

R. levins<sup>1</sup>, S.E. Roberts<sup>2</sup>, M.J. Goldacre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Health-Care Epidemiology, Department of Public Health, University of Oxford, Oxford, Wielka Brytania

<sup>2</sup>School of Medicine, Swansea University, Swansea, Wielka Brytania

# Czynniki okołoporodowe związane z późniejszą cukrzycą u dzieci: badanie oparte na analizie sprzężonych danych

Perinatal factors associated with subsequent diabetes mellitus in the child: record linkage study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetic Medicine* 2007; 24: 664–670

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W niniejszej pracy przedstawiono raport dotyczący związku między czynnikami okołoporodowymi a późniejszą cukrzycą u potomstwa przed ukończeniem 30. roku życia.

**MATERIAŁ I METODY.** Analizie poddano sprzężone szpitalne dane statystyczne, porównując czynniki okołoporodowe u 518 osób przyjętych do szpitala z powodu cukrzycy z takimi samymi czynnikami u 292 845 innych chorych w określonej populacji, w południowej Anglii w latach 1963–1999.

**WYNIKI.** Cukrzyca występowała znacznie częściej u dzieci matek chorych na cukrzycę niż u innych (OR: 6,42; 95% CI: 4,18–9,86). Nie stwierdzono znaczącego związku z masą urodzeniową lub wiekiem ciążowym oddzielnie. Cukrzyca występowała częściej u osób w wyższym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego w porównaniu z połączonymi najniższymi 4 kwintylami (OR: 1,33; 95% CI: 1,08–1,64), jednak nie stwierdzono zgodnego gradientu rosnącej częstości występowania cukrzycy w najniższych

4 kwintylach. Nie dowiedziono znaczącego związku między cukrzycą a wiekiem matki, liczbą porodów, statusem społecznym, paleniem tytoniu w ciąży, sposobem porodu lub jakimkolwiek innym badanym czynnikiem okołoporodowym. Wszystkie wyniki były podobne, gdy analizę ograniczono do chorych na cukrzycę w wieku poniżej 15 lat.

**WNIOSKI.** Wykazano silny związek między występowaniem cukrzycy u dzieci — głównie, jeśli nie całkowicie, typu 1 — a stwierdzeniem tej choroby u matek. Cukrzyca występowała nieznacznie częściej w najcięższym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego niż w innych kwintylach. Nie zaobserwowano znaczącego związku między występowaniem cukrzycy a innymi badanymi czynnikami okołoporodowymi.

**Słowa kluczowe:** epidemiologia, badania rodzinne, niska masa urodzeniowa, czynniki okołoporodowe, cukrzyca typu 1

## ABSTRACT

**AIMS.** To report on associations between perinatal factors and the subsequent development of diabetes mellitus under the age of 30 years in the offspring. **METHODS.** Analysis of linked hospital statistical records, comparing perinatal factors relating to the birth of 518 people admitted to hospital for diabetes with the same factors in 292 845 others, in a defined population in southern England from 1963 to 1999.

Adres do korespondencji: Michael Goldacre  
Unit of Health-Care Epidemiology, Department of Public Health  
University of Oxford, Old Road Campus, Oxford OX3 7LF, UK  
e-mail: michael.goldacre@dphpc.ox.ac.uk  
*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 7, 280–288  
Copyright © by *Diabetes UK*  
Tłumaczenie: lek. Ewa Węgrzynowicz  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

**RESULTS.** Diabetes mellitus was much more common in children of mothers with diabetes than in others (OR: 6.42; 95% CI: 4.18–9.86). There was no significant association with birthweight or gestational age separately. Diabetes was more common in those in the highest quintile of 'birthweight for gestational age' compared with the lowest four quintiles combined (OR: 1.33; 95% CI: 1.08–1.64), but there was no consistent gradient of increasing frequency of diabetes across the lowest four quintiles. There were no significant associations between diabetes and mothers' age, parity, social class, or smoking during pregnancy, or between babies' mode of delivery or any other perinatal factors investigated. All results were similar when the analysis was confined to diabetes in people aged < 15 years.

**CONCLUSIONS.** We found a strong association between diabetes in the child — mainly, if not entirely type 1 diabetes — and maternal diabetes. Diabetes was slightly more common in the heaviest quintile of birthweight for gestational age than in other quintiles. There were no significant associations between diabetes and the other perinatal factors studied.

**Key words:** epidemiology, family studies, low birthweight, perinatal factors, type 1 diabetes

## Wstęp

Obecnie zauważa się znaczące zainteresowanie możliwością wpływu czynników okołoporodowych i innych wczesnych zdarzeń życiowych na rozwój późniejszej choroby w dzieciństwie i dalszym życiu. Jednak dowody dotyczące wpływu czynników okołoporodowych na występowanie cukrzycy typu 1 są sprzeczne i niejasne. Na przykład w niektórych badaniach wykazano dodatni związek między dużą masą urodzeniową a późniejszym występowaniem cukrzycy typu 1 [1–5], natomiast w innych próbach nie zaobserwowano takiej zależności [6–14]. W niektórych badaniach [2, 5, 10], ale nie w pozostałych [3, 4, 11, 16], stwierdzono obniżenie ryzyka w przypadku dzieci urodzonych w późnym wieku ciążowym. W większości badań [3, 5, 9, 16–23], choć nie we wszystkich [6, 11, 15, 24], donoszono o istnieniu ryzyka cukrzycy typu 1 u dzieci starszych matek. W niektórych próbach wykazano zwiększone ryzyko u dzieci z pierwszej ciąży [5, 8, 17, 25], w innych — zmniejszone ryzyko [3, 11, 16, 26], natomiast w jeszcze innych nie dowiedziono istnienia żadnego związku [6, 9, 10, 15, 21, 27].

