

УТИЦАЈ ФАКТОРА СПОЉАШЊЕ СРЕДИНЕ НА РАЗВОЈ ТИПА 1 ДИЈАБЕТЕСА

Зорана Остојић,^{1,2} Војислав Тепић,^{1,3} Данијела Миленковић,^{1,4} Вања Петковић,^{1,5} Дарио Новаковић,^{1,5} Ивана Радић^{1,2}¹ Институт за јавно здравље Војводине, Нови Сад, Србија² Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад, Србија³ Универзитетски клинички центар Војводине, Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Нови Сад, Србија⁴ Универзитетски клинички центар Војводине, Клиника за анестезију, интензивну терапију и терапију бола, Нови Сад, Србија⁵ Универзитетски клинички центар Војводине, Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Нови Сад, Србија

THE EFFECTS OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF TYPE 1 DIABETES

Zorana Ostojić,^{1,2} Vojislav Tepić,^{1,3} Danijela Milenković,^{1,4} Vanja Petković,^{1,5} Dario Novaković,^{1,5} Ivana Radić^{1,2}¹ Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia² University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia³ University Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Novi Sad, Serbia⁴ University Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy, Novi Sad, Serbia⁵ University Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Novi Sad, Serbia

Сажетак

Дијабетес мелитус тип 1 је једна од најчешћих хроничних болести са почетком у детињству, чија је инциденција у порасту последњих деценија, а тачни узроци још увек нису у потпуности познати. Улогу у развоју болести могу имати фактори спољашње средине и излагање одређеним вирусима током пренаталног и постнаталног периода. Већа порођајна тежина, изнад 3,5 kg, повезана је са повећаним ризиком за развој дијабетеса типа 1, док дојење може имати ограничен заштитни ефекат. Навике родитеља и начин исхране детета важни су за правилан развој имунског система, при чему здрава цревна флора игра значајну улогу, а њена неуравнотеженост повезана је са неколико аутоимунских болести, укључујући дијабетес тип 1. Повезаност између образовања родитеља и ризика за дијабетес типа 1 није у потпуности јасна и може варирати у зависности од социо-економских, културних и других фактора. Резултати о утицају перинаталног стреса на развој имунског система детета нису доследни. TEDDY студија је доста допринела разумевању фактора ризика за дијабетес тип 1, указујући на потребу за даљим истраживањем генетске и еколошке варијабилности болести како би се развиле одговарајуће методе превенције.

Кључне речи: генетика, вируси, исхрана, витамин Д

Abstract

Type 1 Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases with a typical onset in childhood. The incidence of this disease has been increasing in recent decades, however, the exact causes are not yet fully understood. Environmental factors and exposure to certain viruses during the prenatal and postnatal periods may play a role in the development of the disease. Higher birth weight, above 3.5 kg, is associated with an increased risk of developing Type 1 Diabetes, while breastfeeding may have a limited protective effect. Parental habits and the child's dietary habits are important for the proper development of the immune system, with a healthy intestinal flora playing a significant role, and its imbalance is associated with several autoimmune diseases, including Type 1 Diabetes. The relationship between parental education and the risk of Type 1 Diabetes is not entirely clear and may vary depending on socioeconomic, cultural and other factors. Results on the effects of perinatal stress on the development of the child's immune system are inconsistent. The TEDDY study has contributed significantly to the understanding of risk factors for the Type 1 Diabetes development, indicating the need for further research into the genetic and environmental variability of the disease in order to develop appropriate prevention methods.

Keywords: genetics, viruses, nutrition, vitamin D

Увод

Дијабетес мелитус тип 1 представља једну од најчешћих хроничних болести са почетком у детињству [1]. Деца која имају оболелог сродника имају десет пута већи ризик за развој дијабетеса типа 1 у поређењу са општом популацијом. Верује се да одређени алели ХЛА (хумани леукоцитни антигени) играју улогу у предиспозицији за ову болест, међутим, мање од 10% особа са осетљивошћу на одређене ХЛА алеле заправо развије дијабетес типа 1 [2]. Ризик за развој дијабетеса типа 1 повећан је код деце чији су родитељи или браћа и сестре оболели од ове болести, при чему је већи ри-

Introduction

Type 1 Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases with a typical onset in childhood [1]. Children who have a family member with the disease have a tenfold increased risk of developing Type 1 Diabetes compared to the general population. Certain HLA (human leukocyte antigen) alleles are believed to play a role in predisposing to the disease, however, Type 1 Diabetes is actually developed in less than 10% of people with susceptibility to certain HLA alleles [2]. The risk of developing Type 1 Diabetes is increased in children whose parents or siblings have the disease, with a higher risk observed in offspring

зик примећен код потомака очева у поређењу са потомцима мајки. Код монозиготних близанаца, ризик је значајно повећан. Студија TEDDY је анализирила утицај спољашњих фактора на развој дијабетеса код младих из Сједињених Америчких Држава, Шведске, Немачке и Финске. Ова студија није уочила значајну повезаност између присуства дијабетеса типа 1 код рођака првог степена и развоја дијабетеса типа 1 код деце. Међутим, примећен је повећан ризик од формирања антитела против панкреасних острваца [3]. Студија BABYDIAB је истраживачки пројекат који се бавио проучавањем фактора ризика и развоја дијабетеса типа 1 код деце. Ова студија је спроведена у Немачкој и прикупљала је податке од 1989. до 2000. године за 1650 деце од њиховог рођења, чији су родитељи били оболели од дијабетеса типа 1. Већина породица је била европског порекла. Током заказаних посета, сва деца су редовно тестирана на аутоантитела усмерена против инсулина (IAA), декарбоксилазе глутаминске киселине (GAD), протеина 2 повезан са инсулином (IA-2) и транспортер цинка 8 (ZnT8). Деца која су била позитивна на ова аутоантитела додатно су тестирана сваких шест месеци. Ова студија је допринела бољем разумевању фактора ризика и развоја дијабетеса типа 1 код деце са наследном предиспозицијом [1].

Инциденција дијабетеса типа 1 је у порасту последњих деценија, иако тачни разлози за овај пораст нису у потпуности познати [1]. Неки истраживачи сугеришу да фактори спољашње средине и излагање одређеним вирусима могу играти улогу у развоју ове болести [3]. У 2022. години, инциденција дијабетеса типа 1 код деце узраста од 0 до 14 година у Србији износила је 17,5/100.000 становника. Болест се ретко јавља код деце млађе од 12 година, док се у узрасту од 10 до 14 година бележи највиша стопа нових случајева дијабетеса типа 1 [4]. Особе које оболе од дијабетеса у раном детињству често испољавају израженије симптоме болести [2]. Иако поједине особе неевропског порекла имају ниже апсолутне стопе инциденције дијабетеса типа 1, трендови у тим групама показују сличне обрасте као и у целокупној популацији, што указује на занимљиве видове у епидемиологији болести [3].

