

EPIDEMIOLOGIJA TIP 1 DIJABETESA

ZRINKA KAČIĆ MILIČIĆ*

Tip 1 dijabetes jedna je od češćih, kroničnih bolesti dječje dobi. Posljednjih desetljeća se prati značajan, kontinuirani, globalni porast incidencije, pa je 2017. godine u svijetu registrirano s dijabetesom više od 1.100.000 djece i adolescenata. Provode se brojne epidemiološke studije s ciljem utvrđivanja uzročnih faktora bolesti. Dramatični porast incidencije se ne može objasniti genskim faktorom. Štoviše, porast incidencije prati smanjenje broja oboljelih s rizičnim HLA genima, što ističe važnost faktora okoline u odnosu na gensku predispoziciju. Novim istraživanjima predstoji utvrditi okolinske faktore rizika i njihov utjecaj na razvoj tip 1 dijabetesa. Otkrivanjem kompleksne interakcije između genetike i faktora okoline, mogli bismo utjecati na prevenciju bolesti i liječenje djece s tip 1 dijabetesom.

Deskriptori: EPIDEMIOLOGIJA, TIP 1 DIJABETES, INCIDENCIJA, GENETIKA, FAKTORI OKOLINE

Uvod

TIP 1 dijabetes (T1D) nastaje u genetski predisponiranih osoba, zbog autoimune destrukcije beta stanica gušterače, potaknute faktorima okoline, s posljedičnim nedostatkom inzulina. Ubraja se među češće kronične bolesti dječje i adolescentne dobi i vrlo je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta odraslih. S dijabetesom danas živi oko 425 milijuna ljudi, 10% ima T1D, a 1.1 milijun je registrirane djece i adolescenata (1, 2). U Europi je registrirano 286.000 oboljelih mlađih od 19 g, a 28.200 se razboljelo u 2017. godini (1). Posljednjih nekoliko desetljeća prati se globalni porast incidencije T1D od 2-5% godišnje (3). S ciljem, preciznog i objektivnog prikupljanja podataka, praćenja incidencije i prevalencije, te istraživanja periodičnosti javljanja bolesti i pronalaženja rizičnih faktora, pokrenute su brojne nacionalne i multinacionalne studije: DIAMOND (Diabetes Mondiale), projekt Svjetske zdrav-

stvene organizacije, EURODIAB (European and Diabetes), SEARCH (Search for Diabetes in Youth). Dijagnoza dijabetesa se postavlja na temelju kriterija (potrebno je zadovoljiti jedan):

- klasični simptomi bolesti i GUK $\geq 11,1$ mmol/L;
- GUK natašte (od prethodnog obroka proteklo 8h) $\geq 7,0$ mmol/L;
- OGTT: GUK 2 sata nakon opterećenja $\geq 11,1$ mmol/L;
- HbA1c $> 6,5\%$ (uz ponavljano izmjerene veće koncentracije GUK-a) (4).

Ako se kliničkim simptomima i laboratorijskim parametrima ne može razlikovati radi li se o tipu 1, 2 ili drugim oblicima dijabetesa, obradu je potrebno upotpuniti analizom autoantitijela na beta stanice gušterače i genetičkim molekularnim testiranjem.

Zemljopisni utjecaj

Velike su razlike kako u prevalenciji tako i incidenciji T1D među različitim zemljama, a unutar svake od njih i među različitim etničkim skupinama. U Europi i Aziji vrijedi pravilo porasta incidencije udaljavajući se od ekvatora,