W części badań udokumentowano znamienne zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 w przypadku cesarskiego cięcia [19, 21, 28] i stanu przedrzucawkowego [3, 19], natomiast w innych nie wykazano takiego zagrożenia [10, 11, 29]. W kilku badaniach zidentyfikowano ochronny efekt związany z karmieniem piersią [1, 9, 14, 18] oraz paleniem tytoniu u matki [19, 24, 25]. W niektórych badaniach niezgodność w zakresie grup krwi zaliczono do czynników ryzyka [3, 19]. Istnieje silny związek z obecnością cukrzycy typu 1 u matki [9, 19, 29].

Sprzeczne wyniki są prawdopodobnie spowodowane słabością modelu niektórych prób.

Wcześniejsze wyniki badania *Oxford Record Linkage Study* (ORLS), opartego na analizie danych sprzężonych, dotyczyły 315 dzieci z cukrzycą w latach 1963–1987. Wykazano jedynie granicznie znamiennej związek między występowaniem cukrzycy u matki a cukrzycą u dziecka oraz między stanem przedrzucawkowym a późniejszą cukrzycą [15]. W niniejszej pracy zaprezentowano wyniki poszerzonego i uaktualnionego badania czynników okołoporodowych u 518 dzieci chorych na cukrzycę w porównaniu z 292 845 innymi dziećmi.

## Materiał i metody

W oksfordzkim badaniu ORLS zawarto statystyczne podsumowanie danych dotyczących rejestracji urodzin, położnictwa i danych zebranych podczas przyjęcia do szpitala dla wszystkich mieszkańców określonego obszaru geograficznego. Statystyczne podsumowanie zapisu przyjęć do szpitali są podobne do tych, które zabrano w całej Anglii, w Systemie Statystyki Zdarzeń Szpitalnych (*Hospital Episode Statistics System*). Zebrano szczegółowe elektroniczne dane położnicze z lat 1963–1989 roku w 2 regionach, Oksford i West Berkshire, które składają się na dane położnicze wykorzystane w niniejszym badaniu. Zgromadzili je pracownicy administracyjni, specjalnie wyszkoleni w celu zbierania danych przez starszy personel medyczny współpracujący z ORLS, obecny na oddziałach położniczych szpitali, które brały udział w badaniu. Fragmenty zebranych danych administracyjnych sprawdzano na bieżąco. Obecnie nie ma możliwości retrospektywnej kontroli historii chorób ze względu na przepisy o ochronie danych osobowych.

W przypadku każdych narodzin wykonywano usystematyzowane streszczenie pełnych danych położniczych dotyczących matki i dziecka. Danym matki przypisywano indywidualny numer identyfikacyjny; inny numer przypisywano danym dzieci. Dane

matki zawierały zarówno jej własny numer, jak i numer dziecka (w przypadku porodów mnogich numer każdego z dzieci). Dane dziecka zawierały zarówno jego/jej numer, jak i numer matki. Dzięki temu każdą parę danych matka–dziecko można było ze sobą wiarygodnie powiązać w razie potrzeby. Kopie aktów urodzenia wszystkich dzieci, których matki zamieszkiwały obszary objęte ORLS, były wysyłane do ORLS przez Urząd Spisu Ludności i Badań Populacji (*Office for Population Censuses and Surveys*). Dane z aktu urodzenia były użyte do zapisania pełnego imienia i nazwiska dziecka (szpitalne dane położnicze mogły nie zawierać imion tych dzieci, które otrzymały je dopiero po wypisaniu ze szpitala). W każdym przypadku dane z aktu urodzenia dziecka, zapisy dotyczące dziecka oraz jego matki zbierano i wprowadzono do komputera w tym samym czasie.

W każdym szpitalu, który przekazywał dane do ORLS, rutynowo spisywano również imiona i nazwisko każdego dziecka, panięskie nazwisko jego matki (aby uwzględnić ewentualną zmianę nazwiska), datę urodzenia i płeć. Dane przechowywano w zakodowanych plikach przez ORLS i służyły one do efektywnego połączenia między zapisami z kolejnych hospitalizacji dla tej samej osoby. Zapisy dotyczące chorych leczonych w trybie stacjonarnym oraz pacjentów przebywających na oddziałach dziennych dla wszystkich klinicznych specjalności w latach 1963–1999 zbierano w wymienionych 2 regionach (populacja 0,9 mln w 1999 r.), a w latach 1975–1999 — w kolejnych 4 sąsiednich regionach (całkowita populacja: 1,9 mln); stanowią one źródło danych na temat cukrzycy u matek i ich potomstwa. W tym okresie zapisy dotyczące danej osoby, dane matek i ich potomstwa były rutynowo połączone ze sobą jako element systemu informacji Regionalnej Państwowej Służby Zdrowia (NHS, *National Health Service*). Dane dotyczące niektórych okołoporodowych czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu w ciąży, karmienie piersią w czasie wypisu ze szpitala, nie były dostępne przed 1974 rokiem. Szczegółowe zbieranie danych położniczych zakończyło się w 1989 roku — po wprowadzeniu nowego angielskiego systemu gromadzenia danych w NHS. Komisja Etyczna Centralnego i Południowego Bristolu wydała pozwolenie na analizę sprzężonego zestawu danych (numer referencyjny 04/Q2006/176).

