

Ανασκόπηση

Η επιδημιολογία και η συμβολή της στην αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

Περίληψη

Κ. Καραβανάκη-Καρανάσιου
J.D. Baum

Περιγράφεται η μεθοδολογία καταγραφής των παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Ανασκοπούνται οι συχνότητες εμφάνισης του διαβήτη τύπου I στις διάφορες χώρες και ηπειρούς, η γεωγραφική κατανομή της νόσου και η επίδραση της ηλικίας διάγνωσης, του φύλου και της φυλής στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη. Αναλύονται στη συνέχεια οι γενετικοί δείκτες καθώς και οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που πιθανώς ενέχονται στην εμφάνιση του σ. διαβήτη τύπου I, όπως η εποχή του έτους, διατροφικοί, κοινωνικοοικονομικοί και ψυχολογικοί παράγοντες. Η ανασκόπηση ολοκληρώνεται με τη οικογενή εμφάνιση του διαβήτη, με παράλληλη αναφορά στα αντιησιδιακά αντισώματα (ICA) καθώς και σε άλλους αυτοάνοσους παράγοντες σαν δείκτες αυξημένου κινδύνου μελλοντικής εμφάνισης της νόσου, που παρέχουν τη δυνατότητα παρέμβασης στην εκδήλωσή της.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I είναι μια χρόνια νόσος με επιπλοκές από τους οφθαλμούς, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα, καθώς και με αυξημένη θνητότητα από καρδιοαγγειακά επεισόδια. Συνεπώς αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας των ασθενών και οικονομική επιβάρυνση για το κράτος. Η επιδημιολογική έρευνα και η επακόλουθη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας του διαβήτη είναι απαραίτητη διότι παρέχει πληροφορίες για την κατάλληλη οργάνωση των κοινωνικών υπηρεσιών, αλλά παράλληλα συμβάλλει στην απομόνωση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο διαβήτης (ιδιαίτερα ο τύπου II) είναι κληρονομική νόσος, αλλά παρά ταύτα οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Επί πλέον ακόμα και όταν και οι δύο γονείς είναι διαβητικοί, οι πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στα παιδιά τους είναι 1 στα 5¹. Αυτές οι παρατηρήσεις συνηγορούν στην πιθανότητα της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, παράλληλα με τους γενετικούς, στην εμφάνιση του σ. διαβήτη τύπου I. Οι επιδημιολογικές μέλετες οργανώνονται παγκόσμια, βασίζονται σε κρατικά (2) ή διεθνή (3) αρχεία (National, International Registries) και παρέχουν πληροφορίες για τη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου I στις διάφορες χώρες και ηπειρούς, καθώς και για τις δια-

φορές εμφάνισής του ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την εποχή του έτους, τη γεωγραφική κατανομή και την επίδραση διαφόρων διαιτητικών και ψυχολογικών παραγόντων.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στις υπάρχουσες πλέον πρόσφατες γνώσεις που αναφέρονται στην επιδημιολογία και τη συμβολή της στη διαλεύκανση της αιτιοπαθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

Μέθοδοι αναγνώρισης του διαβητικού πληθυσμού

Η ακριβής καταγραφή του συνολικού αριθμού των νεοδιαγνωστών περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (επίπτωση, incidence) ανά έτος στο γενικό πληθυσμό αποτελεί δύσκολο και χρονοβόρο έργο. Οι ποικίλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές έρευνες συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιούν τα αρχεία των νοσοκομείων σαν πηγή αναγνώρισης των νέων περιστατικών διαβήτη^{4,5,6,7,8}. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην προϋπόθεση ότι τα πρωτοδιαγνωστά διαβητικά παιδιά συνήθως χρειάζονται νοσοκομειακή νοσηλεία.

Οι Christau και συν.⁴ αξιολόγησαν τη μέθοδο αυτή, διασταυρώνοντας την με ερωτηματολόγια σταλμένα προς τους παιδιάτρους όλης της χώρας και βρήκαν ότι με τη χρήση των αρχείων των εισαγωγών στα νοσοκομεία της Δανίας αναγνωρίζεται το 98% των νέων περιπτώσεων.

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος αναγνώρισης της επίπτωσης του Σ. διαβήτη τύπου I σε κρατικό επίπεδο είναι τα εθνικά αρχεία (National Registries)^{2,9} και τα διεθνή αρχεία (International Registries)³, που έχουν οργανωθεί για τη μελέτη της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη στις διάφορες ηπείρους. Από την έδρα του Registry στέλλονται ερωτηματολόγια προς όλους τους παιδιάτρους του κράτους σε τακτά χρονικά διαστήματα και ζητούνται να αναφερθούν όλα τα νέα περιστατικά μιας ομάδας χρονίων νοσημάτων όπως ο σ. διαβήτη τύπου I, η ινοκυστική νόσος, η ελκώδης κολίτιδα και άλλα. Στη Σουηδία² αξιολογήθηκε το ποσοστό των μη αναφερθέντων περιστατικών και ευρέθηκε ότι ήταν 6,6% για την περίοδο 1977-80, και 8,5% για την περίοδο 1980-83.

Μια επιπρόσθετη πηγή αναγνώρισης των νέων διαβητικών παιδιών είναι τα αρχεία των σχολείων^{10,11}. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι

Πίνακας 1. Μέθοδοι αναγνώρισης του διαβητικού πληθυσμού

1. Αρχεία νοσοκομείων (Hospital registries)
2. Εθνικά αρχεία (National Registries)
3. Αρχεία σχολείων
4. Μέλη ασφαλιστικών ταμείων
5. Σύλλογοι γονέων διαβητικών παιδιών

δεν ελέγχονται τα παιδιά της προσχολικής ηλικίας.

Τα μέλη των ασφαλιστικών ταμείων (Social Security) με νεοδιαγνωστό διαβήτη θεωρούνται από μια μελέτη στη Γαλλία¹² ως αξιόπιστη πηγή ανεύρεσης των καινούργιων περιπτώσεων.

Τέλος οι παραπάνω μέθοδοι μπορούν να διασταυρωθούν με τα νέα μέλη συλλόγων γονέων διαβητικών παιδιών ή ενηλίκων⁹.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός του Νεανικού Διαβήτη

Η επίπτωση του διαβήτη στα παιδιά και εφήβους <15 χρόνων το 1980 βάσει του Διεθνούς Αρχείου (International Registry)³ φαίνεται στον πίνακα 2. Στην Ευρώπη αναφέρεται η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου στη Φινλανδία (29,5/100,000) και η μικρότερη στη Γαλλία (4,4/100,000), όπως φαίνεται στο διάγραμμα 1.

