

## Πρωτότυπες εργασίες

### Συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά της Βόρειας Ελλάδας

#### Περίληψη

Ν. Παπάζογλου  
Χ. Μανές  
Κ. Σουλής  
Α. Χατζηπέτρου  
Δ. Μηλαράκης  
Ν. Ληματσίκογλου  
Α. Κυρκούδης  
Ι. Γκιρτζής  
Δ. Χριστακίδης  
Ν. Γκότσης

Κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διαπίστωση με ακρίβεια της επίπτωσης (συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ανά έτος και 100.000 πληθυσμού) του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) στην παιδική ηλικία στη Βόρεια Ελλάδα. Η έρευνα διεξήχθη ως μέρος της Eurodiab ACE (πολυκεντρική μελέτη για την επίπτωση του IDDM στην Ευρώπη και το Ισραήλ). Ο παιδικός πληθυσμός (0-14 ετών) πέντε νομών της Β. Ελλάδας αποτίλεσε τον πληθυσμό αναφοράς (160462 παιδιά) για τα δύο χρόνια πάνω κράτησε η μελέτη (1989-1990). Διαπιστώθηκαν 15 νέες περιπτώσεις IDDM (9 αγόρια-6 κορίτσια) στο ανωτέρω χρονικό διάστημα δηλαδή η επίπτωση της νόσου ήταν 4.6/έτος. Το ποσοστό επιβεβαιώσης των περιπτώσεων από δευτερογενείς πηγές ανήλθε στο 100%. Μελετήθηκε επίσης η επίπτωση του IDDM σχετικά με την ηλικία, το φύλο και τους μήνες του έτους. Ο ρυθμός εμφάνισης νέων περιπτώσεων IDDM στη Β. Ελλάδα, μικρότερος από των Υθηγών (9.6/100000/έτος), είναι ο χαμηλότερος στον Ευρωπαϊκό χώρο, ενώ ο ψηλότερος ρυθμός διαπιστώθηκε στη Φιλλανδία (42.9/100000/έτος). Πιστεύεται ότι, περαιτέρω μελέτη των πληθυσμών της Ευρώπης με τις μεγάλες διαφορές στην επίπτωση IDDM θα συμβάλει στη βιβλιότερη κατανόηση της παθογόνιας της νόσου: φωτίζοντας περισσότερο τη συμβολή των γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων στο θέμα αυτό.

Τα πρώτα αξιόπιστα στοιχεία για την επίπτωση (συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ανά έτος), σακχαρώδη διαβήτη τύπου I στον ευρωπαϊκό χώρο εμφανίζονται στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Αφορούν τις σκανδιναϊκές<sup>1-2</sup> καθώς και άλλες ευρωπαϊκές χώρες π.χ. Δανία<sup>3</sup>, Ολλανδία<sup>4</sup> και το Ήνωμένο Βασίλειο<sup>5</sup>.

Με κύριο και πρωταρχικό σκοπό την τεκμηριωμένη πληροφόρηση για την επίπτωση του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) στις ηλικίες 0-14 ετών στον ευρύτερο ευρωπαϊκό χώρο διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη (EURODIAB ACE ή EURODIAB Subarea A) στα πλαίσια του 4ου ματρικού ερευνητικού προγράμματος της Ευρωπαϊκής Κοινότητας<sup>6</sup>. Πήραν μέρος 26 διαβητολογικά κέντρα από όλες τις περιοχές της

ευρωπαϊκής ηπείρου (συνολικός πληθυσμός αναφοράς (περίπου 17 εκατ. παιδιά).<sup>\*</sup> Την ευθύνη για την οργάνωση και διεξαγωγή της μελέτης στο βορειοελλαδικό χώρο ανέλαβε το διαβήτολογικό κέντρο του Γ.Ν. «Άγιος Παύλος», αποσκοπώντας στην καταγραφή για πρώτη φορά της επίπτωσης IDDM στην Ελλάδα. Για την περιοχή των Αθηνών εργάστηκε στα ίδια πλαίσια το διαβήτολογικό κέντρο του Γ.Ν. Παιδων «Αγλαΐα Κυριακού».