Z badania wyłączono niewielką liczbę dzieci z masą urodzeniową poniżej 1000 g lub w wieku ciążowym poniżej 28 tygodni. Było to spowodowane faktem, że znaczna część tych danych miała niewiarygodnie niskie wartości i/lub braki w zakresie wielu czynników ryzyka analizowanych w badaniu. Po wyłączeniu badano pozostałe 293 363 przypadki

porodów. Kryteria wyłączenia w przedstawionym badaniu były podobne do wcześniej opublikowanych wyników [15], poza tym, że w wymienionej próbie wyłączono porody mnogie, a w przedstawionym badaniu zostały one włączone do analizy.

Przypadki leczenia szpitalnego z powodu cukrzycy zdefiniowano kodami: 260, 250, 250 i E10–E14, odpowiednio, dla: 7., 8., 9. i 10. wydania Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD, *International Classification of Diseases*), umieszczając je na odpowiedniej pozycji diagnostycznej w danych szpitalnych. W klasyfikacji ICD-7, -8 i -9 brakuje rozróżnienia między cukrzycą typu 1 i typu 2. Dlatego też w głównej analizie podzielono przypadki cukrzycy u potomstwa na osoby poniżej 30. roku życia w momencie pierwszej zanotowanej hospitalizacji z powodu cukrzycy. W czasie trwania badania, w tej angielskiej populacji u prawie wszystkich, jeśli nie u wszystkich osób poniżej 30. roku życia chorych na cukrzycę, rozpoznano typ 1 choroby. Przeprowadzono dalszą analizę, ograniczoną do osób, które przyjęto do szpitala z powodu cukrzycy w wieku poniżej 15. roku życia, ponieważ ta granica odcięcia dodatkowo zmniejsza możliwość, by jakkolwiek osobę chorą na cukrzycę typu 2 włączono do analizy, a także dlatego, że wszystkie okołoporodowe czynniki ryzyka mogą silniej wiązać się z cukrzycą, jeśli wystąpią w młodszym wieku.

Cukrzycę u potomstwa identyfikowano za pomocą sprzężenia między hospitalizacjami położniczymi w latach 1963–1989 roku i kolejnymi hospitalizacjami potomstwa z lat 1963–1999. W ten sposób zidentyfikowano 518 osób z danymi położniczymi, które były powiązane z danymi z kolejnych hospitalizacji z powodu cukrzycy w systemie danych ORLS. Porównano ciężowe i okołoporodowe czynniki ryzyka tych pacjentów z czynnikami ryzyka u pozostałych 292 845 chorych, którzy nie występowali w bazie danych osób hospitalizowanych z powodu cukrzycy. Cukrzycę u matek identyfikowano poprzez powiązanie danych położniczych każdej matki z przyjęciami do szpitala przed ciążą i po ciąży w latach 1963–1999.

### Analiza statystyczna

Sprzężenie między każdym z czynników ryzyka a faktem kontaktu z personelem medycznym z powodu cukrzycy wśród potomstwa badano za pomocą analizy jednoczynnikowej; zastosowano wieloczynnikową logistyczną regresję w celu identyfikacji niezależnego efektu każdego z okołoporodowych czynników ryzyka przy uwzględnieniu innych efektów. W modelu uwzględniono także rok urodzenia, w celu

wyodrębnienia ewentualnych tendencji w czasie okołoporodowych czynników ryzyka, wzięcia pod uwagę lat, w których nie zbierano danych, takich jak przynależność do klasy społecznej, oraz uwzględnienia faktu, że osoby urodzone w różnych latach poddano zróżnicowanym okresom obserwacji. Zastosowano stopniowe uściślanie, by zidentyfikować model parsimoniusa, włączając jedynie te czynniki ryzyka, które miały znamienne i niezależny wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy u dziecka.

## Wyniki

Z 518 chorych na cukrzycę w wieku poniżej 30 lat 79% osób ( $n = 411$ ) miało mniej niż 15 lat w momencie pierwszej hospitalizacji, 94% ( $n = 487$ ) — mniej niż 20 lat i 99% ( $n = 514$ ) — mniej niż 25 lat. Wskaźnik szpitalnej zapadalności na cukrzycę poniżej 30. roku życia wynosił 1,77 na 1000 osób w badanej populacji (518/293 363). U chorych na cukrzycę poniżej 15. roku życia wynosił 1,4 na 1000 osób (411/293 363).

Wykazano silną zależność między cukrzycą u matek a wystąpieniem tej choroby u ich dzieci, uwzględniając okołoporodowe czynniki ryzyka odnoszące się do matek osób chorych na cukrzycę poniżej 30. roku życia (tab. 1), gdzie wskaźnik zapadalności wynosił 10,83 przypadki cukrzycy na 1000 osób, których matki leczono w szpitalu z powodu cukrzycy [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 6,8–16,4], w porównaniu z 1,7 przypadkami cukrzycy na 1000 osób, których matki nie miały szpitalnej dokumentacji dotyczącej cukrzycy (1,56–1,86). Po uwzględnieniu potencjalnych czynników wnikających, przy użyciu wielokrotnego modelu logistycznej regresji, iloraz szans (OR, *odds ratio*) dla wystąpienia cukrzycy u dzieci matek chorych na cukrzycę w porównaniu z dziećmi matek, które nie miały szpitalnej dokumentacji dotyczącej cukrzycy, wynosił 7,46 (4,85–11,5). Nie zanotowano istotnej zależności między cukrzycą u dziecka i jakąkolwiek badaną cechą ze strony matki (tab. 1), taką jak: wiek matki, liczba porodów, stan cywilny, klasa społeczna, grupa Rh krwi, palenie tytoniu w ciąży i stan przedrzucawkowy. Nie wykazano znamiennego związku między wystąpieniem cukrzycy u dziecka z pierwszej ciąży w porównaniu z kolejnymi porodami (na podstawie danych w tab. 1: 1,69 vs. 1,82/1000;  $p = 0,41$ ). Wyniki analizy osób chorych na cukrzycę poniżej 15. roku życia dla wszystkich wymienionych czynników były podobne (tab. 1).

