

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, К.Ю. Назарова, В.Е. Загайнов

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Сахарный диабет 1 типа (СД1) развивается в результате взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Наследственная предрасположенность к СД1 реализуется только в половине случаев, что косвенно указывает на важную роль внешних факторов, значимость которых периодически подвергается пересмотру. В обзор включены данные ретроспективных и проспективных клинических зарубежных и отечественных исследований. Поиск источников проводился в системах PubMed, Medline, eLibrary. Изложены актуальные представления о возможном влиянии основных пренатальных и постнатальных факторов внешней среды на развитие аутоиммунной реакции против инсулинпродуцирующих островковых клеток и клинического СД1. Риск развития СД1 определяется сложным взаимодействием комплекса факторов внешней среды и генетической предрасположенностью. Механизмы их влияния остаются недостаточно понятными. Дальнейшие исследования в данном направлении могли бы позволить определить стратегии первичной и вторичной профилактики СД1, что позволит осуществлять более эффективный контроль заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; факторы риска; систематический обзор

POTENTIAL RISK FACTORS FOR DIABETES MELLITUS TYPE 1

© Kseniya G. Korneva, Leonid G. Strongin, Kseniya Yu. Nazarova, Vladimir E. Zagainov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Diabetes mellitus type 1 (T1D) develops as a result of the interaction of genetic and environmental factors. Genetic predisposition to T1D turns into clinical reality only in half of hereditary cases, which indirectly indicates the importance of external factors, the significance of which is periodically reviewed. Retrospective and prospective clinical foreign and national studies were included. PubMed, Medline and eLibrary were searched. Modern ideas about the possible impact of the main prenatal and postnatal environmental factors on the development of autoimmune response against insulin-producing islet cells and T1D were discussed. The risk of developing type 1 diabetes is determined by the complex interaction of environmental factors and genetic predisposition. The mechanisms of their influence remain rather unknown. Further research is needed to determine strategies of primary and secondary prevention of T1D.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; risk factors; systematic review

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Эмпирический риск развития заболевания СД1 для родственников пациентов с СД1 неодинаков и варьирует от 2 до 50%. Риск развития заболевания у здорового родственника составляет 2% в случае наличия СД1 у матери, 6% — у отца и 5% — у одного сибса, в том числе дизиготного. Риск повышается до 10–12%, если в семье заболели два сибса, у потомков двух больных родителей — до 30–35% и у монозиготных близнецов — до 30–50% [1]. Тем не менее существенный процент монозиготных близнецов, несущих одинаковый набор предрасполагающих генов, не развивает заболевания. Наблюдательные исследования монозиготных близнецов показали, что только у 13–33% детей манифестирует СД1. При анализе встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 было установлено, что за последние 20 лет в российской популяции наблюдается тенденция к снижению частоты встречаемости генотипов высокого риска и к увеличению частоты генотипов низкого риска [2]. Аналогичные данные были получены в исследованиях, проведенных в Финляндии и Австралии [3–4]. Географические

различия в заболеваемости СД1 в последние десятилетия также неодинаковы среди населения европеоидной расы. Самые низкие показатели заболеваемости СД1 были зарегистрированы в Македонии, самые высокие — в Финляндии, достигнув 10-кратной разницы [5, 6]. Эпидемиологическое исследование среди мигрантов, переехавших из региона с низкой заболеваемостью СД1 в регион с высокой, продемонстрировало увеличение частоты новых случаев СД1, что подчеркивает влияние факторов окружающей среды. Так, распространенность СД1 среди сомалийских детей, живущих в Финляндии, была такой же, как и у коренных жителей, несмотря на то, что в Сомали СД1 встречается редко [7]. Накопленные данные при относительно стабильном или даже протективном генетическом фонде в отношении СД1 косвенно указывают на возрастающую роль факторов внешней среды в развитии заболевания и требуют дальнейшего изучения.

В отечественной литературе мы не нашли обобщающих публикаций по данной проблеме. В данном обзоре представлены текущие исследования, посвященные изучению потенциальных факторов риска развития СД1.



ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Внутриутробные вирусные инфекции связаны с повышенным риском развития СД1. Классическим примером является синдром врожденной краснухи, при котором у 10–20% потомков развивается диабет. Роль вирусной инфекции в развитии СД1 была показана в эпидемиологических, клинических, клеточных и молекулярных исследованиях *in vitro* и в моделях на животных. У матерей, дети которых заболели СД1, в образцах крови, взятых в период родов, были признаки недавно перенесенной энтеровирусной инфекции в сравнении с матерями в группе контроля [7]. Однако более позднее исследование выявило умеренную связь между серологическими данными материнской энтеровирусной инфекции и риском раннего развития СД1 у потомства [8]. Последний метаанализ показал взаимосвязь между перенесенной матерью во время беременности вирусной инфекцией (врожденная краснуха, вирус Коксаки, цитомегаловирус, энтеровирус) и последующим развитием СД1 у потомства, но не с повышением уровня островковых аутоантител [9]. Для более четкого установления этиологической связи требуются более масштабные проспективные исследования с более частым отбором проб и исследованиями патогенеза.

Данные о влиянии увеличения массы тела матери во время беременности противоречивы. Норвежское исследование показало, что более высокая прибавка веса у матери связана с повышенным риском развития СД1 у потомства [10], в то время как финское исследование не смогло обнаружить какую-либо связь [11].

Согласно данным датских ученых, дети, рожденные от матерей, подвергшихся стрессу в связи с тяжелой утратой близкого человека в период беременности или ее планирования, чаще заболевали СД1 [12]. Ряд публикаций показал, что кесарево сечение связано с повышенным риском развития СД1 у потомства, являясь стрессовым фактором для ребенка. Было показано, что увеличение частоты оперативного родоразрешения приводит к увеличению случаев СД1 у детей, особенно в группе генетически предрасположенных лиц [13–14]. Исследование BABYDIAB обнаружило, что кесарево сечение связано с более высоким риском прогрессирования заболевания от аутоиммунной деструкции β -клеток к клиническому СД1, но не связано с сероконверсией диабет-ассоциированных аутоантител [15]. Предполагается, что кесарево сечение может изменять микрофлору кишечника новорожденного, имеющую важное значение в формировании иммунитета, модулируя риск развития СД1 [16]. Однако около 20% детей, рожденных через естественные родовые пути, имеют микрофлору кишечника, аналогичную той, которая наблюдается у детей, рожденных путем кесарева сечения [17].

