



Trend di incidenza del diabete di tipo 1 in aumento nei bambini italiani: un'analisi età-periodo-coorte dei dati del RIDI

Maule M, Novelli G, Carle F, Cherubini V, Piffer S, Lorini R, Tenconi MT, Iughetti L, Toni S, Iannilli A, Falorni A, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Merletti F, Bruno G

Contesto

- Il diabete di tipo 1 è un disturbo di tipo autoimmune ad eziopatogenesi non definita
- L'incidenza di nuovi casi varia moltissimo fra paese e paese e fra popolazioni di differenti etnie
- In parecchi paesi è stato dimostrato che l'incidenza totale del diabete tipo 1 sia in aumento
- Nei paesi ad alta incidenza, l'età dell'inizio indica che:
 - il diabete al di sotto dell'anno di età è estremamente raro
 - l'incidenza aumenta con l'età
 - c'è un picco massimo fra i 10-14 anni
 - potrebbe esserci un leggero picco fra i 2-4 anni
- Molti studi osservano uno spostamento dell'esordio verso le età più giovani

Contesto

- L'eziologia è fondamentalmente sconosciuta:
 - fattori genetici sono importanti
 - altri fattori di rischio (infezioni, fattori nutrizionali e legati allo stile di vita, tossine...) sono stati ipotizzati
- Poiché queste esposizioni mostrano forti variazioni geografiche e temporali, l'analisi spazio-temporale delle variazioni nell'incidenza è cruciale per lo studio delle cause del diabete di tipo 1
- La dipendenza lineare fra età, periodo (di incidenza) e coorte di nascita dei pazienti rende necessario l'utilizzo di strategie di modellizzazione specifiche

Obiettivo

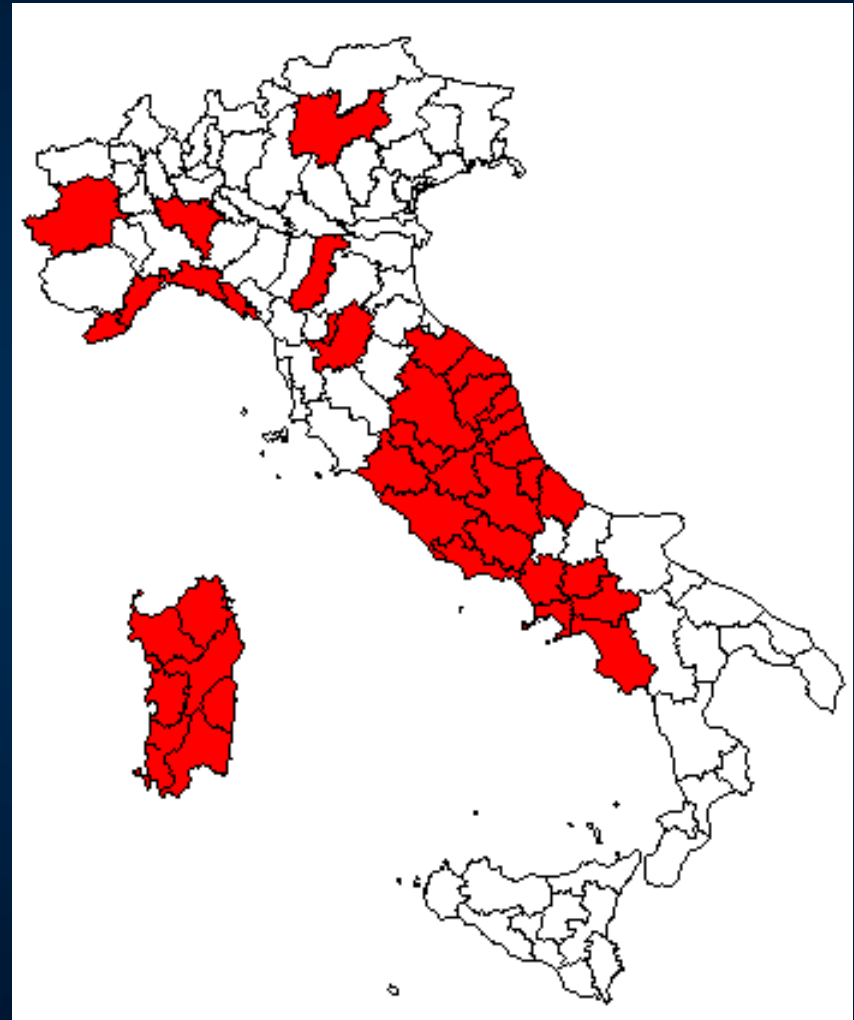
Descrivere qualitativamente e quantitativamente l'incidenza di diabete di tipo 1 nella popolazione italiana di età compresa fra 0 e 14 anni nel periodo 1990-2003 utilizzando