što nije slučaj za SAD (2, 5, 6). Zemlje Europe i Sjeverne Amerike ubrajaju se u one s visokim ili srednjim rizikom, 26% oboljelih žive u Europi, a 22% Sjevernoj Americi i Karibima (7). Afrika ima srednje visoku incidenciju, dok Azija nisku, s izuzetkom Kuvajta. Gledajući države pojedinačno, Finska sa 64 oboljela na 100.000 djece u dobi do 15 g. godišnje, je zemlja s najvećom incidencijom, a prema Finskoj nacionalnoj studiji godišnji porast incidencije od 3,6% je postigao plato (8, 9). Slijede je druge zemlje sjeverne Europe i Kanada (10-12). Japan se ubraja među zemlje s niskom incidencijom od oko 2 na 100.000 djece za dob do 15 g. i ne bilježi povećanje za tu dobnu skupinu (13). Visoka incidencija Sardinije od 45 na 100.000 djece do 15 g. života godišnje, položajem se ne uklapa u geografsko okruženje. Otočni prostor je čini pogodnom za istraživanje okolišnih faktora (14). Prema podacima EURODIAB registra porast incidencije dijabetesa, za Europu, za djecu u dobi do 15 godina iznosi od 0,6-9,3%, prosječno 3,9% (15).

Prema posljednjem istraživanju za djecu mlađu od 15 g, Hrvatska ima incidenciju 17,5 na 100.000 djece iste dobi, što nas svrstava među zemlje srednjeg rizika. Posebno zabrinjava godišnje povećanje incidencije od 5,8% (16). Naj-

*Opća bolnica Dubrovnik

Adresa za dopisivanje:
Zrinka Kačić Miličić, Subspecijalist pedijatrijske endokrinologije i dijabetologije
Opća bolnica Dubrovnik
20000 Dubrovnik, Roka Mišetića 2
E-mail: zrinka.kacicmilicic@yahoo.com

veći porast incidencije evidentiran je u zemljama istočne Europe (2). Nastavi li se takav trend prevalencija od 94.000 za 2005. g. povećat će se na 160.000 do 2020. g. (15). Čini se da je porast incidencije značajan u većini zemalja, ali je najveći u zemljama s niskim rizikom za razvoj autoimunih bolesti (2).

Dob

Ranije upotrebljavan naziv, juvenilni dijabetes melitus, ukazivao je na početak bolesti u mlađoj životnoj dobi, što najčešće i jest slučaj, jer više od 85% oboljelih razvije dijabetes prije 20-te godine (17). Porast broja oboljelih raste od rođenja, s prvim maksimumom u dobi od 5 do 7 godina, a može se povezati s većom izloženosti infekcijskim agensima, zbog početka školovanja i boravka u kolektivu (2). Drugi maksimum broja novih bolesnika, ujedno i period najveće incidencije, je u dobi od 10 do 14 g., podudara se s početkom puberteta i povezuje s porastom "kontrainzulinskih" hormona u serumu (spolnih hormona i hormona rasta) (2, 18, 19). Brojne su studije koje ukazuju na posebno zabrinjavajući porast incidencije u najmlađoj životnoj dobi 0 do 4 g., što srećom, u nas nije slučaj, a porast incidencije u nas bilježi jedino skupina djece od 10 do 14 g. (15, 16).

Spol

Dok su druge autoimune bolesti češće u žena, to nije slučaj s T1D, a mlađi muškarci su čak nešto zastupljeniji, pogotovo u zemljama višeg ekonomskog standarda (20). Hrvatska bilježi nešto veći porast incidencije jedino u grupi djevojčica od 5 do 9 g, dok u ostalim dobnim skupinama djece do 14 g, nema značajne razlike obzirom na spol (16).

Genetski faktor

Mada većina novih bolesnika nema pozitivnu obiteljsku anamnezu, T1D je češći među rođacima nego u općoj populaciji. Ne nasljeđuje se sama bolest, već predispozicija za razvoj bolesti. Genetska sklonost u općoj populaciji iznosi oko 0,5%. Ukoliko je majka oboljela, rizik za razvoj bolesti je 1-3%, a 3-5% ukoliko je otac. Ako oba roditelja bolu-

ju, rizik se povećava na oko 30% (21). Za razvoj bolesti potreban je utjecaj više rizičnih genskih lokusa. Genome-wide association studijom (GWAS) utvrđeno je više od 60 rizičnih lokusa (22). Geni HLA regije mogu objasniti 40-50% genskog rizika za razvoj bolesti (23). Smatra se, da je 20 puta veća predispozicija za razvoj T1D među narodima europskog porijekla, uzrokovana specifičnostima gena HLA (human leukocyte antigen) sustava, a broj novodijagnosticiranih u Europi dobro korelira s HLA genima Europljana (24-27). HLA geni čine osnovu autoimunog mehanizma. Smješteni su na kratkom kraku 6. kromosoma i podijeljeni u IV klase.

