

VARIAZIONI DI INCIDENZA (1988-2000) DEL DIABETE MELLITO TIPO 1 (T1DM) NELLA PROVINCIA DI PAVIA

S. Bazzano*, G. Devoti**, G. D'Annunzio***, A. Capocchiano*, L. Maccarini*, M.T. Tenconi*,
Gruppo di Lavoro del Registro T1DM in Provincia di Pavia****

*Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità, Sezione di Igiene, Università di Pavia; **Dipartimento di Scienze Sociali della Comunicazione, Università di Lecce; ***Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ****vedi Appendice

riassunto

I risultati del Registro di popolazione per il diabete tipo 1 (T1DM) nell'età 0-29 anni nella provincia di Pavia sono stati analizzati nel periodo 1988-2000. Altre variabili studiate comprendono il livello di istruzione del padre, la residenza, il numero di fratelli, la stagionalità e l'associazione con le denunce di alcune malattie infettive (morbillo, parotite, rosolia) nella popolazione generale.

Nei 13 anni di registrazione sono stati identificati 160 nuovi casi di T1DM. La completezza degli accertamenti è stata del 99,4%.

I tassi medi di incidenza per 100.000 (IC al 95%) sono pari a 11,53 (9,26-14,35), 6,20 (4,90-7,81) e 8,19 (6,99-9,59) rispettivamente per i gruppi di età 0-14, 15-29 e 0-29 anni. Il livello di istruzione del padre dei pazienti con T1DM risulta significativamente più elevato ($p < 0,021$) rispetto a quella della popolazione generale della stessa età. Anche il numero di figli è significativamente maggiore ($p < 0,001$) nelle famiglie di soggetti con T1DM. La distribuzione dei nuovi casi nei vari mesi dell'anno mostra un eccesso ($p < 0,01$) nelle stagioni autunno-inverno. L'andamento nel tempo dell'incidenza mostra un picco nel biennio 1996-97 per i casi insorti da 0 a 14 anni, associabile al numero di casi di parotite denunciati nella popolazione generale, come risulta dalla correlazione ai limiti della significatività statistica ($r^2 = 0,52$ $p < 0,067$). Non risultano significative le correlazioni con il morbillo e la rosolia.

Parole chiave. Diabete mellito tipo 1 (T1DM), incidenza, fattori sociali, parotite.

summary

Incidence trends (1988-2000) of T1DM in Pavia province. Data collected between 1988 and 2000 by a T1DM registry in the 0-29 population of the Pavia province were analyzed. Father's educational level, urban vs rural residence, family size and the eventual association with the compulsory notifications of viral infections (measles, mumps and rubella) in general population were also investigated. In the study period (13 years) 160 new cases of T1DM were identified. The completeness of ascertainment by two data sources was 99.4%.

Mean incidence rates per 100,000 (95% confidence interval) were 11.53 (9.26-14.35), 6.20 (4.9-7.81) and 8.19 (6.99-9.59) respectively in age groups 0-14, 15-29 and 0-29. Father's educational level in families of T1DM patients and the number of children in the families were higher ($p < 0.02$ and $p < 0.001$ respectively) than in the reference population. A seasonal variation of T1DM incidence with a peak in autumn-winter was noticed. The trend of incidence in time showed a peak in 1996-97 in the age group 0-14, which appears correlated with an excess of mumps notifications in the general population in the same period ($r^2 = 0.52$, $p < 0.067$).

Key words. Type 1 diabetes, incidence, social factors, mumps.

Introduzione

Nell'ultimo decennio, in seguito all'attivazione di studi epidemiologici multicentrici come EURODIAB-ACE e DIAMOND, è progressivamente aumentato il numero delle indagini volte a valutare l'incidenza del diabete mellito di tipo 1 (T1DM) (1). La contemporanea diffusione di una metodologia di raccolta e analisi dei dati più corretta e standardizzata ha consentito di affrontare con successo quella che si è rivelata, nel