Στην παρούσα μελέτη ανακοινώνονται τα βασικά επιδημιολογικά στοιχεία για τα έτη 1989 και 1990.

### Μέθοδοι

Στο Βορειοελλαδικό χώρο η μελέτη διεξήχθη σε πέντε νομούς (Ν. Κιλκίς, Ν. Ημαθίας, Ν. Σερρών, Ν. Ροδόπης και Ν. Έβρου) με συνολικό πληθυσμό αναφοράς 160.462 παιδιά ηλικίας 0-14 ετών (Πίν. 1).

Σε κάθε νομό υπήρχε ένας ή περισσότεροι τοπικοί ιατροί εκπρόσωποι της ερευνητικής ομάδας που είχαν υποστεί ειδική εκπαίδευση ως προς το αντικείμενο της μελέτης. Κύριο έργο τους ήταν η καταγραφή κάθε νέας περιπτώσεως ινσου-

λινοεξαρτώμενου σακχ. διαβήτη (IDDM) σε παιδιά 0-14 ετών με τη συνεργασία όλων των ιατρών της πρωτοβάθμιας υγειονομικής περιθυλίψης του νομού.

Τα καταγραφόμενα στοιχεία περιελάμβαναν εκτός από τα ατομικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, τόπο γέννησης) και στοιχεία αναφορικά με τη νόσο (επίκεπτο γλυκόζης και ύπαρξη κετοξέωσης κατά τη διάγνωση, διάρκεια συμπτωμάτων και ημερομηνία έναρξης ινσουλινοθεραπείας).

Ως πάσχοντες από IDDM θεωρήθηκαν τα άτομα που κατά τη διάγνωση της νόσου εμφάνιζαν ανάλογη κλινική εικόνα, κετοξέωση και σύγχρονη έναρξη ινσουλινοθεραπείας.

Στη μελέτη περιελήφθησαν όλα τα παιδιά, που άρχισαν ινσουλινοθεραπεία πριν την 15η επέτειο των γενεθλίων τους.

Εκτός από το ιατρικό προσωπικό της πρωτοβάθμιας φροντίδας (αγροτικοί ιατροί, Κ. Υγείας, ιατροί ασφαλιστικών ταμείων και ιδιώτες ιατροί) συνεργάστηκαν τα νομαρχιακά νοσοκομεία και όλα τα φαρμακεία των πέντε νομών (354 συνολικά) καθώς και οι Δν/σεις Μέσης και Δημοτικής Εκπαίδευσης κάθε νομού (Πίν. 2).

Ως πρωτογενής πηγή πληροφοριών χρησιμο-

**Πίνακας 1. Πληθυσμός στους πέντε νομούς που μελετήθηκαν**

	1989	1990	Πληθυσμός 0-14	Σύνολο πληθυσμού
Ν. Κιλκίς	1	0	18111	81671
Ν. Ημαθίας	1	1	35928	133812
Ν. Σερρών	1	2	47030	196146
Ν. Ροδόπης	2	2	26341	107954
Ν. Έβρου	2	3	33052	148402
			160462	667958

**Πίνακας 2. Παράγοντες που συνεργάστηκαν στη διεξαγωγή της μελέτης σε κάθε νομό**

	Ιατροί	Ιατρεία	Κ. Υγείας	Φαρμακεία	Νοσοκομεία
Ν. Κιλκίς	36	27	1	40	1
Ν. Ημαθίας	25	17	1	82	1
Ν. Σερρών	93	45	5	113	1
Ν. Ροδόπης	22	20	2	42	1
Ν. Έβρου	31	32	4	77	1
Σύνολο	207	141	13	354	5

ποιήθηκαν τα εξιτήρια των νοσοκομείων μαζί με τις αναφορές των ματρών της πρωτοβάθμιας περιθυληγής. Δευτερογενείς πηγές επιβεβαιώσης κάθε νέας περιπτώσης IDDM ήταν τα σχολεία και τα φαρμακεία αναφορικά με τη συνεχιζόμενη ινσουλινοθεραπεία και συνταγογραφία ινσουλίνης αντίστοιχα<sup>7</sup>. Το ποσοστό επιβεβαιώσης των νέων περιπτώσεων IDDM με τις δευτερογενείς πηγές ανήλθε στο 100%.