Στην Αμερικανική ήπειρο έχουμε την πιο υψηλή επίπτωση στον Καναδά (25,5/100,000) και τη χαμηλότερη στην Κούβα (2,6/100,000). Στην Ασία η συχνότητα εμφάνισης του σ. διαβήτη τύπου I είναι γενικώς χαμηλότερη σε σχέση με άλλες ηπείρους (Ισραήλ: 4,2/100,000, Ιαπωνία: 0,6/100,000).

Η πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη EURO-DIAB ACE¹³ αναφέρει στοιχεία για την επίπτωση του διαβήτη τύπου I στις χώρες της Ευρώπης και το Ισραήλ για την χρονική περίοδο 1989-1990. Η μελέτη αυτή αναφέρει την επίπτωση του διαβήτη τύπου I στη Φινλανδία ως την υψηλότερη στην Ευρώπη (42,9/100,000), ενώ η επίπτωση στη Γαλλία ήταν 7,8/100,000 και στο Ισραήλ 5,5/100,000. Και οι δύο παραπάνω μελέτες έχουν σαν κύρια πηγή αναγνώρισης των νέων περιπτώσεων διαβήτη τύπου I τα αρχεία των νοσοκομείων και στη συνέχεια βεβαιώνουν την ακρίβεια των πληροφοριών με άλλες πηγές.

Πίνακας 2. Η επίπτωση του διαβήτη τύπου I σε παιδιά <15 χρόνων το 1980³

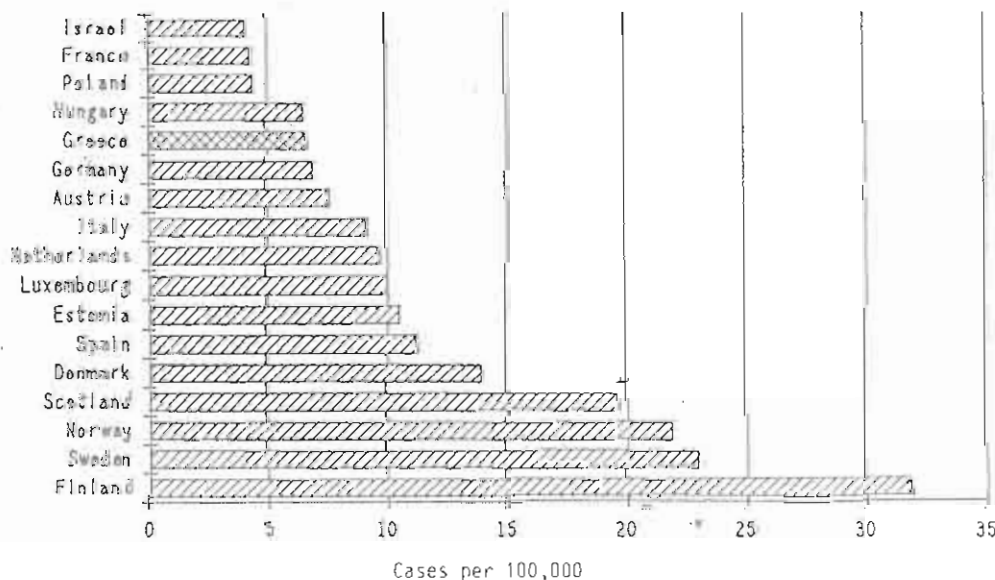
	Επίπτωση (/100.000 παιδιά/έτος)
Ευρώπη	
Φινλανδία	29,5
Σουηδία	22,4
Σκωτία	19,9
Νορβηγία	19,7
Ολλανδία	9,7
Γερμανία	7,0
Ελλάδα	6,7
Πολωνία	4,5
Γαλλία	4,4
Αμερική και Καραϊβική	
Καναδάς	
Μόντρεαλ	9,2
Ηνωμένες Πολιτείες	
Rochester	20,8
North Dakota	17,8
Colorado	15,1
Allegheny	13,4
Jefferson	11,4
San Diego	9,4
Κούβα	2,6
Μέση Ανατολή και Ασία	
Ισραήλ	4,2
Ιαπωνία	0,6
Νέα Ζηλανδία	
Canterbury	11,5

Diabetes epidemiology research international group (3)

Στην Ελλάδα η επίπτωση του σ. διαβήτη τύπου I μεταξύ 1989-90 αναφέρεται από την μελέτη του EURODIAB¹³ στην περιοχή Αθηνών 9,3/100,000 και σε 5 περιοχές της Βορείου Ελλάδος 4,6/100,000. Έτσι η Ελλάδα κατατάσσεται ανάμεσα στις 5 χώρες με την χαμηλότερη συχνότητα διαβήτη τύπου I στην Ευρώπη (διάγραμμα 1). Επίσης οι Μπαρτσόκας και συν.¹⁴ αναφέρουν μια παρόμοια επίπτωση διαβήτη 9,65/100,000 σε παιδιά ηλικίας 0-14 χρόνων που κατοικούν στη περιοχή πρωτεύουσής, για τη χρονική περίοδο 1989-1990, με ποσοστό επιβεβαίωσης 99%. Για την Βόρεια Ελλάδα οι Παπάζογλου και συν.¹⁵ αναφέρουν για την ίδια χρονική περίοδο επίπτωση 4,6/100,000 το χρόνο, με ποσοστό επιβεβαίωσης των περιπτώσεων από δευτερογενείς πηγές 100%. Οι συγγραφείς αποδίδουν τη διαφορά στην επίπτωση του διαβήτη τύπου I μεταξύ Β. Ελλάδας και περιοχής Αθηνών στην εταρογένεια του πληθυσμού των Αθηνών, λόγω εσωτερικής μετανάστευσης, καθώς και σε περιβαλλοντολογικούς κυρίως ή γενετικούς παράγοντες.

Έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του σ. διαβήτη τύπου I στις τελευταίες δεκαετίες. Στη μελέτη του Registry της Βρετανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΒΔΕ)⁹ αναφέρεται η επίπτωση του διαβήτη στην Αγγλία και Βόρειο Ιρλανδία κατά το έτος 1972 7,6/100,000. Μία νέα εκτίμηση της επίπτωσης στην Αγγλία και Β.Ιρλανδία από το Registry της ΒΔΕ κατά το 1988 αναφέρεται στη μελέτη των Metcalfe και συν.⁹ (13,5/100,000). Και οι δύο παραπάνω μελέ-

Διάγραμμα 1



τες είχαν την ίδια μεθοδολογία (National Registry της ΒΔΕ) και επίσης είχαν παρόμοιο ποσοστό επιβεβαίωσης των περιπτώσεων (95%). Οι Metcalfe και συν.⁹ συμπεραίνουν ότι παρατηρείται μια αύξηση στην επίπτωση του διαβήτη τύπου Ι στα παιδιά 0-15 χρόνων στο Ηνωμένο Βασίλειο τα τελευταία 15 χρόνια. Επίσης οι Dahlquist και συν.² αναφέρουν αύξηση της επίπτωσης του σ. διαβήτη τύπου Ι στη Σουηδία σε παιδιά 0-14 χρόνων από 22,7/100,000 μεταξύ 1977-80, σε 25,1/100,000 μεταξύ 1980-83.

Ηλικία και φύλο

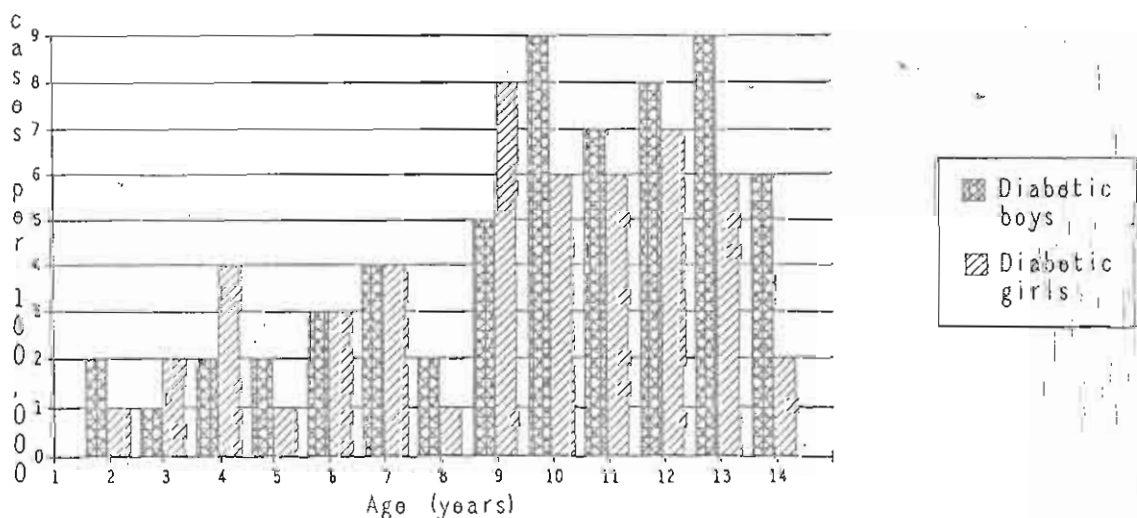
Παρατηρείται αύξηση της συχνότητας του διαβήτη τύπου Ι ανάλογα με την ηλικία, όπως φαίνεται από την μελέτη του EURODIAB¹³, με γενικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα ηλικιών 0-4, και μέγιστη συχνότητα στην ομάδα 10-14 χρόνων. Επίσης η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου Ι παρουσιάζει 2 κορυφώσεις (διάγραμμα 2): την προσχολική (4-5 χρόνια) και την εφηβική κορύφωση, που είναι μεγαλύτερη, στα 10-11 χρόνια^{5,7,17}. Μετά τα 15 χρόνια παρατηρείται μια ελαφρά πτώση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου Ι¹⁶.

Οι διακυμάνσεις αυτές στην επίπτωση του διαβήτη τύπου Ι έχουν αποδοθεί σε ποικίλους παράγοντες. Έτσι η προσχολική κορύφωση αποδίδεται στην αυξημένη ταχύτητα ανάπτυξης, που παρατηρείται τα πρώτα χρόνια ζωής¹⁸. Ακόμα σημαντικοί περιβαλλοντολογικοί παράγοντες σχετίζονται με την πρώτη παρουσία του παιδιού στο σχολείο, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις¹⁹.

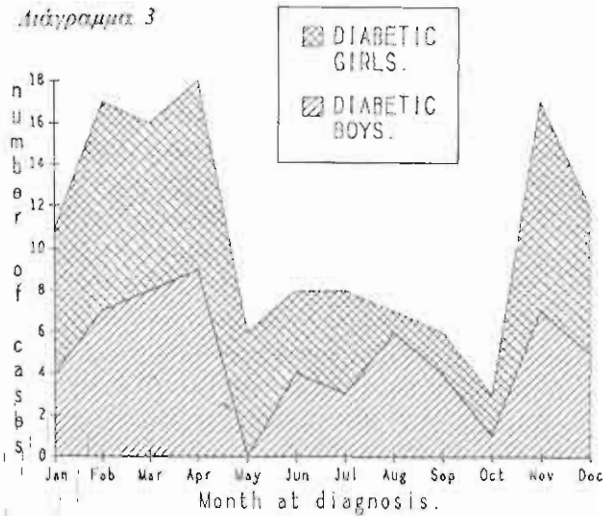
Η εφηβική κορύφωση στην επίπτωση του διαβήτη τύπου Ι έχει συσχετισθεί με αυξημένη ταχύτητα ανάπτυξης (Pubertal Growth Spurt) που παρατηρείται κατά την εφηβεία¹⁸. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η εφηβική κορύφωση εμφανίζεται ενωρίτερα στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια (διάγραμμα 2)²⁰, πράγμα που εξηγείται από το γεγονός ότι η εφηβεία εμφανίζεται επίσης ενωρίτερα στα κορίτσια από ό,τι στα αγόρια. Η συσχέτιση της υψηλής συχνότητας του διαβήτη τύπου Ι με την αύξηση κατά την εφηβεία αποδίδεται στην αύξηση των περιφερικών αναγκών σε ινσουλίνη²¹, λόγω της αυξημένης έκκρισης αυξητικής ορμόνης. Οι Dahlquist και συν.²² από τη Σουηδία ανέλυσαν καμπύλες ανάπτυξης νεοδιαγνωστων διαβητικών παιδιών καθώς και μαρτύρων και παρατήρησαν ότι υπάρχει μια ποσοτική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης 5-1 χρόνια πριν την εμφάνιση διαβήτη τύπου Ι και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Έτσι συμπεραίνουν ότι, ακόμα και πριν την εφηβεία, μια αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης, που σχετίζεται με αυξημένες απαιτήσεις από τα β-κύτταρα, μπορεί να τα κάνει ευάλωτα στην αυτοάνοση καταστροφή.

Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη είναι μεγαλύτερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια στη λευκή φυλή (αγόρια/κορίτσια: 1.2/2)²³. Αυτό είναι εμφανές σε όλες τις ομάδες ηλικιών (0-4, 5-9 και 10-14 χρόνων), όπως φαίνεται από τη μελέτη του EURODIAB¹³. Ο σχετικά μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου Ι στα αγόρια έχει αποδοθεί στην πιθανά μεγαλύτερη ευπάθειά τους σε ιογενείς λοιμώξεις²⁴. Η παρατή-

Διάγραμμα 2



Διάγραμμα 3



ρήση αυτή ενισχύεται από τη μελέτη των Dahlquist και συν.² που αναφέρουν ότι η εποχιακή εμφάνιση του διαβήτη τύπου I (σαν έκφραση της εποχιακής κατανομής των ιώσεων) είναι πιο έντονη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια. Ίσως επίσης ενέχονται και γενετικοί παράγοντες για την ελαφρά υπεροχή των αρρένων σε σχέση με τα θήλεα στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου I. Έτσι οι Pagano και συν.²⁵ παρατήρησαν ότι οι περισσότεροι αρρένες με διαβήτη τύπου I, που είχαν τον προστατευτικό παράγοντα HLA-DR2, παρουσίαζαν επίσης ένα αλληλίο κινδύνου (Risk Allele), (είτε DR3 είτε DR4), που εξουδετέρωνε την προστατευτική δράση του DR2.

Σε αντίθεση με τη λευκή φυλή, η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη σε όλες τις άλλες φυλές είναι, για άγνωστους λόγους, μεγαλύτερη στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια²⁶.

Γεωγραφική κατανομή

Παρατηρείται γεωγραφική κατανομή στην επίπτωση (νέες περιπτώσεις/100.000 παιδιά) του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Η συχνότητα του διαβήτη τύπου I αυξάνεται από τον νότο προς το βορρά, ανάλογα με την πτώση της θερμοκρασίας ή ανάλογα με την αύξηση της απόστασης από τον Ισημερινό³. Έτσι τις υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης του διαβήτη παρατηρούμε στις Ηνωμένες Πολιτείες, Καναδά, Φινλανδία, Νορβηγία και Σουηδία³. Παρόμοια γεωγραφική κατανομή έχει βρεθεί και για άλλες νόσους, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και η νόσος του Hodgkin σε νεαρούς ενήλικες²⁷. Η γεωγραφική κατα-

νομή του σ. διαβήτη τύπου I πρέπει να αποδοθεί σε διάφορους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία και η συσχέτισή της με την εμφάνιση ορισμένων ιώσεων, οι διαφορές στον τρόπο ζωής, τις διαιτητικές συνήθειες, καθώς και οι εθνολογικές διαφορές των διαφόρων κρατών.

Όπως είναι γνωστό²⁸ από μελέτες της περιοχής του HLA του χρωμοσώματος 6 και από επιδημιολογικές μελέτες, για την εμφάνιση του διαβήτη τύπου I, πιθανόν ευθύνονται γενετικοί σε συνδυασμό με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη γεωγραφική κατανομή των HLA. Οι Wolf και συν.²⁹ από τη Φινλανδία έδειξαν την ύπαρξη ενός ειδικού αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (HLA-BW56) στους Φινλανδούς, που είναι σπάνιο στην Καυκάσια φυλή. Επίσης αναφέρουν υψηλή συχνότητα του απλότυπου A2, CW1, BW56, W6, DR4 στους ασθενείς με διαβήτη τύπου I. Όμως οι παρατηρήσεις αυτές δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες στη Φινλανδία καθώς και στην γειτονική Σουηδία, όπου η επίπτωση του διαβήτη τύπου I είναι επίσης υψηλή (22,4/100,000)³.

Στη γεωγραφική κατανομή του διαβήτη τύπου I, με αυξημένη επίπτωση στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης και χαμηλή στη Νότια Ευρώπη, εξαίρεση αποτελεί η Σαρδηνία³⁰. Η Σαρδηνία παρουσιάζει σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου I σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της Νότιας Ευρώπης¹³ (30,2/100,000 παιδιά 0-14 χρόνων). Η εξήγηση του φαινομένου αυτού μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες³⁰: Έχει παρατηρηθεί υψηλή συχνότητα (24%) του προστατευτικού παράγοντα HLA-DR2 στους κατοίκους της Σαρδηνίας. Όμως έχει επίσης παρατηρηθεί ότι στην Σαρδηνία ο παράγοντας DR2 δεν βρίσκεται σε μη ισορροπημένη γενετική σύνδεση (Linkage Disequilibrium) με το αλληλίο DQB1, που παρουσιάζει έλλειμμα ασπαρτικού οξέος στη θέση 57³¹. Η παρουσία του ελλείμματος αυτού στο αλληλίο DQB1 είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση διαβήτη τύπου I². Στους παραπάνω γενετικούς παράγοντες, όπως και σε αγνώστους, προς το παρόν, περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, πιθανόν αποδίδεται η δυσανάλογα υψηλή επίπτωση του διαβήτη τύπου I στη Σαρδηνία³⁰.

Εποχιακή κατανομή

Έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση του διαβήτη τύπου I είναι συχνότερη τους χειμερινούς

μήνες (Νοέμβριος ως Απρίλιο) και χαμηλότερη στους θερινούς μήνες^{9,20}, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 3. Υπάρχει επίσης παραλληλισμός της εποχιακής κατανομής διαβήτη τύπου I με την εποχιακή κατανομή των ιώσεων της παιδικής ηλικίας²⁰ και ειδικότερα με την επιδημιολογία του ιού Coxsackie B4.

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες απομόνωσαν τον ιό αυτό από το πάγκρεας ενός προηγουμένως υγιούς αγοριού 10 χρόνων που πέθανε σε διαβητικό κώμα³³. Επίσης άλλοι ερευνητές παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ των HLA-BW15 και των αντισωμάτων έναντι των ιών Coxsackie B1-B4 σε διαβητικούς ασθενείς.