corso degli anni, una problematica cruciale negli studi epidemiologici: ovvero la stima della completezza delle rilevazioni. Valutare la proporzione di casi identificati (incidenti o prevalenti) rispetto a quelli presenti nella popolazione, e "aggiustare" i tassi sulla base del numero stimato di casi persi, è di fondamentale importanza nello studio di patologie a bassa incidenza come il T1DM. In indagini di questo tipo la

perdita di un numero anche limitato di casi è in grado di alterare notevolmente le stime di occorrenza della malattia. Queste nuove metodologie, definite a livello internazionale, si basano sull'utilizzo di almeno due fonti indipendenti di identificazione, oppure di tre o più fonti anche non indipendenti fra loro, e sull'applicazione del metodo di "cattura-ricattura", già da anni adottato in ecologia animale (2). I tassi di incidenza così ottenuti, mostrano a livello mondiale una notevole variabilità, sia geografica sia etnica, verosimilmente legata all'interazione fra fattori genetici e ambientali.

I risultati del WHO DIAMOND Study (3) evidenziano che l'incidenza più bassa di T1DM nell'età 0-14 anni è stata registrata in Asia, ad eccezione di Israele e Kuwait le cui popolazioni sono di razza caucasica. Le popolazioni africane hanno tassi di incidenza intermedi, e quelle del Sud America hanno tassi molto bassi. I tassi più alti sono stati raccolti in Europa. La Sardegna occupa il primo posto con un tasso di incidenza pari a 36,8/100.000 all'anno, seguita dalla Finlandia il cui tasso è pari a 36,5/100.000 per anno. Elevati risultano anche i tassi in Svezia, Norvegia, America del Nord, Puerto Rico, Isole Vergini, Australia e Nuova Zelanda. All'interno di alcuni Paesi (Nuova Zelanda, Portogallo e Cina) si sono osservate variazioni del tasso di incidenza; in Italia la Sardegna mostra un tasso di incidenza 3-5 volte superiore rispetto ad altre località.

I registri di incidenza (che descrivono il numero di soggetti che si ammalano ogni anno solare, riferito a 100.000 abitanti) sono necessari negli studi epidemiologici per confrontare le variazioni, spaziali e temporali di diffusione delle malattie e dei fattori di rischio associati tra le popolazioni studiate. Infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto l'importanza dei registri specifici per il T1DM come ausilio nella ricerca eziologica e per la valutazione della sua diffusione nel mondo. Pertanto la registrazione del diabete mellito tipo 1 può fornire stime attendibili e standardizzate del rischio di malattia secondo le caratteristiche individuali (età, sesso, gruppo etnico di appartenenza) e circa le caratteristiche di tempo e di luogo di insorgenza della malattia stessa, all'interno di una popolazione e tra popolazioni ben definite. Inoltre, i registri possono essere utili per condurre studi analitici, come per esempio studi caso-controllo, relativi alla eziologia e alla storia naturale del diabete mellito tipo 1, in quanto forniscono tutti i casi di malattia che si verificano in una popolazione, evitando le distorsioni che spesso derivano dall'analisi di dati ospedalieri o di campioni. Infine, i registri possono permettere di stimare con precisione i

costi diretti e indiretti del T1DM per il singolo individuo e per la società, di valutare i fabbisogni sanitari della popolazione in termini di specifico trattamento, di educazione e possibilmente di prevenzione. Il follow-up dei casi raccolti consente inoltre di correlare questo tipo di diabete con l'incidenza di altre condizioni patologiche nella stessa popolazione.

Un registro prospettico per il T1DM (1988-2000) è stato creato nella provincia di Pavia per il gruppo di età 0-29 anni con lo scopo di descrivere accuratamente i tassi di incidenza e di analizzare i potenziali fattori di rischio individuali e ambientali nei residenti.

Popolazione e metodi

Il registro T1DM della provincia di Pavia raccoglie dati con una metodologia standardizzata (4) e ha contribuito allo studio EURODIAB-ACE nella regione Lombardia sin dal 1989 e al progetto WHO DIAMOND fin dal 1990 (5). Il registro copre un'area di 2965 km quadrati nella regione Lombardia. L'intera popolazione della provincia, al censimento del 1991, consisteva di 490.898 residenti (6). I denominatori con i quali sono stati calcolati i dati di incidenza sono stati ottenuti da stime intercensuali per gli anni 1988-1990, per gli anni 1991-2000 dai dati della popolazione residente in provincia di Pavia forniti dall'ASL-Pavia. Il gruppo di età 0-29 anni era composto nell'anno 1991 da 158.139 abitanti, 81.089 maschi e 77.050 femmine (7).