Rozważając inne czynniki odnoszące się do porodu, karmienie piersią w momencie wypisu ze

szpitala było mniej powszechne w przypadku chorych później hospitalizowanych z powodu cukrzycy w wieku poniżej 30. roku życia niż u osób bez danych na temat późniejszej cukrzycy ( $p = 0,03$ ; tab. 2). Nie wykazano znamiennej korelacji z karmieniem piersią u osób, które zachorowały na cukrzycę poniżej 15. roku życia (tab. 2). Występowanie cukrzycy u dzieci z pojedynczej ciąży było 2-krotnie częstsze, ale nieznamienne, niż u osób z ciąży bliźniaczej (tab. 2).

Nie wykazano znamiennego związku ani śladu gradientu między cukrzycą a kwintylowym grupowaniem pod względem masy urodzeniowej lub wieku ciążowego (tab. 2). Jednak zwrócono uwagę, że cukrzyca mogła występować nieco częściej u osób w górnym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego. Dlatego zbadano różnicę między występowaniem cukrzycy w najcięższym kwintylu i sprzężonych 4 niższych kwintylu. W grupie osób poniżej 30. roku życia częstość hospitalizacji z powodu cukrzycy w najcięższym kwintylu wynosiła 2,49 na 1000 narodzin (114/45 844), w porównaniu z 1,87 na 1000 (345/183 903) w 4 niższych sprzężonych kwintylach ( $\chi^2 = 6,65$ ;  $p = 0,010$ ). Znamienne różnicę między 4 najwyższymi i najniższymi sprzężonymi kwintylami stwierdzono również u osób poniżej 15. roku życia ( $\chi^2 = 4,34$ ;  $p = 0,037$ , na podstawie tab. 2). Ze względu na znaną zależność między występowaniem cukrzycy u matek i wysoką masą urodzeniową u ich potomstwa, analizę przeprowadzono w 2 podgrupach dla matek chorych na cukrzycę i dla matek zdrowych. U 1544 matek stwierdzono cukrzycę: w tej grupie 34,5% ( $n = 532$ ) z ich potomstwa znajdowało się w najwyższym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego (w porównaniu z 20% dzieci, których matki nie miały zapisów dotyczących cukrzycy w dokumentacji szpitalnej). W grupie matek, u których nie stwierdzono cukrzycy, a których dzieci znajdowały się w najwyższym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego, u 2,4 na 1000 dzieci (107/45 306) stwierdzono późniejszą cukrzycę, w porównaniu z 1,8 na 1000 dzieci znajdujących się w 4 najniższych kwintylach ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,018$ ). U dzieci, których matki chorowały na cukrzycę, nie wykazano sprzężenia między najwyższym kwintylem masy urodzeniowej do wieku ciążowego i późniejszym wystąpieniem cukrzycy [1,32 przypadki cukrzycy na 1000 dzieci w najwyższym kwintylu (7/532) w porównaniu z 1,38 na 1000 w 4 niższych kwintylach (14/1012;  $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 0,91$ )]. Stąd związek wysokiej masy urodzeniowej dla wieku ciążowego z późniejszym wystąpieniem cukrzycy u dziecka był niezależny od cukrzycy u matki.

**Tabela 1. Dane matek dzieci, które w późniejszym życiu hospitalizowano z powodu cukrzycy, w porównaniu z innymi: liczba dzieci, liczba dzieci, które w późniejszym życiu były przyjęte do szpitala z powodu cukrzycy, współczynnik hospitalizacji (na 1000 dzieci) z 95% przedziałem ufności (95% CI)**