- i dati del Registro Italiano Diabete mellito Insulino-dipendente (RIDI)
- un approccio di tipo età-periodo-coorte

Materiali e metodi

RIDI: nato nel 1997 per coordinare registri pre-esistenti e promuovere nuovi registri. Raccoglie:

- Data di nascita
- Sesso
- Data di diagnosi (prima iniezione di insulina)
- Comune di residenza
- Sette registri regionali e 5 registri provinciali
- Copre una popolazione di 3,321,459 residenti (39.7% della popolazione italiana da 0 a 14 anni)



Materiali e metodi

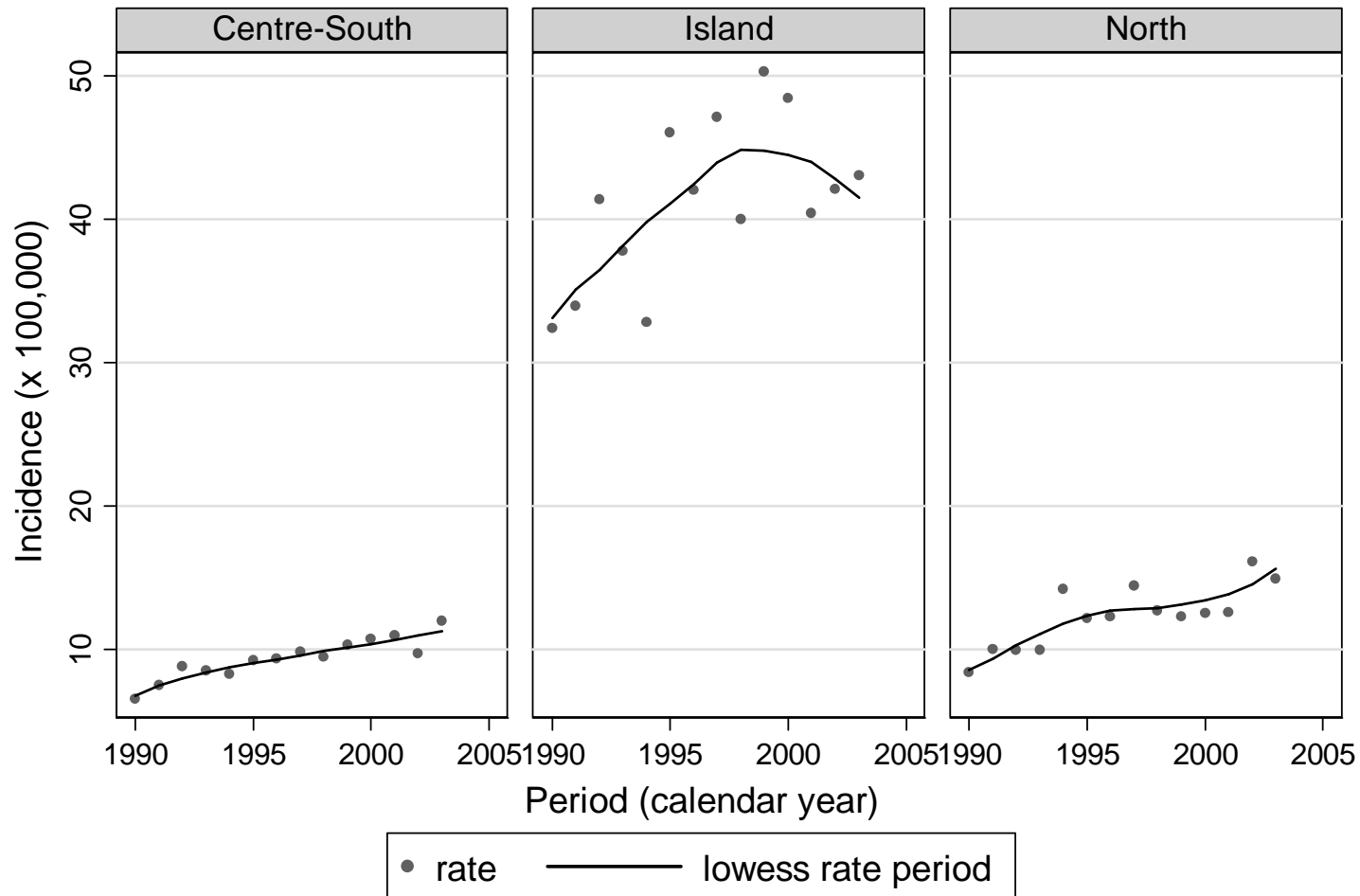
- Con la regressione di Poisson abbiamo stimato l'effetto di
 - Sesso
 - Età (5 gruppi di 3 anni: 0-2, 3-5, 6-8, 9-11, 12-14)
 - Periodo di calendario (4 periodi di 3 anni: 1990-92, ..., 1999-2001, e 1 di 2 anni: 2002-03)
 - Coorte di nascita (9 coorti di 6 anni, anni centrali: 1978, 1981, ..., 2001).
- Sei modelli: 1. sesso; 2. +età; 3. +trend lineare (drift); 4. sesso+età+coorte; 5. sesso+età+periodo; 6. sesso+età+periodo+coorte
- I modelli sono ordinati gerarchicamente e confrontati con il LR test