La fonte di dati primaria è basata sulla segnalazione dei nuovi casi al Centro Antidiabetico della Sezione di Igiene del Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità dell'Università di Pavia da parte di altri Centri Antidiabetici, degli Ospedali, degli Ambulatori specialistici, dei Pediatri e dei Medici di Base distribuiti sul territorio, utilizzando schede standardizzate. La fonte secondaria è costituita dagli archivi delle autorizzazioni alle prescrizioni di siringhe o aghi per penne da insulina presenti presso i Distretti Sanitari della Azienda Sanitaria Locale della Provincia. I criteri di diagnosi utilizzati nei casi di T1DM, sia nei bambini (0-14 anni) sia nella popolazione adulta (15-29 anni), sono gli stessi del protocollo del WHO DIAMOND (5). I dati registrati per ciascun paziente includono: nome, data e luogo di nascita, sesso, indirizzo, data della diagnosi, età al momento della diagnosi, data della prima iniezione di insulina, durata dei sintomi, altezza e peso alla diagnosi, composizione della famiglia, livello di istruzione dei genitori, anamnesi di malattie infettive del paziente.

Sono stati calcolati i tassi di incidenza cumulativa per

età e sesso. Gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati secondo la distribuzione di Poisson del numero osservato di casi. La completezza degli accertamenti è stata calcolata con il metodo "capture-recapture" (2). I dati riguardanti il livello di istruzione del padre, la parità e la residenza sono stati paragonati con quelli della popolazione generale della stessa età per la provincia di Pavia utilizzando i dati del censimento 1991 (6). Le denunce di morbillo, parotite e rosolia sono state ricavate dai Registri regionali delle denunce obbligatorie per le malattie infettive (Regione Lombardia). L'analisi statistica riguardante il test del Chi-quadrato e il test di correlazione lineare è stata condotta per mezzo del programma SPSS/PC+.

Risultati

Nei primi 13 anni di registrazione (1988-2000) sono stati diagnosticati 160 nuovi casi di T1DM (87 maschi e 73 femmine). Il numero stimato di casi secondo la formula del metodo "capture-recapture" è pari a 158 (IC al 95% 156-160) e la percentuale d'accertamento con la prima fonte è risultata dell'82,3%, con la seconda del 96,2% e con entrambe le fonti del 99,4%.

I tassi di incidenza, con gli intervalli di confidenza al 95%, nei gruppi di età 0-14, 15-29 e 0-29 anni per entrambi i sessi sono riportati in tabella I.

Il tasso cumulativo di incidenza media annuale nell'intero gruppo di età 0-29 anni è stato di 8,19/100.000/anno (IC al 95% 6,99-9,59), per i maschi 8,68/100.000/anno e per le femmine 7,67/100.000/anno. Un tasso più elevato pari a 11,53/100.000/anno (maschi 11,49/100.000/anno, femmine 11,58/100.000/anno) si è avuto nel gruppo d'età 0-14 anni. Il rapporto maschi/femmine risulta essere, rispettivamente, nella fascia 0-14 anni uguale

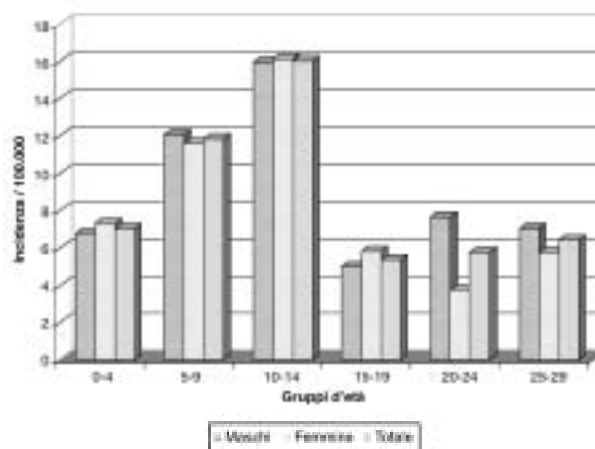


Fig. 1. Incidenza del T1DM nella provincia di Pavia suddivisa per età e sesso.

a 1,05 e nella fascia 15-29 anni uguale a 1,38 (tab. I). La distribuzione dei tassi per età vede un'incidenza maggiore nella fascia di età 10-14 anni, corrispondente all'età puberale (fig. 1).

