

Chris R. Cardwell<sup>1</sup>, Lars C. Stene<sup>2, 3</sup>, Geir Joner<sup>4</sup>, Max K. Bulsara<sup>5</sup>, Ondrej Cinek<sup>6</sup>, Joachim Rosenbauer<sup>7</sup>, Johnny Ludvigsson<sup>8</sup>, Mireia Jané<sup>9</sup>, Jannet Svensson<sup>10</sup>, Michael J. Goldacre<sup>11</sup>, Thomas Waldhoer<sup>12</sup>, Przemysław Jarosz-Chobot<sup>13</sup>, Suely G.A. Gimeno<sup>14</sup>, Lee-Ming Chuang<sup>15</sup>, Roger C. Parslow<sup>16</sup>, Emma J.K. Wadsworth<sup>17</sup>, Amanda Chetwynd<sup>18</sup>, Paolo Pozzilli<sup>19</sup>, Girts Brigis<sup>20</sup>, Brone Urbonaite<sup>21</sup>, Sandra Šipetić<sup>22</sup>, Edith Schober<sup>23</sup>, Gabriele Devoti<sup>24</sup>, Constantin Ionescu-Tirgoviste<sup>25</sup>, Carine E. de Beaufort<sup>26</sup>, Denka Stoyanov<sup>27</sup>, Karsten Buschard<sup>28</sup>, Chris C. Patterson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Public Health, Queen's University Belfast, Belfast, Wielka Brytania

<sup>2</sup>Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norwegia

<sup>3</sup>Oslo Research Centre, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegia

<sup>4</sup>Institute of Health Management and Health Economics, University of Oslo, Oslo, Norwegia

<sup>5</sup>Institute of Health and Rehabilitation Research, University of Notre Dame, Freemantle, Australia

<sup>6</sup>The 2<sup>nd</sup> Medical School, Charles University, Praga, Czechy

<sup>7</sup>Institute of Biometrics and Epidemiology, German Diabetes Centre, Leibniz Institute at Dusseldorf University, Dusseldorf, Niemcy

<sup>8</sup>Department of Paediatrics and Diabetes Research Centre, Linköping University, Linköping, Szwecja

<sup>9</sup>Public Health Division, Department of Health, Barcelona, Hiszpania

<sup>10</sup>Pediatric Department, Glostrup University Hospital, Glostrup, Dania

<sup>11</sup>Department of Public Health, Oxford University, Oxford, Wielka Brytania

<sup>12</sup>Department of Epidemiology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria

<sup>13</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Medical University of Silesia, Katowice, Polska

<sup>14</sup>Preventive Medicine Department, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazylia

<sup>15</sup>Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Tajwan

<sup>16</sup>Paediatric Epidemiology Group, University of Leeds, Leeds, Wielka Brytania

<sup>17</sup>Centre for Occupational and Health Psychology, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania

<sup>18</sup>Mathematics & Statistics Department, Lancaster University, Lancaster, Wielka Brytania

<sup>19</sup>University Campus Bio-Medico, Rzym, Włochy

<sup>20</sup>Department of Public Health and Epidemiology, Riga Stradins University, Ryga, Łotwa

<sup>21</sup>Institute of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Kowno, Litwa

<sup>22</sup>Institute of Epidemiology, School of Medicine, Belgrade University, Belgrad, Serbia

<sup>23</sup>Department of Paediatrics, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria

<sup>24</sup>Department of Social Sciences and Communication, University of Lecce, Lecce, Włochy

<sup>25</sup>Nutrition and Metabolic Diseases Clinic, „N. Paulescu” Institute of Diabetes, Bukareszt, Rumunia

<sup>26</sup>Clinique Pédiatrique, Luksemburg, Luksemburg

<sup>27</sup>Children's Diabetic Centre, Sofia, Bułgaria

<sup>28</sup>Bartholin Institutet, Rigshospitalet, Kopenhaga, Dania

# Wiek matki przy porodzie i cukrzyca typu 1 u dzieci — sumaryczna analiza 30 badań obserwacyjnych

**Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies**

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2010; 59: 486–494

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem badania było sprawdzenie, czy u dzieci urodzonych przez starsze matki występuje więk-

sze ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1, poprzez łączną analizę wcześniejszych badań z użyciem indywidualnych danych pacjentów dla skorygowania względem znanych czynników błędu.

**MATERIAŁ I METODY.** Odpowiednie badania, opublikowane przed czerwcem 2009 roku, zostały zidentyfikowane w bazach MEDLINE, *Web of Science* i EMBASE. Skontaktowano się z autorami analiz i poproszono o dostarczenie indywidualnych danych pacjentów lub przeprowadzenie wcześniej określonych analiz.

Adres do korespondencji: Chris Cardwell

e-mail: cardwell@qub.ac.uk

Tłumaczenie: dr n. med. Marek Przeździak

*Diabetologia Praktyczna* 2010, tom 11, 5: 181–193

Copyright © Via Medica

Dla każdej z analiz oszacowano ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 względem wieku matki zarówno przed, jak i po uwzględnieniu potencjalnych czynników błędu. W celu uzyskania złożonych ilorazów szans i zbadania różnic między badaniami zastosowano metody oparte na metaanalizie.

**WYNIKI.** Dostępne dane pochodziły z 5 badań kohortowych i 25 badań porównawczych, obejmujących 14 724 przypadki cukrzycy typu 1. Ogółem, prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy typu 1 w dzieciństwie wzrosło średnio o 5% (95% CI 2–9) na każde 5 lat wieku matki ( $p = 0,006$ ), ale wyniki badań nie były jednorodne (niejednorodność  $I^2 = 70\%$ ). W badaniach z małym ryzykiem błędu wyraźnie było widać wzrost szans na wystąpienie cukrzycy — 10% na każde 5 lat wieku matki. Uwzględnienie potencjalnych czynników błędu tylko nieznacznie wpłynęło na te szacunki.

**WNIOSKI.** Wykazano niewielki, ale istotny, liniowy wzrost ryzyka występowania dziecięcej cukrzycy typu 1 wraz z wiekiem matki, ale siła tego skojarzenia różniła się między badaniami. Niewielki odsetek przypadków wzrostu występowania dziecięcej cukrzycy typu 1 w ostatnich latach można by wytłumaczyć rosnącym wiekiem matek. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 5: 181–193)

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** The aim of the study was to investigate whether children born to older mothers have an increased risk of type 1 diabetes by performing a pooled analysis of previous studies using individual patient data to adjust for recognized confounders. **MATERIAL AND METHODS.** Relevant studies published before June 2009 were identified from MEDLINE, Web of Science, and EMBASE. Authors of studies were contacted and asked to provide individual patient data or conduct prespecified analyses. Risk estimates of type 1 diabetes by maternal age were calculated for each study, before and after adjustment for potential confounders. Meta-analysis techniques were used to derive combined odds ratios and to investigate heterogeneity among studies.

**RESULTS.** Data were available for 5 cohort and 25 case-control studies, including 14,724 cases of type 1 diabetes. Overall, there was, on average, a 5% (95% CI 2–9) increase in childhood type 1 diabetes odds per 5-year increase in maternal age ( $P = 0.006$ ), but there was heterogeneity among studies (heterogeneity  $I^2 = 70\%$ ). In studies with a low risk of bias, there was a more marked increase in diabetes odds of 10% per 5-year increase in maternal age. Adjustments for potential confounders little altered these estimates.

**CONCLUSIONS.** There was evidence of a weak but significant linear increase in the risk of childhood type 1 diabetes across the range of maternal ages, but the magnitude of association varied between studies. A very small percentage of the increase in the incidence of childhood type 1 diabetes in recent years could be explained by increases in maternal age. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 5: 181–193)

## Wstęp

W ostatnich latach w wielu zachodnich krajach podniósł się wiek, w którym kobiety rodzą dzieci. Na przykład między 1987 a 2007 rokiem średni wiek rodzących matek wzrósł o 2,4 roku w Anglii i Walii [1], 2 lata w Hiszpanii [2] i 2,3 roku w Norwegii [3]. Przeprowadzono wiele badań na temat konsekwencji późnego porodu ponoszonych przez dziecko. W szczególności wykazano związek między wiekiem matki a powikłaniami ciąży, takimi jak przedwczesny poród i niewielka masa urodzeniowa dziecka [4], a także różnymi schorzeniami w okresie dzieciństwa, takimi jak astma [5], białaczka [6] i guzy ośrodkowego układu nerwowego [6].