Charakterystyka	Dzieci, które hospitalizowano z powodu cukrzycy w późniejszym życiu; wiek przy pierwszym przyjęciu do szpitala					
	Poniżej 30. roku życia			Poniżej 15. roku życia		
	Liczba dzieci (z cukrzycą)	Częstość (95% CI)	p*	Liczba dzieci (z cukrzycą)	Częstość (95% CI)	p*
Cukrzyca u matki			< 0,001			< 0,001
Tak	2031 (22)	10,83 (6,80; 16,4)		2027 (18)	8,88 (5,27; 14,00)	
Nie	291 220 (496)	1,70 (1,56; 1,86)		291 117 (393)	1,35 (1,22; 1,49)	
Wiek matki (lata) <sup>+</sup>			0,68			0,67
< 20	22 514 (39)	1,73 (1,23; 2,37)		22 505 (30)	1,33 (0,90; 1,90)	
20–24	83 726 (153)	1,83 (1,55; 2,14)		83 694 (121)	1,45 (1,20; 1,73)	
25–29	103 361 (192)	1,86 (1,60; 2,14)		103 323 (154)	1,49 (1,26; 1,75)	
30–34	55 949 (95)	1,70 (1,37; 2,08)		55 929 (75)	1,34 (1,05; 1,68)	
35–39	18 531 (35)	1,89 (1,32; 2,63)		18 524 (28)	1,51 (1,00; 2,18)	
> 40	3976 (3)	0,75 (0,16; 2,20)		3975 (2)	0,50 (0,06; 1,82)	
Status społeczny matki <sup>‡</sup>			0,74			0,57
I i II	77 480 (149)	1,92 (1,63; 2,26)		77 455 (124)	1,60 (1,33; 1,91)	
III	109 737 (196)	1,79 (1,54; 2,05)		109 700 (159)	1,45 (1,23; 1,69)	
IV i V	47 059 (83)	1,76 (1,41; 2,19)		47 041 (65)	1,38 (1,07; 1,76)	
Stan cywilny matki <sup>§</sup>			0,21			0,57
Mężatka	266 585 (471)	1,77 (1,61; 1,93)		266 485 (371)	1,39 (1,25; 1,54)	
Niezamężna	20 703 (42)	2,03 (1,46; 2,74)		20 696 (35)	1,69 (1,18; 2,35)	
Rozwiedziona i w separacji	5545 (5)	0,90 (0,29; 2,10)		5545 (5)	0,90 (0,29; 2,10)	
Palenie tytoniu w ciąży <sup>¶</sup>			0,12			0,12
Tak	33 567 (56)	1,67 (1,26; 2,17)		33 559 (48)	1,43 (1,05; 1,90)	
Nie	107 149 (228)	2,13 (1,86; 2,42)		107 122 (201)	1,88 (1,63; 2,15)	
Liczba porodów (łącznie z bieżącym porodem)**			0,06			0,14
1	122 842 (207)	1,69 (1,46; 1,93)		122 803 (168)	1,37 (1,17; 1,59)	
2	101 640 (194)	1,91 (1,65; 2,20)		101 599 (153)	1,51 (1,28; 1,76)	
3	42 585 (82)	1,93 (1,53; 2,39)		42 565 (62)	1,46 (1,12; 1,87)	
4	15 238 (26)	1,71 (1,11; 2,50)		15 234 (22)	1,44 (0,91; 2,19)	
5	10 158 (7)	0,69 (0,28; 1,42)		10 156 (5)	0,49 (0,16; 1,15)	
Stan przedrzucawkowy <sup>++</sup>			0,38			0,66
Nie	266 216 (464)	1,74 (1,59; 1,91)		266 122 (370)	1,39 (1,25; 1,54)	
Tak	27 035 (54)	2,00 (1,50; 2,61)		27 022 (41)	1,52 (1,09; 2,06)	
Grupa krwi ABO matki <sup>‡‡</sup>			0,40			0,24
A	118 594 (215)	1,81 (1,58; 2,07)		118 553 (174)	1,47 (1,26; 1,70)	
O	123 960 (206)	1,66 (1,44; 1,90)		123 913 (159)	1,28 (1,09; 1,50)	
Grupa krwi Rh <sup>§§</sup>			0,77			0,47
Negatywna	46 927 (79)	1,68 (1,33; 2,10)		46 908 (60)	1,28 (0,98; 1,65)	
Pozytywna	230 786 (406)	1,76 (1,59; 1,94)		230 710 (330)	1,43 (1,28; 1,59)	

\*Wartość p uzyskana z testu  $\chi^2$  — test na sprzężenie; odsetek zapisów z brakującymi zmiennymi: +1,8% (5306/293 363); ++20,1% (59 087/293 363); §0,2% (530/293 363); ¶zebrane po 1976 roku: 15,9% (25 954/162 821); \*\*0,3% (900/293 363); ‡‡ zapisy zebrane tylko w przypadku wpisania rozpoznania w odpowiednim polu; ‡‡17,3% (50 809/293 363); §§5,3% (15 650/293 363)

Tabela 2. Dane dotyczące porodu dzieci, które w późniejszym życiu hospitalizowano z powodu cukrzycy, w porównaniu z innymi: liczba dzieci, liczba dzieci, które w późniejszym życiu zostały przyjęte do szpitala z powodu cukrzycy, częstość hospitalizacji (na 1000 dzieci z 95% przedziałem ufności (95% CI)

Charakterystyka porodu	Dzieci, które hospitalizowano z powodu cukrzycy w późniejszym życiu; wiek przy pierwszym przyjęciu do szpitala					
	Poniżej 30. roku życia			Poniżej 15. roku życia		
	Liczba dzieci (z cukrzycą)	Częstość (95% CI)	p*	Liczba dzieci (z cukrzycą)	Częstość (95% CI)	p*
Liczba dzieci <sup>+</sup>			0,13			0,22
Pojedyncze	286 827 (512)	1,79 (1,63; 1,95)		286 721 (406)	1,42 (1,28; 1,56)	
Bliźnięta	6536 (6)	0,92 (0,34; 2,00)		6535 (5)	0,77 (0,25; 1,78)	
Masa urodzeniowa [g] <sup>++</sup>			0,33			0,40
1000–1999	4913 (4)	0,81 (0,22; 2,08)		4912 (3)	0,61 (0,13; 1,78)	
2000–2499	11 513 (21)	1,82 (1,13; 2,79)		11 524 (14)	1,21 (0,66; 2,04)	
2500–2999	47 971 (81)	1,69 (1,34; 2,10)		47 956 (66)	1,38 (1,06; 1,75)	
3000–3499	103 505 (214)	2,07 (1,80; 2,36)		103 460 (169)	1,63 (1,40; 1,90)	
3500–3999	76 116 (150)	1,97 (1,67; 2,31)		76 084 (118)	1,55 (1,28; 1,86)	
> 4000	23 037 (44)	1,91 (1,39; 2,56)		23 031 (38)	1,65 (1,17; 2,26)	
Wiek ciążowy (tygodnie) <sup>§</sup>			0,55			0,61
28–36	15 039 (25)	1,66 (1,08; 2,45)		15 033 (19)	1,26 (0,76; 1,97)	
37–42	228 208 (423)	1,85 (1,68; 2,04)		228 117 (332)	1,46 (1,30; 1,62)	
> 43	10 458 (15)	1,43 (0,80; 2,36)		10 455 (12)	1,15 (0,59; 2,00)	
Mały (kwintyl) dla wieku ciążowego			0,11			0,30
< 20%	45 812 (80)	1,75 (1,38; 2,17)		45 797 (65)	1,42 (1,10; 1,81)	
20–39%	46 109 (91)	1,97 (1,59; 2,42)		46 089 (71)	1,54 (1,20; 1,94)	
40–59%	45 550 (87)	1,91 (1,53; 2,36)		45 531 (68)	1,49 (1,16; 1,89)	
60–79%	46 777 (87)	1,86 (1,49; 2,29)		46 758 (68)	1,45 (1,13; 1,84)	
> 80%	45 844 (114)	2,49 (2,05; 2,99)		45 818 (88)	1,92 (1,54; 2,37)	
Karmienie piersią <sup>**</sup>			0,03			0,14
Niekarmione	50 464 (125)	2,48 (2,06; 2,95)		50 448 (109)	2,16 (1,77; 2,61)	
Karmione	107 330 (206)	1,92 (1,67; 2,20)		107 317 (193)	1,80 (1,55; 2,07)	