Nel 38% delle famiglie dei soggetti affetti da T1DM il capofamiglia (padre) ha una scolarità (> 9 anni di studio) significativamente più elevata ($p < 0,021$) rispetto a quella della popolazione generale della stessa età (28,9%). Per quanto riguarda la residenza non è risultata significativa la differenza della distribuzione dei casi di diabete tipo 1 tra aree urbane o rurali. Il numero di figli nelle famiglie di pazienti con T1DM è stato significativamente più alto ($p < 0,001$) che nelle famiglie della popolazione di riferimento.

Considerando i casi insorti in tutte le età e nei due sessi, la distribuzione nei vari mesi dell'anno mostra un numero di nuovi casi significativamente maggiore ($p < 0,01$) nelle stagioni autunno-inverno (settembre-febbraio) rispetto al periodo primaverile-estivo (marzo-agosto) (fig. 2).

Tab. I. Incidenza cumulativa del T1DM nella popolazione della provincia di Pavia (1988-2000)

	0-14			15-29			0-29		
	N	I/100.000	(IC al 95%)	N	I/100.000	(IC al 95%)	N	I/100.000	(IC al 95%)
Maschi	43	11,49	(8,37-15,39)	44	7,01	(5,11-9,39)	87	8,68	6,97-10,81
Femmine	41	11,58	8,27-15,75	32	5,35	3,61-7,65	73	7,67	6,07-9,66
Totale	84	11,53	9,26-14,35	76	6,20	4,90-7,81	160	8,19	6,99-9,59
M/F		1,05			1,38			1,19	

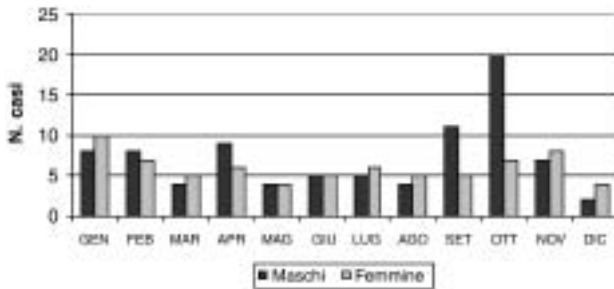


Fig. 2. Distribuzione dei casi di T1DM nella provincia di Pavia secondo il mese di diagnosi.

Dal 1988 al 2000, nella fascia d'età 0-14 anni, si è avuto un trend in aumento dell'incidenza del T1DM (+ 61%) nel biennio 1996-97 rispetto all'incidenza media cumulativa (fig. 3). L'incremento risulta significativo, considerando gli intervalli di confidenza del tasso medio di incidenza nell'intero periodo, per i casi insorti nell'età 0-14 anni. In seguito vi è stata una diminuzione dell'incidenza che ritorna a essere sovrapponibile a quella del primo biennio. Anche nel gruppo di età 15-29 anni si evidenziano due modesti incrementi dell'incidenza nei bienni 1990-91 e nel biennio 1996-1997.

