



НАУЧНИ СКУП

# ДИЈАБЕТЕС У ДЕЧЈЕМ УЗРАСТУ

Организатор: Проф. др Слободан Радмановић

20. Јун 2003., Београд

# ЭПИДЕМИОЛОГИЈА ИНСУЛИН-ЗАВИСНОГ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА КОД ДЈЕЦЕ УЗРАСТА 0-18 ГОДИНА У ЦРНОЈ ГОРИ, У ПЕРИОДУ 1976-2002. ГОДИНЕ

*Божидар М. Бојовић, Мира Самарџић*  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, ДЈЕЧЈА КЛИНИКА ПОДГОРИЦА

## Увод

Етиологија инсулин-зависног дијабетес мелитуса (ИЗДМ) је веома комплексна, а према садашњим сазнањима подразумева интеракцију генетских, имунолошких и фактора околине. У прилог мултифакторијалног настанка обољења, говори и врло рано оштећење бета ћелија које се јавља унутар неколико првих година. Међу особама које носе генетске маркере за ИЗДМ, у мање од 3% ће се развити манифестно обољење, па је сасвим јасно да се разлике у учесталости обољења, у разним дијеловима свијета, не могу објаснити само генетским чиниоцима. Данас преовлађује схватање да фактори околине играју велику, а можда и пресудну улогу у испољавању обољења у особа које су генетски предиспонирани. У прилог таквом схватању, највише указују велике географске разлике у учесталости ИЗДМ. Проучавање фактора спољне средине је од великог значаја, првенствено из разлога што се на њих може у мањој или већој мјери утицати, што наравно са генетским факторима није случај. Географске разлике у учесталости обољења се најчешће повезују са утицајем спољне температуре и сезонских ирилика. Међутим, ова два параметра су само именовани низа других много комплекснијих фактора, као што су животне навике, начин исхране, дужина и учесталост дојења, употреба крављег млијека и млечних производа, учесталост инфективних болести, изложеност стресу, итд. Стога је тежиште модерних популационо-епидемиолошких и клиничких студија у проучавању генетских, али све више и спољних фактора, значајних за настанак ИЗДМ у дјетињству, посебно у узрасту до 4 године.

Уопштено, инциденција (број обољеле дјеце на 100.000 истог узраста на годину дана), арбитрално се дијели на врло ниску ( $< 1/100.000$ ), ниску ( $1-4,99/100.000$ ), средњу ( $5-9,99/100.000$ ), високу ( $10-19,99/100.000$ ) и врло високу ( $\geq 20/100.000$ ). Постоји више од 350 варијација инциденција међу сто највећих популационих студија, дјеце и адолесцената, широм свијета и крећу се од најниже  $0,1/100.000$  у Венецуели, до највише  $36,5$  у Сардинији и  $45/100.000$  у Финској. Између ових крајности, учесталост обољења се креће по доста устаљеном правилу да је ИЗДМ у дјеце чешћи изнад екватора, док ни једна земља испод екватора нема инциденцију већу од  $15$ . Поред Венецуеле, најнижу инциденцију ИЗДМ код дјеце имају Кина и Јужна Америка (1,2,3) У Европи, гдје је инциденција обољења највећа на свијету, учесталост обољења је најнижа на југу, у Грчкој, гдје износи  $4,6/100.000$  и повећава се ка нордијским земљама. Изузетак у овом правилу су Сардинија на југу, која са Финском има највећу учесталост обољења у Европи и свијету и Естонија на сјеверу у којој је учесталост обољења три пута мања него у Финској (2,4). Врло високу инциденцију ИЗДМ код дјеце и адолесцената ( $\geq 20/100.000$ ) имају и Шведска, Норвешка, Португал, Енглеска, Канада и Нови Зеланд (1). Према првој епидемиолошкој студији, инциденција ИЗДМ код дјеце и адолесцената у Црној Гори, у периоду 1963-76. године износила је  $2,6/100.000$ , а у периоду 1969-76  $3,4/100.000$  (5). У бившој Југославији, на основу резултата епидемиолошке студије у којој је било укључено 38 водећих дјечјих центара у земљи, инциденција ИЗДМ код дјеце 0-14 година у периоду 1982-86. године износила је  $3,8/100.000$ . Највишу инциденцију су имале Црна Гора  $6,3$ , Словенија  $5,3$  и Србија без покрајина  $5,2/100.000$ , а најнижу Македонија  $1,7/100.000$  (6).

