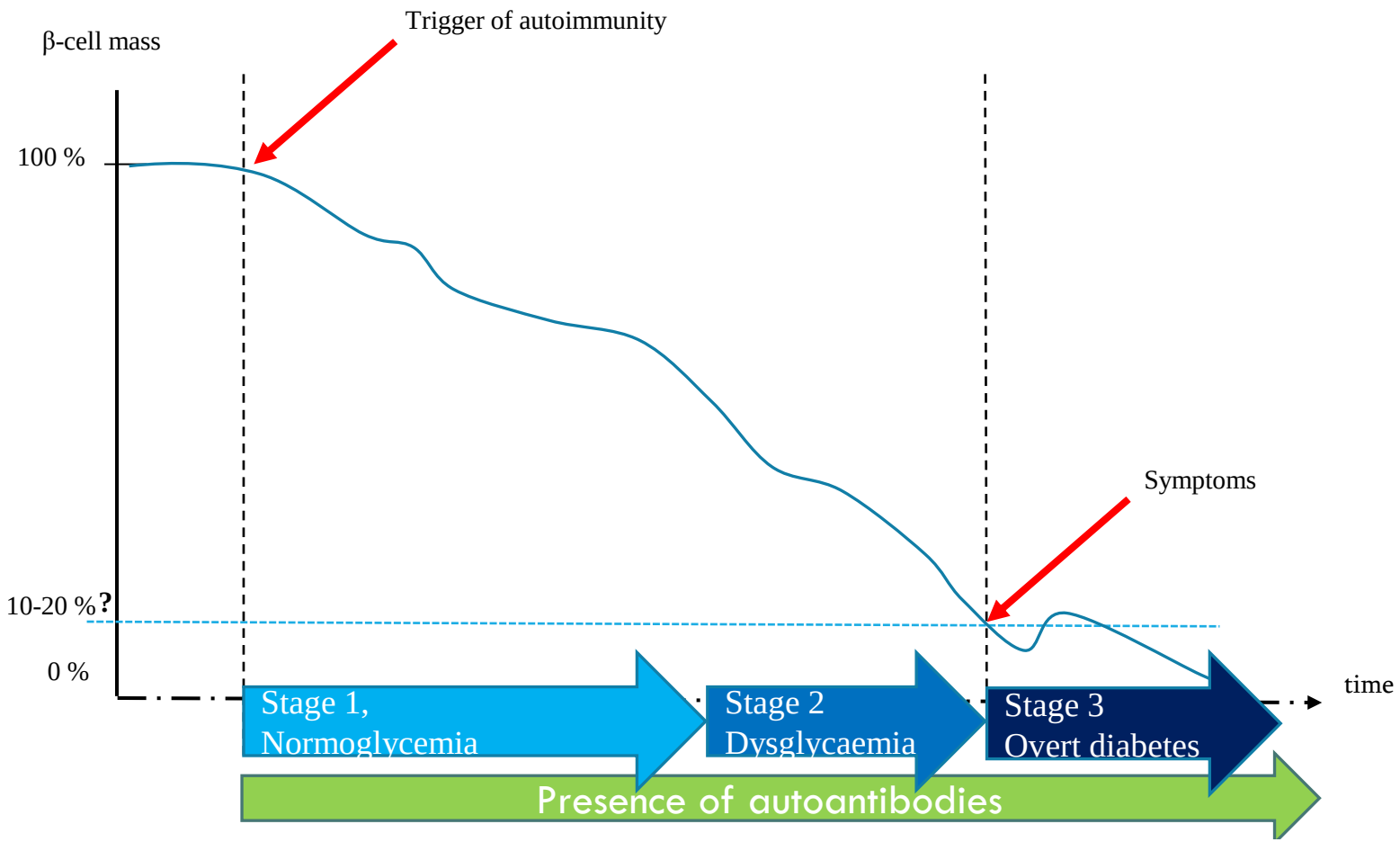
Ingen intressekonflikt att deklarerera

Perinatal risk factors for type 1 diabetes in children and adolescents

TYP 1 DIABETES



PREVALENS/INCIDENS

≈300 miljoner människor har diabetes - 10-15% T1D.

Hos barn och ungdomar har den absoluta majoriteten T1D.

Incidensen har ökat mycket snabbt!

- Årligen ca 3% - Stora skillnader i världen
- I många delar av världen har den snabbaste ökningen varit i den yngsta åldersgruppen.

Livstidsrisken hos generella populationen i Sverige är ca 1%.

GENETIK

Bara 10-20% har förstagradssläkting T1D.

- Syskon nästan 10% ökad risk
- Monozygotisk tvilling <40% risk.

HLA-klass II gener ~50% av genetiska risken.

- Hög-, intermediär- and låg risk.
  - Högst risk DR3-DQ2/DR4-DQ8 (DQ2/8)
  - Fler med intermediär risk HLA-genotyper nu än för 30 år sedan.
- Nästan 90% av Skandinaviska barn med T1D har minst 1 av DQ2 eller DQ8.

.

MILJÖFAKTORER

Inte 100% risk för monozygotiska tvilling och snabbt ökande incidence

Många olika miljöfaktorer:

- Infektioner, kejsarsnitt, dieter, vikt och längd, stressful events and toxiner etc

Conflicting evidence!

- Otillräcklig power, olika populationer, trigger/promoter

Autoimmuniteten börjar långt innan diagnosen → olika faktorer runt graviditet och perinatalperioden av intresse!

SYFTE

Att öka kunskapen om faktorer runt graviditeten och förlossningen som kan öka eller minska risken för att barn och ungdomar utvecklar typ 1 diabetes (T1D).

Förhoppningen att kunna bidra till ökad kunskap om etiologin och orsaken till den ökade incidensen.

MATERIAL AND METOD

Tre fall-kontrollstudier och en kohortstudie

SWEDIABKIDS

SVENSKA BARNDIABETESREGISTRET

Nationellt kvalitetsregister sedan 2000.

Alla patienter (99%) som diagnostiserats ≤ 18 (19) år med någon form av diabetes.

Alla barndiabetesteam i Sverige ingår.

2019 fanns data från ca 21 000 patienter.

