos új ismeret birtokába jutottunk az 1TDM patomechanizmusáról és a prevenció lehetőségéről, melyek közül jelenleg a primer prevenció terén a természetes csecsemőtáplálás és az effektív D-vitamin-ellátás-, a tercier prevenció terén pedig az egyre sikeresebb immunintervenció emelendő ki.

**Kulcsszavak:** 1-es típusú diabétesz mellitusz, előrejelzés, primer, szekunder, tercier prevenció, immunintervenció

### IRODALOM

Åkerblom, Hans K. – Virtanen, S. M. – Ilonen, J. et al. (2005): Dietary Manipulation of Beta Cell Autoimmunity in Infants at Increased Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetologia*. 48, 5, 829–837. DOI: 10.1007/s00125-005-1733-3 • [http://download.springer.com/static/pdf/178/art%253A10.1007%252F00125-005-1733-3.pdf?auth66=1389267735\\_d955046f28953f7574fe81ce97389a39&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/178/art%253A10.1007%252F00125-005-1733-3.pdf?auth66=1389267735_d955046f28953f7574fe81ce97389a39&ext=.pdf)

Assan, R. – Feutren, G. – Debray-Sachs, M. – Quinon-Debrie, M. C. – Laborie, C. (1985): Metabolic and Immunological Effects of Cylosporin in Recently Diagnosed Type I Diabetes Mellitus. *The Lancet*. 1, 667–671. DOI:10.1016/S0140-6736(85)91964-6

Chatenoud, Lucienne (2006): Les anticorps monoclonaux anti-CD3: Une première étape vers un traitement du diabète insulino-dépendant d'origine auto-immune. *Medecine Sciences*. 22, 1, 5–6. • <http://www.erudit.org/revue/ms/2006/v22/n1/012218ar.pdf>

Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group (2002): Effects of Insulin in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 346,1685–1691. DOI: 10.1056/NEJMoA012350 • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA012350#t=articleTop>

Gale, E. A. – Bingley, P. J. – Emert, C. L. – Collier, T. – European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group (2004): European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A Randomised Controlled Trial of Intervention before the Onset of Type 1 Diabetes. *The Lancet*. 363, 925–931. DOI:10.1016/S0140-6736(04)15786-3

Gyűrűs Éva – Patterson, C. – Soltész G. – Magyar Gyermekdiabétesz Epidemiológiai Munkacsoport (2011): A gyermekkori 1-es típusú diabétesz incidenciája Magyarországon (1989–2009). *Orvosi Hetilap*. 152, 1690–95. DOI: 10.1556/OH.2011.29210

Harrison, Leonard C. – Honeyman, M. C. – Steele, C. E. (2004): Pancreatic Beta-cell Function and Immune Responses to Insulin after Administration of Intranasal Insulin to Humans at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 27, 2348–2355. DOI: 10.2337/diacare.27.10.2348 • <http://care.diabetesjournals.org/content/27/10/2348.long>

Herold, Kevan C. – Gitelman, S. E. – Masharani, U. – Hagopin, W. – Bisipinska, B. – Donaldson, D. – Bluestone, J. A. (2005): A Single Course of Anti-CD3 Monoclonal Antibody hOKT3gamma(Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at least 2 Years after Onset of Type 1 Diabetes. *Dia-*

- betes.* 554, 1753–1769. DOI:10.2337/diabetes.54.6.1763 • <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/6/1763.long>
- Lonnrot, M. – Korpela, K. – Knip, M. – Ilonen, J. – Simell, O. – Hyoty, M. (2000): Enterovirus Infection as a Risk Factor for Beta-Cell Autoimmunity in a Prospectively Observed Birth Cohort: The Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes.* 49, 1314–1318. DOI: 10.2337/diabetes.49.8.1314 • <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/49/8/1314.long>
- Lukács Krisztina – Herman Róbert (2007): Az 1-es típusú diabetes mellitus genetikai háttere, pathogenesise és a legújabb prevenciók kutatások státusza. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle.* 12, 51–62. • <https://www.google.hu/url?sa=t&crct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=oCD4QFjAC&url=http%3A%2Fwww.medicalonline.hu%2Fdownload.php%3Fid%3D1627&ei=6rDNUo2RI8nzygPtgoHQBg&usq=AFQjCNFyNdD4AcLN6GStQyKumsTxcIW2hQ&sig2=uVBe-HZMsMojYLFJHkQoQ>
- Madácsy László (2011): Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek. *Orvosi Hetilap.* 152, 1916–1921. DOI: 10.1556/OH.2011.29246 • <http://www.akademiai.com/content/5172p18l725622n4/fulltext.pdf>
- Marek-Trzonkowska, Natalia – Myśliwiec, M. – Siebert, J. – Trzonkowski, P. (2013): Clinical Application of Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes. *Pediatric Diabetes.* 14, 322–332. DOI: 10.1111/pedi.12029
- Munger, Cassandra L. – Levin, L. L. – Massa, J. – Horst, R. – Orban, T. – Ascherio, A. (2013): Preclinical Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Type 1 Diabetes in a Cohort of US Military Personnel. *American Journal of Epidemiology.* 177, 411–419. DOI: 10.1093/aje/kws243
- Näntö-Salonen, Kirsti – Kupila, A. – Simell, S. (2008): Nasal Insulin to Prevent Type 1 Diabetes in Children with HLA Genotypes and Autoantibodies Conferring Risk of Disease: A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet.* 372, 1746–1755. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61309-4
- Orban, Tihamer – Bundy, B. – Becker, D. J. – Krischer, J. P. – Skyler, J. S. (2011): Co-stimulation Modulation with Abatacept in Patients with Recent-onset Type 1 Diabetes: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet.* 378, 412–419.
- Pescovitz, Mark D. – Greenbaum, C. J. – Krause-Steinrauf, H. – Becker, D. J. – Gitelman S. E. – Goland, R. – Gottlieb, P. A. – Skyler, J. S. (2009): Rituximab, B-Lymphocyte Depletion, and Preservation of Beta Cell Function. *The New England Journal of Medicine.* 361, 2143–2152. DOI: 10.1056/NEJMoa0904452 • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904452#t=article>
- Raz, Itamar – Avron, A. – Tamir, M. – Metzger, L. – Elias, D. (2007): Treatment of New-onset Type 1 Diabetes with Peptide Diapep277 Is Safe and Associated with Preserved Beta-cell Function: Extension of a Randomised, Double-Blind, Phase II Trial. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews.* 23, 292–298. DOI: 10.1002/dmrr.712
- Sloka, Scott – Grant, M. – Newhook, L. A. (2008): Time Series Analysis of Ultraviolet B Radiation and Type 1 Diabetes in Newfoundland. *Pediatric Diabetes.* 9, 81–86. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00310.
- Thomas, H. R. – Gitelman, S. (2013) : Altering the course of type1 diabetes: an update on prevention and new-onset clinical trials. *Pediatric Diabetes* 14, 311-321.
- Thrower, S. L. – Bingley, Polly J. (2011): Prevention of Type 1 Diabetes. *British Medical Bulletin.* 105, 1–16. DOI: 10.1093/bmb/ldro20 • <http://bmb.oxfordjournals.org/content/99/1/73.full>
- Wherrett, Diane K. – Daneman, Denis (2009): Prevention of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 38, 777–790. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2009.08.003>
- Wicklow, Brandy A. – Taback, Shayne P. (2006): Feasibility of a Type 1 Diabetes Primary Prevention Trial Using 2000 IU Vitamin D3 in Infants from the General Population with Increased HLA-Associated Risk. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1079, 310–312. DOI: 10.1196/annals.1375.047