## Пацијенти и метод

Године 1979. при тадашњем Заводу за здравствену заштиту народног подмладка, садашњој Дјечјој клиници у Подгорици, у окуру тадашње Јединице за дијабетес и

ендокринологију, садашњег Одјељења за ендокринологију и болести метаболизма, формиран је јединствени регистар дјеце узраста 0-18 година, обољеле од дијабетеса у Црној Гори. Сви новооткривени случајеви од тада, па у будуће лијечени су, касније контролисани у републичком центру, гдје су снабдијеваани прво монокомпонентним, а касније хуманим инсулинима, тракама за самоконтролу шећера и ацетона у мокраћи и шећера у крви, односно глукометрима и сензорима за брзо одређивање гликемије. Упоредо, успостављена је и континуирано одржавана сарадња са педијатарима из свих општина у Републици о пријављивању и упућивању новообољелих у Подгорицу и видовима здравствене заштите која треба да се пружа на општинском нивоу, а која у републичком центру. У републичком регистру, при Одјељењу за ендокринологију и болести метаболизма Дјечје клинике у Подгорици, води се документација и евиденција о сваком обољелом дјетету тако да подаци које износимо од 1979. године престављају проспективно праћење дјеце и самим тим су веома егзактни. Приликом формирања регистра обухваћена су дјеца из републике која су обољела од дијабетеса од 1963. године, али пошто се ради о ретроспективним подацима поузданост је смањена. Међутим, подаци за период 1976-1978 су више пута провјерени, могу се сматрати поузданим и зато се износе у оквиру овог рада.

## Резултати

У 27-годишњем периоду, 1976- 2002. године, регистровано је 391 дијете и адолесцент узраста 0-18 година (18 година, 6 мјесеци и 0 дана) са новооткривеним дијабетесом. Просјечна годишња инциденција, за овај узраст, у овом периоду, била је 7,3/100.000

## Дистрибуција према полу и узрасту

Глобални однос мушких према женским за овај узраст је са малом предношћу мушког пола 50,4: 49,6% (197/194). Међутим, у узрасту 0-14 година, минимална предност је на страни женског пола и износи 50,5:49,5% (159/156).

У односу на узраст,инциденција расте од најранијег узраста 0-4 године (4,8), преко 5-9 година (7,9) до 10-14 година, послјије чега опада и у узрасту 15-18 година иноси 6,7/100.000.Као што се види, највиша инциденција обољења је у узрасту од 10-14 година, и износи 9,7/100.000.

**Табела 1. Инциденција ИЗДМ према полу и узрасту код дјеце и адолесцената у Црној Гори у периоду 1976-2002. године**

Инциденција 1/100.000

Пол	Узраст у годинама											
	0-4		5-9		10-14		15-18		0-14		0-18	
	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.
мушки	29	4,1	55	7,4	72	9,9	41	6,9	156	7,2	197	7,2
женски	37	5,5	57	8,2	65	9,4	35	6,5	159	7,8	194	7,5
<b>укупно</b>	<b>66</b>	<b>4,8</b>	<b>112</b>	<b>7,9</b>	<b>137</b>	<b>9,7</b>	<b>76</b>	<b>6,7</b>	<b>315</b>	<b>7,5</b>	<b>391</b>	<b>7,3</b>

Просјечна годишња инциденција, у овом 27- годишњем периоду,за узраст 0-14 година (14 година,6 мјесеци и 0 дана) износи 7,5/100.000.