Утицај фактора спољашње средине на развој дијабетеса типа 1 током пренаталног и постнаталног периода

Еколошки фактори имају значајну улогу у развоју дијабетеса типа 1, али је тешко јасно раздвојити њихове појединачне утицаје због сложене интеракције између генетске предиспозиције и фактора из спољашње средине [5]. Неопходно је спровести детаљнија истражи-

of fathers compared to offspring of mothers. In monozygotic twins, the risk is significantly increased. The TEDDY study analyzed the impact of environmental factors on the development of diabetes in the young of the United States, Sweden, Germany and Finland. This study found no significant correlation between the prevalence of Type 1 Diabetes among first-degree relatives and the development of Type 1 Diabetes in children. However, an increased risk of forming pancreatic islet-cell antibodies was observed [3]. The BABYDIAB study is a research project that investigated risk factors and the development of Type 1 Diabetes in children. This study was conducted in Germany and collected data from 1989 to 2000 observing 1650 children of parents with Type 1 Diabetes since their birth. The majority of the families were of European origin. During scheduled visits, all children were regularly tested for autoantibodies against insulin (IAA), glutamic acid decarboxylase (GAD), insulinoma-associated protein 2 (IA-2) and zinc transporter 8 (ZnT8). Children who tested positive for these autoantibodies were further tested every six months. This study contributed to a better understanding of risk factors and the development of Type 1 Diabetes in children with a hereditary predisposition [1].

The incidence of Type 1 Diabetes has been increasing in recent decades, although the exact reasons for this increase are not fully understood [1]. Some researchers suggest that environmental factors and exposure to certain viruses may play a role in the development of the disease [3]. In 2022, the incidence of Type 1 Diabetes in children aged 0–14 years in Serbia was 17.5/100,000 per capita. The disease rarely occurs in children under the age of 12, while the highest rate of new cases of Type 1 Diabetes is recorded in the 10–14 age group [1]. People who develop diabetes in early childhood often show more pronounced symptoms of the disease [2]. Although absolute incidence rates of Type 1 Diabetes are generally lower in populations of non-European descent, the trends in these groups show similar patterns compared to the overall population, which suggests interesting aspects in the epidemiology of the disease [3].

Environmental factors in Type 1 Diabetes development during the prenatal and postnatal periods

Environmental factors play a significant role in the development of Type 1 Diabetes, however, it is difficult to clearly separate their individual influences due to the complex interaction between genetic predisposition and environmental factors [5]. It is necessary to conduct more detailed research into the mechanisms linking exposure to environmental factors during the prenatal and early postnatal periods with the development of Type 1 Diabetes [3].

вања механизма који повезују изложеност факторима спољашње средине током пренаталног и раног постнаталног периода са развојем дијабетеса типа 1 [3].

Улога родитеља и дојења у превенцији дијабетеса тип 1

Анализа података из две студије спроведене у Норвешкој и Данској омогућила је дубљи увид у везу између фактора ризика, попут прекомерне телесне тежине родитеља пре трудноће, са развојем дијабетеса типа 1 код деце [2]. У немачкој студији MIDIA, проучаван је утицај индекса телесне масе (BMI) пре трудноће и повећања телесне тежине током трудноће на ризик од аутоимуне реакције на β -ћелије панкреаса код 885 деце. Међу њима, код 36 деце је дошло до стварања антитела на острвца панкреаса, док је код 10 деце дијагностикован дијабетес типа 1. Висок BMI пре трудноће и повећање телесне тежине 15 kg или више током трудноће представљају факторе ризика за развој од аутоимуне реакције на панкреас код деце [1]. Такође, исхрана мајке током трудноће и лактације може имати утицај на овај ризик [1]. У неколико студија, пушење током трудноће као фактор ризика показује нешто мањи ризик за дијабетес типа 1 код деце. Мета-анализом је потврђено да је старост мајке при порођају повезана са повећаним ризиком за дијабетес типа 1 код њених потомака. Студија BABYDIAB је открила да порођај царским резом повећава ризик за дијабетес типа 1 код деце са осетљивим IFIH1 генотипом, док је норвешка студија показала повезаност са PTPN22 генима и повећаним ризиком за дијабетес код деце која су рођена природним путем [3]. Аутори студије спроведене у Ирану су такође пронашли повезаност између порођаја царским резом и ризика за развој дијабетеса типа 1. У њиховом истраживању постојала је и статистички значајна повезаност између гестацијске хипертензије (OR = 5,27), као и уринарне инфекције мајке током трудноће са развојем дијабетеса типа 2 [6].

Постоји веза између превременог порођаја (гестацијска старост <37 недеља) и повећаног ризика за развој инсулинске резистенције у раном периоду живота. Разлози за ову повезаност нису у потпуности разјашњени, претпоставља се да су узроци незрелост панкреаса, недостатак адекватне исхране током развоја фетуса и утицај стреса током трудноће [7]. У истраживању спроведеном у Ирану, превремено прскање плодовах овојница и неонатална жутица били су значајно повезани са развојем дијабетеса типа 1 [6].

Студија аутоимуности дијабетеса код младих (DAISY) је лонгитудинална истраживачка студија која указује на

The role of parents and breastfeeding in the prevention of Type 1 Diabetes

Analysis of data from two studies conducted in Norway and Denmark has provided further insight into the relationship between risk factors, such as maternal overweight before pregnancy, and the development of Type 1 Diabetes in children [2]. In the German MIDIA study, the effects of body mass index (BMI) before pregnancy and weight gain during pregnancy on the risk of autoimmune reactions to pancreatic β -cells was examined in 885 children. Of these, 36 children developed antibodies to pancreatic islet-cells, while 10 children were diagnosed with Type 1 Diabetes. A high maternal BMI before pregnancy and a weight gain of 15 kg or more during pregnancy are risk factors for the development of autoimmune reactions to the pancreas in children [1]. Also, maternal diet during pregnancy and lactation may also have an impact on this risk [1]. In several studies, smoking during pregnancy as a risk factor has been shown to slightly reduce the risk of Type 1 Diabetes in children. A meta-analysis confirmed that maternal age at delivery is associated with an increased risk of Type 1 Diabetes in offspring. The BABYDIAB study found that cesarean delivery increased the risk of Type 1 Diabetes in children with the susceptible IFIH1 genotype, while a Norwegian study showed a correlation between PTPN22 genes and an increased risk of diabetes in children born vaginally [3]. The authors of a study conducted in Iran also found a correlation between cesarean delivery i.e., C-section and the risk of developing Type 1 Diabetes. In their study, there was also a statistically significant correlation between gestational hypertension (OR = 5.27), as well as maternal urinary tract infection during pregnancy with the development of type 2 diabetes [6].