Известно, что риск развития СД1 у детей, рожденных от матерей с данным заболеванием, в 3 раза ниже в сравнении с пробандами-отцами. Причины такой разницы остаются неясными. У детей, рожденных от матерей с СД1, наблюдается повышенное количество регуляторных Т-лимфоцитов в пуповинной крови, что может способствовать снижению риска развития СД1 в сравнении со здоровыми матерями и больными отцами [18].

Особенности диеты матери во время беременности не нашли убедительных ассоциаций с риском развития СД1 у потомства. Ряд работ был посвящен изучению потребления витамина D во время беременности и последующему развитию СД1 у родившихся детей. Витамин D — микроэлемент, который принимает участие в метаболизме кальция, необходимого для функционирования β -клеток, экзоцитоза инсулина и регуляции иммунного ответа. Исследования, посвященные изучению возможной связи между потреблением витамина D и концентрацией циркулирующего витамина D во время беременности, привели к противоречивым выводам. Результаты, полученные в Норвегии, продемонстрировали, что матери детей с СД1 употребляли в пищу меньше масла печени трески, богатой витамином D [19]. Напротив, исследование в Финляндии по прогнозированию и профилактике СД1 не обнаружило связи между повышенным потреблением витамина D с пищей или дополнительным его назначением во время беременности с появлением у потомства положительных диабет-ассоциированных аутоантител или развитием манифестного СД1 [20]. Высокая концентрация витамина D в образцах сыворотки крови, взятых у матерей на поздних сроках беременности, ассоциировалась с более низким риском развития СД1 у детей при проспективном наблюдении [21]. В отличие от этого, финские исследователи не смогли найти такую связь на основе образцов, собранных в течение I триместра беременности [22]. В другом проспективном исследовании даже сообщалось об обратной связи между концентрацией витамина D в сыворотке крови в образцах, взятых на поздних сроках беременности, и риском развития СД1 [23]. Последнее опубликованное исследование не обнаружило преимуществ назначения витамина D во время беременности с целью профилактики предотвращения аутоиммунной реакции у будущих детей [24].

В большинстве исследований, анализирующих связь между курением матери и риском развития СД1 у детей, сообщается, что, несмотря на очевидный вред, курение снижает риск его развития. Предполагается, что курение матери может оказывать модулирующее воздействие на иммунную систему, приводящее к супрессии диабетогенных генов [25]. Прием антигипертензивных препаратов во время беременности может повышать риск развития СД1 у потомства [26]. Сообщается, что более старший возраст матери при родах связан с повышенным риском развития СД1 у потомства [25]. Однако в других работах существенной связи между курением матери или возрастом не обнаружено [27]. Неблагоприятные психосоциальные факторы во время беременности могут негативно повлиять на развитие иммунной системы плода [28]. В одной из работ было показано, что стрессовое жизненное событие во время беременности в 2 раза повышало риск развития СД1 у детей [26].

Таким образом, проанализированные материнские факторы риска, такие как вирусные инфекции, недостаток витамина D, стрессовые ситуации, оперативное родоразрешение, прибавка в весе, курение, прием гипотензивных препаратов во время беременности, а также более старший возраст матери не имеют серьезной доказательной базы в отношении риска развития СД1 у будущих детей. Рекомендации по ведению беременности у матерей, имеющих потенциальный риск появления ребенка с СД1, не отличаются от общепринятых.

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Питание ребенка первого года жизни

Предполагается, что взаимодействие между генами и факторами внешней среды, прежде всего питанием ребенка в течение первого года жизни, может оказывать влияние на появление СД1. Человеческое молоко содержит уникальный, сбалансированный и физиологичный для ребенка состав компонентов, которые могут положительно влиять на развитие иммунной системы младенцев, отсрочить воздействие диетических антигенов, включая антигены коровьего молока, поддерживать здоровую микрофлору кишечника. Были приведены доказательства важности грудного вскармливания, связанные с рядом положительных влияний на здоровье и развитие младенцев и, возможно, защитным эффектом в отношении развития СД1 [29]. Проведенные исследования изучали влияние продолжительности грудного вскармливания, сроки введения адаптированных детских молочных смесей (АМС), белка коровьего молока и твердой пищи, в том числе глютеносодержащей, на появление аутоиммунной реакции против β -клеток и/или развитие СД1. В ряде работ продемонстрировано протективное влияние грудного кормления. Короткая продолжительность грудного вскармливания ассоциировалась с появлением аутоантител против β -клеток и развитием СД1. Метаанализ 43 наблюдательных, в основном ретроспективных исследований показал, что грудное вскармливание в первые недели жизни снижало риск развития СД1 на 15–30%. Однако увеличение его продолжительности не оказывало защитного эффекта [30]. Продолжительное любое (эксклюзивное или частичное) грудное вскармливание в течение 12 мес и более снижало риск развития СД1 в сравнении с менее продолжительным периодом и ассоциировалось с более низким риском прогрессирования заболевания от появления аутоантител до манифестации СД1 у детей с высоким генетическим риском [31]. Анализ базы данных детей с СД1 в центральной Италии показал, что у детей, получавших одновременно грудное молоко и детские молочные смеси в течение первых 3 мес жизни, СД1 развился раньше, чем у детей, получавших эксклюзивное грудное вскармливание или только детские молочные смеси [32]. Последний обзор нескольких исследований показал, что отсутствие или непродолжительный период грудного вскармливания ассоциировались с умеренным повышением риска развития СД1 у детей, имеющих наследственную предрасположенность к заболеванию. [33]. В ряде других работ данная концепция не была подтверждена. Так, популяционное скандинавское исследование не обнаружило значимой разницы между продолжительностью эксклюзивного или частичного грудного вскармливания в течение 12 мес и более и развитием СД1. Тем не менее, риск развития СД1 увеличивался в 2 раза среди генетически предрасположенных детей, вообще не получавших материнское молоко [34]. Продолжительное грудное вскармливание не снижало риски развития СД1 у детей с генетической предрасположенностью в течение 15 мес наблюдения [35]. Наблюдение более 7 тыс. детей с генетическим риском СД1, находившихся под наблюдением в течение 8 лет, не выявило взаимосвязи между продолжительностью эксклюзивного или частичного грудного вскармливания и появлением диабет-ассоциированных аутоантител [36].