Dziecięca cukrzyca typu 1 jest spowodowana autoimmunologicznym zniszczeniem komórek beta trzustki. Wyraźny wzrost występowania tego rodzaju przypadków w ostatnich latach [7] sugeruje wpływ czynników środowiskowych; ze względu na fakt, że szczyt zachorowań przypada najczęściej na późne dzieciństwo, uważa się, że ekspozycja na takie czynniki we wczesnym dzieciństwie może odgrywać istotną rolę. Badania nad potencjalnym znaczeniem wieku matki na wystąpienie dziecięcej cukrzycy typu 1 sięgają lat 60. [8], kiedy to przeprowadzono analizy serii przypadków. W późniejszych dekadach temu związkowi poświęcono więcej uwagi ze względu na zastosowanie bardziej zaawansowanych, informatycznych metod analiz, dotyczących obserwacji przypadków i badań kohortowych [9–11]. Jednak analizy te są trudne do interpretacji ze względu na niewielką liczbę przeprowadzonych badań, różny zakres i moc statystyczną, pozornie sprzeczne wyniki niektórych prób (na przykład [10–12]), a także różne sposoby przedstawienia wyników.

Celem niniejszego badania jest systematyczny przegląd i metaanaliza, pozwalające ocenić związki między wiekiem matki a występowaniem cukrzycy typu 1, zbadać charakter takiego związku i określić możliwości wpływu potencjalnych czynników błędu, takich jak masa urodzeniowa, wiek zajścia w ciążę, karmienie piersią i cukrzyca u matki [13–15].

## Materiał i metody

### Przegląd piśmiennictwa

Główny proces poszukiwania informacji w piśmiennictwie prowadzono na podstawie baz MEDLINE, OVID ONLINE, a strategia była następująca: („Wiek Matki” lub wiek matki) i [„Cukrzyca Typu 1” lub (cukrzyca i typ 1) lub IDDM (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)] — używano terminów w cudzo- słowach jako słów kluczowych dla MEDLINE. Podobne poszukiwania przeprowadzono w *Web of Science* i w EMBASE. Wreszcie, aby zidentyfikować badania, które dotyczyły wieku matki razem z innymi czynnikami ryzyka, przeprowadzono bardziej ogólne poszukiwanie w MEDLINE z użyciem następujących terminów: [„Cukrzyca Typu 1” i („Badanie Porównawcze Przypadków” lub „Badanie Kohortowe”). Szukanie ograniczono do badań u ludzi publikowanych przed czerwcem 2009 roku. Streszczenia kontrolowali dwaj niezależni badacze (C.R.C. i C.C.P.) w celu ustalenia, czy te badania mogą zapewnić odpowiednie dane oparte na następujących kryteriach: 1) identyfikują grupę z cukrzycą typu 1 oraz grupę bez cukrzycy typu 1 oraz 2) notują wiek matek we wspomnianych grupach. Badania odrzucano, jeżeli zawierały mniej niż 100 badanych (ponieważ korekta względem czynników błędu mogłaby nie być skuteczna w takich badaniach) lub jeżeli bazywały na pokrewieństwie (ponieważ związek między wiekiem matki a występowaniem cukrzycy typu 1 mógł być zniekształcony przez dobór osób z niekompletnych rodzin i z rodzin ze zwiększoną predyspozycją genetyczną). Wyniki bardziej ogólnych poszukiwań w MEDLINE poddano przesiewowi na samym początku w celu usunięcia artykułów w sposób oczywisty nieistotnych. Wreszcie, odnośniki do wszystkich stosownych artykułów przejrano ręcznie, a każdego z autorów zapytano, czy wie o jakichś dodatkowych badaniach.

Skontaktowano się z autorami każdego z włączonych badań w celu dostarczenia surowego zbioru danych lub szacunków z wstępnie ustalonych analiz na temat związku między wiekiem matki (w kategoriach: < 20, 20–24, 25–29, 30–34, ≥ 35 lat) a cukrzycą typu 1 przed i po skorygowaniu względem potencjalnych czynników wprowadzających błąd. Kontaktowano się z autorami, ponieważ kategoryzacja (i dostosowywanie) różniły się w publikowanych doniesieniach i niektórzy z nich nie zaprezentowali żadnych danych na temat wieku matek, a jedynie wyniki badań.

Szczegóły włączonych badań (wykazane w tabeli 1) zebrał jeden recenzent (C.R.C.) i następnie skonsultowano je z autorem badania.

### Analiza statystyczna

Wyliczono iloraz szans (OR, *odds ratio*) i błąd standardowy (SE, *standard error*) dla związku między wiekiem matki a występowaniem cukrzycy typu 1 dla każdego z badań. Analogicznie, w celu zbadania trendu we wszystkich kategoriach wiekowych, wyliczono OR (i SE) dla każdego wzrostu w danej kategorii (odpowiadający wzrostowi o około 5 lat wieku matki) z użyciem modeli regresji odpowiednich dla konstrukcji badania. Do wyliczenia OR i SE dla, odpowiednio, niedopasowanych i dopasowanych badań porównawczych z grupą kontrolną zastosowano bezwarunkową i warunkową regresję logistyczną. W badaniach kohortowych z różnym okresem obserwacji uczestników użyto regresji Poissona w celu oszacowania proporcji wskaźników i ich SE jako miary skojarzenia (które powinny być prawie równe OR dla rzadkiego rodzaju choroby, jaką jest cukrzyca typu 1 [16]). Do modeli regresji Poissona dodano warunek roku urodzenia w celu skorygowania proporcji wskaźników względem jakichkolwiek różnic w roku urodzenia między badanymi a grupą kontrolną, wynikających z konstrukcji badania. Kombinacje innych potencjalnych czynników błędu dodano jako współzmiennie w modelach regresji w każdym badaniu, przed użyciem losowych modeli efektów do wyliczenia sumarycznego OR [17]. Przeprowadzono testy na niejednorodność i wyliczono statystykę  $I^2$  w celu ilościowego określenia stopnia niejednorodności między badaniami. Statystyka ta określa ogólny procent zmienności badań, wynikającej z niejednorodności. Błąd systematyczny selekcji publikacji zbadano poprzez sprawdzenie, czy występują asymetrie w wykresach kanałów OR badania względem SE logarytmów OR. Metody Rosenthala „wybierania plików” użyto do oszacowania liczby badań niedających wyników potrzebnych do uznania ogólnego rezultatu jako nieznamiennego statystycznie [18].

Zastosowano techniki metaregresji [18] do sprawdzenia, czy związek między wiekiem matki a cukrzycą różnił się w zależności od roku publikacji lub częstości uzyskania danych od badanych i kontroli (ponieważ młode matki mniej chętnie deklarują udział w badaniach, mogło to zniekształcać wyniki, jeżeli częstość uzyskania danych od osób badanych i kontrolnych była różna). Analizy podgrup przeprowadzono poprzez dodatkowy podział badań na kategorie i włączanie tylko tych, które miały małe ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (wykluczano badania porównawcze z niepopulacyjną lub wybraną nielosowo grupą kontrolną oraz każde badanie z liczbą odpowiedzi mniejszą niż 80%

Tabela 1. Charakterystyka włączonych badań dotyczących związków między wiekiem matki a cukrzycą typu 1 według