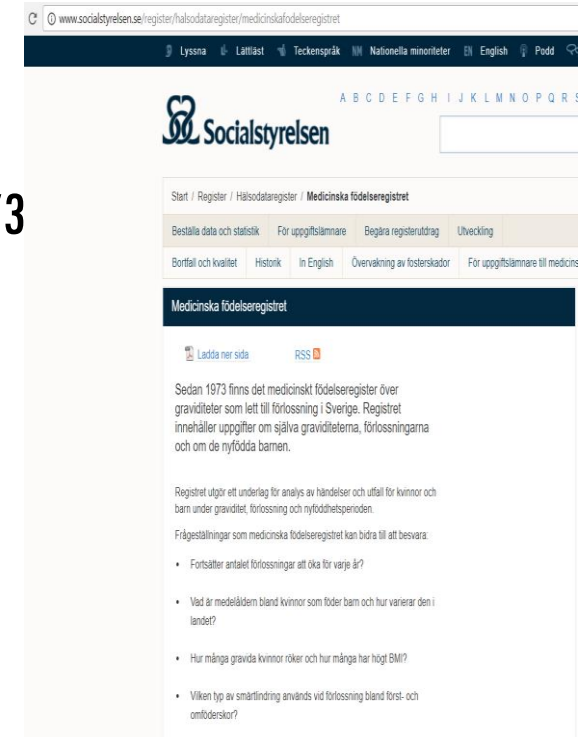
MFR
MEDICINSKA FÖDELSEREGISTRET

Nationellt myndighetsregister

Information från nästan alla graviditeter och förlossningar i Sverige sedan 1973

Baseras på information från standardiserade formulär från

- graviditeten
- förlossningen
- perinatalperioden



BDD
BÄTTRE DIABETES DIAGNOSTIK

Nationell kohort studie som startade 2005

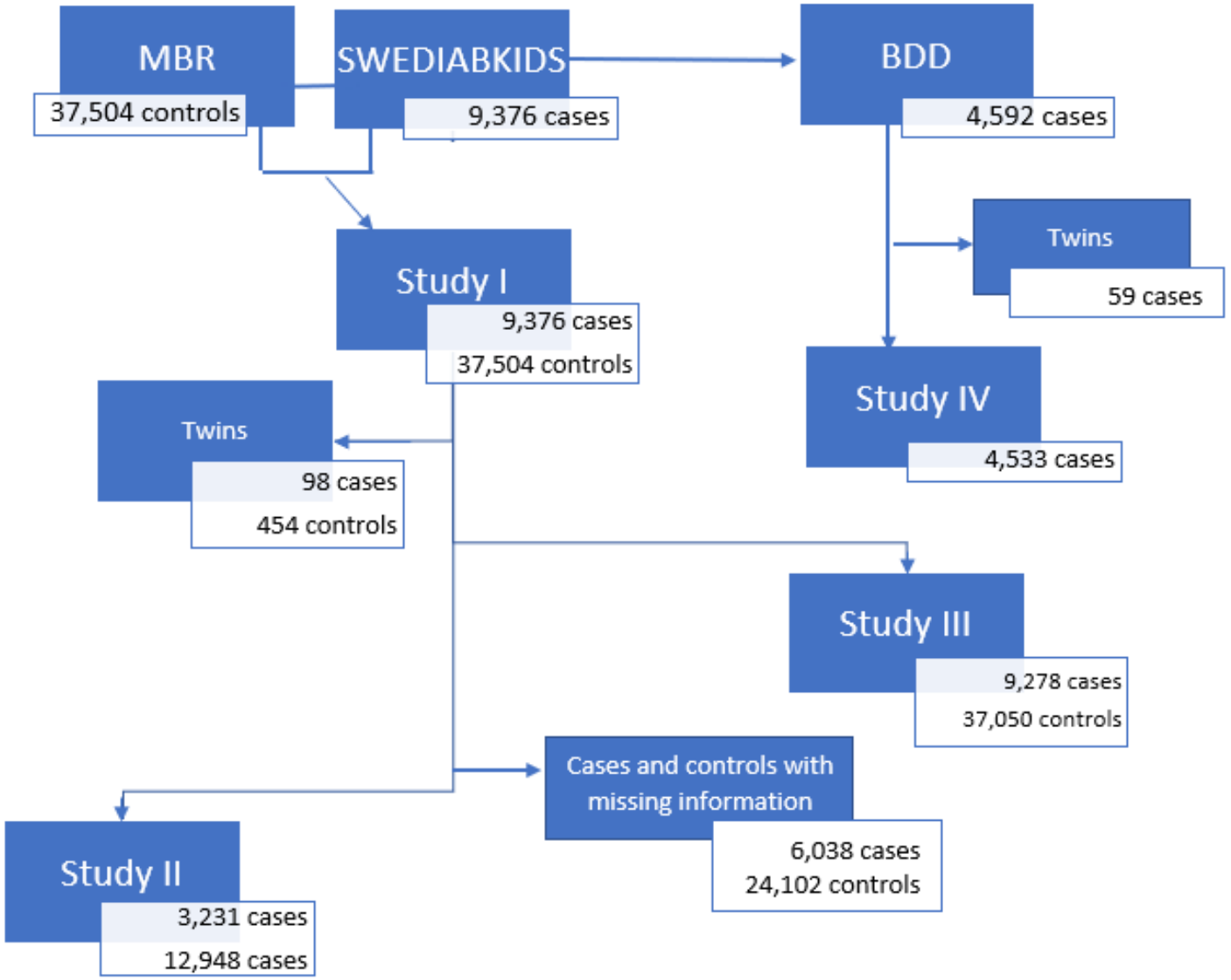
- Primära målet att karaktärisera diabetes bättre så att man kan göra en mer korrekt diagnos.

Alla barn/ungdomar med nydiagnostiserad diabetes i Sverige erbjuds att delta.

Undersöker genetiska och immunologiska faktorer i blodprover.

- HLA genotyp, autoantikroppar etc.

STUDIEPOPULATION



Jan 2000 – Okt 2012

STUDIE I

CAESAREAN SECTION PER SE DOES NOT INCREASE THE RISK OF OFFSPRING DEVELOPING TYPE 1 DIABETES

- A SWEDISH POPULATION-BASED STUDY.

DIABETOLOGIA 2015

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-015-3716-3

ARTICLE

Caesarean section per se does not increase the risk of offspring developing type 1 diabetes: a Swedish population-based study

Ulf Samuelsson[1] · Nina Lindell[1] · Marie Bladh[2] · Karin Åkesson[3,4,5] · Annelie Carlsson[6] · Ann Josefsson[2]

Received: 18 February 2015 / Accepted: 25 June 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract
Aims/hypothesis Some studies have revealed a relationship between Caesarean section (CS) and type 1 diabetes, while other studies have not. By using the Swedish paediatric quality register we investigated whether birth by CS is related to the risk of developing type 1 diabetes during childhood.
Methods All children diagnosed with type 1 diabetes from 2000 to 2012 and included in the register (n=9,376) were matched with four controls by year, day of birth, sex and county of birth from the Swedish Medical Birth Register.
Results Overall, 13.5% of deliveries were by CS. By group, 14.7% of children who developed type 1 diabetes were delivered by CS compared with 13.3% of control children (p<0.001). Mothers with diabetes more often gave birth by CS than mothers without diabetes (78.8% vs 12.7%, p<0.001). In a logistic regression model adjusting for maternal age, maternal diabetes and BMI in early pregnancy, the OR for CS was 1.0. A child who developed type 1 diabetes and had a mother with type 1 diabetes at the time of delivery had the highest OR to have been born by CS. Children of mothers without diabetes, delivered by CS, had no increased risk of developing type 1 diabetes. Maternal diabetes was the strongest predictor of childhood diabetes (OR 3.4), especially if the mother had type 1 diabetes (OR 7.54).
Conclusions/interpretation CS had no influence on the risk of type 1 diabetes during childhood or adolescence. However, maternal diabetes itself strongly increased the risk of offspring developing type 1 diabetes.

Keywords Caesarean section · Epidemiology · Pregnancy · Sex · Type 1 diabetes

Abbreviations

CS	Caesarean section
MBR	Medical Birth Register
SWEDIABKIDS	Swedish paediatric diabetes quality register

✉ Ulf Samuelsson
ulf.samuelsson@regionostergotland.se

1 Department of Paediatrics and Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden
2 Department of Obstetrics and Gynaecology and Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden
3 Department of Paediatrics, Ryhov County Hospital, Jönköping, Sweden
4 Futurum – Academy for Health and Care, Jönköping, Sweden
5 Jönköping Academy for Improvement of Health and Welfare, Jönköping University, Jönköping, Sweden
6 Department of Clinical Sciences, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Sweden

Introduction

The incidence of type 1 diabetes in children has increased worldwide [1, 2]. In Sweden, it is the most common serious chronic disease among children under the age of 18 years. According to the Swedish paediatric diabetes quality register (SWEDIABKIDS), about 800 new cases of type 1 diabetes in children below 18 years are reported annually, and more than 8,000 children are undergoing insulin treatment [3].

