



27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής  
Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας

# ΕΠΟΧΗ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Κοντογεώργη Ευαγγελία,  
Θωμοπουλος Θωμάς,  
Πετρίδου Ελένη



Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας  
και Ιατρικής Στατιστικής .

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή.

# Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

- Ορισμός : Χρόνιο μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα λόγω απόλυτης ή σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης.
- Μηχανισμός : Κυτταροεξαρτώμενη αυτοάνοση νόσος, η οποία συνεπάγεται την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη.
- Επιδημιολογία :
  - Συχνότερος σε παιδιά και νέους ενήλικες
  - Πιο συχνά προσβάλλονται οι Καυκάσιοι
  - Επίπτωση: από 8 έως 17 ανά 100.000 στη β.Ευρώπη και τις Η.Π.Α.
  - Η μέγιστη τιμή επίπτωσης =>στη Σκανδιναβία και η χαμηλότερη στην Ιαπωνία και την Κίνα.
  - Υπολογίζεται ότι στη Βόρεια Ευρώπη η συχνότητά της νόσου στα παιδιά έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια, με ιδιαίτερα έντονη αύξηση στις ηλικίες κάτω των 5 ετών.
- Γενετικοί παράγοντες: θεωρείται ότι ευθύνονται για το 1/3 περίπου της νόσου, η κληρονομικότητα της οποίας είναι πολυγονιδιακή.
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες : ? ? ?

# Ερευνητική υπόθεση

Η παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης των περιστατικών παιδιών με διαβήτη τύπου 1 τα τελευταία χρόνια



Εγείρει το ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αύξηση των περιστατικών παιδικού σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1.



Επομένως, σχετίζεται η εποχή γέννησης των παιδιών με ΣΔ τύπου 1 με την εμφάνιση της νόσου?

# Μεθοδολογία

- Βιβλιογραφική ανασκόπηση στη βάση PubMed με τη χρήση του αλγορίθμου:

```
("type 1" OR "type I" OR "childhood-onset") AND  
diabetes) AND (risk OR incidence OR chance OR danger  
OR morbidity) AND ((seasonality OR season OR month)  
AND birth)
```

- Διαλογή αγγλόφωνων άρθρων- μελετών σε ανθρώπους που αφορούσαν σε επίδραση της εποχής γέννησης στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά.
- Άρθρα που μελετούσαν διαβήτη κύησης ή διαβήτη της μητέρας και συγγενών δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

# Αποτελέσματα

109 Άρθρα από τον αλγόριθμο

84 ακατάλληλα άρθρα κατά τη διαλογή των άρθρων

25 άρθρα σχετικά με το θέμα

8 άρθρα απορρίφθηκαν βάσει πλήρους κειμένου

17 Μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες

12 Μελέτες Κοορτής

5 Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων

# Εποχή γέννησης και ΣΔ τύπου 1



# Εποχή γέννησης και ΣΔ τύπου 1

• Μελέτες σε : Δανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ουκρανία, Νέα Ζηλανδία, Ευρωπη, Κούβα, Σαρδηνία, Γερμανία, Ισραήλ, Σλοβακία, Ιαπωνία, Σουηδία, Ρουμανία.

• Περίοδος Μελετών : 1960 -2009

• Είδη μελετών : •Κοορτής,  
•Ασθενών - Μαρτύρων.