Pierwszy autor, rok* (piśmiennictwo)	Typ badania	Kraj	Badani chorzy na cukrzycę typu 1		
			Metoda potwierdzenia (rok rozpoznania)	Wiek przy rozpoznananiu (lata)	n†
Dahlquist, 1992 [9]	C-C	Szwecja	Szwedzki rejestr cukrzycy dziecięcej (78–88)	0–14	2757
Bock, 1994 [10]	C-C	Dania	Hospitalizacje z Krajowego Rejestru Chorych (78–89)	< 16	837
Patterson, 1994 [11]	C-C	Szkocja	Hospitalizacje/rejestr cukrzycy dziecięcej (76–88)	0–14	271
Wadsworth, 1997 [25]	C-C	Wielka Brytania	Wydział nadzoru i kontroli <i>British Paediatric Association</i> (92)	0–5	213
Gimeno, 1997 [26]	C-C	Brazylia	Towarzystwo diabetologiczne/Hospitalizacje (95)	0–19	344
McKinney, 1999 [28]	C-C	Anglia	Rejestr cukrzycy w Yorkshire (93–94)	0–15	220
Rami, 1999 [29]	C-C	Austria	Wiedeński rejestr cukrzycy typu 1 (89–94)	0–14	103
Bache, 1999 [19]**	C-C	Dania	Hospitalizacje (78–95)	0–14	857
Dahlquist, 1999 [14]	C-C	Bułgaria	Bułgarski rejestr cukrzycy typu 1 (91–94)	0–14	125
	C-C	Łotwa	Łotewski rejestr cukrzycy typu 1 (89–94)	0–14	140
	C-C	Litwa	Litewski rejestr cukrzycy typu 1 (89–94)	0–14	117
	C-C	Luksemburg	Luksemburski rejestr cukrzycy typu 1 (89–95)	0–14	59
	C-C	Rumunia	Bukareszteński rejestr cukrzycy typu 1 (89–94)	0–14	81
Stene, 2001 [13]	Kohortowe	Norwegia	Norweski rejestr cukrzycy dziecięcej (89–98)	0–14	1810
Visalli, 2003 [30]	C-C	Włochy	Rejestr cukrzycy typu 1 regionie w Lazio (89–95)	0–14	139
Stene, 2004 [31]	C-C	Norwegia	Norweski rejestr cukrzycy dziecięcej (98–00)	0–14	346
Sadauskaite-Kuehne, 2004 [15]	C-C	Szwecja	Rejestr cukrzycy typu 1 w południowo-wschodniej części Szwecji (95–00)	0–15	442
	C-C	Litwa	Litewski rejestr cukrzycy typu 1 (96–00)	0–15	281
Sumnik, 2004 [32]	C-C	Czechy	Czeski rejestr cukrzycy typu 1 (95–00)	0–15	640
Marshall, 2004 [33]	C-C	Anglia	Poradnie diabetologiczne w Morecambe Bay/E. Lancashire (98)	0–15	196
Cardwell, 2005 [34]	Kohortowe	Północna Irlandia	Północnoirlandzki rejestr cukrzycy typu 1 (71–01)	0–14	990
Sipetić, 2005 [35]	C-C	Serbia	Hospitalizacje w Belgradzie (94–97)	0–16	105
Svensson, 2005 [36]	C-C	Dania	Duński rejestr cukrzycy dziecięcej (96–99)	0–14	602
Bottini, 2005 [20]**	C-C	Sardynia	Rozpoznanie szpitalne	?	189
Polańska, 2006 [37]	C-C	Polska	Górnośląski rejestr cukrzycy (88–00)	0–14	394
Wei, 2006 [38]	C-C	Tajwan	Program przesiewowych badań moczu i badań ankietowych u dzieci szkolnych (92–97)	0–18	260
Tenconi, 2007 [39]	C-C	Włochy	Rejestr cukrzycy typu 1 w Pawii (88–00)	0–19	99
Haynes, 2007 [40]	Kohortowe	Australia	Zachodnioaustralijski rejestr cukrzycy dziecięcej (80–02)	0–14	926
levins, 2007 [41]	Kohortowe	Anglia	Hospitalizacje [kod ICD dla cukrzycy] (63–99)	0–14	410
Borras Perez, 2007 [42]	C-C	Hiszpania	Kataloński rejestr cukrzycy typu 1 (97–08)	0–14	626
Rosenbauer, 2008 [12]	C-C	Niemcy	Ogólnokrajowy nadzór nad szpitalami (92–95)	0–4	747
Waldhoer, 2008 [43]	Kohortowe	Austria	Austriacki rejestr cukrzycy (89–05)	0–5	444

\*Rok publikacji; †liczba włączona do analizy wieku matki; ‡zaznaczenie wskazuje na dane uzyskane w badaniu i dostępne do analizy; §cukrzyca typu 1 u matki wykorzystana do analizy; †dobór nielosowy i niepopulacyjny; †odsetek przypadków cukrzycy zidentyfikowanych w kohorcie; #czas karmienia piersią

## daty publikacji

Wskaźnik odpowiedzi (%)	Źródło (pasujące kryteria)	Kontrola		Obecne błędy <sup>†</sup>					
		n <sup>†</sup>	Wskaźnik odpowiedzi (%)	BO	BW	GA	MD	CS	BF# (miesiące)
98	Medyczny rejestr urodzeń (rok urodzenia, oddział)	8271	100						
98	Rejestr urodzeń (wiek, płeć)	837	NA						
100	Karty wypisu z oddziałów położniczych (wiek, płeć, region)	1340	100	V	V	V	V	V	V (0)
89	Rejestr szczepień Urzędu ds. Zdrowia	318	70	V	V		V		V (4)
91	Niesprecyzowane (region, płeć, wiek) <sup>1</sup>	333	100	V	V		V		V (3)
94	Dokumentacja prowadzona przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (wiek, płeć)	423	82	V	V	V	V	V	V (0)
86	Szkoły (wiek, płeć)	373	80	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
100	Medyczny rejestr urodzeń (miesiąc, płeć, region)	1404	100			V			
73	Szkoły i polikliniki (wiek)	440	79	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
99	Ewidencja ludności (wiek)	301	79	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
94	Polikliniki (wiek)	266	73	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
100	Przedszkola I szkoły (wiek)	172	95	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
74	Przedszkola I szkoły (wiek)	277	81	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (0)
100 <sup>¶</sup>	Norweski medyczny rejestr urodzeń	1 382 602	NA	V	V	V	V	V	
100	Szkoły (wiek)	703	91		V	V	V	V	V (3)
73	Norweska ewidencja ludności	1626	56	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (3)
100	Ewidencja ludności	1084	73	V	V	V	V <sup>§</sup>		V (3)
100	Poradnie diabetologiczne <sup>1</sup>	807	95	V	V	V	V <sup>§</sup>		V (3)
79	Krajowy rejestr urodzeń (wiek)	32 000	100	V					
83	Urzędy ds. zdrowia (płeć, data urodzenia)	381	53	V	V	V	V <sup>§</sup>		V (0)
92 <sup>¶</sup>	Rejestr <i>Northern Ireland Child Health</i>	439 647	NA	V	V	V	V	V	V (0)
91	Przyszpitalne poradnie chorób skórnych (wiek, płeć, rejon)	210	100	V	V	V	V <sup>§</sup>	V	V (4)
100	Duńska ewidencja ludności (wiek, płeć)	1459	100	V	V	V	V	V	V (4)
?	Kolejne urodzenia odnotowane w północnej Sardynii	5460	?						
87	Główny Urząd Statystyczny	994 460	100	V	V				
87	Losowo wybrane negatywne wyniki badań przesiewowych	533	88	V	V	V	V		V (3)
85	Szpital (wiek, płeć, tydzień)	194	?	V					
99 <sup>¶</sup>	<i>W. Australia Midwives' Notification System</i>	~557 707	NA	V	V	V	V		
–	Dokumentacja medyczna oddziałów położniczych w Oxfordshire/Zachodnim Berkshire	266 665	NA	V	V	V	V	V	V (0)
72	Rejestr urodzeń Katalońskiej Agencji Zdrowia Publicznego	3320	98		V	V			V (0)
71	Lokalne biura ewidencji ludności (wiek, płeć, rejon)	1820	43	V	V		V <sup>§</sup>		V (4)
85 <sup>¶</sup>	Rejestr urodzeń	1 435 385	NA	V	V	V			

w skorygowanej analizie przedstawionej w nawiasach; \*\*włączone jedynie do analizy czułości; BF — karmienie piersią (miesiące); BO — kolejność porodów; BW — waga urodzeniowa; C-C — badanie kliniczno-kontrolne; CS — cesarskie cięcie; GA — wiek ciążowy, MD — cukrzyca u matki; NA — nie dotyczy



zarówno ze strony badanych, jak i grupy kontrolnej). Przeprowadzono osobne analizy dla wieku, w którym zdiagnozowano cukrzycę. Ostateczną analizę czułości przeprowadzono z udziałem tych badań, w których potrzebne dane można było szacować wyłącznie z opublikowanych raportów. W jednym z badań [19] OR na każdy 5-letni wzrost wieku matki został ekstrapolowany z OR na każdy rok wzrostu, łącznie dla kobiet i mężczyzn, i uzyskany dopiero po uwzględnieniu liczby aborcji i wieku zajścia w ciążę. W innym badaniu [20] OR na każde 5 lat szacowano względem następujących kategorii wieku matek: 15–21, 22–31, 32–41, 42–49, 50–55 lat.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą STATA 9.0 (Stata, College Station, Texas).