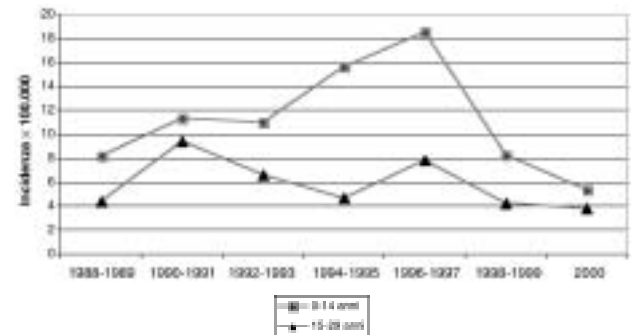
L'incidenza del T1DM fra 0-14 anni è stata confrontata con il numero dei casi di morbillo, parotite e rosolia notificati nella popolazione della provincia di Pavia dal 1992 al 2000. Nel periodo '95-'98 è stato riscontrato un eccesso di casi di parotite, morbillo e rosolia nei registri delle denunce obbligatorie per malattie infettive. L'incremento epidemico di queste malattie virali corrisponde al picco di incidenza di diabete di tipo 1 rilevato nel biennio 1996-1997 (fig. 4).

La correlazione tra il numero di casi di T1DM e il

numero di casi di parotite denunciati nella popolazione generale è risultata ai limiti della significatività statistica ($r^2 = 0,52$ $p < 0,067$). L'analisi della distribuzione stagionale dei casi di parotite nei confronti dei casi incidenti di T1DM non ha dimostrato associazioni significative. Non sono risultate significative le correlazioni con morbillo e rosolia.

Discussione

Dallo studio effettuato nella provincia di Pavia dal 1988-2000 è emerso che l'incidenza media annuale di T1DM nella popolazione residente di età 0-29



Periodo	0-14 anni	15-29 anni
1988-1989	8,17 (6,97-9,56)	4,37 (3,73-5,11)
1990-1991	11,33 (9,67-13,26)	9,35 (7,98-10,94)
1992-1993	10,96 (9,35-12,83)	6,56 (5,60-7,68)
1994-1995	15,64 (13,35-18,31)	5,20 (4,44-6,08)
1996-1997	18,53 (15,82-21,69)	8,35 (7,13-9,77)
1998-1999	8,25 (7,04-9,66)	4,20 (3,58-4,91)
2000	5,38 (4,59-6,29)	3,74 (3,19-4,37)

Fig. 3. Tassi biennali di incidenza $\times 100.000$ (IC al 95%) nei soggetti tra 0-14 e 15-29 anni d'età (M + F) dal 1988 al 2000.

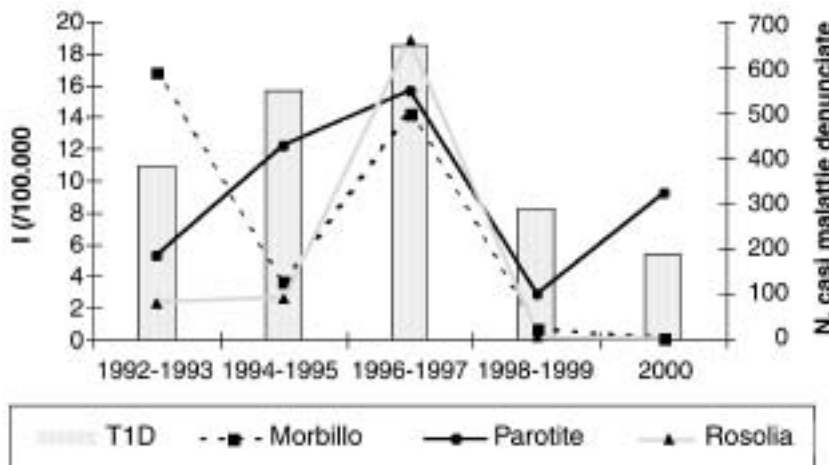


Fig. 4. Incidenza biennale di T1DM nella classe di età 0-14 anni e numero di casi di malattie infettive denunciate nella popolazione generale della provincia di Pavia (1992-2000).