• Μέγεθος δειγμάτων : 1095 - 236.424



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Μελέτες που αφορούν στην επίδραση της εποχής γέννησης στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΕΡΙΟΧΗ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΔΕΙΓΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
<a href="#">Við Streym S, 2013</a>	Δανία	Κοορτής	1977-2009	236.424	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό
<a href="#">Disanto G, 2012</a>	Ηνωμένο Βασίλειο	Ασθενών-Μαρτύρων	2003-2009	Ασθενείς: 115.172, Μάρτυρες: 32.231.511	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό (Απρίλιος, Οκτώβριος)
<a href="#">Valserman AM, 2006</a>	Ουκρανία	Ασθενών-Μαρτύρων	1960-2002	Ασθενείς: 20.117, Μάρτυρες: 28.696.971	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό (άνοιξη, φθινόπωρο)
<a href="#">Willis JA, 2002</a>	Νέα Ζηλανδία	Ασθενών-Μαρτύρων	-	Ασθενείς: 275, Μάρτυρες: 91.394	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό (καλοκαιρινοί μήνες)
<a href="#">McKinney PA, 2001</a>	Ευρώπη	Κοορτής	1989-2001	-	Μη στατιστικά σημαντικό
<a href="#">Collado-Mesa E, 2001</a>	Κούβα	Κοορτής	1979-1997	1352	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό (Αύγουστο, Νοέμβριο)
<a href="#">Songini M, 2001</a>	Σαρδηνία	Κοορτής	1989-1998	1.118	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό (καλοκαιρινοί μήνες)
<a href="#">Neu A, 2000</a>	Γερμανία	Κοορτής	1972-1997	1.184	Στατιστικά σημαντικό προστατευτικό για τους μήνες Απρίλιο-Ιούνιο, Ιούλιο-Σεπτέμβριο
<a href="#">Laron Z, 1999</a>	Ισραήλ	Κοορτής	1980-1993	1095	Στατιστικά σημαντικό επιβαρυντικό για τους μήνες Απρίλιο-Ιούνιο
<a href="#">Mikulecký M, 2000</a>	Σλοβακία	Κοορτής	1985-1998	-	Επιβαρυντικό (άνοιξη)
<a href="#">Bock T, 1994</a>	Δανία	Ασθενών-Μαρτύρων	1973-1977 (γεννήσεις), 1978-1989 (διαγνώσεις)	Μάρτυρες: 837	Μη στατιστικά σημαντικό
<a href="#">Kida K, 2000</a>	Ιαπωνία	Κοορτής	1986-1990	1.260	Μη στατιστικά σημαντικό
<a href="#">Rothwell PM, 1996</a>	Αγγλία	Κοορτής	1974-1988	5.388	Επιβαρυντικό (άνοιξη, χωρίς το καλοκαίρι)

# Εποχή γέννησης και ΣΔ τύπου 1

- Μελέτη κοορτής στη Δανία
- πληθυσμός: 236.424
- χρονολογία: 1977-2009

➤ **δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική επίδραση** της εποχής γέννησης στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 σε παιδιά, είτε μελετώντας παιδιά που εμφάνισαν διαβήτη σε ηλικία < 10 ετών, είτε σε οποιαδήποτε ηλικία στη διάρκεια της ζωής τους.

- Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον πίνακα:

**Table 2.** Shows the occurrence of T1D before the age of 10 y, when subjects were compared within the three cohorts whether they were born during wintertime or during summertime (winter as reference)

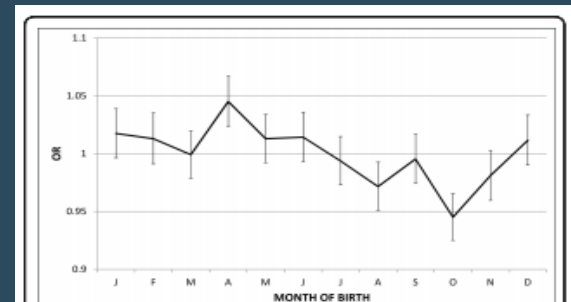
Birth cohort	Season of birth	N (%) Non cases	N (%) Cases	HR (95% C) (p)
1940	Summer	NA	NA	NA
	Winter	NA	NA	
1977	Summer	46020 (100)	10 (0.0)	0.95 (0.39–2.27) (p = 0.90)
	Winter	43530 (100)	10 (0.0)	
1996	Summer	37533 (99.8)	70 (0.2)	1.01 (0.72–1.42) (p = 0.94)
	Winter	36345 (99.8)	67 (0.2)	

HR: Hazard rate (Cox proportional hazard regression) and 95% confidence intervals (CI).