There is a relationship between preterm birth (gestational age <37 weeks) and an increased risk of developing insulin resistance in early life. The reasons behind this correlation are not fully understood, but are believed to include pancreatic immaturity, lack of adequate nutrition during fetal development, and the impact of stress during pregnancy [7]. In a study conducted in Iran, premature rupture of membranes and neonatal jaundice were significantly associated with the development of Type 1 Diabetes [6].

The Diabetes Autoimmunity in the Young (DAISY) Study is a longitudinal research study that suggests a potential correlation between breastfeeding and daycare during the first two years of life and the risk of developing Type 1 Diabetes [1]. Breastfeeding may have a limited protective effect in reducing the risk of Type 1 Diabetes, in contrast to hydrolyzed formula, which does not show the same effect [2]. Infants younger than six months who were fed other

могућу повезаност између дојења и дневног боравка у вртићу током прве две године живота и ризика за развој дијабетеса типа 1 [1]. Дојење може имати ограничен заштитни ефекат у смањењу ризика за дијабетес типа 1, за разлику од хидролизоване формуле која не показује исти ефекат [2]. Одојчад млађа од шест месеци која су, поред мајчиног млека, била храњена и другим напцима показала су повишен ризик за развој дијабетеса типа 1 (OR = 2,30) [6]. Осим тога, дојење има кључну улогу у заштити од ентеровируса, а дојење у периоду дужем од 12 месеци може одложити даљу прогресију болести од аутоимуности до клиничког дијабетеса типа 1 [1].

Веза између телесне тежине и висине детета и ризика за развој дијабетеса тип 1

Анализом 29 углавном европских студија доказано је да је порођајна тежина већа од 3,5 kg повезана са повећаним ризиком за дијабетес типа 1 [2]. Студије попут TRIGR и истраживања у Копенхагену потврђују да је гојазност повезана са повећаним ризиком за дијабетес типа 1 у детињству. TRIGR студија је велика међународна клиничка студија која се фокусира на превенцију дијабетеса типа 1 код деце са генетском предиспозицијом за ову болест. Нагли пораст телесне тежине у раном детињству може бити повезан са већим ризиком за развој ове болести, али та веза није довољно снажна да прецизно предвиди ризик код појединца [3]. Ипак, у прегледном раду Книпа и Акерблома, истиче се да велика телесна тежина у раном детињству може представљати важан фактор ризика за развој дијабетеса типа 1 [8]. Према студијама DiPiS и DAISY, примећено је да повећан раст висине у раном детињству може бити повезан са дијабетесом типа 1. Научници из TEDDY студије показали су да је нижи раст висине у детињству био повезан са већим ризиком од напредовања ка клиничком дијабетесу типа 1 [3].

Микроорганизми као потенцијални фактори ризика у развоју дијабетеса тип 1

Бројна истраживања указују на велику улогу вируса у развоју типа 1 дијабетеса, али се вероватно ради о комбинацији генетске предиспозиције, фактора средине и имунолошких процеса. Постоји сезонска повезаност почетка типа 1 дијабетеса, који се најчешће дијагностикује током хладних месеци, а познато је да су и вирусне инфекције чешће зими него лети. Једна од теорија је да вируси директно утичу на функцију β -ћелија, што може довести до њихове смрти и оштећења Лангерхансових острваца панкреаса. Неки вируси имају способност да заразе β -ћелије и да се умножавају унутар њих, што

beverages in addition to breast milk showed an increased risk of developing Type 1 Diabetes (OR = 2.30) [6]. In addition, breastfeeding plays a key role in protecting against enteroviruses, and breastfeeding for a period longer than 12 months may delay further progression of the disease from autoimmunity to clinical Type 1 Diabetes [1].

The relationship between a child's body weight and height and the risk of developing Type 1 Diabetes

An analysis of 29 mainly European studies has shown that birth weight greater than 3.5 kg correlates with an increased risk of Type 1 Diabetes [2]. Studies such as TRIGR and the Copenhagen study confirm that obesity is associated with an increased risk of childhood Type 1 Diabetes. The TRIGR study is a major international clinical trial aimed at the prevention of Type 1 Diabetes in genetically at-risk children. Rapid weight gain in early childhood may be associated with an increased risk of developing the disease, though this association is not strong enough to accurately predict individual risks [3]. However, a review article by Knip and Åkerblom suggests that high body weight and rapid growth in infancy may be an important risk factor for the development of Type 1 Diabetes [8]. According to the DiPiS and DAISY studies, it was observed that greater height growth velocity in early childhood may be associated with Type 1 Diabetes. Researchers engaged in the TEDDY study showed that a lower height growth rate in childhood was associated with a higher risk of progression to Type 1 Diabetes diagnosis [3].

Microorganisms as potential risk factors in the development of Type 1 Diabetes

A number of studies indicate a major role of viruses in the development of Type 1 Diabetes, though it is likely a combination of genetic predisposition, environmental factors and immune processes. There is a seasonal pattern for Type 1 Diabetes onset, which is most often diagnosed during the cold months, and it is well known that viral infections are more common in winter than in summer. One of the theories is that viruses can directly affect the function of pancreatic β -cells, leading to their death and damage to the islets of Langerhans. Some viruses are capable of infecting and replicating in pancreatic β -cells, which can be a potential trigger for an autoimmune response that leads to the destruction of β -cells. In addition, they can trigger inflammatory processes in the pancreas that further contribute to damage to pancreatic β -cells [9]. Numerous studies have shown that childhood infections may play a role in the development of Type 1 Diabetes, especially if they occur during pregnancy. Pregnancy can cause shifts in the immune system that can reduce cell-mediated immunity and

може довести до реакције имунолошког система против β -ћелија. Осим тога, могу покренути инфламаторне процесе у панкреасу који додатно доприносе оштећењу β -ћелија панкреаса [9]. Бројна истраживања су показала да инфекције у детињству могу имати улогу у развоју дијабетеса типа 1, нарочито ако се јаве током трудноће. Трудноћа може довести до имунолошких промена које могу смањити ћелијски посредован имунитет и повећати осетљивост на унутарћелијске инфекције [2].