## Wyniki

### Wyniki wyszukiwania

Wyszukiwanie wyłoniło 89 odpowiednich artykułów. Trzydzieści cztery z nich wykluczono, ponieważ zawierały powtarzające się lub nakładające się dane. Dwanaście artykułów wykluczono, ponieważ zawierały informację o mniej niż 100 osobach; jedenaście odrzucono, ponieważ użyto w nich danych bazujących na związkach rodzinnych. Pełna lista zidentyfikowanych artykułów jest dostępna u autorów.

Pozostałe 32 artykuły [9–15, 19–43] zawierały informacje z 37 niezależnych badań; informacje z pięciu ośrodków zaczerpnięto z jednego artykułu [14], a informacje z dwóch ośrodków z innego artykułu [15]. Badacza z każdego z tych 37 badań poproszono o dostarczenie surowych danych (lub szacunków z wstępnie ustalonych analiz); z jednym z autorów [20] nie udało się skontaktować. W tabeli 1 uwzględniono charakterystyki 32 badań zawartych w analizie. W 25 z tych badań uzyskano pełen komplet danych, natomiast w czterech [12, 13, 31, 33] szacunki zgodne z wcześniej ustalonymi modelami autorzy obliczali na podstawie pełnych zestawów danych (w jednym z nich [9] potrzebne dane pobrano wprost z opublikowanego raportu, a w dwóch innych [19, 20] potrzebne dane można było tylko oszacować, więc zawarto je tylko w analizach wrażliwości, omówionych w dalszej części artykułu).

### Ogólne wnioski

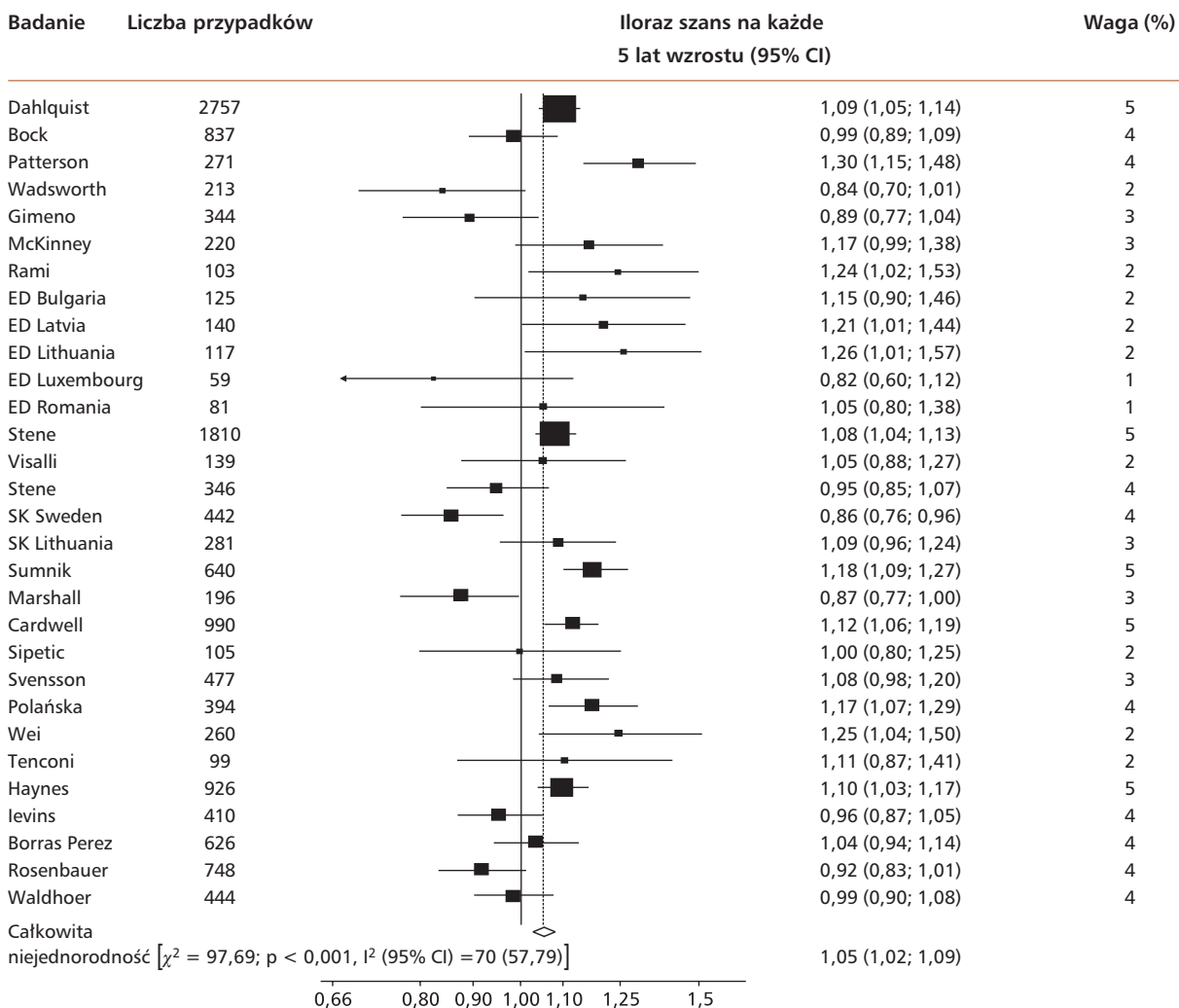
Związki między wiekiem matki podczas porodu a cukrzycą typu 1 wynikające z 30 badań (z 14 724 przypadkami cukrzycy typu 1) przedstawiono na rycinie 1. Ogólnie, na każde 5 lat wieku matki przy porodzie, szanse dziecka na zachorowanie na

cukrzycę typu 1 zwiększają się średnio o 5% [OR 1,05 (95% CI 1,02–1,09);  $p = 0,009$ ]. Jednak między badaniami była widoczna znamienna niejednorodność ( $I^2 = 70$ , niejednorodność  $p < 0,001$ ). W tabeli 2 ukazano nieskorygowany związek między wiekiem matki przy porodzie a cukrzycą typu 1 zgodnie z kategorią wiekową. Wyniki wskazują na prawie liniowy wzrost we wszystkich kategoriach. Dzieci, których matki przekroczyły 35. rż., miały średnio o 10% większe szanse [OR 1,10 (95% CI 1,01–1,20);  $p = 0,03$ ] zachorowania na cukrzycę typu 1 w porównaniu z tymi, których matki miały 25–30 lat, i niewiele wskazywało na niejednorodność między badaniami ( $I^2 = 20$ , niejednorodność  $p = 0,16$ ). Podobnie, aczkolwiek nieistotnie statystycznie ( $p = 0,20$ ), dzieci, których matki nie osiągnęły 20. rż., miały średnio o 12% mniejsze szanse [OR 0,88 (95% CI 0,73–1,04)] zachorowania na cukrzycę typu 1 w porównaniu z tymi, których matki miały 25–30 lat, ale między badaniami była widoczna niejednorodność ( $I^2 = 64$ , niejednorodność  $p < 0,001$ ).