- Μελέτη ασθενών – μαρτύρων στο Ηνωμένο Βασίλειο
- 115.172 ασθενών συγκρινόμενους με τον γενικό υγιή πληθυσμό (32.231.511)

➤ **στατιστικά σημαντική συσχέτιση** της γέννησης κατά τους μήνες Απρίλιο και Οκτώβριο με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά:

- OR = 1.045, 95%CI = 1.024 to 1.067, P < 0.0001 για το μήνα Απρίλιο
- OR = 0.945, 95%CI = 0.925 to 0.966, P < 0.0001) για το μήνα Οκτώβριο.



**Figure 1** Odds ratio distribution with 95% CI based on month of birth in all immune-mediated diseases (n = 115,172) versus general population. April peak and October trough of risk can be observed.

- Við Streyrn S et al. Dermatoendocrinol. 2013.
- Disanto G et al. BMC Med. 2012



# Εποχή γέννησης και ΣΔ τύπου 1

- Μελέτη κοορτής στην Κούβα
- 1979-1997,
- 1352 συμμετεχόντων

➤ **στατιστικά σημαντική** επιρροή της εποχής γέννησης στον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ τύπου 1 από παιδιά τους μήνες Αύγουστο και Νοέμβριο ( $p=0,0023$  έναντι  $p<0,005$  για το γενικό υγιή πληθυσμό).

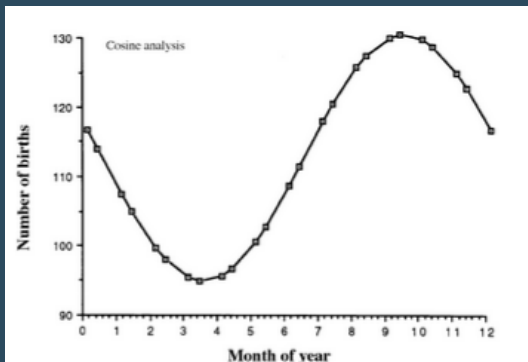


Figure 1 Seasonality of month of birth of the children (0-14 years) with diabetes in Cuba (1979-1997). Upper panel: monthly distribution of patients for the whole period. Lower panel: single Cosinor analysis ( $P < 0.0023$ ).

•Collado-Mesa F. Diabet Med.2001.

- Μελέτη κοορτής στη Σουηδία
- 1962-1994
- Τα αποτελέσματα ερμηνεύονται με βάση τον αριθμό των γεννήσεων ανά μήνα.

➤ **στατιστικά σημαντική** συσχέτιση της γέννησης κατά το μήνα Αύγουστο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά μικρότερα των 16 ετών. ( $\chi^2 = 6.68$ ,  $p < 0.02$ , O/E = 1.25)