Η επίπτωση του IDDM υπολογίσθηκε ως ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ανά έτος και ανά 100.000 πληθυσμού (ηλικίας 0-14 ετών) (Δημογραφικά στοιχεία 1981).

## Αποτελέσματα

Στο διάστημα που δήρκεσε η μελέτη αυτή δηλ. από 1/1/1989 έως 31/12/90 εμφανίσθηκαν 15 νέες περιπτώσεις (9 άρρενες και 6 θήλεις) ινσουλινοεξαρτώμενου σακχ. διαβήτη. Η συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ήταν 7 κατά το έτος 1989 (επίπτωση 4.36) και 8 κατά το έτος 1990 (επίπτωση 4.98) χωρίς διαφορές μεταξύ αρρένων και θηλέων. Μέση επίπτωση ήταν 4.67 νέες περιπτώσεις IDDM ανά 100.000 πληθυσμού (0-14 ετών) ανά έτος (Πίν. 3).

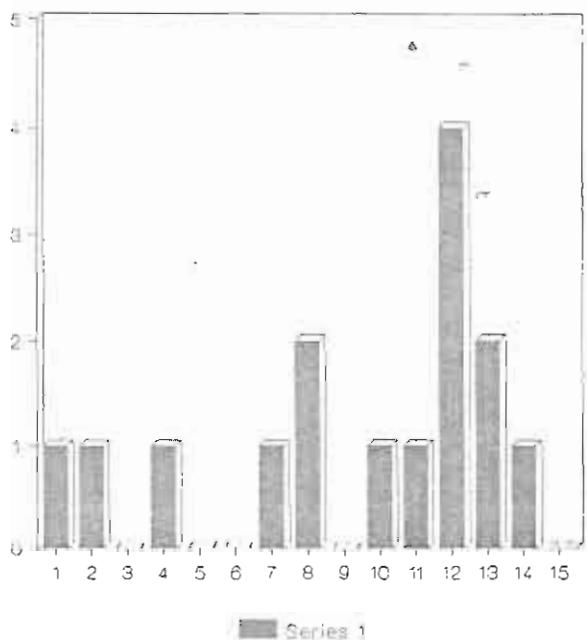
Ηλικία κατά τη διάγνωση: Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων διαπιστώθηκε στις ηλικίες 10-14 ετών (9 περιπτώσεις) (Σχ. 1).

Εποχιακή κατανομή: Μεγαλύτερος αριθμός IDDM εμφάνισε έναρξη κατά τους 5 ψυχρούς μήνες του έτους Νοέμβριο-Μάρτιο (συνολικά 9 περιπτώσεις) (Σχ. 2).

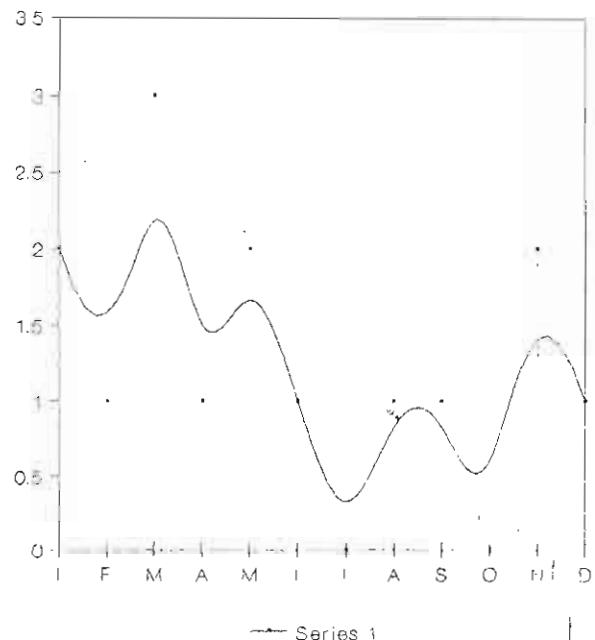
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη μέθοδο  $\chi^2$ .