Parallel to the increasing rates of type 1 diabetes an increasing Caesarean section (CS) rate has been observed [4–7] in developed countries. In Sweden, the rate of CS rose from

Published online: 23 August 2015

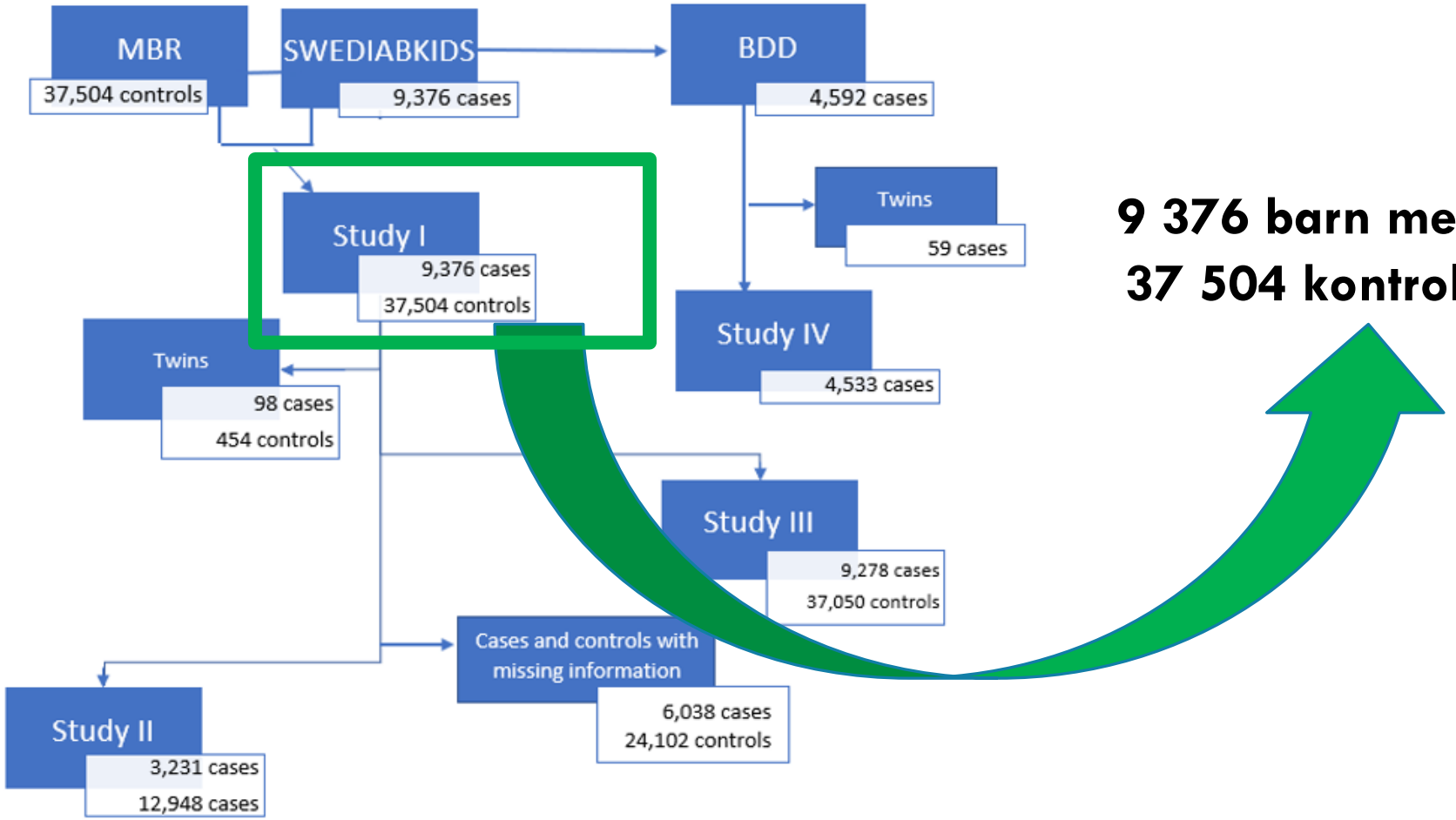
SYFTE

Undersöka om det finns en koppling mellan kejsarsnitt och risken att utveckla T1D i barndomen.

Hypotes: Att födas med kejsarsnitt ökar risken att utveckla T1D.

MATERIAL OCH METOD

STUDIEPOPULATION



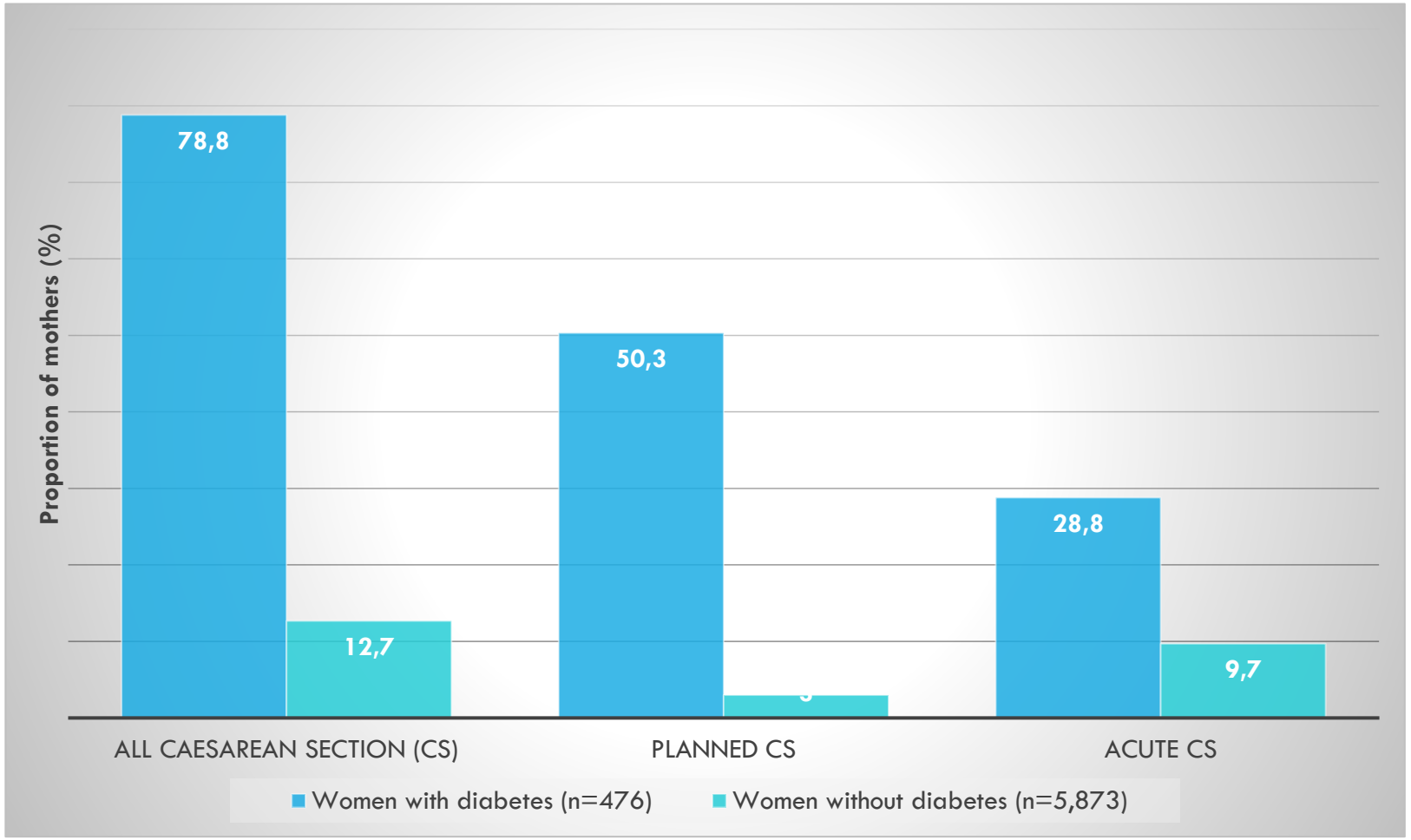
9 376 barn med T1D
37 504 kontrollbarn

MILJÖFAKTOR

Förlossningssätt – vaginal förlossning eller kejsarsnitt

- Kejsarsnitt = akut eller elektivt.