\*Wartość p uzyskana w teście  $\chi^2$  — test na sprzężenie; odsetek zapisów z brakującymi zmiennymi: +0% (0/293 363); ++9,0% (26 290/293 363); §13,5% (39 658/293 363); ¶21,6% (63 271/293 363); \*\*zebrane po 1976 roku: 24,2% (50 271/208 065). Zapisy bez masy urodzeniowej prawie wszystkie zawierały wiek ciążowy. Zapisy bez wieku ciążowego prawie wszystkie zawierały masę urodzeniową. W 0,9% przypadków zapisy nie zawierały ani wieku ciążowego, ani masy urodzeniowej (2677/293 363)

Nie wykazano znamiennej zależności między cesarskim cięciem, porodem kleszczowym, przodowaniem podczas porodu, obwodem główki i liczbą punktów w skali Apgar w 1. i 5. minucie po porodzie.

W analizie wieloczynnikowej istotne pozostało jedynie sprzężenie między cukrzycą u matki i u dziecka. U osób poniżej 30. roku życia znamienny związek pomiędzy cukrzycą i karmieniem piersią okazał się nieznamienny. W analizie wieloczynnikowej żaden z pozostałych czynników matczynych i płodowych nie był istotnie sprzężony z cukrzycą u potomstwa. Według bazy danych ORLS 10 z 22 matek dzieci chorych na cukrzycę miało mniej niż 30 lat, gdy po raz pierwszy zostały przyjęte do szpitala z powodu cu-

krzycy, pozostałe były w wieku 31–58 lat. W latach 1960–1990 wszystkie matki, które miały dokumentację szpitalną dotyczącą cukrzycy poniżej 30. roku życia, były chore na cukrzycę typu 1. Możliwe, że większość matek powyżej 30. roku życia również miało cukrzycę typu 1; prawdopodobnie hospitalizowano je z powodu cukrzycy typu 1 wcześniej niż powstało ORLS lub były przyjęte do szpitala znajdującego się poza obszarem, który obejmował.

## Dyskusja

Znaczna moc niniejszego badania wynika z tego, że jest ono bardzo duże, było prowadzone przez ponad 36 lat, obejmowało prospektywne dane

dotyczące prawie 300 000 porodów i ponad 500 osób, u których rozpoznano późniejszą cukrzycę, w zdefiniowanej geograficznie populacji. Innym ważnym czynnikiem świadczącym o mocy tego badania jest fakt, że dane na temat okołoporodowych czynników ryzyka i cukrzycy u potomstwa od początku zbierano i zapisywano niezależnie od siebie. Następnie zostały zestawione przez system sprzężenia danych, więc znajomość wyniku końcowego badania, mianowicie wystąpienia cukrzycy lub jej braku, nie wpływała na zbieranie danych na temat każdego czynnika ryzyka. Dlatego też niniejsze badanie nie podlega wątpliwościom mogącym wynikać z subiektywizmu osób zbierających wywiad, które mogą wywierać wpływ i osłabić badania oparte na wywiadzie uzyskanym od pacjenta.

Jednocześnie badanie ma pewne ograniczenia. Dwóch zmiennych — palenia tytoniu u matki i karmienia piersią — nie zbierano w czasie trwania próby. Dla większości zmiennych brakowało niektórych wartości. Część zapisów nie zawierała informacji na temat wieku ciążowego lub masy urodzeniowej. Jednak mniej niż 1% zapisów nie zawierało obu tych danych jednocześnie (tab. 2). Nie wydaje się, aby opuszczenie tych zapisów było skutkiem tendencji w zbieraniu danych związanych z czynnikami ryzyka późniejszej cukrzycy. Zasadniczym skutkiem brakujących wartości prawdopodobnie jest nieznaczne obniżenie statystycznej mocy badania w zakresie sprzężenia między okołoporodowymi czynnikami ryzyka a cukrzycą.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że okres zbierania danych ma określony początek i koniec wyznaczony administracyjnie, a nie na podstawie logiki idealnego projektu badania. Dlatego okres obserwacji po urodzeniu jest zróżnicowany — krótszy dla osób urodzonych w późniejszych latach, dłuższy dla tych, które urodziły się wcześniej. Podobnie ciężę, które odnotowano we wcześniejszym okresie trwania badania, poprzedzał krótszy czas zapisu danych na temat przyjęć szpitalnych w celu wykrycia cukrzycy u matek. Dostosowano się do tych czynników przez kontrolę dla roku urodzenia podczas badania wpływu czynników ryzyka w analizie wieloczynnikowej. Niemniej jednak dane są do pewnego stopnia niekompletne. Z powodu braku możliwości identyfikacji potomstwa, u którego mogła rozwijać się cukrzyca po opuszczeniu regionu objętego oksfordzkim badaniem sprzężonych danych, zaobserwowana częstość występowania cukrzycy w badanej populacji mogła być zaniżona. Zatem bezwzględny poziom ustalonej częstości zachorowania na cukrzycę jest niski w porównaniu z prawdziwą częstością zachorowań. Jednak względne ryzyko badanych czynni-