**Πίνακας 3. Επίπτωση των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβήτη στην παιδική ηλικία και αναμενόμενες πάνες περιπτώσεις κατ' έτους**

Επίπτωση				
Περιπτ.	Πληθυσμός	Επίπτωση/100000	Επίπτωση στο γεν. πληθυσμό	
1989	7	160462	4.36	1.047
1990	8	137.62	4.98	1.197
1989	Μέση επίπτωση		4.67	1.122
1990	1989-1990			
Αναμενόμενες περιπτώσεις διαβήτηκών στο σύνολο του Ελληνικού πληθυσμού, ηλικίας 0-14 ετών κατ' έτος				112



Σχ. 1. Ηλικία κατά τη διάρκεια της νόσου.



Σχ. 2. Κατανόμη των νέων περιπτώσεων IDDM ανάλογα με τους μήνες του έτους.

παθογένεια της νόσου.

Όσον αφορά τη χαμηλή επίπτωση IDDM που διαπιστώσαμε στη Βόρεια Ελλάδα, πρέπει να σημειωθεί πως ανάλογα αποτελέσματα υπάρχουν και από τις Βαλκανικές χώρες, που μέχρι πρότινος τουλάχιστον διακρίνονταν για το συγκεντρωτικό σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας (γεγονός που ευνοεί τη διεξαγωγή ανάλογων μελετών). Διαπιστώθηκε δηλ. στη Ρουμανία επίπτωση 5.1 / 100.000 / έτος και στη Σλοβενία 6.5 / 100.000 / έτος<sup>6</sup>.

Στις υπόλοιπες Μεσογειακές χώρες εμφανίζεται επίσης ανάλογος χαμηλός ρυθμός εμφάνισης νέων περιπτώσεων IDDM π.χ. Κεντρική Ιταλία (περιοχή Λάτσιο) 6.5 και Ισραήλ 4.5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού / έτος<sup>6</sup>.

Διαφορά ανάμεσα στις βόρειες και νότιες ευρωπαϊκές χώρες σχετικά με την επίπτωση του IDDM τίχε ήδη διαπιστώθηκε από προηγούμενες έρευνες<sup>7,10</sup>. Ωστόσο η διαφορετική τους μεθοδολογία δεν επιτρέπει την εξιγωγή σαφών συμπερασμάτων.

Στη μελέτη της Eurodia<sup>8</sup> (Subarca A), όπου η μεθοδολογία ήταν ενιαία δεν επιβεβαιώθηκε πλήρως η προηγούμενη παρατήρηση. Έτσι βρέθηκε π.χ. πως η επίπτωση IDDM στην Ισλανδία είναι ανάλογη με αυτή της Ισπανίας και Σικελίας ενώ ανεξήγητα υψηλή επίπτωση εμφανίζεται στη Σαρδηνία (30.2/100.000 /έτος).

Σχετικά με τις διάφορες ομάδες ηλικιών παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης νέων κρουσμάτων στις ηλικίες 10-14 ετών (10.5 για τα αγόρια, 5.4 για τα κορίτσια). Ανάλογοι είναι και οι αριθμοί για την περιοχή των Αθηνών (αν και σχετικά αυξημένοι)<sup>6</sup>. Αντιστοιχία υπάρχει με τους αριθμούς νέων διαβήτικών παιδιών στην ηλικία αυτή με άλλες περιοχές της νότιας Ευρώπης (Σικελία 10.9 αγόρια - 10.1 κορίτσια, Πορτογαλία 11.9 αγόρια - 7.1 κορίτσια, ανά 100.000). Γενικά δε στον ευρωπαϊκό χώρο μεγαλύτερη επίπτωση Σ.Δ. τύπου I παρατηρείται στις ηλικίες 10-14 έτη<sup>6</sup>.