Према истраживању из Немачке, ризик од оболевања је био значајно већи код деце која су имала инфекцију дисајних путева пре шестог месеца живота. Слично су потврдили и у студији у Аустралији, где је ризик био већи код деце која су имала инфекцију горњих дисајних путева пре пете недеље или инфекцију уха до дванаесте недеље живота [2]. Студије Валдеса и Нена указују на повећан ризик за дијабетес типа 1 након инфекције gripom. Насупрот њима, Кондрашова и сарадници нису забележили повећан ризик [10]. Резултати студија о повезаности између SARS-CoV-2 и ризика за дијабетес типа 1, значајно варирају. Неки сугеришу повећан ризик за дијабетес типа 1 након инфекције SARS-CoV-2, док други нису пронашли значајну повезаност. Регистри популације у Шкотској и Данској нису открили повезаност између ове инфекције и повећаног ризика за дијабетес типа 1, док је у Норвешкој примећен повећан ризик. Студије на великим узорцима популације, на преко 50.000 младих, из Колорада и Баварске нису пронашле повезаност између SARS-CoV-2 антитела и стварања антитела на β -ћелије панкреаса. Треба имати у виду да ови налази могу бити подложни различитим факторима, укључујући методологију студије, карактеристике популације и временски период анализе, тако да је неопходно дуже праћење ради процене да ли је инфекција SARS-CoV-2 у вези са развојем дијабетеса типа 1 [3].

Међу инфективним узрочницима, посебно интересовање изазивају ентеровирусне инфекције [3, 11]. На Тајвану је спроведена популациона студија са више од милион случајева, која је показала повезаност инфекције ентеровирусом пре 18. године и развоја типа 1 дијабетеса [2]. Постоји сагласност у литератури о позитивној вези између ентеровирусне инфекције и ризика за тип 1 дијабетеса, нарочито током трудноће и у детињству. Студије DiMe и DIPP представљају важне истраживачке подухвате у Финској, кључне за разумевање и превенцију дијабетеса типа 1 у финској популацији. Ове студије указују на могућност сероконверзије аутоантитета код мајки и деце након ентеровирусне инфекције. Претпоставља се да долази до преноса епитопа или молекуларне мимикрије која може покренути

increase susceptibility to intracellular infections [2].

According to a study from Germany, the risk of developing the disease was significantly higher in children who had a respiratory infection before the age of six months. A similar finding was confirmed by a study from Australia, where the risk was higher in children who had an upper respiratory infection before the age of five weeks or an ear infection before the age of twelve weeks [2]. Studies by Valdes and Nenna have shown an increased risk of Type 1 Diabetes after influenza infection. In contrast, Kondrashova et al. observed no increased risk [10]. The results of studies on the correlation between SARS-CoV-2 and the risk of Type 1 Diabetes vary considerably. Some suggest an increased risk of Type 1 Diabetes after SARS-CoV-2 infection, while others have not found a significant correlation. Population-based registry studies in Scotland and Denmark have not found an association between this infection and an increased risk of Type 1 Diabetes, while an increased risk was observed in Norway. Large population-based studies conducted on the sample of over 50,000 young adults from Colorado and Bavaria found no association between SARS-CoV-2 antibodies and the development of pancreatic β -cell antibodies. It should be noted that these findings may be subject to a variety of factors, including study methodology, population characteristics, and time period of analysis, so longer follow-up is needed to assess whether SARS-CoV-2 infection is related to the development of Type 1 Diabetes [3].

Among infectious agents, enterovirus infections are of particular interest [3, 11]. A population-based study conducted in Taiwan on more than a million cases has shown a correlation between enterovirus infections before the age of 18 and the development of Type 1 Diabetes [2]. There is consensus in the literature regarding that enterovirus infections positively correlate with the risk of Type 1 Diabetes, particularly during pregnancy and in childhood. The DiMe and DIPP studies represent important research efforts in Finland, crucial for the understanding and prevention of Type 1 Diabetes in the Finnish population. These studies suggest the possibility of seroconversion of autoantibodies in mothers and children following enterovirus infections. It is assumed that epitope or molecular mimicry occurs, which can trigger an autoimmune process in the offspring [10]. Evidence on this mechanism is still limited, but it is thought that chronic and cumulative viral infections may cause autoimmune processes that further lead to the development of Type 1 Diabetes [10, 11].

The TEDDY study provides important insights into the relationship between viral infections and autoimmune responses to the pancreas. This study suggests that chronic infec-

аутоимуни процес код потомства [10]. Докази о овом механизму су још увек ограничени, али се сматра да хроничне и кумулативне вирусне инфекције могу довести до аутоимуних процеса који даље воде у развој дијабетеса типа 1 [10, 11].

TEDDY студија доноси значајне закључке о вези између вирусне инфекције и аутоимуне реакције на панкреас. Ова студија указује да хронична инфекција одређеним сојем *Coxsackie B* може предвидети развој имунолошких реакција [10].

Гејл је сугерисао да цревни паразити, посебно *Enterobius vermicularis*, могу бити кључни фактор за повећану инциденцију дијабетеса типа 1, али студије засноване на регистрима из Данске нису пронашле везу између узимања лекова против паразита и ризика за дијабетес типа 1 [3].

Истраживање везе између имунизације и дијабетеса тип 1

Увођењем нових вакцина у Календар имунизације, јавиле су се претпоставке о могућој вези између вакцина и повећане инциденције дијабетеса типа 1 [3]. Истраживања су показала да деца која су примила *Pandemrix* вакцину током пандемијског грипа А/Н1Н1 2009. године нису имала повећан ризик за развоја дијабетеса типа 1. Напротив, нека истраживања у Финској су чак показала да су вакцинисана деца млађа од две године имала смањен ризик [12]. До смањења инциденције дијабетеса типа 1 дошло је након увођења вакцинације против рота вируса у детињству у Аустралији, што указује на могући утицај спољашњих фактора на развој ове болести [10]. Исто је примећено и у истраживању у САД-у, где је такође дошло до смањења инциденције дијабетеса код мале деце након увођења вакцинације против ротавируса [2]. Студија која је истраживала повезаност вакцине BCG и дијабетеса типа 1, није пронашла значајну везу. Такође, вакцинација против SARS-CoV-2 није повезана са повећаним ризиком за дијабетес типа 1 према резултатима студија из Шкодске и Норвешке [3].