Dodatkowa nieskorygowana analiza (w 26 badaniach z dostępnymi danymi) wskazywała, że w porównaniu z dziećmi urodzonymi przez matki w wieku 25–30 lat, dzieci urodzone przez matki w wieku 35–40 lat miały o 12% większe szanse zachorowania na cukrzycę [OR 1,12 (95% CI 1,02–1,23);  $p = 0,02$ ], podczas gdy dzieci urodzone przez matki, które przekroczyły 40. rż., miały o 9% większe szanse zapadnięcia na tę chorobę [OR 1,09 (95% CI 1,098–1,21);  $p = 0,11$ ].

Zbadano wykresy rozkładu związku między wiekiem matki a szansami zachorowania na cukrzycę typu 1 (dane nieprzedstawione) i w przybliżeniu porównano z oczekiwanym kształtem rozkładu — nie stwierdzono wyraźnych dowodów na asymetrię, a więc prawdopodobieństwo błędów systematycznych publikacji było małe. Stosując metodę Rosenthala z „wybieraniem plików”, należałoby przeprowadzić, ale nie publikować (albo nie identyfikować w wyszukiwaniu), około 205 badań, z których wynika brak związku między wiekiem matki a cukrzycą typu 1, aby sprowadzić sumaryczne OR, wynoszące 1,05 na każde 5 lat, do nieznamienności.

W tabeli 2 ukazano także wyniki analizy wieku matki po skorygowaniu względem potencjalnych czynników błędu. Zależność między cukrzycą typu 1 a wiekiem matki nie zmieniła się szczególnie po korekcie względem kolejności urodzin, masy urodzeniowej i wieku zajścia w ciążę w 20 badaniach, w których te zmienne były dostępne. W 30 badaniach uwzględniano wszystkie dostępne czynniki



ED — Eurdoiab; SK — Sadauskaite-Kuehne

**Rycina 1.** Metaanaliza przy zastosowaniu modelu losowych efektów (obejmująca 14 724 przypadki) nieskorygowanego związku między wiekiem matki (na każde 5 lat wzrostu) a cukrzycą typu 1; badania uporządkowano według daty publikacji

błędu, które obejmowały karmienie piersią, cesarskie cięcie i — dla niektórych badań — cukrzycę u matki (informacje o czynnikach błędu w każdym z badań zawarto w tabeli 1) i ponownie wnioski nie zmieniły się znacząco.

### Badanie niejednorodności

Wykazano, że część niejednorodności w relacjach między wiekiem matki a cukrzycą można wyjaśnić różnicami w liczbie odpowiedzi w badaniach (przedstawiono w tabeli 1). Na rycinie 2 pokazano, że w badaniach, w których osoby z grupy kontrolnej rzadziej odpowiadały niż osoby badane, nie obserwowano zwiększenia ryzyka cukrzycy wraz z wiekiem matki, podczas gdy wyniki badań, w których sytuacja była odwrotna, wskazywały na widoczne zwiększenie częstości występowania cukrzycy wraz z wiekiem matki (nachylenie metaregresji  $p = 0,02$ ).

Zauważono średnio 6-procentowy [OR 1,06 (95% CI 1,02–1,10)] wzrost szans na wystąpienie cukrzycy na każde 5 lat wieku matki, kiedy częstość odpowiedzi u osób badanych i w grupie kontrolnej były równe (uzyskane z punktu przecięcia linii metaregresji — ryc. 2). Podobnie, związek między wiekiem matki a cukrzycą różnił się w zależności od wskaźnika odpowiedzi w grupie kontrolnej, jako że badania z niższym wskaźnikiem wskazywały na słabsze powiązania cukrzycy z wiekiem matki (nachylenie metaregresji  $p = 0,004$ ). Nie udowodniono związku między wzrostem szans na zachorowanie na cukrzycę na każde 5 lat wieku matki a rokiem publikacji (nachylenie metaregresji  $p = 0,43$ ) czy momentem rekrutacji badanego w każdym z badań (nachylenie metaregresji  $p = 0,27$ ).

W tabeli 2 zawarto również analizy podgrup względem rodzaju badania. Główne wnioski były

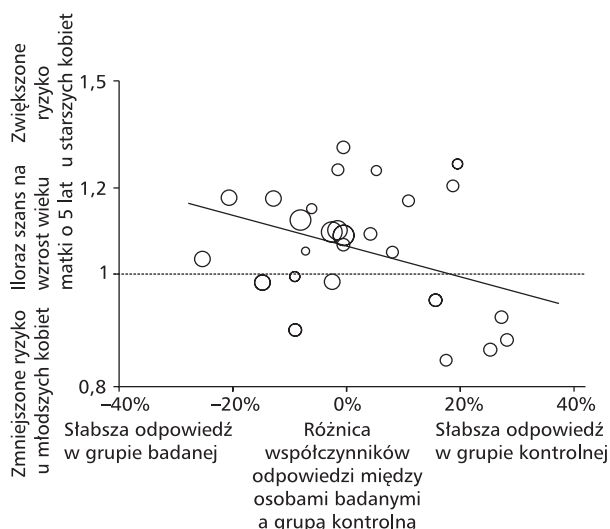
**Tabela 2. Metaanalizy 30 badań dotyczących związku wieku matki i cukrzycy typu 1 przed i po skorygowaniu względem zarejestrowanych błędów oraz według podgrup określonych przez typ i jakość badania**

Wiek matki (lata)	Przypadki (n)	Złożony OR (95% CI)	p	Niejednorodność $\chi^2$ (p)	I <sup>2</sup>
Całość (n = 30 badań)					
< 20	764	0,88 (0,74–1,04)	0,12	81,4 (< 0,001)	64
20–25	3919	0,95 (0,89–1,00)	0,05	36,1 (0,17)	20
25–30	5433	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	3274	1,05 (0,97–1,13)	0,28	59,1 (0,001)	51
≥ 35	1334	1,10 (1,01–1,20)	0,03	36,4 (0,16)	20
Na każde 5 lat wzrostu	14 724	1,05 (1,02–1,09)	0,006	97,7 (< 0,001)	70
Skorygowane względem wieku ciążowego, masy urodzeniowej, kolejności urodzeń* (n = 20 badań)					
< 20	403	0,95 (0,77–1,17)	0,65	42,7 (0,001)	56
20–25	1846	0,90 (0,84–0,97)	0,003	20,9 (0,34)	9
25–30	2826	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	1709	1,05 (0,93–1,19)	0,40	46,4 (< 0,001)	59
≥ 35	737	1,12 (0,97–1,29)	0,14	33,0 (0,024)	42
Na każde 5 lat wzrostu	7521	1,6 (1,00–1,12)	0,05	66,5 (< 0,001)	71
Skorygowane względem wszystkich dostępnych czynników błędu według tabeli 1 (n = 30 badań)					
< 20	736	0,89 (0,74–1,07)	0,22	88,9 (< 0,001)	67
20–25	3715	0,93 (0,87–0,99)	0,02	36,2 (0,17)	20
25–30	5147	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	3105	1,08 (0,99–1,18)	0,10	62,4 (< 0,001)	54
≥ 35	1251	1,12 (1,02–1,24)	0,02	39,9 (0,09)	27
Na każde 5 lat wzrostu	13 954	1,06 (1,01–1,11)	0,01	116,9 (< 0,001)	75
Badania kohortowe (n = 5 badań)					
< 20	269	0,80 (0,65–0,99)	0,04	9,3 (0,06)	57
20–25	1105	0,89 (0,82–0,96)	0,003	3,8 (0,43)	0
25–30	1681	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	1057	0,99 (0,88–1,12)	0,93	8,7 (0,07)	54
≥ 35	468	1,08 (0,96–1,22)	0,21	5,2 (0,26)	23
Na każde 5 lat wzrostu	4580	1,06 (1,01–1,11)	0,03	12,7 (0,01)	69
Badania kliniczno-kontrolne (n = 25 badań)					
< 20	495	0,91 (0,73–1,14)	0,41	71,5 (< 0,001)	66
20–25	2814	0,97 (0,91–1,05)	0,47	28,9 (0,22)	17
25–30	3752	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	2217	1,07 (0,97–1,19)	0,20	49,6 (0,002)	52
≥ 35	866	1,12 (0,99–1,25)	0,07	30,9 (0,16)	22
Na każde 5 lat wzrostu	10 144	1,05 (1,00–1,11)	0,04	84,6 (< 0,001)	72
Badania z niskim ryzykiem błędu systematycznego† (n = 14 badań)					
< 20	518	0,81 (0,70–0,94)	0,005	20,8 (0,08)	38
20–25	2547	0,90 (0,86–0,96)	< 0,001	9,3 (0,75)	0
25–30	3648	1,00 (wartość odniesienia)			
30–35	2195	1,08 (0,9–1,18)	0,10	23,8 (0,03)	45
≥ 35	904	1,18 (1,06–1,32)	0,003	18,3 (0,14)	29
Na każde 5 lat wzrostu	9812	1,10 (1,06–1,14)	< 0,001	27,6 (0,01)	53