## Географска дистрибуција

У односу на регионе, највећа инциденција, за узраст 0-18 година, је у средишњем (Подгорица, Даниловград, Никшић и Цетиње) и износи 8,4/100.000.У приморском региону (Бар, Будва, Котор, Тиват, Улцињ и Х. Нови) инциденција износи 7,4, а у сјеверном региону (Андријевица, Беране, Б.Поље, Жабљак, Колашин, Мојковац, Плав, Плужине, Пљевља, Рожаје и Шавник) износи 6,0/100.000. У односу на узраст које у групи, у појединим регионима највећа инциденција је за узраст 0-4 године у приморском (6,3), 5-9 година у средишњем (8,5), 10-14 година у средишњем (12,1) и 15-18 година у приморском (9,1/100.000).

Регион	узраст									
	0-4		5-9		10-14		15-18		0-18	
	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.
<b>СЈЕВЕРНИ</b> Андријевица, Беране, Б.Поље, Жабљак, Колашин, Мојковац, Плав, Плужине, Пљевља, Рожаје, Шавник	18	3,5	42	8,0	38	6,9	24	5,4	122	6,0
<b>СРЕДИШЊИ</b> Даниловград, Подгорица, Никшић и Цетиње	30	5,1	53	8,5	72	12,1	33	7,5	188	8,4
<b>ПРИМОРСКИ</b> Бар, Будва, Котор, Тиват, Улцињ, Херцег Нови	18	6,3	17	5,2	27	9,5	19	9,1	81	7,4
<b>Укупно</b>	<b>66</b>	<b>4,8</b>	<b>112</b>	<b>7,9</b>	<b>137</b>	<b>9,7</b>	<b>76</b>	<b>6,7</b>	<b>391</b>	<b>7,3</b>

### Временски тренд

Инциденција ИЗДМ код дјече у Црној Гори, узраста 0-18 година повећала се за 2,5 пута током последњих 27 година. У периоду 1976-1982. године инциденција је износила 4,1, а 1993-2002 године 10,2/100.000. Изражен раст инциденције наставља се током последњих 20 година, тако је у десетогодишњем периоду 1983-92 године инциденција 6,5, а у периоду 1993-2002. године 10,2/100.000 (Табела 3). Пораст инциденције изражен је у свим узрасним групама.

Табела 3. Тренд инциденције ИЗДМ код дјече 0-18 година у периоду 1976-2002. године