Risultati

**Casi incidenti Anni-persona Tassi d'incidenza (per 100,000)
(IC 95%)**

N	5289	42,246,144	12.5 (12.2-12.9)
Sesso			
M	2885	21,629,264	13.3 (12.9-13.8)
F	2404	20,616,878	11.7 (11.2-12.1)
Età			
0-2	501	7,984,265	6.3 (5.8-6.9)
3-5	989	8,002,496	12.4 (11.6-13.2)
6-8	1134	8,259,614	13.7 (13.0-15.0)
9-11	1383	8,672,116	16.0 (15.1-16.8)
12-14	1282	9,327,652	13.7 (13.1-14.5)
Nord	995	8,006,808	12.4 (11.7-13.2)
Centro-Sud	2787	30,550,760	9.1 (8.8-9.5)
Sardegna	1507	3,688,576	40.9 (38.8-43.0)

Risultati

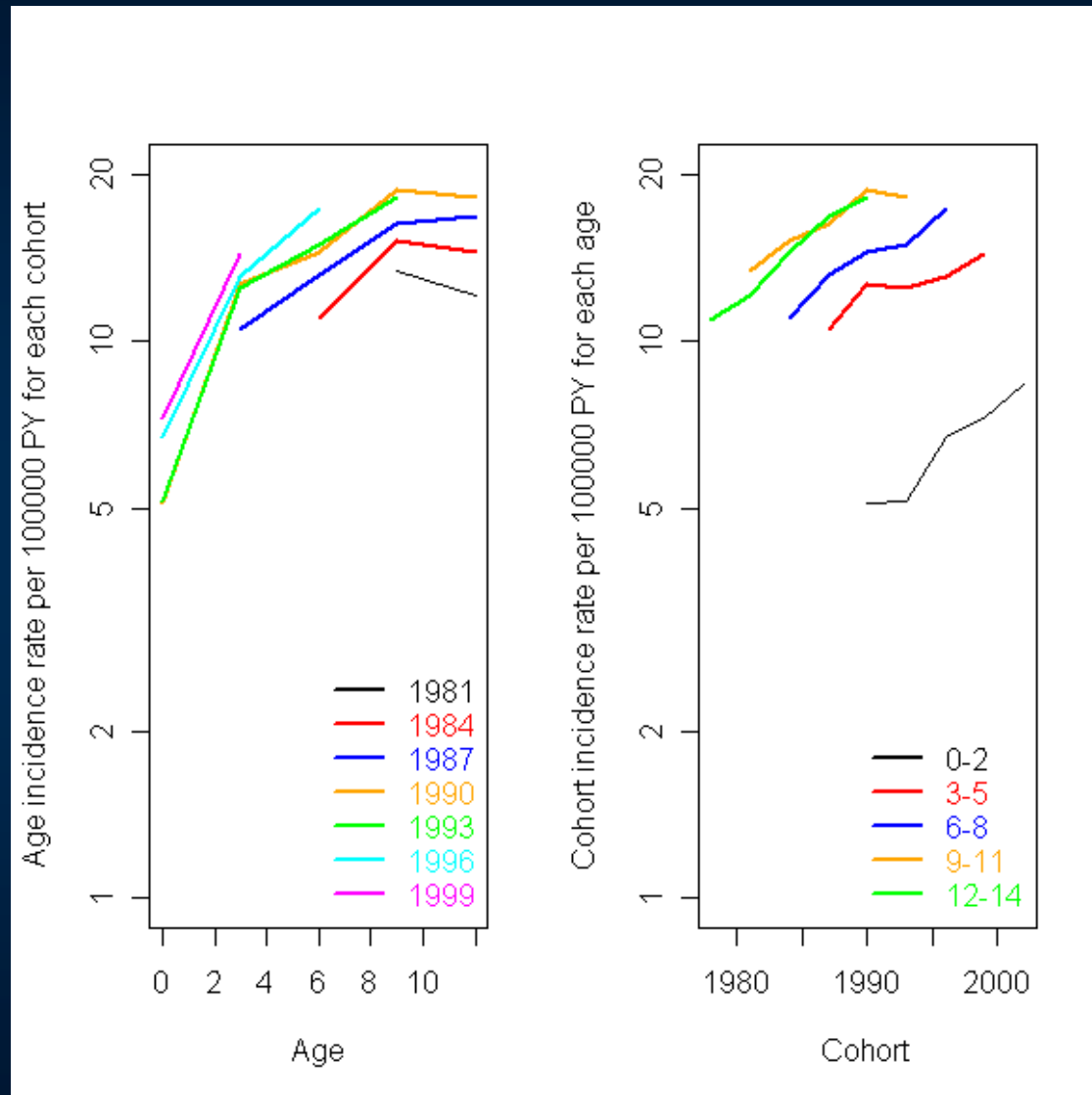


Graphs by area

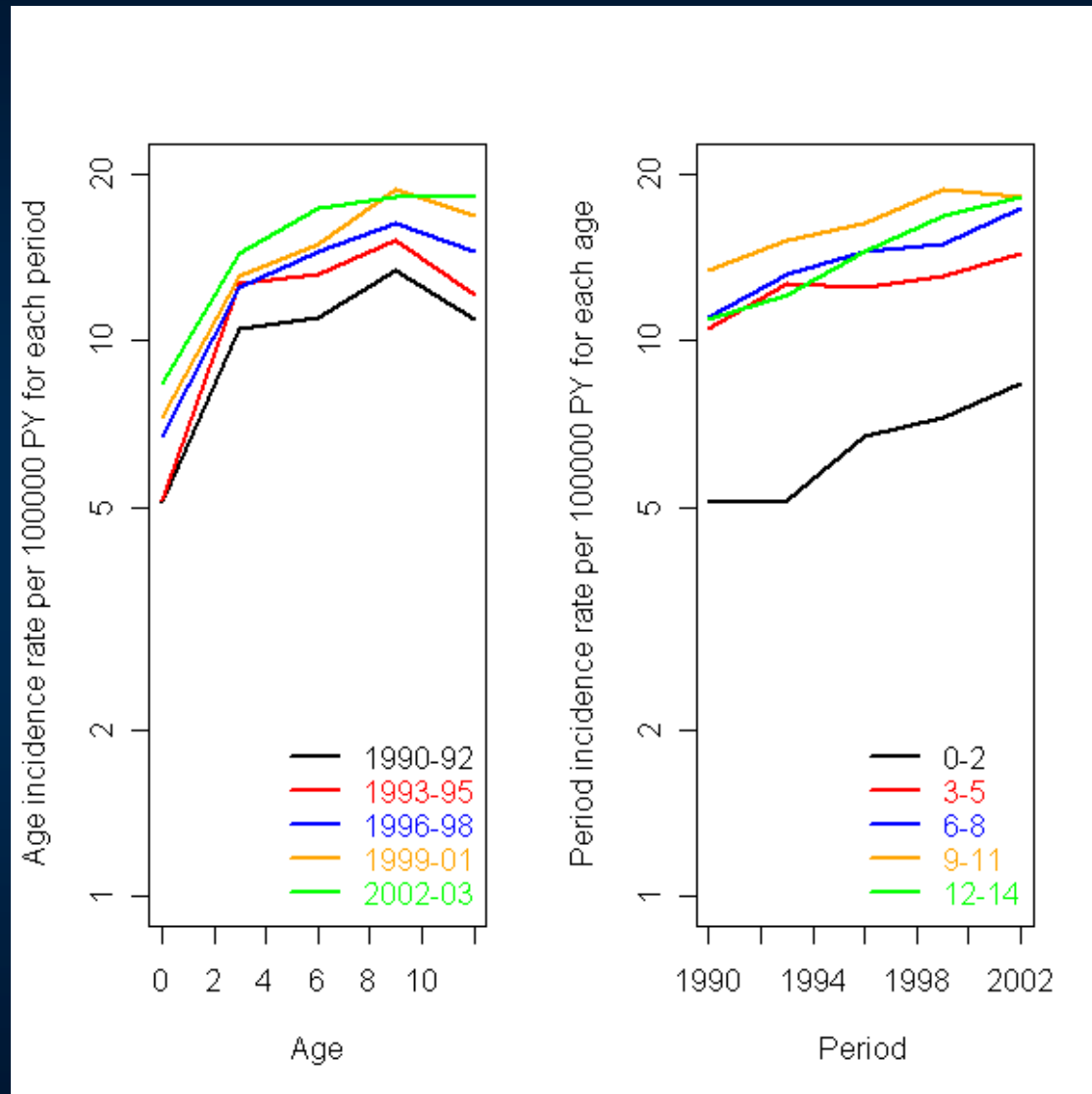
Risultati

ETA'	COORTI DI NASCITA										p trend	aumento
	1978	1981	1984	1987	1990	1993	1996	1999	2001			
0-2					5.1	5.2	6.7	7.3	8.4		<0.001	4.5%
3-5				10.5	12.7	12.5	13.1	14.3			0.006	2.2%
6-8			11.0	13.2	14.5	15.0	17.4				<0.001	3.5%
9-11		13.4	15.2	16.3	18.8	18.1					<0.001	3.1%
12-14	10.9	12.1	14.5	16.8	18.2						<0.001	4.8%
RR	0.6	0.7	0.8	0.9	ref	1.0	1.2	1.3	1.5			