\*Obejmuje jedynie te badania, dla których można było dokonać korekty względem masy urodzeniowej (w kategoriach < 2,5; 2,5–3; 3–3,5; 2–4,5; > 4,5 kg), wieku ciążowego (w kategoriach ≤ 37; 38–41; ≥ 42 tygodni) i kolejności urodzeń w kategoriach: pierwsze, drugie, trzecie lub kolejne);

†Wyłączenie badań kliniczno-kontrolnych, w których dobór grupy kontrolnej był nielosowy lub niepopulacyjny, oraz badań, w których wskaźnik odpowiedzi zarówno dla przypadków, jak i dla grupy kontrolnej wynosił poniżej 80% (lub był nieznan), jak przedstawiono w tabeli 1





**Rycina 2.** Wykres rozkładu szans wystąpienia cukrzycy na każde 5 lat wzrostu wieku matki i różnic współczynników odpowiedzi między osobami badanymi a grupą kontrolną (rozmiar symboli na wykresie był proporcjonalny do precyzji badania; linia prosta powstała z meta-regresji)

podobne w badaniach kohortowych i w badaniach porównawczych, wskazując na, odpowiednio, 6- i 5-procentowy wzrost szans zachorowania na cukrzycę typu 1 na każde 5 lat wieku matki, wykazując jednocześnie znaczną niejednorodność (odpowiednio,  $I^2 = 69$  i  $I^2 = 72$ ).

Osobna analiza, zawarta w tabeli 2, obejmowała tylko badania z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (wykluczono badania porównawcze z grupą kontrolną niepopulacyjną lub wyłonioną nielosowo, a także wyłączone próby ze wskaźnikiem odpowiedzi mniejszym niż 80% zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej). Ogólnie, w 14 badaniach z małym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wzrost szans na wystąpienie cukrzycy typu 1 był dużo wyraźniejszy i wynosił 10% [OR 1,10 (95% CI 1,06–1,14)] na każde 5 lat wieku matki. Niejednorodność między badaniami była również nieco mniejsza, zwłaszcza gdy analiza uwzględniała kategorie wiekowe matek.

### Powiązania wieku w momencie rozpoznania i kolejności urodzin

Nie znaleziono wyraźnych różnic w powiązaniach między dziecięcą cukrzycą typu 1 a wiekiem matki w przypadku wcześnie stwierdzonej cukrzycy (tj. przed 5. rż.) i później stwierdzonej cukrzycy (tj. między 5. a 15. rż.) w 23 badaniach, w których takie dane były dostępne. Konkretnie, na każdy wzrost wieku matki o 5 lat przypadał średnio 5-procento-

wy [OR 1,05 (95% CI 1,00–1,10)] wzrost występowania wcześnie diagnozowanej choroby i 7-procentowe [OR 1,07 (95% CI 1,01–1,13)] zwiększenie występowania późno diagnozowanego schorzenia.

Co więcej, nie wykazano zdecydowanych różnic w powiązaniach wieku matki i kolejności urodzin w 21 badaniach, w których dane te były dostępne. W przypadku urodzonych najwcześniej, widać było 8-procentowe [OR 1,08 (95% CI 0,99–1,17)] zwiększenie szans na wystąpienie cukrzycy na każde 5 lat wieku matki; w przypadku urodzonych w drugiej kolejności — 12-procentowe [OR 1,12 (95% CI 1,03–1,22)] zwiększenie szans na wystąpienie cukrzycy, natomiast w przypadku urodzonych w trzeciej kolejności lub później — 9-procentowe [OR 1,09 (95% CI 1,00–1,19)] zwiększenie szans na wystąpienie cukrzycy.

### Inne badania

Siedmiu badań [19–24, 27] nie można było włączyć do głównej analizy. Ostateczną analizę czułości przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch z tych prób, w których potrzebne dane można było oszacować za pomocą publikowanych raportów [19, 20]. Włączenie duńskiego badania [19] miało niewielki wpływ na wyniki (ogólne OR 1,06,  $I^2 = 71$ ). Jednak późniejsze dodanie sardyńskiego badania [20] doprowadziło do wyraźnego wzrostu złożonych szans zachorowania na cukrzycę na każde 5 lat wieku matki [całkowite OR 1,11 (95% CI 1,04–1,18)] i wyraźnego wzrostu niejednorodności wyników ( $I^2 = 92$ ). Wynikało to z faktu, że rezultaty sardyńskiego badania [20] wyraźnie różniły się od jakiegokolwiek innego badania, jako że badacze zaobserwowali 4,5-krotny wzrost [OR 4,5 (95% CI 3,85–5,31)] szans zachorowania na cukrzycę na każde 5 lat wieku matki, głównie z tego względu, że ponad 89% chorych na cukrzycę na Sardynii miało matki, które przekroczyły 32. rż. w momencie porodu, w porównaniu z mniej niż 31% przypadków w 30 badaniach w głównej analizie.

W przypadku 5 badań [21–24, 27] nie udało się uzyskać danych od autorów (lub z opublikowanych raportów). W jednym z nich, z Kolorado [21] (z udziałem 268 osób), zaobserwowano podobny odsetek matek starszych niż 30 lat w grupie badanej i grupie kontrolnej (odpowiednio 25 i 22%), podczas gdy w innym [24] (z udziałem 221 osób, z których część mogła brać udział w poprzednim badaniu) zaobserwowano podobny średni wiek matek przy porównaniu badanych z grupą kontrolną (odpowiednio 26 i 27 lat). Wyniki badania węgierskiego [23] (z udziałem 163 osób) również wykaza-

ły podobną średnią wieku badanych i grupy kontrolnej (odpowiednio 26 i 27 lat). W fińskim badaniu (z udziałem 750 osób) [27] stwierdzono: „nie wykazano różnic między chorymi na cukrzycę a grupą kontrolną w przypadku żadnej ze zmiennych dotyczących noworodków [które zawierały wiek matki (< 30 i ≥ 30 lat)]”. Wreszcie, wyniki badania australijskiego (z udziałem 217 osób) [22] również wykazały podobną medianę wieku matek w przypadku badanych i grupy kontrolnej (odpowiednio 26 i 27 lat).

## Dyskusja

W niniejszym przeglądzie wykazano, że u dzieci rodzonych przez starsze matki występuje większe ryzyko wystąpienia dziecięcej cukrzycy typu 1. Wzrosła ono przeciętnie o 5% na każde 5 lat wieku matki, ale ta zależność różniła się między poszczególnymi badaniami. Powyższą zmienność można częściowo wytłumaczyć różnymi wskaźnikami odpowiedzi w analizowanych badaniach, prawdopodobnie wynikającymi z niewielkiego uczestnictwa młodych matek, zwłaszcza jeśli chodzi o grupę kontrolną. W badaniach z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy był bardziej wyraźny — 10% na każde 5 lat wieku matki. Zaobserwowanego związku między wiekiem matki a występowaniem cukrzycy nie można było wytłumaczyć kolejnością urodzin, masą urodzeniową, wiekiem zajścia w ciążę, zastosowaniem cesarskiego cięcia, cukrzycą u matki lub karmieniem piersią.