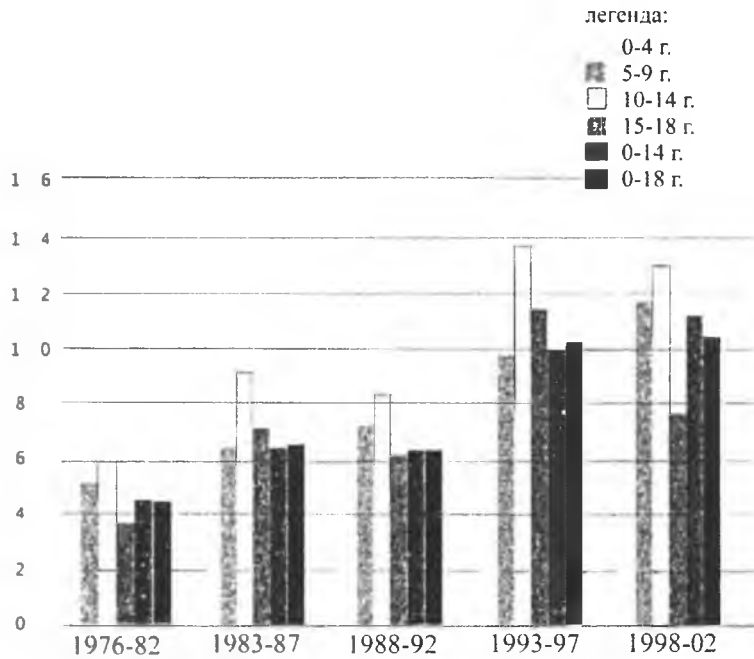
Период	Пол	Узраст у годинама												Свега
		0-4		5-9		10-14		15-18		0-14		0-18		
		бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	бр.	инц.	
2002	м.	9	7,2	25	9,3	37	13,7	24	11,0	81	10,1	105	10,3	105
↑	ук.	<b>39</b>	<b>7,7</b>	<b>57</b>	<b>10,9</b>	<b>70</b>	<b>13,4</b>	<b>40</b>	<b>9,6</b>	<b>166</b>	<b>10,7</b>	<b>206</b>	<b>10,4</b>	<b>206</b>
1993	ж.	20	8,1	32	12,4	33	13,0	16	8,0	85	11,2	101	10,6	101
1992	м.	7	2,7	22	8,2	22	8,9	13	6,0	51	6,4	64	6,3	64
↑	ук.	<b>18</b>	<b>3,5</b>	<b>36</b>	<b>6,9</b>	<b>46</b>	<b>8,8</b>	<b>28</b>	<b>6,7</b>	<b>100</b>	<b>6,4</b>	<b>128</b>	<b>6,5</b>	<b>128</b>
1983	ж.	11	4,5	14	5,4	24	9,4	15	7,5	49	6,5	64	6,7	64
1982	м.	3	1,6	8	4,2	13	6,9	4	2,6	24	4,3	28	3,9	28
↓	ук.	<b>9</b>	<b>2,5</b>	<b>19</b>	<b>5,2</b>	<b>21</b>	<b>5,7</b>	<b>8</b>	<b>2,7</b>	<b>49</b>	<b>4,5</b>	<b>57</b>	<b>4,1</b>	<b>57</b>
1976	ж.	6	3,5	11	6,1	8	4,5	4	2,9	25	4,7	29	4,3	29
	<b>мушки</b>	<b>19</b>	<b>2,3</b>	<b>55</b>	<b>7,6</b>	<b>72</b>	<b>9,9</b>	<b>41</b>	<b>6,9</b>	<b>156</b>	<b>7,2</b>	<b>197</b>	<b>7,2</b>	<b>197</b>
	<b>укупно</b>	<b>66</b>	<b>4,8</b>	<b>112</b>	<b>7,9</b>	<b>137</b>	<b>9,7</b>	<b>74</b>	<b>6,6</b>	<b>315</b>	<b>7,5</b>	<b>391</b>	<b>7,3</b>	<b>391</b>
	<b>женски</b>	<b>37</b>	<b>5,6</b>	<b>57</b>	<b>8,2</b>	<b>65</b>	<b>9,5</b>	<b>35</b>	<b>6,5</b>	<b>159</b>	<b>7,8</b>	<b>194</b>	<b>7,5</b>	<b>194</b>

Дистрибуцијом временског периода, на по пет година, добијају се детаљнији подаци о кретању инциденције у времену. Инциденција се повећава са 4,6 за узраст од 0-18 и 4,7 за узраст 0-14 година, у периоду 1978-82 године, на 6,7, односно 6,5 у периоду 1983-87. Током следећих пет година (1988-1992) инциденција је у благом паду, да би потом показала изразит тренд раста све до последњих пет година (1998-2002.) када износи 10,5 за узраст 0-18, односно 11,3 за узраст 0-14 година.

Графикон 1

Тренд инциденције ИЗДМ у временским интервалима од 5 година у периоду 1976-2002. године