Αναφορικά με το φύλο δεν εμφανίσθηκε στη Β. Ελλάδα υπεροχή αγοριών ή κοριτσιών στην επίπτωση της νόσου, όπως και γεγοκότερα συμβαίνει στην Ευρώπη. Ωστόσο έχει αναφερθεί ελιαρρά υπεροχή αγοριών παλαιότερα σε άλλες μελέτες για τις χώρες της Β. Ευρώπης<sup>11</sup>.

Η εμφάνιση νέων κρουσμάτων IDDM εμφανίζει εποχιακή κατανομή στο Βορειοελλαδικό χώρο, όπου τους ψυχρούς μήνες (Νοέμβριο-Μάρτιο) έχουμε τα περισσότερα κρούσματα. Ανάλογη παρατήρηση υπάρχει και σε άλλες μεσογειακές χώρες (π.χ. Ισπανία, περιοχή Καταλονίας με παρόμοια μεθοδολογία και ποσοστό επιβεβαιώσεων 90% σε πληθυσμό 0-29 ετών)<sup>12</sup>. Σε ορισμένες βόρειες χώρες υπάρχει επί-

σης έξαρση τους χειμερινούς και φθινοπωρινούς μήνες (π.χ. Δανιά)!

Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει παλαιότερες ανάλογες διαπιστώσεις για τη σημασία των περιβαλλοντολογικών παραγόντων στην παθογένεια της νόσου (πιθανή αιτιολογία η αυξημένη συχνότητα ιογενών λοιμώξεων τους χρονικά μήνες)<sup>11</sup>.

Γενικά οι μεγάλες διαφορές αναφορικά με την επίπτωση της νόσου που παρατηρήθηκαν στις διάφορες χώρες στην Ευρωπαϊκή μελέτη αποδίδονται σε γενετικές κυρίως διαφορές (σύστημα HLA), χωρίς δύναμη να υποστηθεί η σημασία των περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Ευαισθησία του φιλλανδικού πληθυσμού γενετικής φύσεως έχει ήδη περιγραφεί ενωρίτερα<sup>14</sup>. Στο Μεσογειακό δε χώρο η μελέτη της περιπτώσης της Σαρδηνίας αναμένεται να φωτίσει περισσότερο τη συνδρομή των γενετικών (κυρίως) και των περιβαλλοντολογικών επίσης παραγόντων στην εκδήλωση της νόσου<sup>15</sup>.

Σχετικά με τις συνθήκες διαβίωσης (διατροφή κ.λπ.) υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις πως οι παραγόντες αυτοί παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, όπως προκύπτει από τις σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της νόσου μεταξύ «Δυτικών» και χωρών του πρώην ανατολικού Μπλοκ.<sup>16</sup>

Στον ελλαδικό χώρο ειδικότερα οι περιβαλλοντολογικοί παραγόντες είναι δυνατόν να συμβάλλουν, εκτός των τεχνικών λόγων που ήδη αναφέρθηκαν, στη διαφορά της επίπτωσης του IDDM στην παιδική ηλικία μεταξύ της Βόρειας Ελλάδας (πληθυσμός αναφοράς κυρίως αγροτικός) και της περιοχής των Αθηνών (κατά κύριο λόγο αστικός πληθυσμός αναφοράς).

Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διερμήνηση της συμβολής των περιβαλλοντολογικών κυρίως παραγόντων (συνθήκες διαβίωσης, διατροφή κ.λπ.) στην διαφορετική επίπτωση της νόσου στον ελλαδικό χώρο. Η ομοιογένεια του ελληνικού πληθυσμού καθιστά απίθανη τη συμβολή παραγόντων γενετικής φύσεως στην ανωτέρω διαφορά.