Geni klase II imaju najznačajniji utjecaj na razvoj T1D. HLA DR3 i DR4 su česti kod oboljelih. Protektivnu ulogu ima DQ lokus i to ukoliko je aspartat na položaju 57 DQ-lanca. Češće obolijevaju osobe koje imaju arginin na položaju 57 DQ beta-lanca (28). Rizik je značajno veći ukoliko rizični haplotip dijele članovi iste obitelji. Ukoliko brat i sestra dijele visoko rizični haplotip DR3/4-DQ2/8, a bolest probanda je počela prije 10-te godine života, razvoj autoimunosti može biti >60% (29). HLA geni klase I također mogu igrati ulogu u razvoju T1D, točnije najznačajniji je HLA-B39. Lokus se povezuje s ranijom pojavom bolesti u nekim populacijama (2).

Do danas je otkriveno više od 50 ne-HLA genskih lokusa rizičnih za T1D, za istaknuti je inzulinski genski lokus, odnosno geni promotor regije 5' smješteni na kromosomu 11 (30). Iako poznatiji kao rizični za T2D, smatraju se odgovorni i za oko 10 % obiteljskog rizika za razvoj T1D. Ostali ne-HLA geni, bitni za razvoj autoimunosti su: PTPN22 (Lymphoid Tyrosine Phosphatase), CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4), IL-2 receptor, IL-1 receptor, IFIH1 (interferon-induced helicase) i dr. (2).

Rizik za razvoj T1D značajno se povećava ukoliko je srodnik obolio u ranijoj životnoj dobi, muškog je roda, a bolest se nasljeđuje preko oca (31-33). Mada postoji jasna genetička sklonost, ona nam ne može pomoći prilikom otkrivanja novih bolesnika.

Faktori okoline

Porast incidencije T1D u populacijama koje imaju HLA genotip srednjeg ili niskog rizika za bolest, ukazuje na važnu ulogu faktora okoline u etiologiji bolesti (34). Rizik obolijevanja identičnih blizanaca, rijetko prelazi 40%, što također ukazuje na velik utjecaj okolinskih faktora (35). Činjenica da je rizik za obolijevanje dvojčanih blizanaca 6-10%, što je značajno više u odnosu na rizik ostale braće i sestara, također ukazuje da faktori okoliša djeluju intrauterino (33, 36). Važnost okolišnih faktora potvrđuje i činjenica da stanovništvo koje emigrira iz zemlje niskog rizika u zemlju visokog rizika, svojim preseljenjem uvećava rizik za razvoj bolesti (5).

Sama patogeneza T1D je kompleksna, rizični faktori su brojni i do danas uglavnom nepoznati. Poznato je da je destrukcija beta stanica uzrokovana autoimunim procesom, a sam proces destrukcije počinje prije kliničke manifestacije bolesti, što se potvrđuje prisustvom autoantitijela (37). Virusni se često ističu kao mogući okidač za početak autoimune destrukcije beta-stanica. U 70% beta stanica osoba s rubeola sindromom se dokaže autoimuni proces, a 40% zaraženih razvije dijabetes. Sam proces, do pojave kliničke manifestacije bolesti, može trajati i 20-tak godina. Zanimljivo je da nema dokaza o razvoju autoimunosti ukoliko se infekcija rubeolom dogodi kasnije u životu ili nakon cijepljenja (2). Enterovirusne infekcije se povezuju s pojavom antitijela, a enterovirusi se mogu naći u beta stanicama pankreasa osoba s dijabetesom, mada je sama pojava dijabetesa sporadična (38). Niti rezultati studija u kojim se istraživala infekcija virusom zaušnjaka, nisu dali konkretne rezultate (slučajevi dijabetesa su sporadični, a ne mogu se povezati s porastom incidencije nakon uvedenog cijepljenja u razvijenim zemljama) (2). Sezonska pojava novih bolesnika u zimskim mjesecima, kao i u Hrvatskoj, može se povezati s učestalijim virusnim infekcijama (16, 39).