ków, porównując chorych na cukrzycę i osoby zdrowe, powinno być wiarygodne, zakładając, że częstość migracji osób chorujących i niechorujących na cukrzycę jest taka sama. Chociaż istnieją pewne dowody, że wyższy status społeczny i mniejsza liczba porodów mogą się wiązać ze zwiększeniem poziomu migracji w obszarze ORLS [30], w przedstawionym badaniu stwierdzono, iż żadne z tych czynników nie wiążą się z ryzykiem wystąpienia cukrzycy. Dlatego migracja z regionu ORLS nie powinna wpłynąć na główne wyniki niniejszego badania dotyczące okołoporodowych czynników ryzyka mogących wpływać na wystąpienie cukrzycy typu 1.

Rodzinne występowanie cukrzycy z powodu genetycznie przekazywanej skłonności jest dobrze udokumentowane [31, 32]. Podczas gdy w niektórych badaniach donoszono, że cukrzyca typu 1 u matki jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego typu choroby u potomstwa [9, 19, 29], okazało się, że ryzyko jest jeszcze większe, gdy na cukrzycę typu 1 choruje ojciec [33, 34]. Autorzy niniejszej pracy nie dysponowali danymi dotyczącymi ojców, ale wykazali silną zależność między cukrzycą u dziecka i u matki. Jak zaznaczono powyżej, poprzez dane dotyczące leczenia i przyjęć na oddział dzienny nie zidentyfikowano wszystkich matek chorych na cukrzycę. Prawdopodobieństwo, że matki ze źle kontrolowaną cukrzycą zostaną przyjęte do szpitala jest większe niż w innych przypadkach. Możliwe, że mogą one przekazać potomstwu ryzyko cukrzycy poprzez wewnątrzmaciczny efekt działania hiperglikemii u matki na płód. Zwiększone ryzyko cukrzycy u dzieci matek chorych na cukrzycę ma prawdopodobnie zarówno komponent genetyczny, jak i wewnątrzmaciczny komponent środowiskowy, wynikający z hiperglikemii u matki i hiperinsulinemii u płodu.

Dane dotyczące karmienia noworodków w niniejszym badaniu odnoszą się tylko do sposobu żywienia w czasie wypisu ze szpitala. W grupie dzieci karmionych piersią znajdują się te, które nadal karmiono piersią, i dzieci, u których nie kontynuowano naturalnego żywienia, dlatego ocena karmienia piersią jest niekompletna. Niemniej jednak przedstawiono wyniki zgodnie z zapisanymi danymi. Wykazano znamienne w niewielkim stopniu obniżenie ryzyka zachorowania na cukrzycę u potomstwa, które było karmione piersią w momencie wypisu ze szpitala. Jednak po dopasowaniu do roku urodzenia i uwzględnieniu osób, które zachorowały na cukrzycę poniżej 15. roku życia, to sprzężenie okazało się nieznamienne.

Rezultaty niniejszego badania nie potwierdzają wyników przedstawionych we wcześniejszej analizie

danych ORLS dotyczących sprzężenia między stanem przedrzucawkowym i późniejszą cukrzycą [15]. Dokonano ponownej analizy danych, aby porównać wyniki z okresu sprzed 1986 roku, przedstawione w poprzedniej publikacji, z danymi uzyskanymi po tym czasie. Nie potwierdzono znamiennych wyników z wcześniejszej publikacji w danych z lat 1986–1999. Wydaje się mało prawdopodobne, aby rzeczywisty efekt stanu przedrzucawkowego mógł wystąpić jedynie we wcześniejszym okresie, i sugeruje się, że był znamienny z powodu przypadkowego układu danych.

Z wyjątkiem związku między występowaniem cukrzycy u dziecka i u matki (dobrze udokumentowana zależność) zaprezentowane wyniki w większości są negatywne. Są one podobne do rezultatów dużego norweskiego badania dotyczącego danych sprzężonych, w którym również stwierdzono silne sprzężenie z cukrzycą u matki (OR: 4,8) [29]. Te wyniki są również zbieżne z rezultatami duńskiego badania z grupą kontrolną, także opartego w większym stopniu na danych sprzężonych niż na wywiadzie od pacjenta, w którym nie wykazano sprzężenia między cukrzycą a 6 badanymi czynnikami ryzyka [6]. Dahlquist i wsp. opublikowali wyniki szwedzkiego badania z danymi sprzężonymi [2], w którym nie wykazano zależności między cukrzycą a masą urodzeniową lub wiekiem ciążowym osobno, ale odnotowano tendencję do wzrastającej częstości zachorowania na cukrzycę, ze wzrostem masy urodzeniowej dla wieku ciążowego. W niniejszym badaniu nie wykazano tej tendencji, jednak stwierdzono znamienne wyższą częstość zachorowań na cukrzycę w najwyższym kwintylu masy urodzeniowej dla wieku ciążowego w porównaniu z 4 niższymi kwintylami. Tę zależność wykazano w podgrupie dzieci, których matki nie były chore na cukrzycę; dlatego nie była ona powiązana z wpływem faktu występowania cukrzycy u matki. Jednak porównanie to wykonano *post-hoc*, z użyciem metod grupowania utworzonych po dokładnym sprawdzeniu wyników dla poszczególnych kwintyli. Dlatego też należy je traktować raczej jako pomocniczy niż ostateczny dowód na to, że wewnątrzmaciczne czynniki wzrostu mogą wpływać na ryzyko późniejszej cukrzycy typu 1 w górnym końcu masy dla wieku ciążowego. Jeśli sprzężenie rzeczywiste istnieje, dane z niniejszego badania oraz ze szwedzkiej próby wskazują na to, że jego wpływ na częstość występowania cukrzycy jest niewielki.