Улога исхране у превенцији и управљању болешћу

Фактори исхране могу имати значајну улогу у развоју аутоимуних процеса који претходе дијабетесу типа 1. Време и начин увођења различите хране у исхрану детета представљају важне факторе ризика. Рана изложеност протеинима крављег млека, укупан унос млечних производа и време увођења глутена представљају најчешће истраживане прехранбене факторе. Према резултатима студије из Данске, унос одређених намирница током трудноће може утицати на ризик за

tions caused by specific strains of *Coxsackie B* can predict the development of immune responses [10].

Gale has suggested that intestinal parasites, especially *Enterobius vermicularis*, might be a key factor in the increased incidence of Type 1 Diabetes, but population-based cohort studies from Denmark found no correlation between taking antiparasitic drugs and the risk of Type 1 Diabetes [3].

Investigating the link between immunization and Type 1 Diabetes

With the introduction of new vaccines into the Immunization Schedule, there has been speculation about a possible link between vaccines and an increased incidence of Type 1 Diabetes [3]. Studies have found no increased risk of developing Type 1 Diabetes in children vaccinated with *Pandemrix* during the 2009 A/H1N1 pandemic. On the contrary, some studies in Finland have even shown that vaccinated children under two years of age had a reduced risk of developing the disease [12]. A decrease in the incidence of Type 1 Diabetes in young children occurred after the introduction of the rotavirus vaccine in Australia, which suggests the potential effect of environmental factors on the development of the disease [10]. The same was observed in a study conducted in the USA, where a decrease in the incidence of diabetes in young children occurred after the introduction of childhood rotavirus immunization [2]. A study investigating the relationship between BCG vaccine and Type 1 Diabetes found no significant correlation. Also, vaccination against SARS-CoV-2 was not associated with an increased risk of Type 1 Diabetes according to the results of studies conducted in Scotland and Norway [3].

The role of nutrition in the disease prevention and management

Dietary factors may play a significant role in the development of autoimmune processes that precede Type 1 Diabetes. The timing and manner of introducing different foods to a child's diet are important risk factors. Early exposure to cow's milk proteins, total dairy intake, and timing of gluten introduction are the most commonly investigated nutritional factors. According to the results of a study from Denmark, the intake of certain foods during pregnancy may affect the risk of developing Type 1 Diabetes in children. Children of mothers who consumed high levels of gluten (>20 g/day) had a twofold higher risk of developing the disease [2]. Some researchers suggest that the late introduction of gluten-containing cereals during the first year of life may increase the risk of developing Type 1 Diabetes in genetically predisposed children [12]. In contrast, the authors of a study conducted in Izmir found that introducing cereals before the age of six months significantly increases the risk of developing Type 1 Diabetes [13]. The MIDIA study found

развој дијабетеса типа 1 код деце. Деца мајки које су конзумирале висок ниво глутена (>20 g/дан) имала су двоструко већи ризик за развој ове болести [2]. Неки истраживачи сугеришу да касније увођење житарица које садрже глутен током прве године живота може повећати ризик за развој дијабетеса типа 1 код деце са генетском предиспозицијом [12]. Насупрот њима, аутори студије спроведене у Измиру дошли су до резултата да увођење житарица пре шестог месеца живота значајно повећава ризик за развој дијабетеса типа 1 [13]. Студија MIDIA није пронашла везу између времена када је дете почело да једе чврсту храну и појаве аутоимуних обољења [1]. Резултати Чичеклија и Дурусоја указују да први контакт са храном може модулисати имунолошку реактивност у раном детињству [13]. Увођење јајета пре деветог месеца живота повезано је са смањеним ризиком од имунолошких реакција [2]. Подаци о другим микронутријентима, попут гвожђа и антиоксиданата током трудноће, показују недоследне резултате у погледу ризика за дијабетес типа 1 [3].

Већи унос крављег млека може бити повезан са повећаним ризиком код деце са одређеним генотиповима [2]. Студија DAISY показала је да деца са ниским или умереним ХЛА-ДР генотиповима која конзумирају кравље млеко имају већи ризик од формирања антитела на β -ћелије панкреаса. Интеракција између раног излагања крављем млеку и генетског полиморфизма RPN22 примећена је у DIPP студији. Студије су показале различите резултате у вези са конзумацијом крављег млека и ризиком за дијабетес типа 1 [3]. Механизам овог ризика може се објаснити тиме да протеини крављег млека, нарочито A1 β -казеин могу довести до појачане цревне пропустљивости или активирања имуног система [14].

Повећани нивои пентадеканоичне, палмитинске и палмитолеинске киселине у серуму повезани су са већим ризиком од формирања антитела на β -ћелије панкреаса, што указује на могућност да конзумација млека и мяса може бити фактор ризика у развоју аутоимуних обољења [3]. Бољат и сарадници су дошли до резултата да је често конзумирање мяса повезано са већим ризиком од развоја дијабетеса типа 1 [15]. Недоследности у резултатима могу бити резултат различитих генетских профила и интеракција са околином [3].

Излагање витамину Д током трудноће може утицати на ризик за дијабетес типа 1, мада су резултати студија неконзистентни. Витамин Д истраживан је као потенцијални заштитни фактор у развоју дијабетеса типа 1, с обзиром на његову улогу у регулацији имуног система и метаболичким процесима. Студије су пружиле различите резултате у вези између изложености витамину Д током трудноће и раног детињства и ризика за дијабетес

no relationship between the time a child started eating solid foods and the development of autoimmune diseases [4]. The results of Çiçekli and Durusoy suggest that the first contact with food can modulate immune reactivity in early childhood [13]. Introducing eggs before the age of nine months is associated with a reduced risk of immune responses [2]. Data on other micronutrients, such as iron and antioxidants during pregnancy, show inconsistent results regarding the risk of Type 1 Diabetes [3].

Higher intake of cow's milk may be associated with an increased risk in children with certain genotypes [2]. The DAISY study showed that children with low or moderate HLA-DR genotypes who consume cow's milk have a higher risk of developing pancreatic β -cell antibodies. An interaction between early exposure to cow's milk and the PTPN22 genetic polymorphism was observed in the DIPP study. Studies have shown mixed results regarding cow's milk consumption and the risk of Type 1 Diabetes [3]. The mechanism underlying this risk may be explained by the fact that cow's milk proteins, especially A1 β -casein, may lead to increased intestinal permeability or the immune system activation [14].

Higher serum levels of pentadecanoic, palmitic, and palmitoleic acids are associated with an increased risk of developing pancreatic β -cells antibodies, suggesting that dairy and meat consumption may be risk factors for the development of autoimmune diseases [3]. Boljat et al. found that frequent meat consumption was related to a higher risk of developing Type 1 Diabetes [15]. The inconsistent findings may be the result of different genetic profiles and interactions with the environment [3].