anni è stata di 8,19/100.000/anno. Un tasso più elevato si è avuto nel gruppo di età 0-14 anni pari a 11,53/100.000/anno. Se si paragona tale valore a quelli provenienti da altri registri italiani relativi al periodo 1990-94 e alla medesima fascia d'età (0-14 anni) (3) si osserva che, a parte la Sardegna in cui si evidenzia un tasso ($\times 100.000/\text{anno}$) di 36,8, la Sicilia orientale con 11,7, la provincia di Torino con 11 e le Marche con 9,7 evidenziano valori di incidenza simili a quelli di Pavia. Solo il Lazio con 8,1/100.000/anno e la regione Lombardia con 7,2/100.000/anno evidenziano valori inferiori a quelli di Pavia. Inoltre, se ci riferiamo ai dati provenienti dallo studio RIDI (8) relativi al 1990-96 riguardanti la fascia d'età 0-14 anni, che riportano per le regioni del Nord un tasso di incidenza (media) di 10,4/100.000/anno, la provincia di Pavia, con la sua incidenza di 11,53/100.000/anno, si colloca al di sopra di tale valore. L'età in cui si manifesta il massimo numero di casi corrisponde all'età puberale, come già rilevato in altri registri.

Si è potuta osservare un'associazione statisticamente significativa tra l'elevata scolarità del capofamiglia (> 9 anni di studio) e il diabete tipo 1; poiché il livello di istruzione è strettamente associato al reddito, sembra che il diabete tipo 1 insorga con maggior frequenza tra gli appartenenti a famiglie con migliori condizioni socioeconomiche. Questo risultato potrebbe indicare una minor esposizione a infezioni virali in età infantile nelle famiglie più abbienti (9).

Come già osservato in una pubblicazione precedente (10), il numero dei figli nelle famiglie di pazienti con T1DM è risultato più elevato che nella popolazione generale: una maggior performance riproduttiva tra i genitori dei pazienti con T1DM è già stata descritta da altri autori (11).

È stato riscontrato, inoltre, un andamento stagionale nel manifestarsi della malattia con un aumento dell'incidenza nelle stagioni autunno-inverno. Il motivo potrebbe essere associabile al periodo dell'anno in cui i ragazzi sono più esposti a malattie virali, a cui è stato attribuito il ruolo di "triggers". Il dato concorda con i risultati di uno studio (12) condotto nella provincia di Torino dal 1984 al 1991, in cui è stata notata una diminuzione dell'incidenza di T1DM sia nei bambini sia nei giovani adulti nei mesi estivi ed è confermato anche da studi realizzati in Lombardia, Sardegna e Lazio (13, 14), mentre in Liguria non è emerso alcun andamento stagionale significativo (15).

Dai risultati dello studio RIDI, che raccoglie i dati di 8 registri italiani riferiti alla fascia d'età 0-14 anni, si evidenzia nell'Italia centrale (Marche, Umbria,

Lazio) nel periodo 1990-96 un significativo aumento dell'incidenza di T1DM ($p = 0,004$) tra i bambini di età inferiore ai 5 anni (8). Tale incremento è confermato anche dai dati del registro della Sardegna, per gli anni 1989-1999, dai quali risulta un aumento dell'incidenza del 2,6% annuo, pari a 0,67/100.000 per anno: nella fascia d'età 0-4 anni si evidenzia un importante incremento nel sesso femminile, assente invece nel sesso maschile (16). I risultati del presente studio non evidenziano incrementi dell'incidenza nell'età 0-4 anni; inoltre, non si sono notate differenze di genere nei tassi di incidenza di ogni età. Lo studio di Bruno G. e coll. relativo alla provincia di Torino mostra che esistono differenze significative nel rischio fra chi vive in aree urbane e rurali, infatti, risulta maggiore il rischio per gli abitanti di Torino (12). I nostri risultati invece non indicano alcuna differenza di incidenza nei confronti della residenza.

L'andamento dell'incidenza nel tempo ha dimostrato un incremento del 61% rispetto ai casi attesi nel biennio 1996-97. Altri autori (17, 18) hanno recentemente descritto lo stesso fenomeno (clustering spazio-temporale) in Inghilterra e attribuiscono la distribuzione dei casi a infezioni virali e altri fattori ambientali ancora sconosciuti.

La coincidenza nel biennio 96-97 del picco di T1DM nei soggetti di età 0-14 anni con i picchi epidemici di patologie virali come morbillo, parotite, rosolia nella provincia di Pavia fa ipotizzare che tali virus siano possibili "triggers" della malattia in soggetti geneticamente predisposti. In letteratura gli studi dell'associazione fra T1DM e infezioni virali dimostrano risultati contrastanti. Il DAISY Study (19) realizzato in USA e il BABYDIAB (20) in Germania non hanno documentato alcun effetto sull'instaurarsi della malattia da parte di infezioni da enterovirus, morbillo, rosolia e parotite. Ciò è in contrasto con studi scandinavi che ipotizzano un'associazione (21).