Άλλοι ιοί που σχετίζονται με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου I είναι ο ιός της παρωτίτιδας, οι ιοί REO (Type 3)³⁴ και ο ιός της ερυθράς. Το σύνδρομο της συγγενούς ερυθράς είναι σημαντικό ανθρώπινο μοντέλο διαβήτη τύπου I που προκαλείται βραδέως από ιούς³⁵. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε άτομα με συγγενή ερυθρά είναι υψηλή (20%)³⁵. Επίσης ο ιός της ερυθράς απομονώθηκε από το πάγκρεας παιδιών με συγγενή ερυθρά³⁶. Τέλος ο διαβήτη τύπου I σχετίζεται με λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), με χαρακτηριστικό παράδειγμα την περίπτωση βρέφους 13 μηνών με συγγενή λοίμωξη με CMV, που εμφάνισε διαβήτη³⁷.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την εποχιακή κατανομή του διαβήτη τύπου I είναι η διαφορετική κατανάλωση θερμίδων ανά εποχή, καθώς και η εποχιακή διακύμανση στην ανοχή γλυκόζης^{38,39}. Έτσι έχει παρατηρηθεί³⁹ εποχιακή διακύμανση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε φυσιολογικά άτομα με χαμηλότερα επίπεδα το καλοκαίρι και σε αντίστροφη συσχέτιση με τη θερμοκρασία. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να εξηγήσει και την εποχιακή κατανομή του διαβήτη τύπου I και τη γεωγραφική συσχέτισή του με βόρειες χώρες όπως η Σκανδιναβία, ο Καναδάς και άλλες.

Τέλος οι Dahlquist και συν.² αποδίδουν την εποχιακή κατανομή του διαβήτη τύπου I σε εποχιακές διαφορές του stress.

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παθογένεια του διαβήτη τύπου I οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος από αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων, που γίνεται σε μεγάλο χρονικό διάστημα, πιθανόν ετών (40). Έτσι πιθανολογείται ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να ενεργοποιούν την ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων σε γενετικά

προδιατεθειμένα άτομα ή να ενεργοποιούν την κλινική εμφάνιση του διαβήτη τύπου I σε άτομα που έχουν ήδη κατεστραμμένα β-κύτταρα⁴⁰.

Διαιτητικοί παράγοντες και παθογένεια του διαβήτη τύπου I

Από το 1984 παρατηρήθηκε ότι διαιτητικοί παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν τον αυτοάνοσο μηχανισμό πρόκλησης διαβήτη τύπου I. Οι Borch-Jonsen και συν.⁴¹ παρατήρησαν στη Σκανδιναβία μια αντίστροφη συσχέτιση στην εμφάνιση του διαβήτη και του μητρικού θηλασμού. Έκτοτε επιδημιολογικές μελέτες^{42,43} συμφωνούν ότι ο θηλασμός μικρής διάρκειας ή η πρώιμη χορήγηση γαλακτοκομικών προϊόντων στο βρέφος συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου I. Τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι της καζεΐνης και της βοείου λευκωματίνης ήταν υψηλά στην ομάδα των διαβητικών παιδιών⁴⁴. Συγκεκριμένα οι Dosch και συν.⁴⁵ απομόνωσαν ένα πεπτίδιο της βοείου λευκωματίνης του γάλακτος αγελάδος (BSA) και υποστηρίζουν ότι συμμετέχει στον αυτοάνοσο μηχανισμό πρόκλησης του διαβήτη τύπου I. Επίσης μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η σύντομη περιγεννητική έκθεση ενός γενετικά προδιατεθειμένου NOD ποντικού⁴⁵ στο αντιγόνο BSA έδωσε το έναυσμα της έναρξης του αυτοάνοσου μηχανισμού καταστροφής των β-κυττάρων.

Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Οι μελέτες που σχετίζονται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το ρόλο της στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου I έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι West και συν.⁷ υποστηρίζουν ότι η επίπτωση του διαβήτη σε παιδιά <17 χρόνων στο Montreal του Καναδά ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με το υψηλότερο εισόδημα. Αντίθετα οι Christau και συν.⁴ από την Κοπεγχάγη έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου I σε παιδιά ≤14 χρόνων ήταν σχεδόν διπλάσια στις νότιες περιοχές, όπου οι δείκτες οικονομικής ευμάρειας ήταν χαμηλότεροι, σε σχέση με τις βόρειες περιοχές της πόλης. Τέλος μία μελέτη από το Ραϊσμπιργκ σε παιδιά κάτω των 20 χρόνων δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη τύπου I και του εισοδήματος.

Η σημασία της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην παθογένεια του διαβήτη τύπου I σχετίζεται με τις διαιτητικές συνήθειες, το σγχρωτισμό και την έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις.

Σχετικά με το συγχρωτισμό (πόλεις/επαρχία), οι Patterson και συν.⁴⁶ έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πυκνοκατοικημένων περιοχών και της εμφάνισης του διαβήτη τύπου I. Αντίθετα οι Crossley και συν.⁶ έδειξαν ότι στη Ν. Ζηλανδία αυξημένη συχνότητα του διαβήτη παρατηρείται στις πυκνοκατοικημένες περιοχές, όπου διευκολύνεται η μετάδοση των ιώσεων λόγω συγχρωτισμού. Οι διαφορές μεταξύ των παραπάνω μελετών αποδίδονται στη διαφορετική επιδημιολογία των ιώσεων και στο διαφορετικό τρόπο ζωής μεταξύ των διάφορων χωρών και ηπειρών.