Инциденција 1/100 000

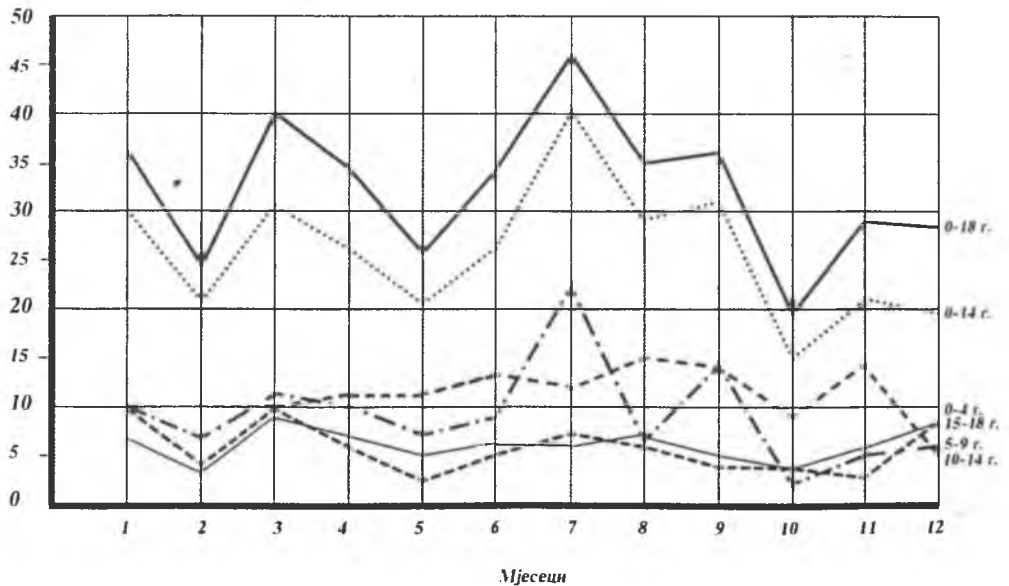


## Сезонске варијације у рађању дјеце са ИЗДМ и појави обољења

Постоји изражен врх рађања у лјетњим мјесцима(посебно јулу) дјеце која су обољела од ИЗДМ. Нешто мање изражен врх рађања је у и раним прољетњим мјесецима(март-април). У односу на узрасне групе, дјеца узраста 10-14 година најчешће су рођена у току августа и септембра, а потом у мјесецу новембру. Дјеца која су обољела у узрасту 0-4 године, најчешће су рођена у децембру, јануару и марту.

Графикон 2

Сезонске варијације у рађању дјеце са ИЗДМ у Црној Гори у периоду 1976.-2002. године.

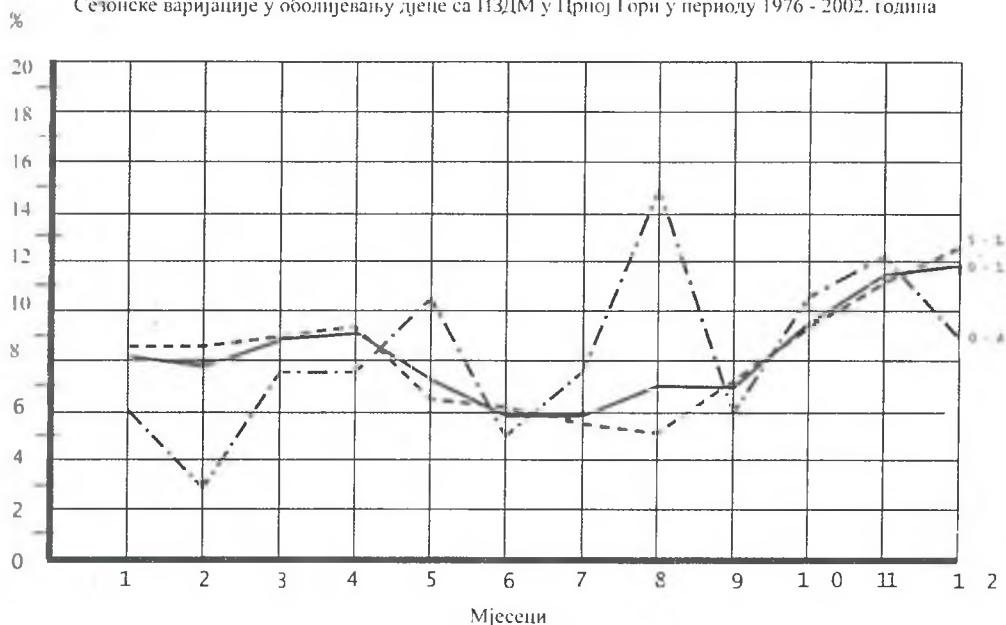


Клиничко испољавање обољења, код дјече 0-18 година, најчешће је у периоду новембар-децембар (23% обољелих). У периоду јануар-април проценат од укупног броја обољелих се креће доста устаљено између 8,1 до 9,1, да би током љетњих мјесеци појава обољења била ређа, све до октобра, када почиње нагли пораст.