Распространенность и продолжительность эксклюзивного грудного вскармливания ниже рекомендуемых сроков в большинстве стран. Грудное молоко чаще заменяют АМС на основе белка коровьего молока. Многочисленные исследования, изучавшие связь между возрастом первого введения АМС и развитием СД1, продемонстрировали неоднозначные результаты. Потребление молочных продуктов и АМС на основе белка коровьего молока было связано с увеличением появления аутоантител к β -клеткам [37]. Большинство других перспективных когортных исследований не подтвердило данной взаимосвязи [35, 36]. Были сообщения, что более частое потребление белка коровьего молока детьми, уже имеющими диабет-ассоциированные антитела, способствовало прогрессированию аутоиммунного процесса и ускоряло манифестацию СД1. Проспективное исследование DAISY при наблюдении 1835 новорожденных детей с наследственной предрасположенностью к СД1 в течение 2 лет показало, что употребление белка коровьего молока и продуктов на его основе увеличивало частоту появления диабетических антител у детей с генотипом HLA-DR с низкого/среднего риска, но не у детей с генотипами HLA-DR высокого риска. Потребление белка коровьего молока способствовало прогрессированию деструкции β -клеток и манифестации СД1 [38].

Использование гидролизованных смесей, традиционно назначаемых детям с аллергическими проявлениями, в сравнении с обычными молочными смесями у детей, находящихся на искусственном вскармливании и имеющих высокий риск развития СД1, не снижало кумулятивную заболеваемость СД1. Так, сравнительный анализ двух групп новорожденных, получавших смеси, содержащие гидролизат казеина и получавших АМС, показал одинаковые риски развития СД1. Абсолютный риск СД1 составлял 8,4% в группе гидролизата казеина против 7,6% среди рандомизированных детей, получавших АМС [39]. В другом проспективном исследовании на большой выборке детей риск развития СД1 не снижался и даже увеличивался в случае применения гидролизата казеина в первые 7 дней жизни по сравнению с детьми, получавшими АМС. Данное исследование представило дополнительные доказательства об отсутствии пользы применения гидролизованной смеси для младенцев с генетическим риском развития СД1 в качестве альтернативы АМС. Применение данной смеси в настоящее время рассматривается только в контексте профилактики аллергических реакций [40].

В проспективном наблюдении более 2000 детей, имеющих родственников с СД1, было оценено влияние грудного вскармливания и возраста введения прикорма (глютеносодержащие продукты) в течение первого года жизни на развитие СД1 или появление диабет-ассоциированных антител. Было показано, что введение прикорма до 3-месячного возраста ассоциировалось с повышенным риском образования одного или нескольких видов аутоантител и развитием СД1 (конечные точки) в сравнении с детьми, получавшими исключительно грудное молоко. Повышенный риск в основном наблюдался у детей с HLA-генотипом высокого риска DR3/DR4-DQ8. Кроме того, риск по всем конечным точкам был выше у детей, получивших прикорм до 3 мес жизни, в сравнении с детьми, получившими его в период от 3 до 6 мес. После 6 мес введения прикорма

такой тенденции не отмечено. Введение детской молочной смеси или безглютенового прикорма до 3 мес также не ассоциировалось с повышением частоты конечных точек в сравнении с детьми, находившимися только на грудном вскармливании [41]. В другой работе введение в прикорм глютенсодержащих злаков в возрасте старше 9 мес ассоциировалось с более частым появлением аутоантител к β -клеткам в сравнении с более ранним прикормом, что не согласуется с предыдущими исследованиями [36]. В проспективном исследовании DAISY было оценено влияние времени введения прикорма у детей, имеющих высокий риск развития СД1 (наличие сибсов с СД1 или высокий генетический риск развития заболевания по системе HLA). Период наблюдения составил 15 мес от момента рождения. За период наблюдения у 53 детей развился СД1. Раннее (<4 мес) и позднее (>6 мес) введение прикорма ассоциировалось с более высоким риском развития СД1 как у детей, имеющих родственников первой линии родства с СД1, так и у HLA-позитивных инфантов, и не зависело от продолжительности грудного вскармливания. Интересно, что раннее введение фруктов и позднее введение риса и овса повышало риск развития СД1. Сроки введения овощей и мяса не влияли на заболеваемость, а введение в прикорм пшеницы и ячменя при условии сохранения грудного вскармливания даже снижало вероятность развития СД1 [35]. Обзор 9 исследований показал отсутствие взаимосвязи между характером раннего грудного вскармливания, введением глютенсодержащих продуктов или возрастом инфанта к моменту их введения на развитие СД1 или появление аутоиммунного процесса в β -клетках [42]. В интервенционном исследовании BABYDIET дети были рандомизированы на две группы. В группе диетического вмешательства сроки введения глютенсодержащих продуктов были отсрочены до возраста 12 мес. Вмешательство не привело к каким-либо различиям в общей частоте встречаемости связанных с диабетом аутоантител или развитием клинического СД1 [43].

Такие противоречивые результаты исследований, посвященные особенностям питания первого года жизни ребенка и риску развития СД1, могут быть вызваны несколькими причинами. Во многих исследованиях не проводится различий между исключительным и полным грудным вскармливанием, что может быть важно. По объективным причинам невозможно выделить группы детей с однообразным рационом питания. Комбинированный прикорм может оказывать влияние на результаты. Ретроспективные исследования, основанные на анамнестических данных, могут содержать неточности и ошибки. В целом можно сделать заключение, что грудное вскармливание защищает или не влияет на риск развития СД1. По возможности следует избегать раннего введения в питание продуктов на основе коровьего молока и АМС. Выбор безопасных сроков введения глютенсодержащих круп требует дальнейшего изучения. В настоящее время роль грудного вскармливания, оптимальная его продолжительность, сроки и состав введения пищевых продуктов в рацион ребенка продолжают обсуждаться. Текущие результаты не подтверждают необходимость пересмотра рекомендаций по питанию в раннем детском возрасте детям с семейным или генетическим риском развития СД1.