RESULTAT


Proportion of mothers (%)
78,8
12,7
50,3
28,8
9,7
ALL CAESAREAN SECTION (CS)
PLANNED CS
ACUTE CS
Women with diabetes (n=476)
Women without diabetes (n=5,873)

MULTIVARIAT ANALYS – OR FÖR ATT UTVECKLA T1D

Ojusterad OR

Kejsarsnitt: 1,12 (95% CI 1,06 – 1,20)

Di

T1D hos modern: 7,90 (95% CI 7,94 – 10,50)

Moderns diabetes, BMI och ålder

Justerad OR

Kejsarsnitt: **1,02 (95% CI 0,94 – 1,10)**

Diabetes hos modern: 2,89 (95% CI 2,82– 4,12)

T1D hos modern: 7,54 (95% CI 5,50 – 10,40)

Hos barn med T1D:

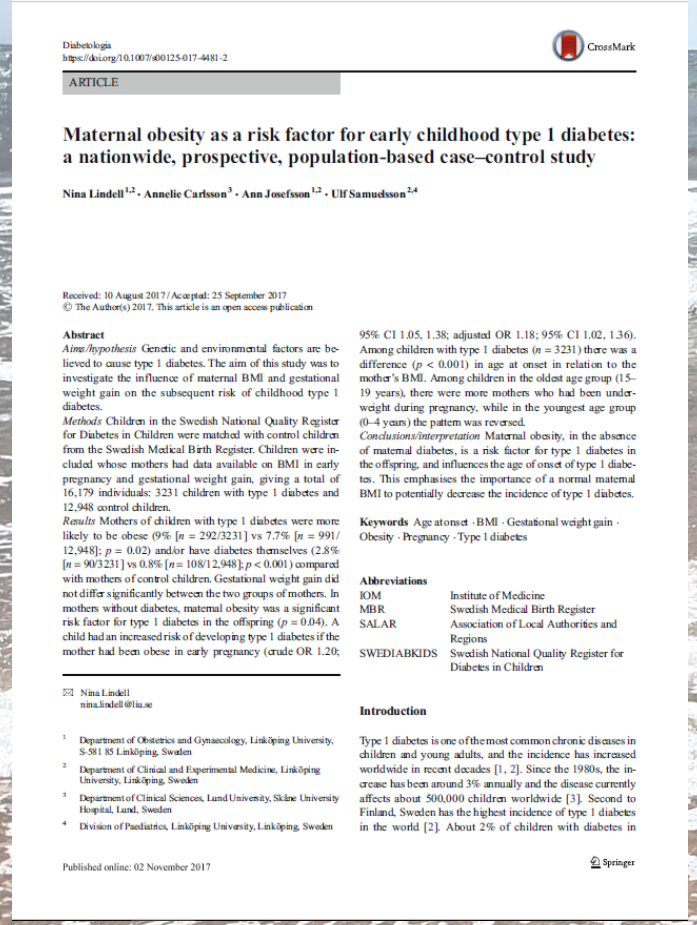
OR att vara född med kejsarsnitt om modern inte hade diabetes var 1,0 (95% CI 0,93–1,07)

KONKLUSION

- Kejsarsnitt hade ingen uppenbar effekt på risken för att barnet skulle utveckla T1D.

- Diabetes hos modern, speciellt T1D, vid tiden för förlossningen ökade risken för T1D hos barnet.

STUDIE II



Diabetologia
https://doi.org/10.1007/s00125-017-4481-2

ARTICLE

Maternal obesity as a risk factor for early childhood type 1 diabetes: a nationwide, prospective, population-based case–control study

Nina Lindell[1,2] · Annelie Carlsson[3] · Ann Josefsson[1,2] · Ulf Samuelsson[2,4]

Received: 10 August 2017 / Accepted: 25 September 2017
© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

Abstract

Aims/hypothesis Genetic and environmental factors are believed to cause type 1 diabetes. The aim of this study was to investigate the influence of maternal BMI and gestational weight gain on the subsequent risk of childhood type 1 diabetes.

Methods Children in the Swedish National Quality Register for Diabetes in Children were matched with control children from the Swedish Medical Birth Register. Children were included whose mothers had data available on BMI in early pregnancy and gestational weight gain, giving a total of 16,179 individuals: 3231 children with type 1 diabetes and 12,948 control children.

Results Mothers of children with type 1 diabetes were more likely to be obese (9% [n = 292/3231] vs 7.7% [n = 991/12,948]; p = 0.02) and/or have diabetes themselves (2.8% [n = 90/3231] vs 0.8% [n = 108/12,948]; p < 0.001) compared with mothers of control children. Gestational weight gain did not differ significantly between the two groups of mothers. In mothers without diabetes, maternal obesity was a significant risk factor for type 1 diabetes in the offspring (p = 0.04). A child had an increased risk of developing type 1 diabetes if the mother had been obese in early pregnancy (crude OR 1.20; 95% CI 1.05, 1.38; adjusted OR 1.18; 95% CI 1.02, 1.36). Among children with type 1 diabetes (n = 3231) there was a difference (p < 0.001) in age at onset in relation to the mother's BMI. Among children in the oldest age group (15–19 years), there were more mothers who had been underweight during pregnancy, while in the youngest age group (0–4 years) the pattern was reversed.

Conclusions/interpretation Maternal obesity, in the absence of maternal diabetes, is a risk factor for type 1 diabetes in the offspring, and influences the age of onset of type 1 diabetes. This emphasises the importance of a normal maternal BMI to potentially decrease the incidence of type 1 diabetes.

Keywords Age at onset · BMI · Gestational weight gain · Obesity · Pregnancy · Type 1 diabetes

Abbreviations

IOM	Institute of Medicine
MBR	Swedish Medical Birth Register
SALAR	Association of Local Authorities and Regions
SWEDIABKIDS	Swedish National Quality Register for Diabetes in Children

✉ Nina Lindell
nina.lindell@liu.se

1 Department of Obstetrics and Gynaecology, Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden
2 Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden
3 Department of Clinical Sciences, Lund University, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
4 Division of Paediatrics, Linköping University, Linköping, Sweden

Introduction

Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in children and young adults, and the incidence has increased worldwide in recent decades [1, 2]. Since the 1980s, the increase has been around 3% annually and the disease currently affects about 500,000 children worldwide [3]. Second to Finland, Sweden has the highest incidence of type 1 diabetes in the world [2]. About 2% of children with diabetes in

Published online: 02 November 2017

Springer

MATERNAL OBESITY AS A RISK FACTOR FOR EARLY CHILDHOOD TYPE 1 DIABETES

- a nationwide, prospective, population-based case-control study.