## Abstract

Papazoglou N., Manes Ch., Soulis K., Chatzipe-trou A., Milarakis D., Dimitzikoglou N., Kirkou-dis A., Girtzis I., Christakidis D. and Gotsis N. Incidence of childhood onset type I diabetes mellitus in Northern Greece. *Hellen Diabetol Chron* 1993; 6: 1: 31-36.

1993; 6: 1: 31-36.

To provide current and reliable information, for the first time, about the incidence of childhood onset (up to 15 years) insulin-independent diabetes mellitus (IDDM) throughout northern Greece a research project was established in this area as a part of the EURODIAB ACE study.

The present study was carried out in five well defined regions (total population 160,462 children) during 1989 and 1990. 15 newly diagnosed cases of IDDM (9 boys, 6 girls) were identified during this period representing an annual incidence rate of 4.6 cases per 100,000 children. The estimated ascertainment was 100% using the capture – recapture method. Age – sex – and season standardised incidence rates were estimated too.

The determined incidence rate in Northern Greece, lower than in Athens region (9.6 / 100,000), was the lowest in Europe but similar to the other Mediterranean and Balkan countries.

Further investigation based on the data in Europe should allow an assessment at the relative contribution of the environmental and genetic factors in the pathogenesis of IDDM.

## Βιβλιογραφία

- Reunanan A, Akerblom HK, Kaar ML. Prevalence and ten-year (1970-1979) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 893-899.
- Dahlquist G, Gustavsson KH, Holmgren G, et al. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age: a prospective study 1977-1980. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 7-14.
- Green A, Andersen PK. Epidemiological studies of diabetes mellitus in Denmark: Clinical characteristics and incidence of diabetes among males aged 0 to 19 years. *Diabetologia* 1983; 25: 226-230.
- Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Draycer NM. Incidence of childhood diabetes in Netherlands: a decrease from north to south over North-Western Europe? *Diabetologia* 1984; 27: 203-206.
- Patterson CC, Thorogood M, Smith PG, Hearman MA, Clark J, Mann JI. Epidemiology of type I (insulin-dependent) diabetes in Scotland 1968-1976: evidence of an increasing incidence. *Diabetologia* 1983; 238-243.
- Green A, Gale EAM, Patterson GA, for the Eurodiab Ace Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-independent diabetes mellitus: The Eurodiab Ace study. *Lancet* 1982; 339: 905-909.

7. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. Discrete multivariate analysis: theory and practice. Cambridge, Massachusetts. MIT Press. 1974; 229-237.
8. Μπαρτσούκας ΝΣ, Λάκων-Βαπτιστάκη Α, Σαμανάκη Δ. Συχνότητα του ινσουλίνοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη στην Αθήνα (Μείζονα περιοχή πρωτεύουσας, έτη 1989-1990). *Materia Médica Grecā* 1991; 19: 249-251.
9. Laporte RE, Tajima N, Akerblom HK, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. The importance of registries. *Diabetes Care* 1985; 8: Suppl 1: 101-107.
10. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Incidence of juvenile Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia* 1990; 33: 465-469.
11. Green A, Gale EAM. The aetiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes: an epidemiological perspective. In: Fuller J, Williams R, Papoz L, eds. *Diabetes in Europe*. London. John Libby (in press).
12. Goday A, Castell C, Tresserras R, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *J Diabetologia* 1992; 35: 267-271.
13. Bennett PH. Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Rifkin H, Porte D, eds. *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. New York-Amsterdam-London: Elsevier. 357-377.
14. Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Cepaitis Z, Louonama R, DIIME Study Group. New susceptibility haplotype for type 1 diabetes. *Lancet* 1989; ii: 299-302.
15. Carcassi C, Trucco G, Contu L. An HLA-DR2 haplotype confers susceptibility to Type 1 diabetes in Sardinia. *Diabetes* 1990; 39 (Suppl. 1): abstr 60.

### Πρόσθετοι όροι

Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη - επίπτωση στην παιδική ηλικία

### Key words

Epidemiology of Diabetes mellitus - incidence in childhood.