Код дјече узраста 0-4 године болест се најчешће јавља у августу мјесецу, а најређе током зимских мјесеци.

Графикон 3

Сезонске варијације у оболијевању дјече са ИЗДМ у Црној Гори у периоду 1976 - 2002. година



Клиничко испољавање обољења показује одређене варијације у односу на регионе. У сјеверном региону болест се најчешће испољава у новембру и децембру и марту и априлу. У средишњем региону дјеца најчешће оболијевају у периоду октобар-фебруар, а у јужном новембар-децембар.

### Клиничко испољавање у вријеме постављања дијагнозе

У моменту постављања дијагнозе 50,0% пацијената је имало класичне симптоме болести (полиурија, полифагија, полидипсија, губитак у тежини), али без озбиљнијих метаболичких поремећаја. У дијабетичној кетоацидозу ( $pH < 7.3$ ; бикарбонати  $< 15 \text{ mmol/l}$ ; хипергликемија  $> 11 \text{ mmol/l}$ ; гликозурија) са или без депресије свијести, било је 45,6%, а без симптома 4,3% пацијената.

### Породична агрегација дијабетеса

Првих пет година након постављања дијагнозе, 29% наших пацијената има сроднике првог, другог или трећег степена сродства са ИЗДМ. Најчешће се ради о сродницима I степена сродства (12,0%). Са другим степеном сродства обољеле од ИЗДМ има 8%, а трећим 9% наших пацијената.

### Дискусија и закључци

Инциденција ИЗДМ, у периоду 1976-2002. године, код дјече узраста 0-18 година износи 7,3, а код дјече узраста 0-14 година 7,5/100.000, и креће се у границама средње висине, и приближно је једнака оној код дјече у Београду, Загребу и Аустрији, а виша је од инциденције у Грчкој, као медитеранској земљи (4,7,8,9). Са инциденцијом од 10,4/100.000 за узраст 0-18, и 10,7/100.000 за узраст 0-14 година током последњих десет година, и инциденцијом 10,5/100.000 за узраст 0-18 и 11,3/100.000 за узраст 0-14 током последњих пет година (1998-2002.), Црна Гора се сврстава у регионе са високом инциденцијом ИЗДМ код дјече и примиче се земљама средње Европе.

Нема значајне разлике у учесталости ИЗДМ код дјеце према полу. Међутим, до десете године чешће оболијевају дјевојчице, а послје тог узраста дјечаци. Ако би се валоризовале ове разлике, лимитиране са десет година, везане за пол, могло би се рећи да је изложеност и утицај дијабетогених фактора код дјевојчица већи до десете године, а код дјечака послје тог узраста. Дистрибуција учесталости обољења према добним скупинама, показује највећу инциденцију у узрасту 10-14 година, што се поклапа са налазима велике већине студија у другим земљама. Највјероватније да су дјеца у овом узрасту изложенија факторима који утичу на испољавање ИЗДМ, а да изложеност, односно утицај тих фактора слаби у узрасту 15-18 година. Ако би се валоризовале разлике у односу на пол, онда би се могло рећи да је експозиција факторима који утичу на испољавање ИЗДМ, код дјевојчица већа у раном, а код дјечака касном тинејџерском узрасту.

У односу на регионе, највећа инциденција ИЗДМ, у овом 27 годишњем периоду, за узраст 0-18 година, је у средишњем региону и износи 8,4/100.000. Најнижа инциденција је у сјеверном региону Републике и износи 6,0. Према узрасту, по регионима, највећа учесталост обољења је у узрасту 10-14 година у средишњем региону и износи 12,1, за узраст 0-4 у јужном (6,3/100.000), 5-9 средишњем (8,5/100.000) и 15-18 у јужном (9,1/100.000). Интересантно је да је у сјеверном региону већа инциденција у узрасту од 5-9 година (7,8) него у узрасту од 10-14 (6,7/100.000) када је, по правилу, највећа. Ако се зна да су главне разлике између сјеверног региона у односу на средишњи и јужни, климатске и социо-економске онда се на ове факторе као егзогене чиниоце мора рачунати да дјелују различито у различитим добним узрастима. Било би интересантно испитати и имунолошке факторе, који указују да су можда слабији код дјеце средишњег и јужног региона него сјеверног, посебно у вријеме пубертета, што се испољава разликама у инциденцији ИЗДМ.