DIABETOLOGIA 2017

SYFTE

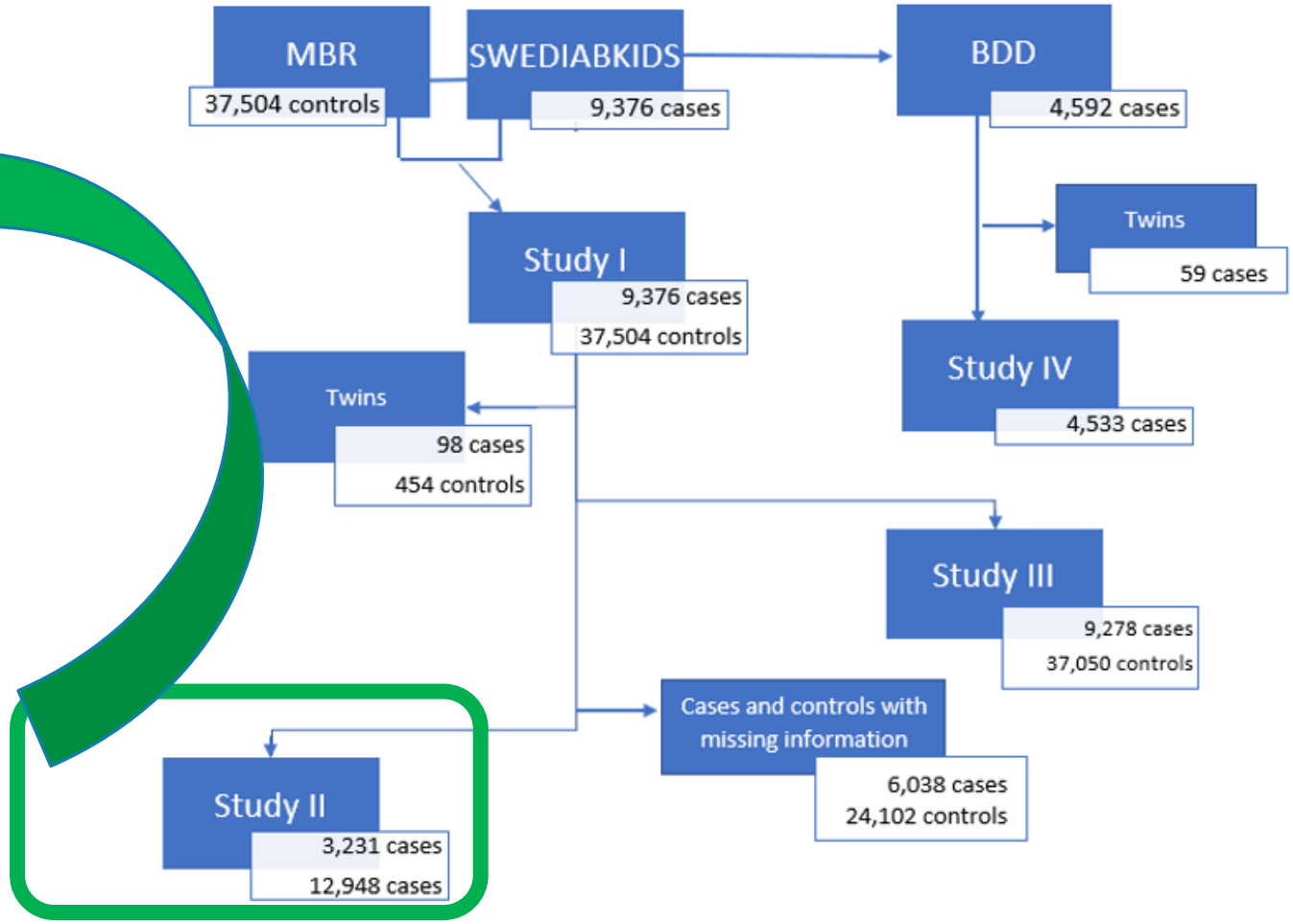
Undersöka faktorer hos modern genom att se om mammans BMI och viktuppgång under graviditeten påverkar barnets risk att utveckla T1D.

Hypotes: Ett högre BMI hos modern och en större viktökning under graviditeten ökar risken för T1D hos barnet.

MATERIAL OCH METOD

STUDIEPOPULATION

3 231 barn med T1D
12 948 kontrollbarn



MILJÖFAKTOR

Mammans BMI och viktuppgång under graviditeten (GWG)

BMI kategori innan graviditeten	BMI (kg/m²)
Undervikt	<18,5
Normalvikt	18,5 – 24,9
Övervikt	25,0 – 29,9
Fetma	≥ 30,0

<u>Viktuppgången (GWG):</u>

Adekvat

För liten

För stor

RESULTAT

Fetma hos modern var vanligare hos mammor till barn som senare utvecklade T1D.

- 9,0% vs 7,7% (p= 0,02)

Sågs bara hos mödrar utan diabetes.

- 8,8% vs 7,6% (p=0,04)

Mödrarnas viktuppgång skilde sig inte åt mellan grupperna (p=0,06).

MULTIVARIAT ANALYS – OR FÖR ATT UTVECKLA T1D

Ojusterad OR

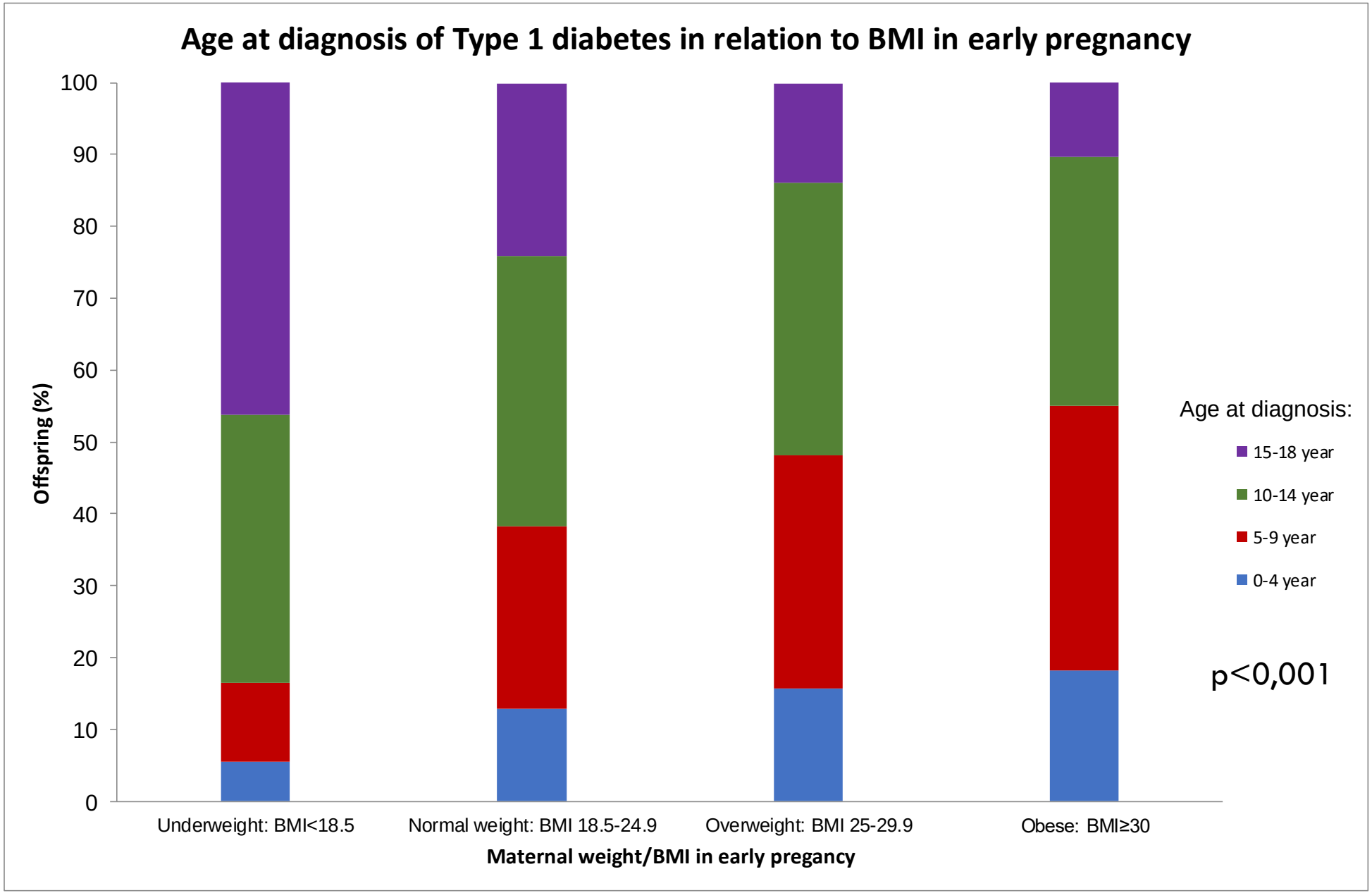
Justerad OR

Mammans BMI, viktuppgång, ålder, paritet, rökning och diabetes samt graviditetslängden

1,38)

Fetma hos modern: 1,18 (95% CI 1,02 – 1,36)

Moderns BMI skiljer sig beroende på insjuknandeåldern hos barnet.



KONKLUSION

- Fetma hos modern, om mamman inte har diabetes, är associerat med en ökad risk för T1D hos barnet.

- Fetma hos modern kan påverka insjuknandeåldern i T1D hos barnet.