Вирусная инфекция

Широко обсуждается возможная роль вирусной инфекции в развитии СД1. Теоретически вирусная инфекция может оказывать прямое цитотоксическое действие на β -клетки, индуцировать аутоиммунный ответ, изменяя экспрессию молекул HLA-класса и стимулируя аутоиммунные реакции, включая перекрестные реакции между белками вируса и хозяина (молекулярная мимикрия). Рациональность данной теории основана на том, что ряд вирусов могут вызывать СД1 у лабораторных животных. В человеческой популяции вирусы паротита и краснухи могут поражать островковые клетки, провоцируя развитие СД1. Однако внедрение широкомасштабной вакцинации против данных инфекций не снизило заболеваемость СД1, что, по-видимому, подтверждает их незначительный вклад в развитие заболевания. В настоящее время в литературе обсуждается роль различных вирусов, способных инициировать аутоиммунный ответ при СД1, таких как ротавирусы, энтеровирусы, включая цитомегаловирус, вирус герпеса и т.д. Ряд исследований подтвердил эту гипотезу. Так, установлено, что оценочное отношение риска появления аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток выше у генетически предрасположенных к СД1 детей, перенесших вирусную инфекцию нижних дыхательных путей в раннем младенческом возрасте [44]. Рецидивирующая вирусная респираторная инфекция в первом семестре жизни повышала риск развития СД1 через несколько лет. Еще в одном проспективном исследовании 148 детей с высоким риском развития СД1 показано, что респираторные инфекции в течение первых 6 мес жизни ребенка являются потенциальным фактором развития аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток, повышая ее в 2,3 раза. Более высокая частота респираторных инфекций за 6 мес до появления островковых аутоантител также ассоциировалась с повышенным риском в 1,5 раза [45, 46]. В международном исследовании TEDDY исследовалась взаимосвязь вирусной инфекции с быстрым началом СД1 у младенцев. Под наблюдением находились 8677 детей в возрасте до 4,5 мес, из них 932 ребенка имели близких родственников с СД1 (родители или сибсы). Каждые 3 мес до возраста 4 лет дети сдавали анализы на маркеры аутоиммунности островковых клеток (антитела к тирозинфосфатазе (IA-2), декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65) и инсулину (IAA)). Исследователи обнаружили, что за период наблюдения у 355 детей (4,1%) появились специфические для СД1 антитела и у 86 детей (1%) развился клинический СД1. У 24 детей время прогрессирования диабета от появления первых антител до манифестации диабета составило около 6 месяцев. 14 детей из этой группы в возрасте от 6 мес до 2 лет были протестированы на наличие всех возможных вирусов в сыворотке крови. Только у 1 ребенка вирусы были найдены. Кроме того, дополнительно все 24 ребенка с быстрым развитием СД1 были проанализированы на наличие других известных вирусных заболеваний желудочно-кишечного и респираторного трактов в сравнении с 72 детьми группы контроля. Статистически значимой разницы не было выявлено. Данное исследование быстрого развития диабета в раннем детстве не представило доказательств наличия вирусной инфекции во время начала аутоиммунного процесса

в островковых клетках. Однако это не исключает того, что вирус был приобретен ранее 6-месячного возраста, появлялся в плазме кратковременно и уже отсутствовал на момент исследования. Дополнительным интересным открытием было снижение частоты периодов лихорадки в основной группе в сравнении с участниками контрольной. Возможно, лихорадка обладает защитным действием и способствует более эффективной элиминации вирусов, что требует проведения дополнительных тестов [47].

Не исключается, что развитие СД1, в том числе, может быть обусловлено энтеровирусной инфекцией. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о роли энтеровирусной инфекции в патогенезе СД1. Энтеровирусы способны вызывать панкреатит и были обнаружены в островковых клетках у больных с впервые выявленным СД1 [48, 49]. Метаанализ 24 источников литературы, охватывающий 4448 участников, показал значительную взаимосвязь между наличием маркеров энтеровирусной инфекции в сыворотке крови и развитием аутоиммунной реакции или клинической картины СД1. Энтеровирусная инфекция в 10 раз чаще встречалась у детей с СД1 и в 3,7 раза чаще у детей в латентной фазе диабета [50]. Результаты проспективного исследования DIPP продемонстрировали наличие статистически значимой ассоциации между обнаружением маркеров энтеровирусной инфекции и появлением островковых антител. Энтеровирусная инфекция диагностировалась в раннем детском возрасте и предшествовала появлению диабетических антител за несколько месяцев. Недавние исследования показали, что β -клетки экспрессируют специфические энтеровирусные рецепторы и могут поддерживать продуктивную энтеровирусную инфекцию. Важно, что они также могут вызывать противовирусные реакции, которые ослабляют репликацию вируса и могут способствовать установлению персистирующей энтеровирусной инфекции. Исследования в этом направлении продолжаются [51].

Проспективное исследование 187 детей с высоким генетическим риском СД1 с момента рождения в течение 11 лет и 366 детей контрольной группы с отрицательными за весь период наблюдения антителами показало, что наличие вируса Коксаки В1 ассоциировалось с повышением аутоиммунности β -клеток. Другие подтипы Коксаки вируса В3 и В6, наоборот, были связаны с низким риском появления диабет-ассоциированных антител или развитием клинического диабета [52]. В работе Mustonen N. и соавт. была оценена взаимосвязь между наличием инфекций (респираторных, гастроинтестинальных инфекций, эпизодов лихорадки и других не локальных инфекций) в раннем детском возрасте и появлением островковых антител или развитие клинического СД1 у генетически предрасположенных детей. Выявлено, что у детей с зарегистрированным впоследствии латентным или клиническим СД1 инфекционные заболевания регистрировались чаще и наблюдались в более раннем возрасте [53]. Другие вирусы (аденовирусы, вирус гриппа А, ротавирусы, пареховирусы, риновирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) не показали аналогичной ассоциации [54].