Wiele sprzężeń opisanych w innych badaniach o niewielkiej liczebności, opartych na wywiadzie z grupą kontrolną, miało niewielką moc lub marginalną znamienność i prawdopodobnie mogło powstać wskutek wątpliwości wynikających ze sposo-

bu zaprojektowania badań opartych na wywiadzie od pacjenta. Podsumowując, z wyjątkiem cukrzycy u matki i prawdopodobnie wpływu wysokiej masy dla wieku ciążowego, w przedstawionym badaniu nie potwierdzono sprzężenia okołoporodowych czynników ryzyka z późniejszym rozwojem cukrzycy typu 1.

### Konflikt interesów

Nie występuje

### Podziękowania

Oddział Epidemiologii Opieki Zdrowotnej i jego wkład w *Oxford Record Linkage Study* jest sponzorowany przez *English NHS National Coordinating Centre for Research Capacity Development*. Bazę danych utworzyło *Regional Health Authority* i przez wiele lat budowało ją z udziałem Leicester Gill, Glenys Bettley i Myfanwy Griffith.

### PIŚMIENNICTWO

1. Metcalfe M.A., Baum J.D. Family characteristics and insulin-dependent diabetes. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 731–736.
2. Dahlquist G., Bennich S.S., Kallen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood-onset insulin-dependent (type 1) diabetes: populationbased case-control study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 1174–1177.
3. Dahlquist G.G., Patterson C., Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe: The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1698–1702.
4. Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Sovik O., Joner G. Norwegian childhood Diabetes Study Group: birthweight and childhood-onset type 1 diabetes: population-based cohort study. *Br. Med. J.* 2001; 322: 889–892.
5. Cardwell C.R., Carson D.J., Patterson C.C. Parental age at delivery, birth order, birthweight 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.
6. Bock T., Pedersen C.R., Volund A., Pallesen C.S., Buschard K. Perinatal determinants among children who later develop IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1154–1157.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Bache I., Bock T., Volund 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.
11. Rami B., Schneider U., Imhof A., Waldhor T., Schober E. Risk factors for type 1 diabetes mellitus in children in Austria. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 362–366.
12. Stenhouse E., Zhao H.X., Millward B.A. Birthweight is not a risk factor for childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2000; 17: 552.



13. Kyvik K.O., Bache I., Green A., Beck-Nielsen H., Buschard K. No association between birthweight and Type 1 diabetes mellitus — a twin-control study. *Diabet. Med.* 2000; 17: 158–162.
14. Malcova H., Sumnik Z., Drevinek P., Venhacova J., Lebl J., Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165: 114–119.
15. Jones M.E., Swerdlow A.J., Gill L.E., Goldacre M.J. Pre-natal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 444–449.
16. Flood T.M., Brink S.J., Gleason R.E. Increased incidence of type 1 diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 1982; 5: 571–573.
17. Wagener D.K., LaPorte R.E., Orchard T.J., Cavender D., Kuller L.H., Drash A.L. The Pittsburgh diabetes mellitus study. 3: an increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia* 1983; 25: 82–85.
18. Blom L., Dahlquist G., Nystrom L., Sandstrom A., Wall S. The Swedish childhood diabetes study — social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989; 32: 7–13.
19. Dahlquist G., Kallen B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 671–675.
20. 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.
21. McKinney P.A., Parslow R., Gurney K., Law G., Bodansky H.J., Williams D.R. Antenatal risk factors for childhood diabetes mellitus; a case-control study of medical record data in Yorkshire, UK. *Diabetologia* 1997; 40: 933–939.
22. 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. *Br. Med. J.* 2000; 321: 420–424.
23. 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.
24. 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, UK. *Diabet. Med.* 2004; 21: 1035–1040.
25. 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.
26. Soltész G. IDDM in Hungarian children: population-based clinical characteristic and their possible implication for diabetic health care. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Pediatr. Padol.* 1992; 27: 63–66.
27. Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Sovik O., Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population-based cohort study. *Br. Med. J.* 2001; 323: 369.
28. 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.
29. Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Sovik O., Joner G.; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. No association between pre-eclampsia or Cesarean section and incidence of type 1 diabetes among children: a large, population-based cohort study. *Pediatr. Res.* 2003; 54: 487–490.
30. Jones M.E., Swerdlow A.J. Bias caused by migration in case-control studies of prenatal risk factors for childhood and adult diseases. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143: 823–831.
31. Concannon P., Erlich H.A., Julier C. i wsp. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1435 multiplex families. *Diabetes* 2005; 54: 2995–3001.
32. Harjutsalo V., Podar T., Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10 168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
33. Pociot F., Norgaard K., Hobolth N., Andersen O., Nerup J. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia* 1993; 36: 870–875.
34. Bleich D., Polak M., Eisenbarth G.S., Jackson R.A. Decreased risk of type I diabetes in offspring of mothers who acquire diabetes during adrenarchy. *Diabetes* 1993; 42: 1433–1439.