Risultati



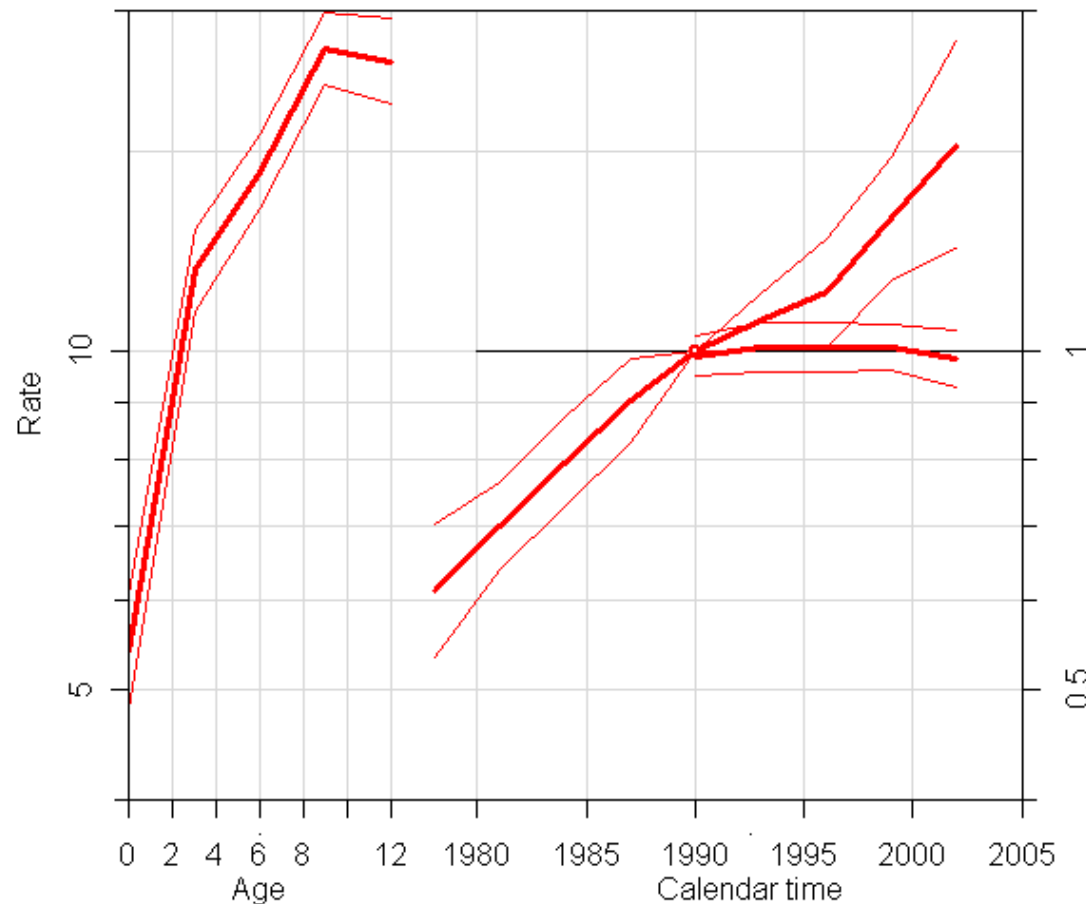
Risultati



Risultati

	g.l. residui	Devianza residua	g.l.	Devianza	p
Sesso	4198	6876.2			
Sesso +Età	4194	6475.6	4	400.61	<0.0001
Sesso+Età+drift	4193	6375.4	1	100.20	<0.0001
Sesso+Età+Coorte	4186	6367.74	7	7.65	0.3642