Не исключено, что вирусные инфекции могут способствовать активации и прогрессированию аутоиммунной деструкции β -клеток с развитием в конечном итоге СД1.

Это может происходить на разных стадиях развития болезни. Идентификация вируса может быть затруднительна. Не исключено кратковременное воздействие вирусной инфекции на организм задолго до начала аутоиммунной реакции. Кроме того, адаптивный иммунный ответ на инфекцию индивидуален и может влиять на степень повреждения β -клеток и последующую аутоиммунную реакцию. Однако в целом этиологическая роль вирусной инфекции при СД1 остается недоказанной, и профилактические мероприятия по предупреждению остаются только общепринятыми.

Вакцинация

Рутинная вакцинация детей в раннем периоде жизни, предположительно, может вносить коррективы в последующее становление и развитие иммунной системы и представляет интерес как возможный фактор риска в отношении развития СД1. С одной стороны, вакцинация может защищать от определенных диabetогенных инфекционных агентов, например, вируса краснухи, с другой — определенное беспокойство вызывают возможные неблагоприятные последствия, связанные с вмешательством в развивающуюся иммунную систему ребенка. Ранее было высказано предположение, что рост заболеваемости СД1 может быть связан с внедрением программ массовой вакцинации детей. Большой систематический обзор и метаанализ, посвященный изучению связи между плановой вакцинацией в разных странах (16 прививок) и риском развития СД1 у детей, не нашел доказательств того, что какая-либо примененная прививка была связана с риском развития заболевания. На животных моделях были получены данные о риске развития СД в зависимости от сроков вакцинации. В данном обзоре ввиду отсутствия информации такие данные не анализировались. Будущие исследования необходимы для уточнения [55]. Проспективное немецкое когортное исследование 2000 детей с семейным анамнезом СД1 также показало отсутствие взаимосвязи между рутинной вакцинацией (дифтерия, гепатит В, гемофильная инфекция, коклюш, полиомиелит, столбняк, ветряная оспа, краснуха, корь, паротит, менингококковая инфекция, туберкулез и грипп), выполненной в течение первых 2 лет жизни ребенка, и появлением аутоиммунного процесса в островковых клетках или развитием СД1 [56]. Широко применяемая в настоящее время вакцинация против гриппа прививкой Pandemrix® не увеличивала риск появления островковых аутоантител или развития СД1 в финской и шведской популяциях. Напротив, была обнаружена отрицательная обратная связь [57].

В настоящее время отсутствуют обоснованные научные доказательства того, что отказ от вакцинации снижает потенциальный риск развития СД1 при несомненно очевидной пользе.

Витамин D

Витамин D — микроэлемент, который принимает участие в метаболизме кальция, необходимого для функционирования β -клеток, экзоцитоза инсулина и регуляции иммунного ответа. Исследования на клеточных линиях человека и на животных показывают, что витамин D обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [58–60]. Основы

ваясь на результатах доклинических исследований, витамин D, по-видимому, играет регулируемую роль в секреции инсулина, выживании β -клеток и потоке кальция в β -клетках поджелудочной железы [61]. Исследования показали, что потребление витамина D на ранних этапах жизни снижает риск развития СД1, хотя нет достаточных доказательств связи между потреблением витамина D матерями и риском развития СД у потомства [62, 63]. Назначение витамина D детям с впервые выявленным СД1 оказывало краткосрочный положительный эффект [64].

Обеспеченность витамином D напрямую зависит от продолжительности солнечных дней, так как ультрафиолетовое облучение кожи является основным его источником. Ряд исследований выявил значительную отрицательную обратную связь между заболеваемостью СД1 и продолжительностью воздействия окружающего ультрафиолетового излучения [65]. В недавнем обзоре, посвященном изучению влияния климатических условий в 72 странах на развитие СД1, показано, что заболеваемость СД1 была выше в северных регионах с меньшей продолжительностью солнечного воздействия. Там же регистрировался дефицит витамина D в детской популяции [66]. Возможно, дополнительное назначение витамина D в таких регионах имеет определенные преимущества.

В настоящее время нет четкого понимания протективного механизма ультрафиолетового воздействия на риск развития СД1. Это может быть связано как с регуляцией образования витамина D, так и, возможно, с изолированными иммунорегуляторными эффектами.

Токсическое воздействие

Потенциальные токсические эффекты нитратов, нитритов, нитрозаминов на клетки поджелудочной железы по-прежнему являются спорным вопросом. Химические токсические вещества в пищевых продуктах или воде могут активировать аутоиммунные механизмы у генетически восприимчивых к СД1 детей, что может привести к гибели островковых клеток поджелудочной железы. Некоторые косвенные экологические данные свидетельствуют о связи между СД1 и водой, содержащей нитраты, нитриты или нитрозамины. Экологические исследования, изучавшие взаимосвязи между воздействием нитратов, нитритов и нитрозаминов в пище и питьевой воде и развитием СД1, показали, что в регионах с уровнем нитратов менее 25 мг/л в питьевой воде в основном сообщалось об отсутствии риска развития СД1, в то время как повышенный риск наблюдался у пациентов с максимальным уровнем нитратов более 40–80 мг/л. Имеются ограниченные экспериментальные данные о потенциальном диабетогенном эффекте нитрита и нитрозаминов, и этот эффект, как правило, связан с более высокими, за пределами приемлемого диапазона значениями [67]. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения потенциальных вредных последствий воздействия нитратсодержащих соединений на риски развития СД1.