Vitamin D exposure during pregnancy may influence the risk of Type 1 Diabetes, although the results of studies are inconsistent. Vitamin D has been investigated as a potential protective factor in the development of Type 1 Diabetes, given its role in regulating the immune system and metabolic processes. Studies have provided mixed results on the relationship between exposure to vitamin D during pregnancy and infancy and the risk of Type 1 Diabetes, with some studies suggesting that vitamin D supplementation may reduce this risk. Genetic factors may also play a role in this complex mechanism. The TEDDY study showed that the correlation between vitamin D and the risk of developing pancreatic β -cells antibodies varies according to genetic variations in the vitamin D receptor gene [3].

Research has shown mixed findings on the effects of introducing different foods to babies' diets on the development of Type 1 Diabetes. While some studies have suggested that early introduction of certain foods such as cereals may increase the risk, others have shown opposite results. The differences in results between studies in different countries may be related to different dietary habits and practices [3].

тес типа 1, при чему су неке студије сугерисале да суплементација витамином Д може смањити овај ризик. Генетски фактори такође могу играти улогу у овом комплексном механизму. Студија TEDDY показала је да се повезаност између витамина Д и ризика од формирања антитела на β -ћелије панкреаса разликује по генетским варијацијама у гену рецептора за витамин Д [3].

Истраживања показују различите налазе о утицају увођења различите хране у исхрану беба на развој дијабетеса типа 1. Док су неке студије указивале да рано увођење одређене хране као што су житарице може повећати ризик, друге су показале супротне резултате. Разлике у резултатима између студија у различитим земљама, може бити повезано с различитим прехранбеним навикама и праксама [3].

Веза између здравља дигестивног система и аутоимуних обољења

Здрава цревна флора игра кључну улогу у развоју имунолошког система, посебно у раним фазама живота. Неуравнотеженост у саставу бактерија у цревима повезана је повећаним ризиком за неколико аутоимуних болести, укључујући дијабетес типа 1. Разумевање механизма путем којих промене у цревној флори утичу на развој дијабетеса типа 1 од суштинског је значаја за развој превентивних стратегија [16]. Бактеријске инфекције и микробиота црева могу утицати на ризик за дијабетес типа 1. Студије указују на повезаност перинаталних фактора, попут начина порођаја, исхране у раном детињству и употребе антибиотика, са променама у микробиому црева. Подаци из TEDDY студије показују разлике у микробиоти црева код генетски предиспониране деце у односу на здраве особе [3].

Различити фактори из спољашње средине обликују цревну флору током првих година живота, укључујући географску локацију, присуство кућних љубимаца и присуство браће/сестара у породици [10]. Подаци указују и на потенцијалну заштитну улогу пробиотика: деца која су у раном узрасту узимала пробиотике показала су смањен ризик од формирања антитела на острвца панкреаса. Тренутна истраживања испитују ефекте суплементације *Bifidobacterium longum* у смањењу овог ризика код генетски предиспониране деце [3].

Истраживање везе између изложености хемијским супстанцама и ризика за развој дијабетеса типа 1

Веза између изложености хемикалијама у животној средини и развоја типа 1 дијабетеса је веома сложена. Хемикалије могу изазвати различите ефекте на организам, укључујући директне токсичне ефекте на β -ћелије панкреаса, ефекте на имунолошки систем или промене

The relationship between digestive health and autoimmune diseases

A healthy gut microbiota plays a key role in the development of the immune system, especially in the early stages of life. An imbalance in the composition of the gut microbiota has been associated with an increased risk of several autoimmune diseases, including Type 1 Diabetes. Understanding the mechanisms through which changes in gut microbiota influence the development of Type 1 Diabetes is essential for the development of preventive strategies [16]. Bacterial infections and the gut microbiota may influence the risk of Type 1 Diabetes. Studies suggest that perinatal factors, such as mode of delivery, early nutrition, and antibiotic use, are associated with changes in the gut microbiome. Data from the TEDDY study show differences in the gut microbiota of genetically predisposed children compared to healthy individuals [3].

Various environmental factors shape the gut microbiota during the first years of life, including geographic location, the presence of pets, and the presence of siblings in the family [10]. Data also suggest a potential protective role of probiotics: early probiotic exposure in children has been associated with a reduced risk of developing islet autoimmunity. Current research is investigating the effects of *Bifidobacterium longum* supplementation in reducing this risk among genetically predisposed children [3].

Investigating the relationship between exposure to chemical substances and the risk of developing Type 1 Diabetes

The relationship between environmental chemical exposure and the development of Type 1 Diabetes is complex. Chemicals can have a variety of effects on the body, including direct toxic effects on pancreatic β -cells, effects on the immune system, or changes in hormonal status that can affect the gut microbiota or intestinal permeability. Effects may vary depending on the specific combination of substances, dose, duration of exposure, and individual susceptibility factors [1, 17–19].

Analysis of the effects of seasonal changes on the disease development

Some studies have noted that seasonal variations can have an impact on various aspects of health, including the development of autoimmune diseases such as Type 1 Diabetes. The fact that children aged 11–15 show more pronounced seasonal variations than children diagnosed before the age of five suggests that factors such as schooling may influence the development of Type 1 Diabetes. The school environment may contribute to greater exposure to viruses and bacteria due to close contact between students. Also,

у хормоналном статусу који могу утицати на микробиоту црева или пермеабилност црева. Ефекти се могу разликовати у зависности од специфичне комбинације супстанци, дозе, трајања изложености и индивидуалних фактора осетљивости [1, 17–19].

Анализа утицаја промене годишњих доба на појаву болести

У неким студијама је примећено како сезонске варијације могу имати утицај на различите аспекте здравља, као и на развој аутоимуних болести попут дијабетеса типа 1. Чињеница да деца узраста од 11 до 15 година показују израженије сезонске варијације него деца која су добила дијагнозу пре пете године живота сугерише да фактори попут школовања могу имати утицај на развој дијабетеса типа 1. Школско окружење може допринети већој изложености вирусима и бактеријама због блиског контакта међу ученицима. Такође, промена у начину исхране, као и стрес који може бити изазван школским обавезама, могу допринети здравственим изазовима код деце. Поједине студије су пријавиле сезонске варијације у инциденцији дијабетеса типа 1 у зависности од датума рођења пацијената, док већина других студија није пронашла значајну повезаност између сезоне рођења и ризика за дијабетес типа 1 [3].