Lipman TH e coll. hanno recentemente dimostrato l'associazione tra l'aumento del T1DM realizzatosi nel 1993 tra i bambini di Philadelphia tra i 5 e i 14 anni e l'epidemia di morbillo avvenuta due anni prima (22). Lo Swedish Childhood Diabetes Study ha documentato un effetto protettivo verso il T1DM nei vaccinati contro il morbillo (23). Ricerche precedenti avevano ipotizzato il ruolo delle infezioni virali nell'eziologia del T1DM nei confronti della comparsa di anticorpi contro le cellule β (24, 25): in particolare, un'infezione da enterovirus in gravidanza è risultata essere un fattore di rischio per l'insorgenza di T1DM nella prole (26). Riguardo alla patogenesi del T1DM, è stato proposto un modello più com-

plesso secondo cui gli agenti ambientali sono in grado di modificare la patogenesi piuttosto che essere elementi scatenanti. Infatti, le infezioni virali interferiscono con lo sviluppo del sistema immunitario aumentando il rischio di sviluppare T1DM in modo età-dipendente: infezioni perinatali aumentano il rischio mentre quelle occorse nei primi anni di vita sono associate a un rischio ridotto (19). L'associazione fra infezioni virali e il T1DM potrebbe essere ulteriormente rafforzata da studi che analizzano i tassi anticorpali per tali patologie al momento della diagnosi, considerando che alcune patologie virali, per esempio la parotite e le patologie respiratorie da virus Coxackie, decorrono spesso in modo asintomatico o paucisintomatico. Il dato anamnestico circa la precedenza dell'infezione virale rispetto all'insorgenza del diabete tipo 1 non costituisce quindi una completa e attendibile dimostrazione dell'associazione tra infezioni virali e diabete tipo 1. Ci si può chiedere se, come affermato in alcuni studi (23), la vaccinazione con virus viventi e attenuati (morbillo, parotite, rosolia - MPR) per tali patologie possa ridurre o allontanare nel tempo il rischio di contrarre il diabete tipo 1, offrendo una protezione anticorpale specifica ai soggetti predisposti. Essendo abbastanza recente l'impiego del vaccino polivalente per tali patologie e non esteso a tutta la popolazione (vaccinazione consigliata) sembra difficile, al momento attuale, dimostrare tale ipotesi.

Appendice

Gruppo di Lavoro del Registro T1DM in Provincia di Pavia: Bobba Luisa, Bossolo Pierangelo, Bruschi Donata Maria, Cacciabue Laura, Da Milano Luigi, Daguati Mimma, De Cata Pasquale, Ferrari Ettore, Fratino Pietro, Rea Adele, Rebagliati Maurizio.