Микробиота кишечника

Растущее число исследований по изучению состава микробиоты кишечника на животных моделях и человеку показало, что изменения кишечной микробиоты могут потенцировать развитие СД1. Микробиота кишеч-

ника взаимодействует с врожденными иммунными клетками и играет важную роль в формировании иммунной системы, оказывая влияние на иммунный ответ и системное воспаление вне кишечника, что может модулировать аутоиммунные реакции. Составы колонизирующей кишечник микробиоты у новорожденных могут отличаться и в ряде случаев не обеспечивать адекватное «обучение» иммунной системы [68]. В ряде исследований изучалось влияние состава микробиоты кишечника у инфантов на потенциальное развитие СД1. Был обнаружен обедненный состав микробиоты кишечника у детей с положительными диабетическими аутоантителами в сравнении с детьми без таковых [69–71]. Кроме того, изменение состава микробиоты кишечника может происходить под влиянием многих факторов, например способ родоразрешения, особенности диеты, инфекции, лекарственные препараты, включая антибиотики. Поэтому применение пробиотиков, предположительно, должно положительно влиять на поддержание здоровой микробиоты кишечника и теоретически может предотвращать патологический аутоиммунный ответ, что было доказано в эксперименте на моделях животных [72, 73]. Назначение пробиотиков в первые 27 дней жизни детям с высоким риском развития СД1 снижало частоту аутоиммунного повреждения β -клеток в сравнении с детьми, не получавшими пробиотики или получавшими их в более поздние сроки. Однако это отмечалось в группе детей с определенным генотипом по HLA (DR3/DR4) [74]. Применение антибактериальных препаратов может изменять микробиоту кишечника. Недавнее исследование хотя и не показало существенной связи в целом между частым применением антибиотиков в раннем детском возрасте и риском развития СД1, однако наличие 5 или более назначений антибиотиков в первые два года жизни было связано с повышенным риском развития заболевания. Предположено, что данная связь была вызвана воздействием антибиотиков широкого спектра действия в течение второго года жизни [75]. В другом датском исследовании лечение антибиотиками широкого спектра в течение первых 2 лет жизни было связано с увеличением частоты СД1 в течение последующих 13 лет только среди детей, рожденных с помощью кесарева сечения [76].

С изменениями микробиоты кишечника тесно связана гипотеза гигиены, согласно которой встреча с инфекционными агентами в раннем периоде жизни ребенка «тренирует» развивающуюся иммунную систему. Улучшение санитарных условий и гигиены может снижать риск такого воздействия и увеличивать заболеваемость СД1 [77]. Перенесенные бактериальные инфекции задерживают возраст манифестации СД1 [32].

Таким образом, состав микробиоты кишечника имеет определенную взаимосвязь с развитием аутоиммунного СД и продолжает изучаться.

Антропометрические показатели

Существует мнение, что избыточный вес приводит к инсулинорезистентности и может инициировать аутоиммунный ответ в отношении β -клеток, приводя в конечном итоге к развитию СД1. Было показано, что более быстрый набор массы тела в первый год жизни положительно коррелирует с развитием СД1 [78] или

Таблица 1. Обзор публикаций по влиянию факторов риска развития сахарного диабета 1 типа

Фактор	Влияет	Не влияет	Защищает
Пренатальные факторы риска			
Перенесенная вирусная инфекция у матери	Oilinki T, и соавт. [7] Allen DW, и соавт. [9]	Viskari H, и соавт. [8]	
Чрезмерная прибавка в весе	Rasmussen T, и соавт. [10]	Arkkola T, и соавт. [11]	
Стрессовые ситуации	Virk J, и соавт. [12] Boljat A, и соавт. [29]		
Кесарево сечение	Cho CE, и соавт. [13] Cardwell CR, и соавт. [14] Bonifacio E, и соавт. [15]		
Дефицит витамина D у матери	Stene LC, и соавт. [19] Sorensen IM, и соавт. [21] Sorensen IM, и соавт. [23]	Marjamäki L, и соавт. [20] Miettinen ME, и соавт. [22] Silvis K, и соавт. [24]	
Курение		Stene LV, и соавт. [25]	
Прием гипотензивных препаратов	Boljat A, и соавт. [26]		
Старший возраст матери	Stene LV, и соавт. [25]	Virtanen SM, и соавт. [27]	
Постнатальные факторы риска			
Продолжительность грудного вскармливания	Lund-Blix NA, и соавт. [32] Altobelli E, и соавт. [33] Gungor D, и соавт. [34]	Cardwell CR, и соавт. [31] Lund-Blix NA, и соавт. [35] Frederiksen B, и соавт. [36] Hakola L, и соавт. [37]	
Введение адаптированных молочных смесей	Virtanen SM, и соавт. [38] Lamb MM, и соавт. [39]	Frederiksen B, и соавт. [36] Hakola L, и соавт. [37]	
Введение молочных смесей на основе гидролизата		Knip M, и соавт. [40] Hummel S, и соавт. [41]	
Прикорм продуктами, содержащими глютен	Chmier R, и соавт. [42]	Hakola L, и соавт. [37] Pieścik-Lech M, и соавт. [43] Schoen S, и соавт. [44]	
Раннее введение прикорма	Frederiksen B, и соавт. [36]	Pieścik-Lech M, и соавт. [43]	
Вирусная инфекция	Rasmussen T, и соавт. [45] Beyerlein A, и соавт. [46] Beyerlein A, и соавт. [47] Richrdson SJ, и соавт. [52] Mustonen N, и соавт. [54]	Lee HS, и соавт. [48] Hyoty H, и соавт. [55]	
Вакцинация		Morgan M, и соавт. [56] Beyerlein A, и соавт. [57] Elding Larsson H, и соавт. [58]	
Дополнительное назначение витамина D			Antico A, и соавт. [63] Noble JA, и соавт. [64] Gregoriou E, и соавт. [65] Miller KM, и соавт. [66] Chen YL, и соавт. [67]
Токсическое воздействие нитратсодержащих веществ	Bahadoran Z, и соавт. [68]		
Состояние микробиоты кишечника	Gülden E, и соавт. [70] Kostic AD, и соавт. [71] De Goffau MC, и соавт. [72] Clausen TD, и соавт. [76] Moulder R, и соавт. [77]		Uusitalo U, и соавт. [75]
Чрезмерный набор веса	Magnus MC, и соавт. [79] Yassouridis C, и соавт. [80] Beyerlein A, и соавт. [81]	Meah FA, и соавт. [82]	
Низкий вес при рождении	Goldacre RR, и соавт. [83]		
Хронические стрессовые ситуации	Zung A, и соавт. [85] Virk J, и соавт. [86]		

появлением островковых аутоантител [79]. В другом исследовании увеличение массы тела в первый год жизни было связано только с увеличением частоты появления диабетических аутоантител [80]. Однако еще одно исследование не нашло подтверждения теории акселерации с повышенным риском развития СД1 [81]. Дети, родившиеся недоношенными (<37 нед) или в раннем сроке (37–38 нед), имели значительно более высокий уровень заболеваемости СД1, чем доношенные дети (39–40 нед). Среди детей с массой тела при рождении выше среднего (>3500 г) также более часто регистрировался СД1, тогда как дети с низким весом при рождении (<2500 г) имели более низкую заболеваемость [82]. Отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие взаимосвязь избыточного веса с развитием СД1, но поддержание веса в пределах возрастных целевых значений является как минимум оправданным с точки зрения профилактики заболеваний, связанных с ожирением.