Zanimljiva je hipoteza pretjerane higijene, odnosno teorija mikrobiološkog uništenja, prema kojoj se primjenom antibiotika negativno utječe na prirodni proces stjecanja imuniteta, što može do-

vesti do porasta autoimunih bolesti, pa tako i T1D. Neka istraživanja ukazuju da perinatalne infekcije, a kasnije i odgoj u gotovo sterilnim uvjetima, mogu utjecati na promjenu nedovoljno zrelog imunološkog sustava i potaknuti autoimunost (2). Godišnje doba u kojem je osoba rođena, također se dovodi u vezu s pojavom bolesti, pa češće oboljevaju rođeni u proljetnim mjesecima (40).

Prehrana, suplementi i stres

Majčino mlijeko može smanjiti rizik za razvoj T1D direktno ili odgađajući izlaganje proteinima kravljeg mlijeka. Nedovoljno zrele stanice crijeva dojenčeta, ako se izlože proteinima kravljeg mlijeka ili glutenu, mogu postati propusne za makromolekule s posljedičnim razvojem autoimunosti (2). Postoji više studija o protektivnoj ulozi majčinog mlijeka i što kasnijem uvođenju kravljeg mlijeka, ali za konačne zaključke su potrebna daljnja istraživanja. Vitamin D je važan imuno-modulator i brojni su dokazi o njegovoj mogućoj protektivnoj ulozi za razvoj dijabetesa (39, 41). Štoviše, unoseći vitamin D za vrijeme trudnoće, izgleda da majka smanjuje rizik za razvoj T1D svog potomstva (42). Psihološki stres se također spominje kao mogući okidač, ali sam mehanizam njegovog djelovanja nije lako objasniti (upitno je da li stres uzrokuje autoimunost ili samo pogoršava već postojeću) (2). Velike studije, poput TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) su u tijeku i za konačne zaključke je potrebno pričekati njihove rezultate.

Većoj učestalosti dijabetesa doprinosi u određenoj mjeri poboljšanje zdravstvene skrbi i duži životni vijek oboljelih koji je doveo do dužeg zadržavanja i učestalijeg prenošenja njihovih rizičnih gena (43). Pouzdanost i dostupnost podataka, kao i razvijenost zdravstvenog sustava, također značajno utječe na prikaz incidencije i prevalencije T1D neke zemlje (43). Ovakva se istraživanja češće provode u razvijenim zemljama, višeg životnog standarda i bolje zdravstvene skrbi, a to su ujedno zemlje s većom prevalencijom dijabetesa. S druge strane, što se tiče istraživanja koja se provode u zemljama nižeg standarda, realno je za

očekivati greške, zbog manjkavog registriranja s posljedično lažno niskim brojem bolesnika.

Kratice:

CTLA-4 - Citotoxic T Lymphocyte Antigen 4
DIAMOND - Diabetes Mondiale
Dr - drugo
T1D - tip 1 dijabetes
EURODIAB - European and Diabetes
G - godina
GUK - glukoza u krvi
GWAS - Genome-wide association studija
HbA1c - glikolizirani hemoglobin
IFIH1 - interferon-induced helicase
IL-1 receptor - interleukin 1 receptor
IL-2 receptor - interleukin 2 receptor
OGTT - oralni glukoza tolerans test
PTPN22 - Lymphoid Tyrosine Phosphatase
SEARCH - Search for Diabetes in Youth
PTPN22 - Lymphoid Tyrosine Phosphatase
TEDDY - The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. International Diabetes Federation: www.idf.org
2. Svoren BM, Rospe. Diabetes Mellitus in Children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA 1600 John F. Kenedy Blvd Ste 1800; 2016; 2760-90.
3. DM Maahs, NA West, JM Lawrence, EJ Mayer-Davis. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39 (3): 481-97.
4. EJ. Mayer-Davis, AR. Kahkoska, C Jefferies et al. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents, ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2018.