Εθνολογικές και φυλετικές διαφορές στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου I

Η επίδραση του περιβάλλοντος στα άτομα ενός έθνους με καθορισμένο γενετικό υλικό μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία της νόσου. Η μελέτη της επίπτωσης του διαβήτη τύπου I στους Εβραίους παρέχει σημαντικά στοιχεία για τη συχνότητα του διαβήτη τύπου I στους μετανάστες. Ο πληθυσμός του Ισραήλ αποτελείται από 2 μεγάλες εθνότητες, τους Εβραίους και τους Άραβες⁴⁷. Οι Εβραίοι διακρίνονται σε διάφορες υπο-εθνότητες, ανάλογα με τη χώρα από την οποία μετανάστευσαν στο Ισραήλ. Οι τρεις κυριότερες υπο-εθνότητες είναι οι Εβραίοι της Μέσης Ανατολής, εκείνοι της Βορείου Αφρικής (Sephardi-μη-Ashkenazi) και οι Εβραίοι της Ευρώπης και Αμερικής (Ashkenazi). Οι Larson και συν.⁴⁷ μελέτησαν την επίπτωση διαβήτη τύπου I στο Ισραήλ και παρατήρησαν ότι στα παιδιά των Εβραίων Ashkenazi παρουσιάζεται η ίδια συχνότητα του διαβήτη τύπου I με αυτήν που συναντούμε στις Ευρωπαϊκές χώρες (Αυστρία, Γαλλία), δηλαδή 8.1/100,000. Η συχνότητα αυτή είναι διπλάσια της αντίστοιχης των Εβραίων της Μέσης Ανατολής (3,4/100,000) και των Άράβων (4,7/100,000)⁴⁷. Οι παρατηρήσεις αυτές υπογραμμίζουν τη συμβολή των γενετικών παραγόντων στην επίπτωση του διαβήτη τύπου I σε σχέση με τους περιβαλλοντολογικούς, διότι και οι 3 υπο-εθνότητες των Εβραίων ζουν μαζί σε μια μικρή γεωγραφική περιοχή, χωρίς σημαντικές κοινωνικοοικονομικές διαφορές.

Η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη σε διαφορετικές εθνότητες που ζουν στην ίδια περιοχή δείχνει ότι η επίπτωση του διαβήτη τύπου I είναι διαφορετική σε κάθε έθνος. Έτσι από το Registry του Colorado⁴⁸ παρουσιάζονται τα δεδομένα ότι οι Ισπανικής καταγωγής κάτοικοι έχουν 2,5 φορές μικρότερο κίνδυνο να

παρουσιάσουν διαβήτη τύπου I από τους μη Ισπανικής καταγωγής.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση του διαβήτη τύπου I στα παιδιά των νέγρων είναι υποδιπλάσια από αυτή των λευκών (7/100,000 σε σύγκριση με 15,6/100,000 αντίστοιχως)⁴⁹. Όμως η επίπτωση του διαβήτη τύπου I στους νέγρους των διάφορων περιοχών των ΗΠΑ ποικίλλει σημαντικά⁵⁰.

Ψυχολογικοί παράγοντες και παθογένεια του διαβήτη τύπου I

Ο Thomas Willis το 1684⁵¹ πρώτος παρατήρησε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με παρατεταμένη περίοδο «λύπης» (Sorrow). Την τελευταία δεκαετία οι ηραϊνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στη διερεύνηση της παρουσίας παραγόντων που προκαλούν stress κατά τη διάρκεια της προδιαβητικής περιόδου, που διαρκεί χρόνια^{52,53}. Όμως τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντικρουόμενα.

Οι Hagglof και συνεργάτες⁵⁴ μελέτησαν 338 διαβητικά παιδιά ως 14 χρόνων με τις οικογένειές τους και 528 οικογένειες μαρτύρων. Οι συγγραφείς αυτοί δεν βρήκαν σημαντική ποσοτική διαφορά στο συνολικό αριθμό σοβαρών γεγονότων της ζωής στα διαβητικά παιδιά, σε σχέση με τους μάρτυρες. Όμως αναφέρουν ότι το ποσοστό των παιδιών που έχασαν τον ένα γονέα τους (με τη μορφή διαζυγίου, διάστασης ή θανάτου) ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των διαβητικών παιδιών ηλικίας 5-9 χρόνων, σε σχέση με τους μάρτυρες ίδιας ηλικίας. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η ομάδα αυτή ηλικιών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε συναισθηματικά stress, λόγω αντίθετης σχέσης συναισθηματικής ωριμότητας και γνώσεων. Επίσης οι Leaverton και συν.⁵³ μελέτησαν 121 παιδιά με διαβήτη και 37 μάρτυρες και παρατήρησαν ότι η απώλεια ενός γονέα, συνήθως του πατέρα, ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα των διαβητικών παιδιών (πριν την εμφάνιση της νόσου) σε σχέση με τους μάρτυρες. Η κλειστικότητα των παιδιών αυτών έχασαν τον γονέα στα πρώτα πέντε χρόνια ζωής. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η απώλεια γονέα σε μικρή ηλικία και η ζωή σε μια οικογένεια με ένα γονέα είναι σημαντικός παράγοντας stress, σε σύγκριση με επεισοδιακά γεγονότα που προκαλούν stress πριν την εμφάνιση του διαβήτη. Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών αποδίδονται σε μεθοδολογικά προβλήματα καθώς και στην στερογένεια των πληθυσμών που μελετήθηκαν.

Πιθανολογούνται διάφοροι μηχανισμοί σχετικά με την δράση του stress στη παθογένεια του διαβήτη τύπου Ι. Ένας επί μέρους μηχανισμός είναι η αύξηση των περιφερικών αναγκών σε ινσουλίνη λόγω της αύξησης της κυκλοφορίας ρυθμιστικών ορμονών (κατεχολαμινών, αυξητικής ορμόνης και γλυκαγόνης) που προκαλείται κατά τη διάρκεια του stress. Έτσι τα σοβαρά γεγονότα της ζωής δρουν σαν παράγοντες που προάγουν την εξέλιξη της προδιαβητικής κατάστασης σε κλινικό διαβήτη⁵⁵. Επίσης πιθανολογείται ότι το σοβαρό stress μπορεί να επηρεάσει την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, μέσω της κορτιζόλης, που είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ACTH κατά το stress⁵⁶. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την διερεύνηση της συσχέτισης των ψυχολογικών παραγόντων και της παθογένειας του διαβήτη τύπου Ι.

Οικογενειακό ιστορικό και πρόβλεψη εμφάνισης της νόσου

Τα μέλη των οικογενειών με διαβητικά παιδιά προσφέρονται για μελέτη για τη διερεύνηση της αιτιολογίας και παθογένειας του διαβήτη και πολλά ερευνητικά κέντρα πραγματοποιούν μακροχρόνιες μελέτες οικογενειών για λόγους γενετικής ανάλυσης, όπως και για την αναγνώριση ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου Ι στα αδέρφια παιδιών που ήδη παρουσιάζουν τη νόσο υπολογίζεται στο 4-8%^{57,58}. Η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου Ι σε παιδιά οικογενειών όπου και οι δύο γονείς είναι διαβητικοί είναι 1 στα 5⁵⁹. Επίσης η πιθανότητα προσβολής προσβολής με διαβήτη τύπου Ι και του δεύτερου από δύο μονοωγενείς διδύμους μέχρι την ηλικία των 30 ετών, όταν ο πρώτος έχει ήδη προσβληθεί με διαβήτη, είναι 30%⁶⁰.