Стрессовые события

Острый или хронический стресс может привести к дисфункции иммунной системы. Широкий спектр фактических данных, от эпидемиологических до животных моделей, указывает на роль психологических стрессов в патогенезе СД1. Были предложены различные механизмы, включая нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, влияние нервной системы на иммунные клетки и резистентность к инсулину [83]. Точный механизм, с помощью которого стресс может влиять на риск развития СД1, неизвестен. Повышенная заболеваемость СД1 среди детей наблюдалась в послевоенное время в Израиле [84]. Смерть близкого члена семьи может вызвать длительный стресс и иметь серьезные социальные и медицинские последствия для маленького ребенка. Дети, потерявшие близкого человека в возрасте после 11 лет, чаще заболевали СД1 [85].

Анализируя полученные данные, можно предположить, что хронический стресс может увеличить шансы на развитие СД1. Психологическая помощь в такие периоды жизни может оказаться полезной.

В табл. 1 представлены обобщенные данные публикаций по влиянию факторов риска на развитие СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рост частоты новых случаев заболеваемости СД1 в последние десятилетия может быть связан с более агрессивным влиянием ряда современных внешних факторов, которые могут инициировать или ускорять аутоиммунное разрушение островковых клеток. Механизмы, которые вызывают первое появление маркеров аутоиммунной реакции и последующее прогрессирование диабета, до сих пор четко не определены, что связывают с отсутствием убедительных доказательств влияния конкретных факторов, трудностями оценки их комбинированного воздействия, географическими различиями и т.д. В настоящее время это не позволяет разработать стратегию первичной профилактики у генетически предрасположенных лиц, и тем более в общей популяции. Необходимы дальнейшие исследования для оценки провоцирующего влияния факторов внешней среды в сочетании с оценкой показателей специфического аутоиммунного воспаления. Это позволит выявлять СД1 на ранних доклинических стадиях и применять фармакологическую терапию, обеспечивая более эффективный контроль заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Корнева К.Г. — подбор и анализ литературы, написание текста статьи; Стронгин Л.Г. — финальный анализ, редактирование текста; Назарова К.Ю. — подбор литературы; Загайнов В.Е. — финальный анализ, редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
2. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 83-89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):83-89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
3. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes — indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1045-4>
4. Furlano S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(4):321-325. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283073a5a>
5. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-2147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2571-8>
6. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-428. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8399>
7. Oilinki T, Otonkoski T, Ilonen J, et al. Prevalence and characteristics of diabetes among Somali children and adolescents living in Helsinki, Finland. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(2):176-180. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00783.x>
8. Viskari H, Knip M, Tauriainen S, et al. Maternal Enterovirus Infection as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in the Exposed Offspring. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1328-1332. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2389>

9. Allen DW, Kim KW, Rawlinson WD, Craig ME. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):e1974. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.1974>
10. Rasmussen T, Stene LC, Samuelsen SO, et al. Maternal BMI Before Pregnancy, Maternal Weight Gain During Pregnancy, and Risk of Persistent Positivity for Multiple Diabetes-Associated Autoantibodies in Children With the High-Risk HLA Genotype. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1904-1906. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0663>
11. Arkkola T, Kautiainen S, Takkinen H-M, et al. Relationship of maternal weight status and weight gain rate during pregnancy to the development of advanced beta cell autoimmunity in the offspring: a prospective birth cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(5):478-484. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00703.x>
12. Virk J, Li J, Vestergaard M, et al. Early Life Disease Programming during the Preconception and Prenatal Period: Making the Link between Stressful Life Events and Type-1 Diabetes. *PLoS One*. 2010;5(7):e11523. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011523>
13. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):249-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.009>
14. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-735. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0941-z>
15. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, et al. Cesarean Section and Interferon-Induced Helicase Gene Polymorphisms Combine to Increase Childhood Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes*. 2011;60(12):3300-3306. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0729>
16. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11053>
17. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016;8(343). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad0917>
18. Luopajarvi K, Nieminen JK, Ilonen J, et al. Expansion of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in infants of mothers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(5):400-407. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00852.x>
19. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000;43(9):1093-1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051499>
20. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2010;53(8):1599-1607. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1734-8>
21. Sørensen IM, Joner G, Jennum PA, et al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. *Diabetes*. 2012;61(1):175-178. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0875>
22. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia*. 2012;55(5):1291-1294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2458-8>
23. Sørensen IM, Joner G, Jennum PA, et al. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(5):431-438. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2293>
24. Silvis K, Aronsson CA, Liu X, et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12794>
25. Stene LC, Gale EAM. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(9):1888-1897. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2929-6>
26. Boljat A, Gunjača I, Konstantinović I, et al. Environmental Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus Development. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(08):563-570. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-109000>
27. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1512-1521. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0236-1>
28. Karlén J, Faresjö T, Ludvigsson J. Could the social environment trigger the induction of diabetes related autoantibodies in young children? *Scand J Public Health*. 2012;40(2):177-182. doi: <https://doi.org/10.1177/1403494811435491>
29. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-490. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
30. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, et al. Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2215-2225. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0438>
31. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, et al. Infant Feeding in Relation to Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Children: The MIDIA Study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):257-263. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1130>
32. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, et al. Genetic and environmental factors affect the onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(8):559-566. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12345>
33. Gungör D, Nadaud P, LaPergola CC, et al. Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(S1):817S-837S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy311>
34. Lund-Blix NA, Dydensborg Sander S, Størdal K, et al. Infant Feeding and Risk of Type 1 Diabetes in Two Large Scandinavian Birth Cohorts. *Diabetes Care*. 2017;40(7):920-927. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0016>
35. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.317>
36. Hakola L, Takkinen H-M, Niinistö S, et al. Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(1):34-44. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx191>
37. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):471-478. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018879>
38. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12115>
39. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2018;319(1):38. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
40. Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, et al. First infant formula type and risk of islet autoimmunity in the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. *Diabetes Care*. 2017;40(3):398-404. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1624>
41. Chmiel R, Beyerlein A, Knopff A, et al. Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):621-624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0628-5>
42. Pieścik-Lech M, Chmielewska A, Shamir R, Szajewska H. Systematic Review: Early Infant Feeding and the Risk of Type 1 Diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):454-459. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001293>
43. Schoen S, Jergens S, Barbaresco J, et al. Diet Quality during Infancy and Early Childhood in Children with and without Risk of Type 1 Diabetes: A DEDIPAC Study. *Nutrients*. 2017;9(1):48. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9010048>
44. Rasmussen T, Witsø E, Tapia G, et al. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):834-837. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1258>
45. Beyerlein A, Wehweck F, Ziegler A-G, Pflueger M. Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk. *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):800. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.158>
46. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler A-G. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;315(17):1899. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2181>