Утицај економских и друштвених фактора на развој болести

Фактори као што су већи број чланова у домаћинству, количина времена проведена у дневном боравку и контакт са животињама могу допринети изложености коју је тешко директно измерити. Ови фактори могу довести до потенцијалних етиолошких агенаса, али се такви утицаји често преклапају са другим факторима, као што су етничка припадност и социо-економски статус, који често нису узети у обзир у студијама. Познато је да се инфективни агенси брже шире у густо насељеним подручјима. Резултати истраживања о вези густине насељености или урбанизма са ризиком за дијабетес типа 1 су контрадикторни. На пример, у нордијским земљама, инциденција дијабетеса типа 1 је често нижа у великим градовима у поређењу са руралним пределима. Интерпретација ових резултата је сложена јер већина студија није узела у обзир етнички састав популације и место рођења. Живот на фарми је повезан са мањим ризиком за астму, али студије нису показале такву везу са аутоимуним болестима попут дијабетеса типа 1. Истраживања у Немачкој, Финској и Норвешкој нису пронашла значајну повезаност између живота на фарми или контакта са животињама на фарми и ризика за дијабетес типа 1 [3]. ABIS студија, која се спроводила у јужној Шведској, показала је да контакт са мачкама и псима током трудноће није повећао вероватноћу за

changes in dietary habits, as well as the stress that can be caused by school obligations, may contribute to health-related challenges in children. Some studies have reported seasonal variations in the incidence of Type 1 Diabetes depending on the date of birth of patients, while most other studies have found no significant correlation between the season of birth and the risk of Type 1 Diabetes [3].

The effects of social and economic factors on the disease development

Factors such as larger household size, the amount of time spent in daycare, and contact with animals may contribute to exposures that are difficult to measure directly. These factors may lead to potential etiological agents, but such influences often overlap with other factors, such as ethnicity and socioeconomic status, which are often not taken into account in studies. Infectious agents are known to spread more rapidly in densely populated areas. Research findings on the relationship between population density/urbanity and the risk of Type 1 Diabetes are contradictory. For example, in the Nordic countries, the incidence of Type 1 Diabetes is often lower in large cities compared with rural areas. Interpretation of these results is complex because most studies have not taken into account the ethnic composition of the population or place of birth. Farm life has been related to a lower risk of asthma, but studies have not shown such a relationship with autoimmune diseases such as Type 1 Diabetes. Studies in Germany, Finland, and Norway have found no significant correlation between farm life or contact with farm animals and the risk of Type 1 Diabetes [3]. The ABIS study, conducted in southern Sweden, found that contact with cats and dogs during pregnancy did not increase the likelihood of developing Type 1 Diabetes, while exposure to hamsters did [10].

The incidence of Type 1 Diabetes varies between countries and is more common in wealthier countries, although risk factors are often present in children of lower socioeconomic status. A study conducted in Washington suggested a nonlinear association between maternal education and the risk of Type 1 Diabetes in children. Secondary and higher education levels showed an almost double incidence of Type 1 Diabetes compared to children whose mothers had low education levels. The nonlinear association may indicate the potential effect of socioeconomic factors on the development of Type 1 Diabetes, with maternal education being an indicator of such factors. Studies from Italy and Norway have provided further insights into the complexity of the relationship between parental education and the risk of Type 1 Diabetes in children. A study conducted in Turin also observed a nonlinear association between parental education and the risk of Type 1 Diabetes. Children of parents with the highest education level showed the highest risk. However, in Norway, the opposite pattern

развој дијабетеса типа 1, док изложеност са хрчцима јесте [10].

Инциденција дијабетеса типа 1 варира међу земљама и чешћа је у богатијим земљама, иако су фактори ризика често присутни код деце нижег социо-економског статуса. У студији спроведеној у Вашингтону сугерисано је да постоји нелинеарна повезаност између образовања мајки и ризика за дијабетес типа 1 код деце. Образовање на средњем и високом нивоу показало је скоро двоструко већу инциденцију дијабетеса типа 1 у односу на децу чије су мајке имале ниско образовање. Нелинеарна повезаност може указати на потенцијални утицај социо-економских фактора на развој дијабетеса типа 1, при чему образовање мајки може бити индикатор таквих фактора. Истраживања из Италије и Норвешке пружају додатне увиде у комплексност везе између образовања родитеља и ризика за дијабетес типа 1 код деце. У студији у Торину, такође је примећена нелинеарна повезаност између образовања родитеља и ризика за дијабетес типа 1. Деца родитеља са највишим образовањем су имала највећи ризик. Међутим, у Норвешкој је примећен обрнути образац, где су деца родитеља са највишим образовањем имала мањи ризик за дијабетес типа 1. У овој студији, образовање или занимање оца није било повезано са развојем типа 1 дијабетеса у детињству. Резултати ових студија указују на то да веза између образовања родитеља и ризика за дијабетес типа 1 може зависити од специфичних социо-економских, културних и других фактора [3].

Разматрање утицаја емоционалних фактора на развој болести

Психолошки стрес током перинаталног периода може утицати на имунитет код деце и повезати се са аутоимуним процесима на острвцима панкреаса. Студије ABIS и DiPiS су откриле повезаност између одређених фактора стреса у животу родитеља, попут развода или других стресних догађаја током трудноће или перинаталног периода, и повећаног ризика за појаву аутоантитела. Ова истраживања сугеришу да емоционални фактори и стресни догађаји током трудноће могу имати утицај на развој имунолошког система фетуса или новорођенчета, што може повећати ризик од аутоимуних реакција на β -ћелије панкреаса. Међутим, TEDDY студија није пронашла повезаност између стреса мајке током трудноће и ризика од формирања антитела на β -ћелије панкреаса. Данске студије су имале различите резултате, при чему је студија Виркина и сарадника указала на повезаност између деце мајки које су доживеле губитак партнера или детета и дијабетеса типа 1, док је друга студија, Бенгтсона и сарадника, показала само слабу повезаност између стреса и ризика за развој дијабетеса типа 1. Док се докази у овој области по-

was observed, where children of parents with the highest education level had a lower risk of Type 1 Diabetes. In this study, paternal education or occupation was not associated with the development of Type 1 Diabetes in childhood. The results of these studies suggest that the relationship between parental education and the risk of Type 1 Diabetes may depend on specific socioeconomic, cultural and other factors [3].