Sesso+Età+Periodo+Coorte	4183	6367.24	3	0.53	0.9119
Sesso+Età+Periodo	4190	6374.0	-7	-6.84	0.4461
Sesso+Età+drift	4193	6375.4	-3	-1.35	0.7179

Risultati: modello A-C-P

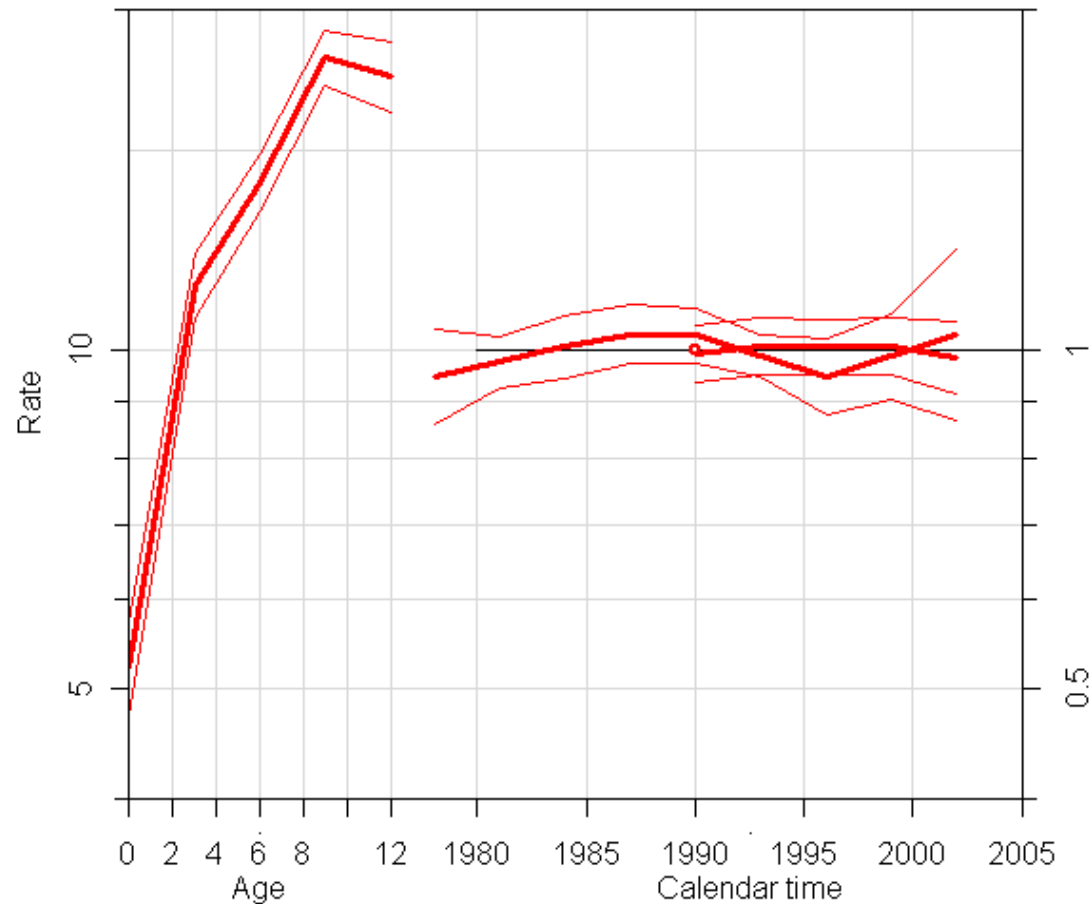


Effetto età: tassi
nella coorte di
riferimento (1990)