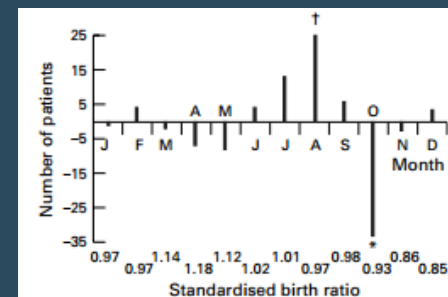


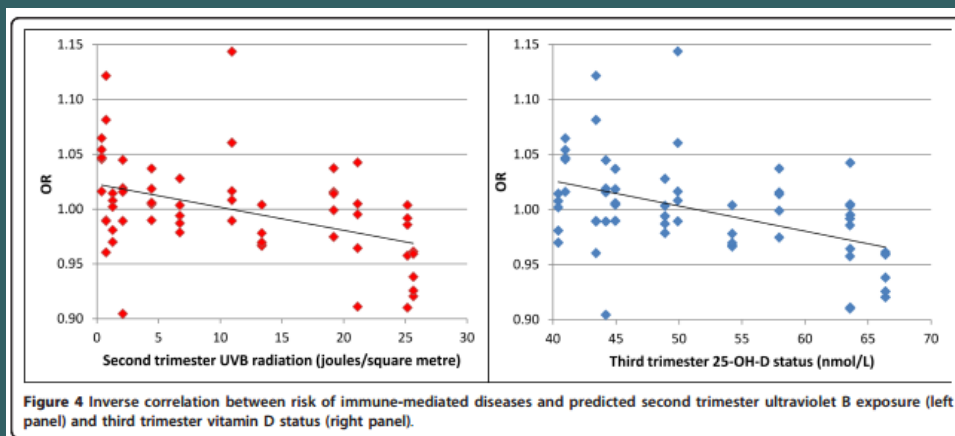
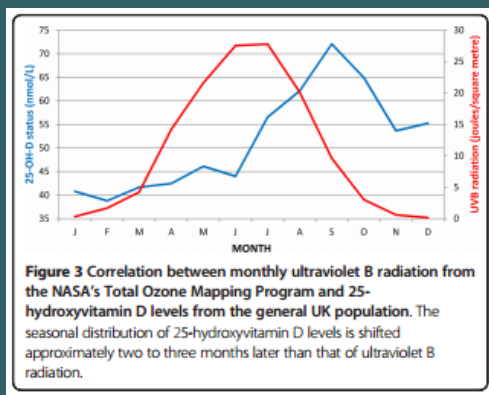
Figure 1 Seasonal variation in month of birth in the total cohort. The zero line indicates expected patients and the bars indicate observed patients. For example, in July there were 13 patients more than expected, whereas there were 33 less than expected in October. SBR, standardised birth ratio; \* $p < 0.01$ ; † $p < 0.02$ .

•Samuelsson U et al. Arch Dis Child. 1999

# Παθογενετικοί μηχανισμοί

## Υπόθεση 1

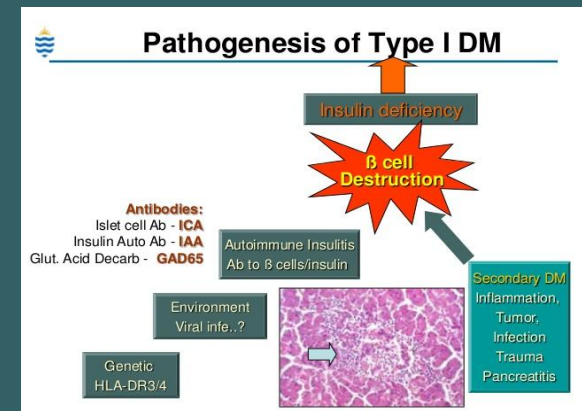
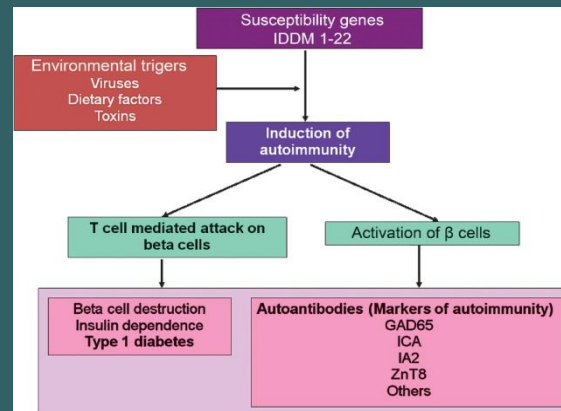
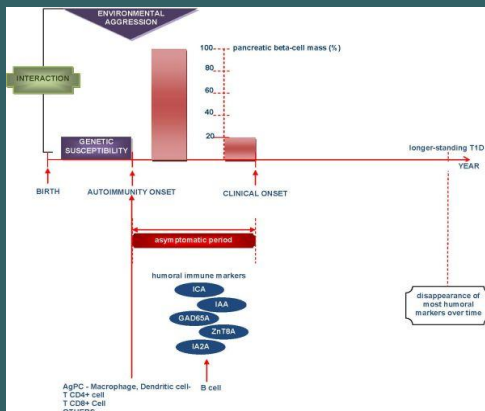
- Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να επηρεάζουν την επιγενετική διαδικασία του γονιδιακού αποτυπώματος, μεσολαβώντας στην διαδικασία έκφρασης γονιδίων πατρικής και μητρικής προέλευσης, όπως για παράδειγμα μεθυλίωση DNA, τροποποιήσεις ιστονών ή έκφραση «σιωπηλών» γονιδίων.
- Τα επίπεδα βιταμίνης D του εμβρύου ή του νεογνού σχετίζονται με της μητέρας, καθώς η βιταμίνη D διαπερνά τον πλακούντα συντομότερα από τις 4 εβδομάδες μετά την κύηση.
- Τα επίπεδα βιταμίνης D ακολουθούν εποχιακή διακύμανση με μέγιστη συγκέντρωση στο τέλος του καλοκαιριού (Αύγουστος- Οκτώβριος) και ελάχιστη συγκέντρωση στις αρχές της άνοιξης (Φεβρουάριος-Απρίλιος).