Η πρόβλεψη της εμφάνισης του διαβήτη τύπου Ι σε πρώτου βαθμού συγγενείς διαβητικών παιδιών βασίζεται στην εμφάνιση υψηλού τίτλου αντινησιδιακών αντισωμάτων (ICA) (Islet Cell Antibodies, ICA) σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη⁶¹. Η παρουσία των ICA στην κυκλοφορία συμβαίνει πολλά χρόνια πριν την κλινική εμφάνιση διαβήτη, και συνηγορεί υπέρ ενός μακροχρόνιου προδρόμου σταδίου μαζικής καταστροφής των β-κυττάρων, που οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές μόνον όταν η κλειοψηφία των β-κυττάρων έχει καταστροφεί⁶². Η επίπτωση των αντινησιδιακών αντισωμάτων υπολογίζεται σε ποσοστό 0,3% στον γενικό πληθυσμό, σε 3%

στους συγγενείς πρώτου βαθμού και σε 30% σε μονοωγενείς διδύμους⁵⁹. Τα ICA βρίσκονται στον ορό του 80% των πρωτοδιάγνωστων διαβητικών και ο τίτλος τους πέφτει στο 30% μετά 5 χρόνια νόσου⁶³.

Άλλοι αυτοάνοσοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται σαν προγνωστικοί δείκτες του διαβήτη τύπου Ι στον γενικό πληθυσμό είναι τα αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), έναντι του GAD (Glutamic acid decarboxylase), καθώς και έναντι τμημάτων των πρωτεϊνών των νησιδίων του Langerhans (όπως τα 64 KD, 37-KD και 50-KD πρωτεϊνικά τμήματα⁵⁹).

Τα αυτοαντισώματα έναντι των 37-KD πρωτεϊνικών τμημάτων έχουν την μεγαλύτερη προγνωστική αξία (89%) και τη μεγαλύτερη ειδικότητα (97%), ενώ πιο ευαίσθητοι δείκτες είναι τα 50-KD πρωτεϊνικά τμήματα και τα ICA (75%)⁵⁹.

Ένας άλλος δείκτης για την πρόβλεψη του διαβήτη τύπου Ι στο γενικό πληθυσμό είναι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA). Ο συνδυασμός των HLA-DR3/(DQ3,2,DW4) η DR3/(DQ3,2,DW10) ετεροζυγωτών σχετίζεται με 6-7% κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη⁶⁵.

Τα αυτοαντισώματα (ICA, IAA, anti-GAD, anti-64, 37 και 50 KD) σε συνδυασμό με τα HLA μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα πρόγραμμα διερεύνησης των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης του διαβήτη τύπου Ι στο γενικό πληθυσμό⁶².

Συνεπώς τίθεται το ερώτημα: είναι ο νεανικός διαβήτης οικογενής ή σποραδική νόσος; Δεν υπάρχει απόδειξη προς το παρόν ότι οι περιπτώσεις οικογενούς εμφάνισης διαβήτη τύπου Ι διαφέρουν από τις σποραδικές. Οι Anderson και συν.⁶⁴ δεν βρήκαν διαφορές ως προς τα HLA, την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσης νόσου ή την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων μεταξύ οικογενειών με μονήρη ή πολλαπλά περιστασιακά διαβήτη σε πολλές γενιές.

Επίλογος

Εκτεταμένη μελέτη της επιδημιολογίας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Έχει γίνει αποδεκτό ότι οι μεγάλες διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη μεταξύ των διαφόρων χωρών και ηπειρών δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο σε γενετικούς παράγοντες αλλά και σε επιδράσεις του περιβάλλοντος. Σαν υπεύθυνοι περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανολογού-