5. LL Levitsky, M Misra: UpToDate, www.uptodate.com, 2018
6. AD Liese, A Lawson, and RB D'Agostino. Evaluating geographic variation in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four U.S. regions, *Health Place.* 2010; 16 (3): 547-56.
7. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas 2013.
8. Harjutsako V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013; 310 (4): 427-8.
9. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diab Med* 2006; 23: 857-66.
10. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsen A, Dahlquist G. Swedish Childhood Diabetes Study G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off Sweden. *Diabetes.* 2011; 60 (2): 577-81.
11. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM et al. The incidence of diabetes among 0-34 year old in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia.* 2014; 67-9.
12. Newhook LA, Penny S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climb to over 45/100000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 628.
13. Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoya S, Yokoyama T, Tajima N. Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study, *Diabet Med.* 2017; 34 (7): 909-15.
14. Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (1): 9-17.
15. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
16. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A et al. Incidence in type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-year-old children in Croatia - 2004 to 2012 study: *Pediatric Diabetes* 2014; 16: 448-53.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care.* 2009; 32 (1): 62-7.
18. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23: 857-66.
19. EURODIAB ACE Study Group Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet.* 2000; 355: 873-6.

20. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in belgian patients above age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male excess in incidence. *Diabetologia*. 2004; 47 (4): 614-21.
21. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1820-8.
22. M Bakay, R Pandey, H Hakonarrson. Genes Involved in Type 1 Diabetes: An Update. *Genes* 2013; 4: 499-521.
23. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem* 2011; 57: 176-85.
24. Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 218-27.
25. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699-700.
26. Ilonel J, Reijonen H, Green A et al. Geographical differences within finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225-30.
27. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and sings of beta-cell autoimmunity in high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676-81.
28. M. Dumić: Bolesti endokrinog sustava, D. Mardešić: Pedijatrija, 8. izdanje, Zagreb, 2016; 634.
29. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 sibilings. *Diabetes*. 2014; 63 (3): 1041-7.
30. <http://www.t1dbase.org>
31. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10 168 sibilings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005; 54 (2): 296-300.
32. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 sibilings. *Diabetes*. 2014; 63 (3): 1041-7.
33. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic suscepsibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes*. 2002; 51 (1): 210-4.
34. Insed RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statment of JDRF, Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2015; 38 (10): 1964-74.
35. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*. 1988; 31 (10): 747-50.
36. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10 168 sibilings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005; 54 (2): 296-300.
37. Urakami T, Yoshida A, Suzuki J et al. Difference in prevalence of antibodies to GAD, and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 83 (1): 89-93.
38. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cell of the patients with type 1 diabetes associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013; 56 (1): 185-93.
39. Ziaei-Kajbaf T, Aminzadeh M, Fatahinezhad E, Aletayeb SM. Vitamin D status in diabetic children and adolescent. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12 (6): 849-52.
40. Kahn HS, Morgan TM, Case LD et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2010-5.
41. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vit D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
42. Fronzak CM, Baron AE, Chase HP et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diab care* 2003; 26: 3237-42.
43. WP You, M Henneberg: Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016; 4: 000161. doi:10.1136/bmj-drc-2015-000161

Summary

EPIDEMIOLOGY OF DIABETES TYPE 1

Zrinka Kačić Miličić

The diabetes type 1 is one of the commonest chronic diseases in childhood. Its incidence has been increasing steadily worldwide over past decades. In 2017. year there were more than 1.100.000 children living with diabetes type 1. Studies of epidemiology of the type 1 diabetes are aimed at the identification of causal factors of the disease. Genetic risk cannot afford explanation for dramatic changes in incidence. Moreover, the rising tide of incidence has been accompanied by lover percent of the great HLA risk for diabetes type 1, implying a less important role for predisposition but a simplifying environmental. What the connection is, between the risk factors, especially the environmental ones, and diabetes type 1 is still a question for new research and studies. The elucidation of the complex interaction between genetic and environmental factors could help to prevent disease and cure child with diabetes type 1.

Descriptors: EPIDEMIOLOGY, DIABETES TYPE 1, INCIDENCE, GENETIC, ENVIRONMENTAL FACTORS

Primljeno/Received: 5. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 12. 3. 2019.