Considering the influence of emotional factors on the development of the disease

Psychological stress during the perinatal period may affect immunity in children and be associated with autoimmune processes in pancreatic islets. The ABIS and DiPiS studies found an association between certain stress factors in the parents' lives, such as divorce or other stressful events during pregnancy or the perinatal period, and an increased risk of developing autoantibodies. These studies suggest that emotional factors and stressful events during pregnancy may have an impact on the development of the immune system of the fetus or newborn, which may increase the risk of autoimmune reactions to pancreatic β -cells. However, the TEDDY study found no association between maternal stress during pregnancy and the risk of pancreatic β -cell antibodies. Danish studies have shown mixed results, with a study by Virkin et al. suggesting an association between children of mothers who had experienced the loss of a partner or child and Type 1 Diabetes, while another study, by Bengtsson et al., showed only a weak association between stress and the risk of developing Type 1 Diabetes. While the evidence in this area is growing, there are still inconsistencies and limitations in the options for intervention [3, 20–23].

Conclusion

The ability to detect gene-environment interactions is limited in most studies to date. Prospective cohort studies, especially the TEDDY study, have contributed to the understanding of risk factors for Type 1 Diabetes, but not sufficiently, indicating the need for further research into the genetic and environmental variability of the disease in order to develop adequate prevention methods. The effects of certain risk factors may contribute to unclear research findings; therefore, it is important to take all these factors into consideration when interpreting study results.

већавају, и даље постоје недоследности и ограничења у могућностима интервенција [3, 20–23].

Закључак

Могућности откривања интеракција гена и спољашње средине су ограничене у већини досадашњих студија. Проспективне кохортне студије, нарочито TEDDY студија, допринеле су разумевању фактора ризика за дијабетес типа 1, али недовољно, указујући на потребу за даљим истраживањем генетске и еколошке варијабилности болести како би се развиле одговарајуће методе превенције. Утицаји одређених фактора ризика могу допринети нејасним резултатима истраживања, стога је важно узети у обзир све ове факторе приликом интерпретације резултата студија.

Литература / References

1. Rønningen KS, Norris JM, Knip M. Environmental Trigger(s) of Type 1 Diabetes: Why Is It So Difficult to Identify? *BioMed Res Int.* 2015; 2015:847906. <http://doi.org/10.1155/2015/847906>
2. Craing ME, Kim KW, Isaacs SR, Penno MA, Hamilton-Williams EE, Couper JJ, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2019; 62(10):1823-34. <http://doi.org/10.1007/s00125-019-4942-x>
3. Stene LC, Norris JM, Rewers MJ. Risk factors for type 1 diabetes. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597412/>
4. Rakočević I, Miljuš D, Božić Z. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji, 2022 [Incidence and mortality of diabetes in Serbia, 2022]. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2023. Serbian
5. Hyöty H, Laiho JE, Virtanen SM. Environmental factors in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2024; a041590. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a041590>
6. Dalili S, Koohmanaee S, Mirmonsef SG, Nemati SAR, Motamed B, Tabrizi M, et al. Preventable prenatal and neonatal risk factors of type 1 diabetes in childhood. *Int J Prev Med.* 2023; 14(1):19. http://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_190_21
7. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia.* 2020; 63(3):508-18. <http://doi.org/10.1007/s00125-019-05044-z>
8. Knip M, Akerblom HK. Early nutrition and later diabetes risk. *Adv Exp Med Biol.* 2005; 569:142–50. https://doi.org/10.1007/1-4020-3535-7_21
9. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *J Clin Virol.* 2017; 96:26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.09.003>
10. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality. *Front Immunol.* 2021; 12:737964. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737964>
11. Tang Y, Wang W, Huang Z, Zhang C, Zhang J, Pang Y, et al. Environmental mechanisms influencing the pathogenesis and progression of type 1 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(23):11613. <https://doi.org/10.3390/ijms262311613>
12. Lernmark Å, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, McIndoe R, Rewers M, et al. Possible heterogeneity of initial pancreatic islet beta-cell autoimmunity heralding type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2023; 294(2):145–58. <http://doi.org/10.1111/joim.13648>

13. Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. *Int Breastfeed J*. 2022; 17(1):42. <http://doi.org/10.1186/s13006-022-00470-z>
14. Chia JSJ, McRae JL, Kukuljan S, Woodford K, Elliott RB, Swinburn B, et al. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017; 7(5):e274. <http://doi.org/10.1038/nutd.2017.16>
15. Boljat A, Gunjača I, Konstantinović I, Vidan N, Boraska Perica V, Pehlić M, et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes mellitus development. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125(8):563–70. <http://doi.org/10.1055/s-0043-109000>
16. Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. The crucial role of early-life gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2021; 58(3):249–65. <http://doi.org/10.1007/s00592-020-01563-z>
17. Bodin J, Stene LC, Nygaard UC. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? *Biomed Res Int*. 2015; 2015:208947. <http://doi.org/10.1155/2015/208947>
18. Howard SG. Exposure to environmental chemicals and type 1 diabetes: an update. *J Epidemiol Community Health*. 2019; 73(6):483–8. <http://doi.org/10.1136/jech-2018-210627>
19. Keskesiadou GN, Tsokkou S, Konstantinidis I, Georgaki MN, Sioga A, Papamitsou T, et al. Endocrine-disrupting chemicals and the development of diabetes mellitus type 1: A 5-year systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(18):10111. <http://doi.org/10.3390/ijms251810111>
20. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care*. 2005; 28(2):290–5. <http://doi.org/10.2337/diacare.28.2.290>
21. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E, et al. Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31(5):406–15. <http://doi.org/10.1007/BF03346384>
22. Sepa A, Ludvigsson J. Psychological stress and the risk of diabetes-related autoimmunity: a review article. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13(5–6):301–8. <http://doi.org/10.1159/000104858>
23. Ingrosso DMF, Primavera M, Samvelyan S, Tagi VM, Chiarelli F. Stress and diabetes mellitus: Pathogenetic mechanisms and clinical outcome. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96(1):34–43. <http://doi.org/10.1159/000522431>



Примљено / Received
3.12.2025.

Ревидирано / Revised
8.12.2025.

Прихваћено / Accepted
10.12.2025.

Кореспонденција / Correspondence

Зорана Остојић – Zorana Ostojić
906003d23@mf.uns.ac.rs

ORCID

Zorana Ostojić
<https://orcid.org/0009-0002-0282-9499>
Vojislav Tepić
<https://orcid.org/0009-0001-7730-0023>
Danijela Milenković
<https://orcid.org/0009-0000-4325-5730>
Vanja Petković
<https://orcid.org/0009-0001-2173-8640>
Dario Novaković
<https://orcid.org/0009-0003-5079-6756>
Ivana Radić
<https://orcid.org/0000-0003-1889-2978>