# Παθογενετικοί μηχανισμοί

## Υπόθεση 2



- Η νοσηρότητα των μητέρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και των νεογνών συνήθως από εντρεοϊούς και λοιμώξεις του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και ο πυρετός προδιαθέτουν την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά.
- Εξαιτίας της ανεπαρκούς ανάπτυξης του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους/νεογνού => πρόωρη επαφή των κυττάρων με ξένα αντιγόνα και κύτταρα του οργανισμού, διεγείροντας λανθασμένα την αυτοανοσία και προκαλώντας αυτοάνοσα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (αντισώματα έναντι των β- κυττάρων του παγκρέατος).
- Οι λοιμώξεις των μητέρων εμφανίζουν εποχική διακύμανση με μέγιστη νοσηρότητα τους χειμερινούς και καλοκαιρινούς μήνες.



# Συμπέρασμα

- Στατιστικά σημαντική διαφορά στους μήνες γέννησης των παιδιών που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με τον γενικό "υγιή" πληθυσμό.
- Συγκεκριμένα, εμφανίζεται ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα γεννήσεων την άνοιξη και το φθινόπωρο (κυρίως τους μήνες: Απρίλιος-Μάρτιος και Οκτώβριος) μεταξύ των παιδιών που εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

# Μελλοντική Έρευνα

- Εξαιτίας της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 1 και της γενετικής προδιάθεσης, η παγκόσμια κατανομή του πληθυσμού που νοσεί δεν είναι ομοιόμορφη.  Περαιτέρω διερεύνηση πληθυσμών για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης της νόσου. Αυτή η καταγραφή θα βοηθούσε στην προσέγγιση των περιβαλλοντικών παραγόντων του πληθυσμού αυξημένου κινδύνου.
- Στενή συσχέτιση των περιβαλλοντικών παραγόντων μεταξύ τους, που λειτουργούν ως συγχυτικοί παράγοντες στη μελέτη της επίδρασης έκαστου χαρακτηριστικού ξεχωριστά και ανεξάρτητα, γεγονός που δυσκολεύει τον προσδιορισμό της αιτιώδους σχέσης των περιβαλλοντικών αυτών παραγόντων.  Έλεγχος κάθε φορά των συγχυτικών παραγόντων. Οι μελέτες με τη χρήση αδερφών ως μάρτυρες θα μπορούσαν να απαλείψουν συγχυτικούς παράγοντες που δεν μπορούν να υπολογιστούν διαφορετικά. Σε αυτές, γίνεται υπολογισμός του γενετικού υπόβαθρου αλλά και διατροφικών και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων.

# Ευχαριστώ πολύ!