Diabetologia (2021) 64:1113–1120
https://doi.org/10.1007/s00125-021-05381-y

ARTICLE

Size for gestational age affects the risk for type 1 diabetes in children and adolescents: a Swedish national case–control study

Nina Lindell[1,2] · Marie Bladh[1,2] · Annelie Carlsson[3] · Ann Josefsson[1,2] · Karin Aakesson[2,4] · Ulf Samuelsson[2,5]

Received: 31 August 2020 / Accepted: 11 November 2020 / Published online: 5 February 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Aim/hypothesis Environmental factors are believed to contribute to the risk of developing type 1 diabetes. The aim of this study was to investigate how size for gestational age affects the risk of developing childhood type 1 diabetes.

Methods Using the Swedish paediatric diabetes quality register and the Swedish medical birth register, children with type 1 diabetes diagnosed between 2000 and 2012 ($n = 9376$) were matched with four control children ($n = 37{,}504$). Small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA) were defined according to Swedish national standards. Data were initially analysed using Pearson's χ^2 and thereafter by single and multiple logistic regression models.

Results An equal proportion of children were born appropriate for gestational age, but children with type 1 diabetes were more often born LGA and less often born SGA than control children (4.7% vs 3.5% and 2.0% vs 2.6%, respectively, $p < 0.001$). In the multiple logistic regression analysis, being born LGA increased (adjusted OR 1.16 [95% CI 1.02, 1.32]) and SGA decreased (adjusted OR 0.76 [95% CI 0.63, 0.92]) the risk for type 1 diabetes, regardless of maternal BMI and diabetes.

Conclusions/interpretation Size for gestational age of Swedish children affects the risk of type 1 diabetes, with increased risk if the child is born LGA and decreased risk if the child is born SGA. Being born LGA is an independent risk factor for type 1 diabetes irrespective of maternal BMI and diabetes. Thus, reducing the risk for a child being born LGA might to some extent reduce the risk for type 1 diabetes.

Keywords Age at onset · Children · Epidemiology · Large for gestational age · Risk factor · Small for gestational age · Type 1 diabetes

Abbreviations

AGA Appropriate for gestational age
LGA Large for gestational age
MBR Medical birth register
SGA Small for gestational age

✉ Nina Lindell
nina.lindell@liu.se

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Linköping University, Linköping, Sweden
[2] Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
[3] Department of Clinical Sciences, Skåne University Hospital, Lund University, Lund, Sweden
[4] Department of Pediatrics, Ryhov County Hospital, Jönköping, Sweden
[5] Department of Pediatrics, Linköping University, Linköping, Sweden

Introduction

The incidence of type 1 diabetes, one of the most common chronic diseases among children and adolescents, has rapidly increased over the last decades. Sweden has one of the highest incidences in the world, surpassed only by Finland [1]. Although there is a known genetic association between type 1 diabetes and certain HLA-alleles, such as DQ2 and DQ8 [2], the cause of the disease is mostly unknown. It is generally believed that both genetic and environmental factors contribute to the pathogenesis and that environmental factors are responsible for the steep

STUDIE III

SIZE FOR GESTATIONAL AGE AFFECTS THE RISK FOR TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:

a Swedish national case-control study

DIABETOLOGIA 2021

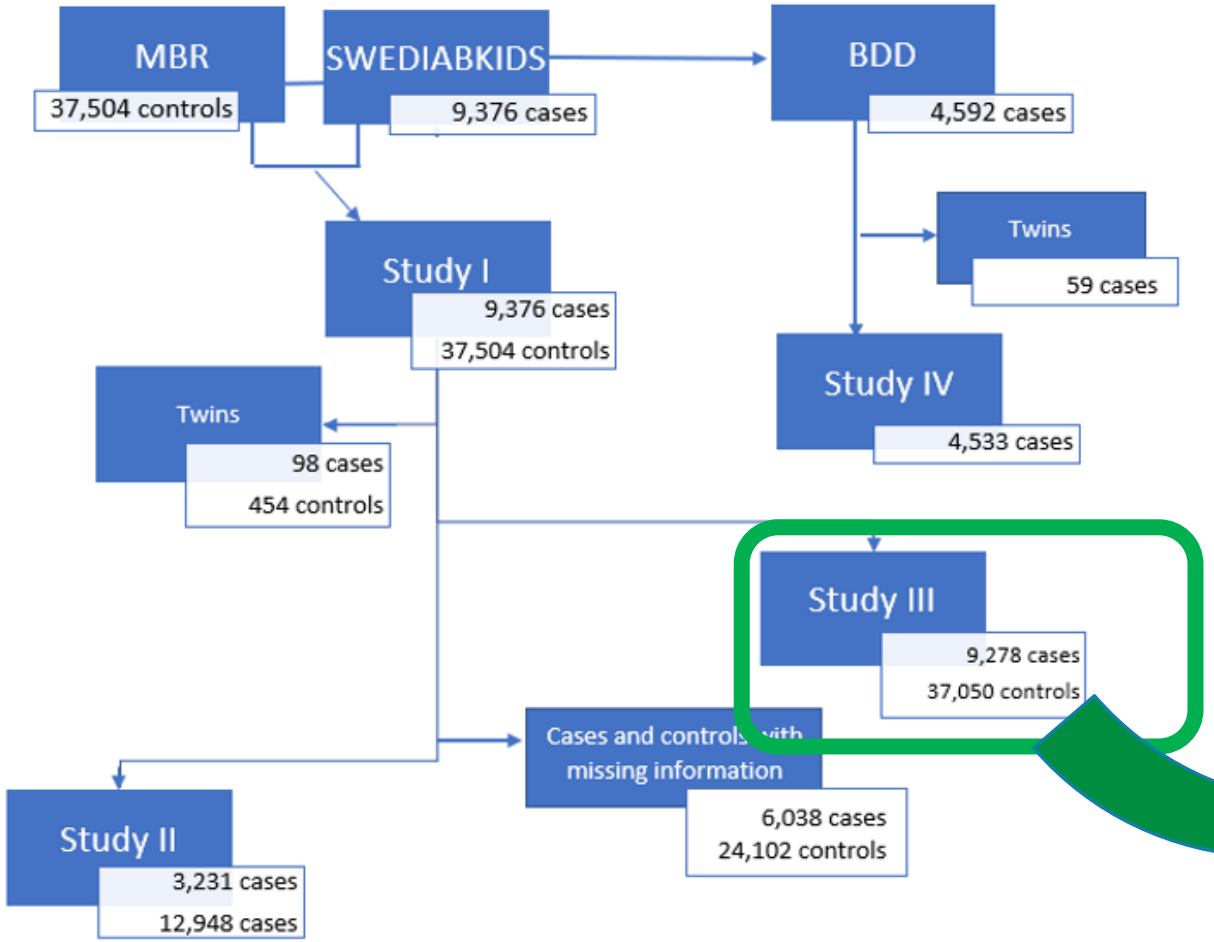
SYFTE

Undersöka perinatala riskfaktorer hos barnet genom att se om ‘vikten i förhållande till graviditetslängden’ påverkar risken för att utveckla T1D och insjuknandeåldern samt att se om det fans några könsskillnader.

Hypotes: Att vara född ‘stor för tiden (LGA) eller ‘liten för tiden’ (SGA) påverkar risken att insjukna i T1D oberoende av mammans BMI och om hon har diabetes eller inte.

MATERIAL OCH METOD

STUDIEPOPULATION



9 278 barn med T1D
37 050 kontrollbarn

MILJÖFAKTOR

Size for gestational age = storlek/vikt beroende på graviditetslängden

- **Liten för tiden** = Small for gestational age (**SGA**) = könsspecifik födelsevikt ≤ 2 SD av medelvikten för den graviditetslängden enligt svensk standard.
- **Stor för tiden**= Large for gestational age (**LGA**) = könsspecifik födelsevikt ≥ 2 SD av medelvikten för den graviditetslängden enligt svensk standard
- **Normal för tiden** = Appropriate for gestational age (**AGA**) = inte SGA eller LGA

RESULTAT

Barn med T1D

- Föddes oftare LGA: 4,6% vs 3,5% ($p<0,001$)
- Föddes mindre ofta SGA: 2,0% vs 2,6% ($p<0,001$)

Samma resultat för barn födda i fullgången tid eller då man använde den bredare (internationella) definitionen av LGA (90:e percentilen) och SGA (10:e percentilen).