Effetto coorte: RR
rispetto alla coorte di
riferimento

Effetto periodo:
vincolato a essere 0
in media con
pendenza 0

Risultati: modello Ad-C-P

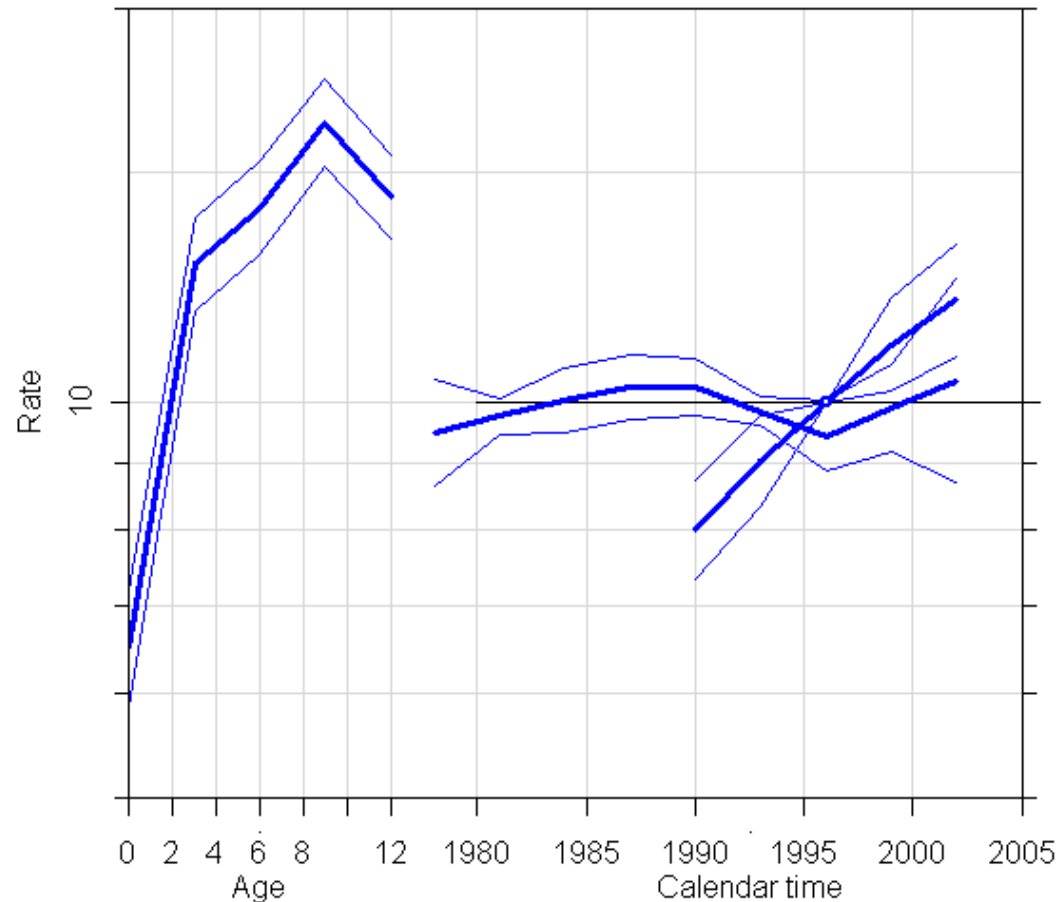


Effetto età: tassi nella coorte di riferimento (1990) nel modello età-drift (drift coorte)

Effetto coorte: RR del modello con la sola coorte usando come offset i $\log(\text{fitted values})$ del modello età-drift

Effetto periodo: RR del modello con il solo periodo usando come offset i $\log(\text{fitted values})$ del modello coorte