Изражен раст инциденције током последњих година се региструје и у студијама других земаља (9,10,11). Такав тренд раста, указује да ИЗДМ постаје веома значајан социо-медицински проблем дјеце и адолесцената и да су неопходна методолошки усаглашена испитивања и посебно, епидемиолошке студије у различитим срединама.

Сезонске варијације у јављању обољења, поклапају се са многим другим добро документованим студијама (12,13). Врх инциденције оболијевања је у новембру и децембру, што се поклапа са ризиком појаве инфекција, посебно вирусних, којима се придаје не мали значај у етиологији ИЗДМ. Изражен скок инциденције у августу, код дјеце узраста 0-4 године указује да треба разматрати и утицаје инфекција, као могућих етиолошких фактора, које су у том узрасту најчешће у љетњим мјесецима. Пошто патолошки процес који доводи до ИЗДМ може да започне годинама прије клиничког испољавања обољења, епидемијске варијација исто као и сезонске, највјероватније, више одражавају «окидачке» - тригер, него етиолошке факторе.

Испитивање сезонских варијација у рађању дјеце која су обојела од ИЗДМ показује најчешће рађање у љетњим и раним пролећним мјесецима. Ово наводи на могућност постојања удружене интраутерине и перинаталне изложености инфекцијама и каснијег испољавања ИЗДМ, па испитивања у овом правцу треба наставити.

Висок проценат пацијената код којих се дијагноза поставља у дијабетичној кетоацидозу (45,6%) највјероватније је последица оклијевања родитеља да се суоче са истином, него степеном организованости службе дјечје здравствене заштите.

## Литература

1. Karvonen M., Viik-Kajander M., et al.: Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide. *Diabetes Care* 23:1516(2000)
2. Songini, M.: Diabete di tipo I in Sardegna. *Aggiorn Med.* 21:27-33(1997)
3. Songini, M.: Incidence of IDDM in southern Europe. *Diabetologia* 38:1491(1995)
4. Dacou-Voutetakis et al.: National data on the epidemiology of IDDM in Greece. *Diabetes Care* 18:552-554(1995)
5. Bojović B. i sar. Epidemiologija dijabetesa dječjeg doba u SR Crnoj Gori. *Diab. Croat.* 1977;101-107
6. Bojović B. Epidemiologija IDDM kod djece uzrasta 0-14 godina u Jugoslaviji. *Diab. Croat.*; 17-2, 145-153
7. Vlajinac H. D., B. M. Bojović, S. B. Šipetić et al.: Insulin dependent diabetes mellitus: incidence in childhood in Belgrade 1982-92. *J. Epidemiol Community Health* 49:107-108(1995)
8. Roglic G., I Pavlic Ranar, et al.: Incidence of IDDM during 1988-1992. in Zagreb, Croatia. *Diabetologia* 38:550-554(1995)

9. Tuomilehto, J.,E.Virtala, M.Karvonen, R.Lounamaa, J.Pitkaeniemi and theDIME Study Group: Increase in incidence of insulin/dependent diabetes mellitus among children in Finland. *Inter J Epidemiol* 24:984-992(1995)
10. WHO DIAMOND Project Group. The WHO multinational project for childhood diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1062-8
11. Karamizadeh Z. Amirhakimi G.H. Type I diabetes(IDDM):an epidemiological study from Southern Iran. *Iran J Med Sci* 1996 ; 121-51
12. Bojović B.,Kecojević N, Samardžić M.Rising incidence of insulin dependent diabetes in children age 0-18 years in Montenegro.10th Balkan congress on endocrinology. Abstracts book,101,Belgrade 1999.
13. Samardžić M, Bojović B.Characteristics of type I diabetes at diagnosis-Montenegro epidemiologic follow study. Abstracts presented at the 28th Annual Meeting of the ISPAD, Graz,2002,1087