Födelsevikt: Barn som senare utvecklade T1D hade

- Oftare en födelsevikt ≥ 4000 gram (makrosomi)
- Mindre ofta en låg (1500-2499 gram) eller mycket låg (<1500 gram) födelsevikt ($p<0,001$).

MULTIVARIAT ANALYS – OR FÖR ATT UTVECKLA T1D

Ojusterad OR

LGA: 1,34 (95% CI 1,20 – 1,50)

SGA: 0,76 (95% CI 0,65 – 0,90)

Mammans BMI, ålder, paritet, rökning, diabetes och graviditetslängd.

Justerad OR

LGA: 1,16(95% CI 1,02 – 1,32)

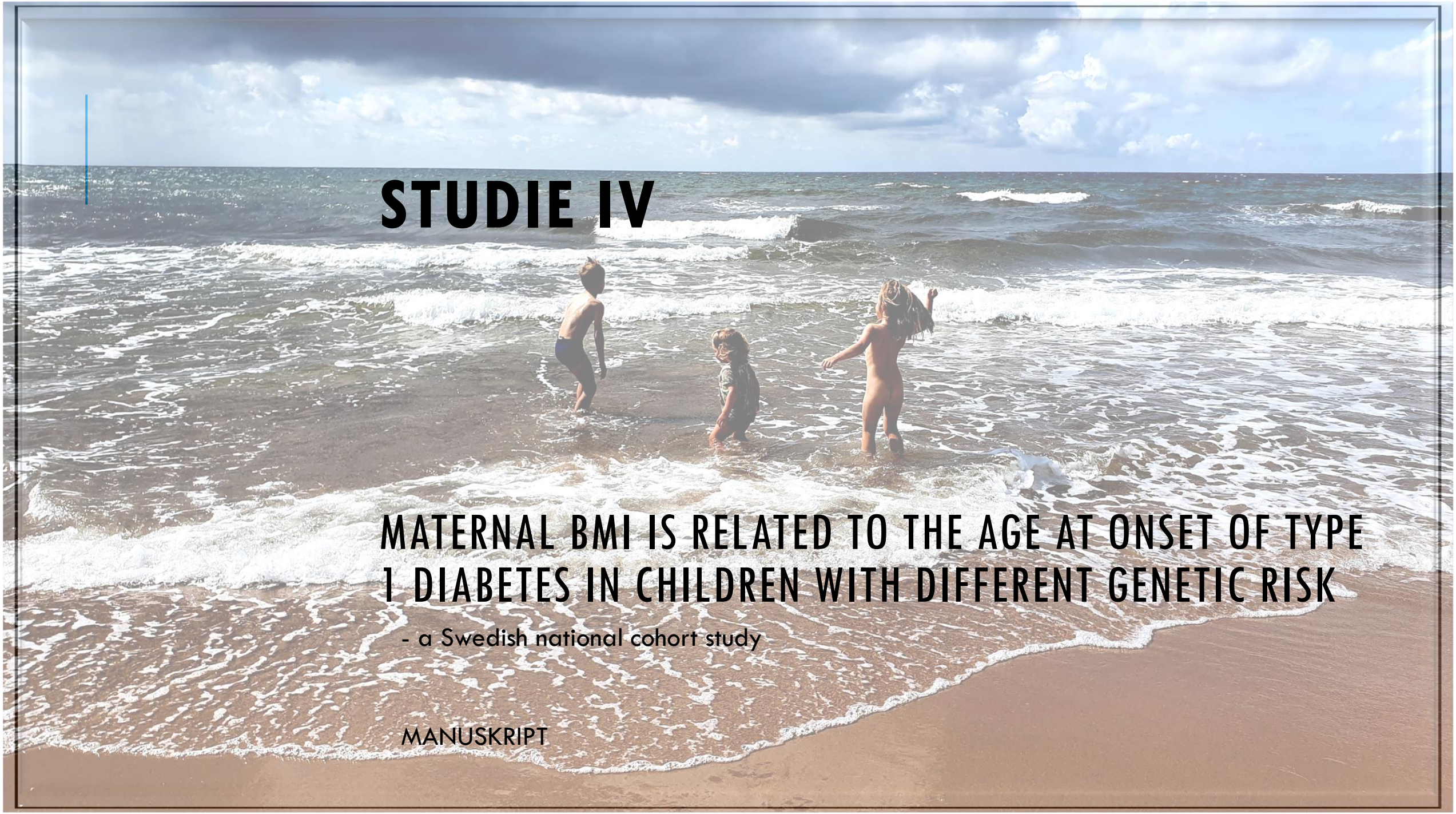
SGA: 0,77 (95% CI 0,63 – 0,93)

KONKLUSION

Barnets vikt beroende på graviditetslängden är associerad med risken för T1D oberoende av mammans BMI och diabetes.

Att födas LGA var associerat med en ökad risk för T1D.

Att födas SGA var associerat med en minskad risk för T1D.



STUDIE IV

MATERNAL BMI IS RELATED TO THE AGE AT ONSET OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN WITH DIFFERENT GENETIC RISK

- a Swedish national cohort study

MANUSKRIPT

SYFTE

Att undersöka om ‘vikten i förhållande till graviditetslängden’, födelsevikten eller mammans BMI skilde sig åt mellan barn som utvecklat T1D med olika HLA genotyper.

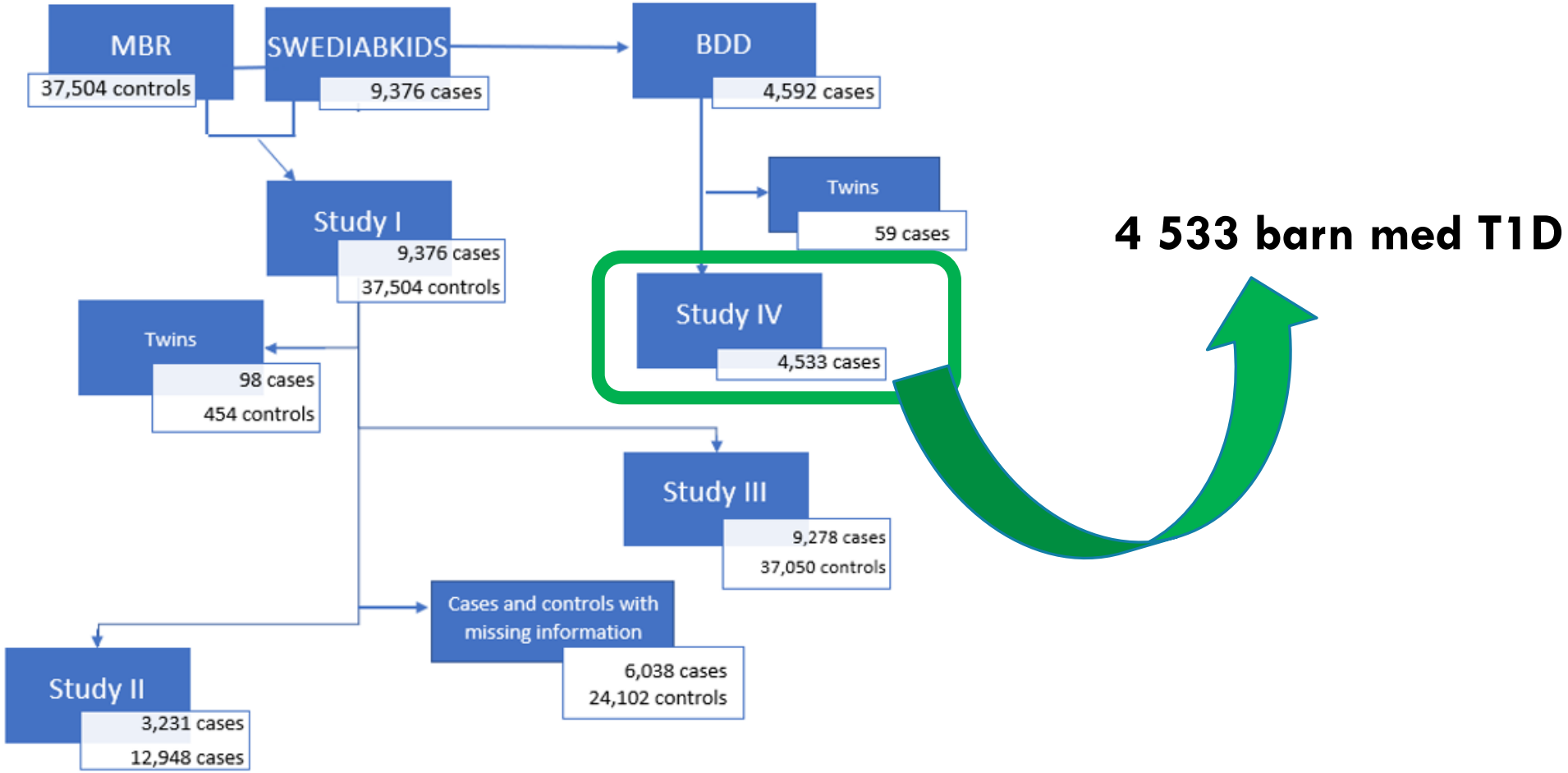
Hypotes: Barn som har en HLA genotyp med lägre genetisk risk för T1D och som trots detta utvecklat T1D, har oftare fötts LGA, med en hög födelsevikt eller har en mamma som haft ett högt BMI jämfört med de barn som utvecklat T1D med den HLA genotypen som ger högst genetisk risk.