Risultati: modello A-P-C

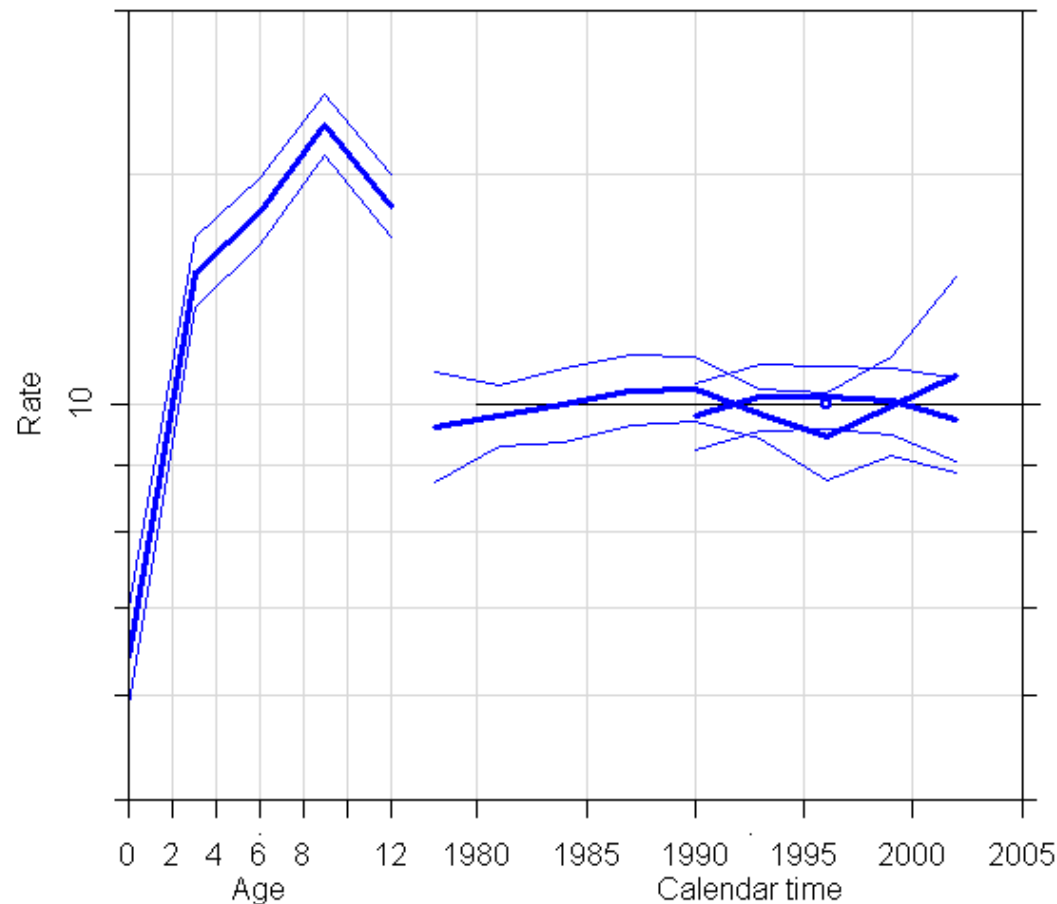


Effetto età: tassi nel periodo di rif. (1996)

Effetto periodo: RR rispetto al periodo di riferimento

Effetto coorte: vincolato a essere 0 in media con pendenza 0

Risultati: modello Ad-P-C



Effetto età: tassi nel periodo di riferimento (1996) nel modello età-drift (drift periodo)

Effetto periodo: RR del modello con il solo periodo usando come offset i $\log(\text{fitted values})$ del modello età-drift

Effetto coorte: RR del modello con la sola coorte usando come offset i $\log(\text{fitted values})$ del modello periodo

Conclusioni

- Grande eterogeneità geografica: tassi più elevati in Sardegna e a Trento, meno in Campania
- Incidenza più elevata nel sesso maschile
- Rapido aumento di incidenza da 0-2 a 3-5 anni, picco a 9-11 anni
- Aumento di incidenza elevato nel periodo 1990-2003: +3.5% (2.8-4.2)
- Aumento lineare, non attribuibile al periodo di calendario o alla coorte di nascita

Discussione

Autore anno	Paese	Periodo in studio	Incidenza (per 100,000)	Risultati
Rewers 1989	USA	1970-85	~17.0	-
	Polonia		~5.0	Periodo
Nystrom 1990	Svezia	1978-87	24.4	Periodo (lineare + nonlineare)
Tuomilehto 1991	Finlandia	1965-84	~27.6	Periodo (lineare + nonlineare) No coorte
Dahlquist 2000	Svezia	1978-97	26.4	Periodo (lineare) Esordio a età inferiori No coorte
Bruno 2001	Italia	1984-96	7.78	Periodo (lineare)
Pundziute-Lycka 2002	Svezia	1983-98	~28	Nessun aumento Esordio a età inferiori
Svensson 2002	Danimarca	1970-2000	14.4 (in 1996-2000)	Periodo (lineare): modesto Coorte (1985)
Feltbower 2003	Inghilterra	1978-2000	~17.0	Periodo Coorte (1985, 1995)
Aamodt 2007	Norvegia	1973-2003	22.7	Periodo (lineare + nonlineare) No coorte
Patterson 2009	Europa	1989-2003	Lituania 10.3 Finlandia 52.6 in 1999-2003	Aumento significativo Interazione fra periodo ed età Esordio a età inferiori

Discussione

I dati del RIDI non sostengono l'ipotesi di uno spostamento dell'esordio del diabete di tipo 1 verso le età più giovani

L'incidenza è in costante aumento in tutti le classi di età