- περιπτώσεων ινσουλινοεξαρτώμενου Σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά της Βόρειας Ελλάδας. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1993; 6: 1, 31-36.
16. Levy-Marshall C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment Y, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P. Incidence of juvenile type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia* 1990; 33: 465-469.
 17. Christy M, Christian B, Molak A, Nerup J. DM and month of birth. *Lancet* 1982, ii: 216.
 18. Dahlquist G. Epidemiological studies of childhood insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 583-589.
 19. Lorenzi M, Caghero E, Schmidt NJ. Racial differences in incidence of juvenile onset type 1 diabetes: epidemiological studies in Southern California. *Diabetologia* 1985; 28: 734-738.
 20. Fishbein HA, La Porte RF, Orchard TJ, Drash AL, Kuller LH, Wagener DK. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus Registry: Seasonal incidence. *Diabetologia* 1982; 23: 83-85.
 21. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AD, Tamborlane NV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-219.
 22. Blom L, Persoon LA, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 528-533.
 23. Tajima N, LaPorte R, WHO Diamond project group. Incidence of IDDM outside Europe. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1992, Karger, Basel, 21: 31-41.
 24. Gleason RE, Kahn CB, Funk JB, Craighhead JE. Seasonal incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) in Massachusetts 1964-1973. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 39-45.
 25. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cavalot F, Dall'omo AM, Masciola P, Surtani R, Amaroso A, Curtioni SE, Borelli I, Lenti GF. Genetic, immunologic and environmental heterogeneity of IDDM. *Diabetes* 1987; 36: 859-863.
 26. Schober E, Frisch H. Incidence of childhood diabetes mellitus in Austria 1979-1984. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 299-302.
 27. Norman JE, Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 2. Latitude, climate and risk of multiple sclerosis. *J Chronic Dis* 1983; 36: 551-559.
 28. Green A. The role of genetic factors in development of insulin-dependent diabetes mellitus; in Backkeskov S, Hansen B (eds), *Human Diabetes. Genetic, Environmental and Autoimmune Etiology*. Current topics in Microbiology and Immunology. Heidelberg, Springer 1993; 164: 3-16.
 29. Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Capaitis Z, Lounamaa R, Dime Study Group. New susceptibility haplotype for type 1 diabetes. *Lancet* 1989; ii: 299-302.
 30. Songini M, Muntoni S. The case of Sardinia. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1992; Karger, Basel; 21: 52-55.
 31. Muntoni F, Congia M, Cucca P, Silvestri M, Angiuu E, Masile P, Arnone M, Songin M, Muntoni S, Cao A, Pirastu M. The highly frequent HLA DR2-DQw1, AZH (DQB1*0502) haplotype in Sardinian population is neutrally associated with insulin-dependent diabetes. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(Suppl 3): 83.
 32. Tosi G, Mantero G, Magalini AR, Piumi D, Soffiati M, Pinelli L, Tridente G, Accolla TS. HLA-DQB1 association to IDDM: Genotyping by classic radioactive and alternative immunological methods.
 33. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus; isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *New Engl J Med* 1979; 300: 1173-1179.
 34. Yoon JW. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164: 92-123.
 35. Menser MS, Forrest JM, Bransky RO. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978; i: 57-60.
 36. DePrins F, VanAssche FA, Desmyter J, De Groot G, Gepts W. Congenital rubella and diabetes mellitus. *Lancet* 1978; i: 439-440.
 37. Ward KP, Galloway WH, Auchterlone IA. Congenital cytomegalovirus infection and diabetes. *Lancet* 1979; ii: 354-358.
 38. Fahlen M, Oden A, Bjornorp P, Tibblin G. Seasonal influence on insulin secretion in man. *Clin Sci* 1971; 41: 435-458.
 39. Suarez L, Barrett-Connor E. Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man. *Diabetologia* 1982; 22: 250-253.
 40. Green A. The north-south gradient of IDDM incidence in Europe: Fact or fiction? *Ped Adolesc Endocrinol* 1992, Karger, Basel; 21: 22-30.
 41. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrup K, Nerup J. Relationship between breast feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: A hypothesis. *Lancet* 1984; ii: 1063-1066.
 42. Thivolet C. Comments by the Chairman: Effects of breast-feeding and cow's milk consumption on incidence of type 1 diabetes mellitus. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992, Karger, Basel; 21: 232-235.
 43. Scott FW. Cow-milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 489-491.
 44. Savilahi E, Akerblom HK. The Childhood Diabetes in Finland Study Group: Increased levels of antibodies in cow milk and b-lactoglobulin in children with newly diagnosed IDDM. *Horm Res* 1990; 323: 84.
 45. Dosch HM, Karjalainen J, Morkowski J, Martin JM, Robinson BH. Nutritional triggers of IDDM. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992, Karger, Basel; 21: 202-217.
 46. Patterson CC, Smith PG, Webb J, Heasman MA, Mann JJ. The geographical variation in the incidence of DM in scottish children during the period 1977-1983. *Diab Med* 1988; 5: 160-165.

47. Laron Z, Mansour T, Karp M, Shohat T. The incidence of childhood IDDM in various ethnic groups in Israel: A population-based study-1989. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992; Karger, Basel; 21: 42-47.
48. *Diabetes Epidemiology Research International Group*. Evaluation of epidemiology and immunogenetics of IDDM in Spanish and Portuguese-heritage registries. A key to understanding the etiology fo IDDM? *Diabetes Care* 1989; 12: 487-493.
49. MacDonald MJ. Lower frequency of diabetes among hospital negro than white children: Theoretical implications. *Acta Genet Med Gemellot* 1975; 24: 119-126.
50. Gorwitz K, Howen GG, Thomson T. Prevalence of diabetes in Michigan School age children. *Diabetes* 1976; 25: 122-127.
51. Willis T. *Practice of physick: Treatise II. Pharmaceutice Rationalis*. Dring. Hayer and Leigh, London 1984; 74.
52. Slawson PF, Flynn WR, Kollar EJ. Psychological factors associated with the onset of diabetes mellitus. *JAMA* 1963; 185: 166-170.
53. Leaverton DR, White CA, McCormick CR, Smith P, Sheikholislam B. Parental loss antecedent to childhood diabetes mellitus. *J Am Acad Child Phychiat* 1980; 19: 678-689.
54. Hagglöf B, Bloom L, Dahlquist G, Lonnberg G, Sahlin B. The Swedish Childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia* 1991; 34: 579-583.
55. Carter WR, Herrman J, Stokes K, Cox DJ. Promotion of diabetes onset by stress in the BB rat. *Diabetologia* 1987; 30: 674-675.
56. Bateman A, Singh A, Kral T, Solomon S. The immunohypothalamic-pituitary adrenal axis. *Endocrinol Rev* 1989; 10: 92-112.
57. Tillil H, Kobberling J. Age-corrected genetic risk estimates for first degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-99.
58. Tarn AC, Thomas JM, Dean RM, Ingram D, Schwartz G, Botazzo GF, Gale EAM. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; i: 845-850.
59. Leslie RDG, Lo SSS, Hawa M, Tun RYM. Lessons on the etiology of insulin-dependent diabetes from twin studies. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992; Karger, Basel; 21: 91-106.
60. Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, Wolf E, Bottazzo GF, Cudworth AG. Can Future type 1 diabetes be predicted? A study in families of affected children. *Diabetes* 1992; 31: 862-866.
61. Bonifacio E, Bingley PJ, Dean BM, Shattock M, Dunger D, Gale EAM, Botazzo GF. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990; 335: 147-149.
62. Hingley PJ, Gale EAM. Prediction of insulin dependent diabetes. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992; Karger, Basel; 21: 168-179.
63. Lendrum R, Walker G, Gamble DR. Islet-cell antibodies in juvenile diabetes mellitus of recent onset. *Lancet* 1975; i: 880-883.
64. Andreson CE, Hodge SE, Rubin R, Rotter JJ, Terasaki PI, Irvine WJ, Rimoin DL. A search for heterogeneity in insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): HLA and autoimmune studies in simplex, multiplex and multigenerational families. *Metabolism* 1983; 32: 471-477.
65. Sheehy MJ, Scharf SJ, Rowe JR, Neme de Gimenez MH, Meske LM, Erlich HA, Nepom BS. A diabetes-susceptibility HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest* 1989; 83: 830-835.
66. Akerblom HK. Epidemiology and etiology of insulin-dependent diabetes in the young: Comments by the Chairman. *Ped Adolesc Endocrinol* 1992; 21: 235-237.

Πρόσθετοι όροι

Επιδημιολογία

Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

αυτοάνοσοι δείκτες

Key words

Epidemiology

environmental factors

autoimmune factors