Att undersöka om födelsevikt, ’vikt i förhållande till graviditetslängden’ eller moderns BMI påverkar insjuknandeåldern hos barn olika beroende på barnets HLA genotyp.

Hypotes: Dessa faktorer påverkar insjuknandeåldern olika beroende på barnets genetiska risk (HLA genotyp).

MATERIAL OCH METOD

STUDIEPOPULATION



VARIABLER

HLA Genotyp grupper:

1. DQ2/8
2. DQ8/X – där X inte är 2
3. DQ2/X – där X inte är 8
4. DQX/X – där X inte är 2 eller 8

Mammans BMI

Födelsevikt

Storlek/vikt i förhållande till graviditetslängden

RESULTAT

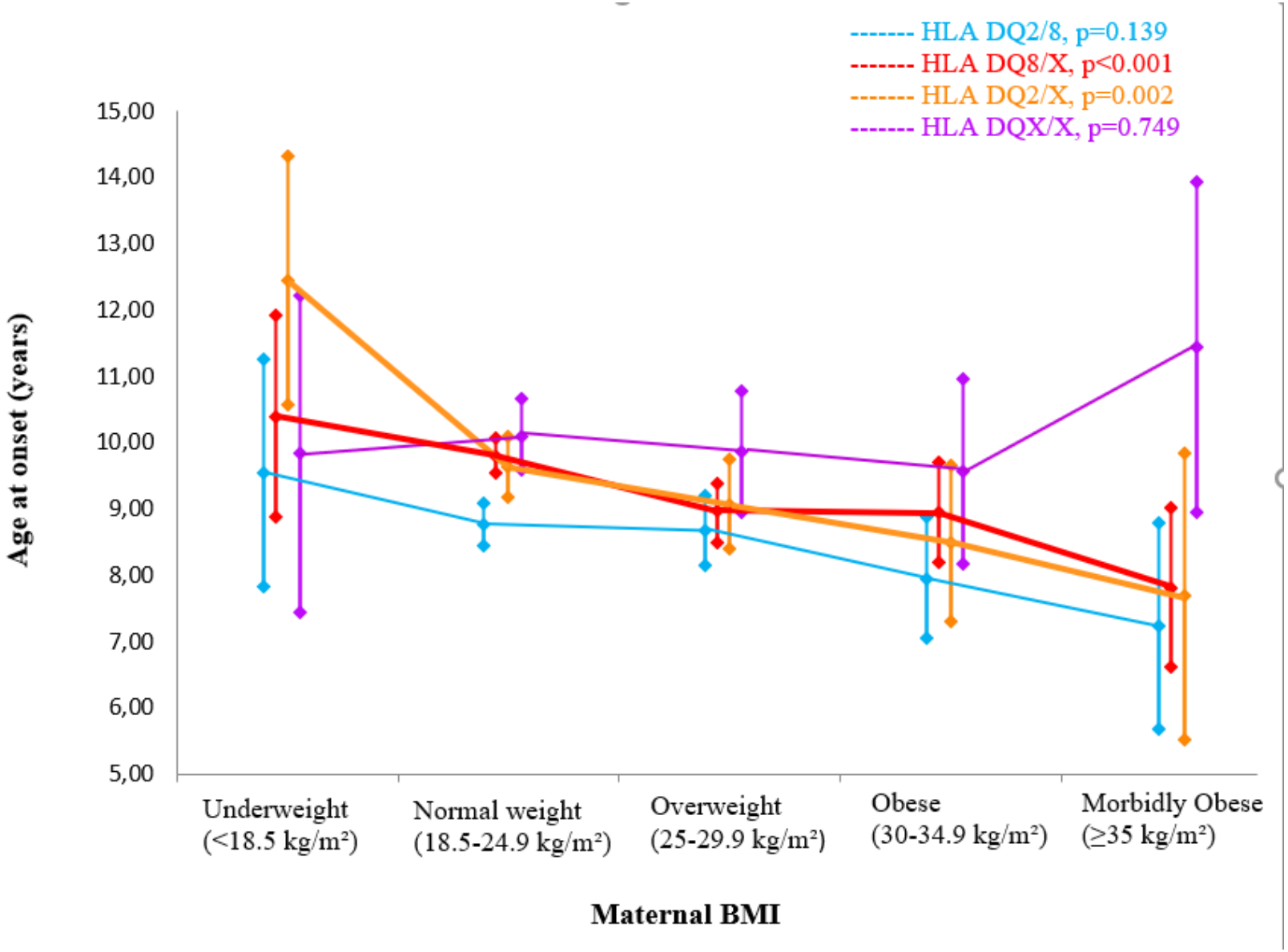
Mammans BMI och 'vikt i förhållande till graviditetslängd' skilde sig inte åt mellan grupperna med det gjorde födelsevikt (p=0,025)

- DQX/X hade oftare låg födelsevikt jmf DQ8/X (p=0,028).

Skillnaden i medelvärdet på födelsevikten mellan grupperna (p=0,043) försvann när man justerade för moderns ålder (p=0,05).

Multinomial regression analys - Jmf barn med DQ2/8 var:

- Barn med DQ8/X mindre ofta födda med makrosomi (OR 0,84 [0,71 – 0,99])
- Barn med DQX/X oftare födda med en låg födelsevikt (OR 2,15 [1,22 – 3,78])



Mammans BMI var omvänt associerad med insjuknandeåldern i T1D hos barn med DQ8/X och DQ2/X.

RESULTAT – INSJUKNANDEÅLDER

En högre andel barn med DQ2/8 diagnostiserades vid en ung ålder- för barn med DQX/X var det omvänt.

Mammans BMI var omvänt associerat med ålder vid insjuknandet i T1D hos barn med DQ8/X och DQ2/X.

BMI ≥25 hos modern → ökad risk att diagnostiseras <15 års ålder för barnen med DQ2/X, <10-års ålder för barnen med DQ8/X och mellan 5-14 år för barnen med DQ2/8 (jmf ålder 15-18).

KONKLUSION

Födelsevikten skilde sig något mellan de olika HLA genotypgrupperna.

- Ytterligare studier behövs för att kunna dra några slutsatser.

Att födas LGA eller att ha en mamma som var överviktig/hade fetma under graviditeten var inte vanligare hos barn med låg genetisk risk för T1D.

Övervikt och fetma hos modern var associerat med ett tidigare insjuknande i T1D hos barnen som hade åtminstone en av högriskhaplotyperna (DQ2 eller DQ8).

TACK!