Według wiedzy autorów niniejszego artykułu, jest to pierwszy systematyczny przegląd i metaanaliza związku między wiekiem matki podczas porodu a ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 u dzieci. Najsilniejszą stroną tego badania jest to, że zawiera ono dane 14 724 badanych z 30 badań, spośród których autorzy 29 badań udostępnili indywidualne dane pacjentów lub przeprowadzili wcześniej określone analizy, umożliwiające jednolite opracowanie i wykonanie dodatkowych analiz pozwalających zbadać potencjalne źródła błędów systematycznych. Mimo że w 5 [21–24, 27] z 37 zidentyfikowanych badań nie udało się uzyskać danych, nie były one na tyle istotne, aby mieć duży wpływ na całościowe szacunki. Co więcej, wyniki tych badań w większości pokrywały się z wynikami przeglądu. Mimo braku wyraźnych dowodów pochodzących z wykresów rozkładu, istniała możliwość błędu systematycznego publikacji (przeprowadzono badania wykazujące brak związku, ale ich nie opublikowano). Ponadto, chociaż strategia wyszukiwania była kompleksowa, niektóre badania zawierają-

ce istotne dane mogły nie zostać zidentyfikowane. Jednak takie badania musiałyby być bardzo liczne albo bardzo duże, by wpłynąć na ogólne wyniki naszych analiz.

Zaobserwowana różnica w związku między wiekiem matki a dziecięcą cukrzycą typu 1 w różnych badaniach może wynikać z rozbieżności w populacjach lub błędów systematycznych właściwych każdemu z badań. Jak wcześniej sugerowano, brak udziału młodszych matek w badaniach związanych z wiekiem i chorobami u dzieci może spowodować błąd, jeżeli odpowiedzi badanych i grupy kontrolnej są odmienne [44]. Dla badań z niską częstością odpowiedzi w grupie badanej i wysoką częstością odpowiedzi w grupie kontrolnej (prawa strona ryc. 2) wiek matek grupy kontrolnej będzie sztucznie zawyżony, jeśli niewielka liczba młodych matek będzie brała w nich udział. W konsekwencji, prawdziwy pozytywny związek między chorobą a wiekiem matki będzie niedoszacowany. Odwrotny błąd systematyczny występuje, jeżeli istnieje wysoka częstość odpowiedzi w grupie kontrolnej i niska w grupie badanej (lewa strona ryc. 2), co powoduje, że prawdziwy pozytywny związek będzie przeszacowany.

Ten błąd systematyczny oparty na odpowiedziach częściowo tłumaczy zmienność związków między wiekiem matki a cukrzycą u dzieci w badaniach. Jednak pewną niejednorodność obserwuje się nawet w badaniach z niższym ryzykiem błędów systematycznych tego i innych typów (wynikających z większej częstości odpowiedzi i losowego doboru grupy kontrolnej). Co ciekawe, w badaniach z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę był bardziej wyraźny i wynosił około 10% na każde 5 lat.

Mechanizm podwyższonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1 u dzieci urodzonych przez starsze matki jest wciąż niejasny. Niewykluczone, że wiek matki jest tylko markerem jakiegoś innego czynnika, bardziej bezpośrednio związanego z występowaniem cukrzycy typu 1 u dzieci. Badania [4, 45] wykazały, że starszy wiek matki podczas ciąży może prowadzić do przedwczesnych urodzin i małej masy urodzeniowej, ale ponieważ wykonano korektę względem tych czynników, ich znaczenie jest mało prawdopodobne. Starszy wiek matki może być wynikiem jej dłuższej edukacji i w konsekwencji wyższego statusu społecznego, ale poprzednie badania dały sprzeczne wyniki dla powiązania między ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 a statusem [11, 12, 25, 41]. Potomstwo starszych matek może też mieć mniejsze szanse na karmienie piersią lub być karmione przez krótszy okres, co może zwią-

żyć ryzyko cukrzycy, ale skorygowanie względem karmienia piersią miało niewielki wpływ na obserwowany związek. Chociaż dzieci starszych matek zapewne mają starszych ojców, nie zauważono jasnego związku między wiekiem rodziców a cukrzycą typu 1 [10, 11, 19, 28, 34]. Alternatywnie, poprzednie badania sugerowały, że wiek matki może być markerem skumulowanych ekspozycji, takich jak infekcje lub toksyny środowiskowe [13]. W innym badaniu spekulowało, że starszy wiek matki podczas porodu może być połączony ze zwiększonym dojrzewaniem układu odpornościowego u potomstwa, potencjalnie zwiększając predyspozycje do cukrzycy typu 1 w późniejszym wieku [46]. Jest również możliwe, że znaczenie może mieć wzrost masy ciała matki wraz z wiekiem, jako że niedawne badanie wykazało, że wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) matki przed ciążą i przyrost masy podczas ciąży stanowią o predyspozycji do autoimmunizacji komórek wyspowych u dzieci genetycznie podatnych na cukrzycę [47]. Aberracje chromosomów występują częściej u płodów matek w zaawansowanym wieku, ale nie stwierdzono, by taki mechanizm działał w przypadku cukrzycy typu 1, a także nie potwierdza tego liniowy związek cukrzycy typu 1 i przedziałów wiekowych. Można spekulować, czy jest to wynikiem większego mikrochimeryzmu u matki (ostatnie badanie sugeruje taki związek u chorych na cukrzycę typu 1 [48]), ale nie są znane żadne dane sugerujące, że mikrochimeryzm matki wiąże się z jej wiekiem podczas porodu.

Poprzednie badanie rodzinne sugerowało, że zaobserwowany wzrost występowania cukrzycy typu 1 w ostatnich dziesięcioleciach częściowo można tłumaczyć starszym wiekiem matek [46], chociaż problemy metodologiczne w analizach spowodowały, że początkowe szacunki o wpływie wieku matki wymagają rewizji [49]. Jednak jeśli użyć szacunków z tej metaanalizy, w Anglii i Walii wzrost występowania cukrzycy typu 1 u dzieci w latach 1989–2003 wyniósłby tylko 2%, głównie ze względu na wpływ rosnącego wieku matek w tym okresie (bazując na danych narodowych [1]). W związku z tym, że dane rejestracyjne wskazują, iż występowanie dziecięcej cukrzycy typu 1 wzrosło w Anglii i Walii o 55% przez 15 lat [7], jest jasne, że wiek matek nie wyjaśnia wzrostu liczby zachorowań i muszą występować inne czynniki za to odpowiedzialne.

Niniejsze badanie sugeruje, że zależność między cukrzycą typu 1 a wiekiem matki jest podobna w przypadku dzieci diagnozowanych wcześniej niż w 5. rż. i między 5. a 15. rż. Jednak nie uwzględniono badań ze starszymi chorymi na cukrzycę typu 1,

a poprzednie badanie wpływu wieku matki na cukrzycę u nastolatków nie wykazało związku [50].

Podsumowując, istnieją dowody na słaby, ale istotny związek między wiekiem matki podczas porodu a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1 u dzieci. Jeśli chodzi o grupy wiekowe matek, zauważa się 20-procentową różnicę ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1. Na podstawie tych danych niewielki procent przypadków rosnącego występowania cukrzycy typu 1 u dzieci można wyjaśnić wiekiem matki.

## Podziękowania

Autorzy dziękują za wsparcie następującym instytucjom: Ministerstwo Edukacji Czech (Grant MSM 0021620814), Kataloński Department Zdrowia (C. Castell MD, PhD, Barcelona, Hiszpania), Tajwański Department Zdrowia (DOH 90-TD1028), *Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado de Sao Paulo* (Grant 94/0943-0), *Centro Internazionale Studi Diabete* (Włochy, Rzym), *The Swedish Child Diabetes Foundation*, *National Health Service (NHS) National Coordinating Centre for Research Capacity Development*, Wielka Brytania, *Research Council of Norway*, *German Research Foundation* (Grant HE 234/1-1), Ministerstwo Nauki i Rozwoju Technologicznego Serbii (no. 145084, 2006–2010), EUBIROD sponzorowany przez *European Commission Health Information Strand* (DG-SANCO 2005, kontrakt nr 2007115), *Diabetes UK* i Departament Zdrowia i Opieki Społecznej Irlandii Północnej.

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesów w związku z niniejszym artykułem.