47. Lee H-S, Briese T, Winkler C, et al. Next-generation sequencing for viruses in children with rapid-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(8):1705-1711. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2924-y>
48. Morgan NG, Richardson SJ. Enteroviruses as causative agents in type 1 diabetes: loose ends or lost cause? *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(12):611-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.08.002>
49. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a Low-Grade Enteroviral Infection in the Islets of Langerhans of Living Patients Newly Diagnosed With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(5):1682-1687. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1370>
50. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342(1):d35-d35. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d35>
51. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:11-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.006>
52. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of β -Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):446-455. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0619>
53. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):293-299. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12547>
54. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:56-64. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12370>
55. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016;59(2):237-243. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3800-8>
56. Beyerlein A, Strobl AN, Winkler C, et al. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*. 2017;35(14):1735-1741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.049>
57. Elding Larsson H, Lynch KF, Lonnrot M, et al. Pandemrix(R) vaccination is not associated with increased risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes in the TEDDY study children. *Diabetologia*. 2018;61(1):193-202.
58. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.11.017>
59. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Front Immunol*. 2013;4:148. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148>
60. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D on Innate and Adaptive Immune Responses to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1474-1481. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit355>
61. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
62. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):127-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>
63. Noble JA, Erlich HA. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007732>
64. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev Diabet Stud*. 2017;14(2-3):260-268. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2017.14.260>
65. Miller KM, Hart PH, de Klerk NH, et al. Are low sun exposure and/or vitamin D risk factors for type 1 diabetes? *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):381-398. doi: <https://doi.org/10.1039/C6PP00294C>
66. Chen Y, Huang Y, Qiao Y, et al. Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. *Sci Rep*. 2017;7(1):12810. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12954-8>
67. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, et al. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: A review of current data. *World J Diabetes*. 2016;7(18):433. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv7.118.433>
68. Hu Y, Wong FS, Wen L. Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes. *Pharmacol Res*. 2017;119:219-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.034>
69. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015;159(2):143-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.013>
70. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260-273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
71. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal Microbiota Composition Differs Between Children With β -Cell Autoimmunity and Those Without. *Diabetes*. 2013;62(4):1238-1244. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0526>
72. Henschel AM, Cabrera SM, Kaldunski ML, et al. Modulation of the diet and gastrointestinal microbiota normalizes systemic inflammation and β -cell chemokine expression associated with autoimmune diabetes susceptibility. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190351. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190351>
73. Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2017;18(5):552-562. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3713>
74. Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2757>
75. Clausen TD, Bergholt T, Bouaziz O, et al. Broad-Spectrum Antibiotic Treatment and Subsequent Childhood Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161654. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
76. Moulder R, Lahesmaa R. Early signs of disease in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:43-48. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12329>
77. Stiemsma L, Reynolds L, Turvey S, Finlay B. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunTargets Ther*. 2015;4:143-157. doi: <https://doi.org/10.2147/ITT.S61528>
78. Magnus MC, Olsen SF, Granström C, et al. Infant Growth and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Children From 2 Scandinavian Birth Cohorts. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12):e153759. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3759>
79. Yassouridis C, Leisch F, Winkler C, et al. Associations of growth patterns and islet autoimmunity in children with increased risk for type 1 diabetes: a functional analysis approach. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12368>
80. Beyerlein A, Thiering E, Pflueger M, et al. Early infant growth is associated with the risk of islet autoimmunity in genetically susceptible children. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):534-542. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12118>
81. Meah FA, DiMeglio LA, Greenbaum CJ, et al. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants. *Diabetologia*. 2016;59(6):1186-1195. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3924-5>
82. Goldacre RR. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia*. 2018;61(3):616-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4493-y>
83. Sharif K, Watad A, Coplan L, et al. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1081-1088. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538787>
84. Zung A, Blumenfeld O, Shehadeh N, et al. Increase in the incidence of type 1 diabetes in Israeli children following the Second Lebanon War. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):326-333. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00838.x>
85. Virk J, Ritz B, Li J, et al. Childhood Boreavement and Type 1 Diabetes: a Danish National Register Study. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12247>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [**Kseniya G. Korneva**, MD, PhD, associate professor]; адрес: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; eLibrary SPIN: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

Назарова Ксения Юрьевна, ординатор [Kseniya Yu. Nazarova, clinical resident]; e-mail: deryeva0@mail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., доцент [Vladimir E. Zagainov, MD, PhD, associate professor];

eLibrary SPIN: 6477-0291; e-mail: zagainov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Назарова К.Ю., Загайнов В.Е. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 256-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12573>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Strongin LG, Nazarova KYu, Zagainov VE. Potential risk factors for diabetes mellitus type 1. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):256-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12573>