Bibliografia

1. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet* **355**, 873-876, 2000
2. LaPorte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S: Counting diabetes in the next millennium. Application of capture-recapture technology. *Diabetes Care* **16**, 528-534, 1993
3. Karvonen M, Viik-Kajander M, Molthanova E, Libman I, LaPorte RE, Tuomilehto J: Incidence of Childhood Type I Diabetes Worldwide. *Diabetes Care* **23** (10), 1516-1526, 2000
4. LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M, Drash AL, Fishbein H, Green A, Hamman R, Harris M, King H, Laron Z, Neil A: Geographical differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* **8** (suppl 1), 101-107, 1985
5. WHO DIAMOND Project Group: WHO Multinational project for childhood diabetes. *Diabetes Care* **13**, 1062-1068, 1990
6. Istituto Nazionale di Statistica: Popolazione e abitazioni: fascicolo provinciale di Pavia, 13° Censimento generale della popolazione e delle abitazioni. Pavia, Italia, ISTAT, 1991
7. Regione Lombardia: Stima della popolazione residente nelle U.S.S.L. della Lombardia per sesso ed età negli anni 1981-2001. Pavia, Italia, Notiz Stat Reg **71**, 1989
8. Cherubini V, Carle F, Gesuita R, Pinelli A, Kantar A, Cerutti F, Pagano G, Bruno G, Gazzella M, Barbieri P, Lorini R, Devoti G, D'Annunzio G, Tenconi MT, Frongia P, Casu A, Songini M, Visalli N, Marietti G, Pozzilli P, Falorni A, Picchio ML, De Giorgi G, Prisco F, Iafusco D, Ingenito N: Incidence variation and trends of childhood type I diabetes in Italy. XVII International Congress of Diabetes Federation, Acapulco, Mexico, 1-4 Nov 2000, p. 22-23
9. Kolb H, Elliott RB: Increasing incidence of IDDM a consequence of improved Hygiene? *Diabetologia* **37**, 729, 1994
10. Tenconi MT, Devoti G, Albani I, Lorini R, Martinetti M, Fratino P, Ferrari E, Ferrero E, Severi F: IDDM in the Province of Pavia, Italy, from a Population-Based Registry. *Diabetes Care* **18**, 1017-1019, 1995
11. Diamond J: Our phantom children. *Nat Hist* **5**, 18-23, 1992
12. Bruno G, Merletti F, De Salvia A, Lezo A, Arcari R, Pagano G: Comparison of incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and young adults in the Province of Turin, Italy, 1984-91. *Diabetic Medicine* **14**, 964-969, 1997
13. Bruno G, Muntoni S: Epidemiologia del diabete mellito insulino-dipendente in Italia. In: "Il diabete in Italia" del gruppo di studio "Epidemiologia e statistica" della SID. Ed. Kurtis, Milano, 1996, p. 1-15
14. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A, on behalf of the EURODIAB ACE study group: Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* **38**, 823-830, 1995
15. Mazzelle M, Cortellessa M, Bonassi S, Mulas R, Caratozzolo A, Gaber S, Romano C: Incidence of type 1 diabetes in the Liguria Region, Italy. *Diabetes Care* **17**, 1193-1196, 1994
16. Casu A, Pascutto C, Cambuli V, Cavallo R, Bernardinelli L, Songini M e il Gruppo collaborativo per l'Epidemiologia dell'IDDM in Sardegna: Undici anni di registro del diabete tipo 1 in Sardegna: un elevato rischio ancora in aumento. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* **22**, 98, 2002
17. Zhao HX, Moyeed RA, Stenhouse EA, Demaine AG,

- Millward BA: Space-time clustering of childhood Type 1 diabetes in Devon and Cornwall, England. *Diabet Med* **19** (8), 667-672, 2002
18. Law GR, McKinney PA, Staines A, Williams R, Kelly M, Alexander F, Gilman E, Bodansky HJ: Clustering of childhood IDDM – links with age and place of residence. *Diabetes Care* **20**, 753-756, 1997
19. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type I diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* **358**, 221-229, 2001
20. Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG: No Major Association of breast-feeding, vaccination, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* **23**, 969-974, 2000
21. Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson UB, Landin-Olsson M, Lernmark Å, Ludvigsson J, Sundkvist G, Ivarsson SA: Previous exposure to measles, mumps, and rubella – but not vaccination during adolescence – correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics*, **104**, 12, 1999
22. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM: The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990-1994. *Diabetes Care* **25**, 1969-1975, 2002
23. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G: The Swedish Childhood Diabetes Study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* **34**, 176-181, 1991
24. Smithells RW, Shephard S, Marshall WC, Peckham C: Congenital rubella and diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 439-440, 1978
25. Yoon JIW, Austin M, Onodera T, Notkins AL: Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic keto-acidosis. *N Engl J Med* **300**, 1173-1179, 1979
26. Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M: Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. *Diabetes* **44**, 408-413, 1995

*Corrispondenza a: Prof.ssa Maria Teresa Tenconi, Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità, Sezione di Igiene, Via Forlanini 2, 27100 Pavia
e-mail: tenconi@unipv.it*

Pervenuto in Redazione il 13/3/2003 – Accettato per la pubblicazione il 25/7/2003