Autorzy przekazują podziękowania G. Soltészowi MD (University of Pecs, Pecs, Węgry) i G. Dahlquistowi MD, PhD (Umea University, Umea, Szwecja), koordynatorom EURODIAB Substudy 2.

## PIŚMIENNICTWO

- Office for National Statistics. Birth Statistics: Review of the National Statistician on births and patterns of family building in England and Wales [artykuł online], 2007. Dostępny na: <http://www.statistics.gov.uk>, 20 maja 2009.
- Instituto Nacional de Estadística. Basic Demographic Indicators [artykuł online], 2009. Dostępny na: [http://www.ine.es/en/welcome\\_en.htm](http://www.ine.es/en/welcome_en.htm), 20 maja 2009.
- Statistics Norway. Population statistics. Births. [artykuł online], 2008. Dostępny na: <http://www.ssb.no/english/>, 20 maja 2009.
- Hoffman M.C., Jeffers S., Carter J., Duthely L., Cotter A., Gonzalez-Quintero V.H. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: e11–e13.
- Lewis S., Butland B., Strachan D. i wsp. Study of the aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996; 51: 670–676.

6. Johnson K.J., Carozza S.E., Chow E.J. i wsp. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2009; 20: 475–483.
7. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., EURODIAB Study Group. 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: 2027–2033.
8. Struwe F.E. [On the manifestation of diabetes mellitus in childhood (age of manifestation, maternal age at birth)]. *Monatschr Kinderheilkd* 1960; 108: 487–490.
9. Dahlquist G., Källén B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type-1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 671–675.
10. Bock T., Pedersen C.R., Vølund A., Pallesen C.S., Buschard K. Perinatal determinants among children who later develop IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1154–1157.
11. Patterson C.C., Carson D.J., Hadden D.R., Waugh N.R., Cole S.K. A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care* 1994; 17: 376–381.
12. Rosenbauer J., Herzog P., Giani G. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus—a nationwide population-based case-control study in pre-school children. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24: 211–222.
13. Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Søvik O., Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323: 369.
14. Dahlquist G.G., Patterson C., Soltész G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe: the EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1698–1702.
15. Sadauskaite-Kuehne V., Ludvigsson J., Padaiga Z., Jasinskiene E., Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 150–157.
16. Kirkwood B.R., Sterne J.A.C. *Essential Medical Statistics*. Blackwell Science Ltd., Oxford, UK, 2003.
17. Stukel T.A., Demidenko E., Dykes J., Karagas M.R. Two-stage methods for the analysis of pooled data. *Stat. Med.* 2001; 20: 2115–2130.
18. Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, UK, 2000.
19. Bache I., Bock T., Vølund A., Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999; 22: 1063–1065.
20. Bottini N., Meloni G.F., Lucarelli P. i wsp. Risk of type 1 diabetes in childhood and maternal age at delivery, interaction with ACP1 and sex. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 353–358.
21. Mayer E.J., Hamman R.F., Gay E.C., Lezotte D.C., Savitz D.A., Klingensmith G.J. Reduced risk of IDDM among breast-fed children: the Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988; 37: 1625–1632.
22. Verge C.F., Howard N.J., Irwig L., Simpson J.M., Mackerras D., Silink M. Environmental factors in childhood IDDM: a population-based, casecontrol study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1381–1389.
23. Soltész G., Jeges S., Dahlquist G. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 730–735.
24. Lawler-Heavner J., Cruickshanks K.J., Hay W.W., Gay E.C., Hamman R.F. Birth size and risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994; 24: 153–159.
25. Wadsworth E.J., Shield J.P., Hunt L.P., Baum J.D. A case-control study of environmental factors associated with diabetes in the under 5s. *Diabet. Med.* 1997; 14: 390–396.
26. Gimeno S.G., de Souza J.M. IDDM and milk consumption: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Diabetes Care* 1997; 20: 1256–1260.
27. Hyppönen E., Kenward M.G., Virtanen S.M. i wsp. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961–1965.
28. McKinney P.A., Parslow R., Gurney K.A., Law G.R., Bodansky H.J., Williams R. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabetes Care* 1999; 22: 928–932.
29. Rami B., Schneider U., Imhof A., Waldhör T., Schober E. Risk factors for type I diabetes mellitus in children in Austria. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 362–366.
30. Visalli N., Sebastiani L., Adorisio E. i wsp., IMDIAB Group. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 695–698.
31. Stene L.C., Joner G., Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 201–206.
32. Sumnik Z., Drevinek P., Lanska V., Malcova H., Vavrínek J., Cinek O. Higher maternal age at delivery, and lower birth orders are associated with increased risk of childhood type 1 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004; 112: 294–297.
33. Marshall A.L., Chetwynd A., Morris J.A. i wsp. Type 1 diabetes mellitus in childhood: a matched case control study in Lancashire and Cumbria, U.K. *Diabet. Med.* 2004; 21: 1035–1040.
34. Cardwell C.R., Carson D.J., Patterson C.C. Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood type 1 diabetes: a UK regional retrospective cohort study. *Diabet. Med.* 2005; 22: 200–206.
35. Sipetić S.B., Vlajinac H.D., Kocev N.I., Marinković J.M., Radmanović S.Z., Bjekić M.D. The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *Eur. J. Public Health* 2005; 15: 117–122.
36. Svensson J., Carstensen B., Mortensen H.B., Borch-Johnsen K., Danish Study Group of Childhood Diabetes. Early childhood risk factors associated with type 1 diabetes — is gender important? *Eur. J. Epidemiol.* 2005; 20: 429–434.
37. Polańska J., Jarosz-Chobot P. Maternal age at delivery and order of birth are risk factors for type 1 diabetes mellitus in Upper Silesia, Poland. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12: CR173–CR176.
38. Wei J.N., Li H.Y., Chang C.H. i wsp. Birth weight and type 1 diabetes among schoolchildren in Taiwan — a population-based case-controlled study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 74: 309–315.
39. Tenconi M.T., Devoti G., Comelli M. i wsp., Pavia T1DM Registry Group. Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2007; 44: 14–19.
40. Haynes A., Bower C., Bulsara M.K., Finn J., Jones T.W., Davis E.A. Perinatal risk factors for childhood Type 1 diabetes in Western Australia — a populationbased study (1980–2002). *Diabet. Med.* 2007; 24: 564–570.
41. Levins R., Roberts S.E., Goldacre M.J. Perinatal factors associated with subsequent diabetes mellitus in the child: record linkage study. *Diabet. Med.* 2007; 24: 664–670.
42. Borrás-Perez M.V., Freitas A., Jane M., Gispert R., Castell C. Association between type 1 diabetes and perinatal factors — Catalonia study. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 67.
43. Waldhoer T., Rami B., Schober E., Austrian Diabetes Incidence Study Group. Perinatal risk factors for early childhood onset

- type 1 diabetes in Austria — a population-based study (1989–2005). *Pediatr. Diabetes* 2008; 9: 178–181.
44. Schüz J. Non-response bias as a likely cause of the association between young maternal age at the time of delivery and the risk of cancer in the offspring. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2003; 17: 106–112.
  45. Cnattingius S., Berendes H.W., Forman M.R. Do delayed child-bearers face increased risks of adverse pregnancy outcomes after the first birth? *Obstet. Gynecol.* 1993; 81: 512–516.
  46. Bingley P.J., Douek I.F., Rogers C.A., Gale E.A. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study: Bart's-Oxford Family Study Group. *BMJ* 2000; 321: 420–424.
  47. Rasmussen T., Stene L.C., Samuelsen S.O. i wsp. Maternal BMI before pregnancy, maternal weight gain during pregnancy, and risk of persistent positivity for multiple diabetes-associated autoantibodies in children with the high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1904–1906.
  48. Nelson J.L., Gillespie K.M., Lambert N.C. i wsp. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 1637–1642.
  49. Byrnes G., Patterson C.C., Dahlquist G. i wsp. Maternal age and risk of type 1 diabetes in children. *BMJ* 2001; 322: 1489–1490.
  50. Lammi N., Moltchanova E., Blomstedt P. i wsp. The effect of birth order and parental age on the risk of type 1 and 2 diabetes among young adults. *Diabetologia* 2007; 50: 2433–2438.