

Estudio temporal de diabetes mellitus tipo 1 en Chile: asociación con factores ambientales durante el período 2000-2007

NELLY GONZÁLEZ R.^{1,a}, FRANCISCO TORRES-AVILÉS^{1,b},
ELENA CARRASCO P.^{2,c}, FRANCISCA SALAS P.^{2,d}, FRANCISCO PÉREZ B.^{2,d}

Association of the incidence of type 1 diabetes mellitus with environmental factors in Chile during the period 2000-2007

Background: Pollution and viral infections could be associated with the incidence of type 1 diabetes mellitus. **Aim:** To look for associations between the temporal patterns of Type 1 Diabetes Mellitus (T1D) in infants younger than the age of 15 years, and environmental factors, such as air pollution and viruses. **Material and Methods:** Data registries from hospitals, emergency services, and the Infante Diabetes Foundation were reviewed, corresponding to children aged less than 15 years, who received their first insulin injection between 2000 and 2007. The incidence of type 1 diabetes was computed for each epidemiological week. Environmental ozone and particulate matter rates for each week were obtained from Environmental services. Rates of influenza and respiratory syncytial virus infections were obtained from the epidemiological department of the Ministry of Health. An ecological Bayesian Poisson regression model was fitted, introducing the covariates, lagged covariates and errors, to estimate the incidence by epidemiological week. **Results:** Three factors were significant by the proposed model: particulate matter PPM 2.5 (relative risk (RR): 1.003) lagged by two weeks, influenza (RR: 0.1808) and RSV (RR: 1.021). Trends and seasonality were clearly controlled by these covariates, considering the epidemiological week as a counting period. **Conclusions:** These results show that environmental factors could be related to peaks of type 1 diabetes incidence.

(Rev Med Chile 2013; 141: 595-601).

Key words: Bayes theorem; Diabetes Mellitus, type 1; Respiratory syncytial virus infection.

Los estudios epidemiológicos en todo el mundo indican que la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha incrementado entre 2% y 5%¹. Se han realizado un gran número de trabajos con el objetivo de estudiar la relación entre los contaminantes del medio ambiente y la DM1 en ciertas regiones. Algunos autores han encontrado que las variables demográficas, tales como el nivel educacional y la etnia, podrían actuar como factores de riesgo significativo². Un estudio de emisiones tóxicas (TRI), realizado en el año 2000 en los Estados Unidos de Norteamérica,

evaluó la relación entre la prevalencia de la diabetes y las sustancias tóxicas del medio ambiente a través de un análisis de regresión lineal; dicho estudio encontró una relación lineal significativa entre los contaminantes del aire y la prevalencia de la enfermedad². En un estudio retrospectivo, Hathout y otros autores³ establecieron que las probabilidades para el desarrollo de DM1 son significativamente más altas cuando existe una exposición acumulativa a la presencia de sulfato y reducción de la capa de ozono en niños sanos.

Hasta hace pocos años, la DM1 en Chile, se

¹Departamento de Matemática y Ciencia de la Computación, Universidad de Santiago de Chile.

²Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^aEstudiante de Magister en Bioestadística.

^bDoctor en Estadística.

^cNutricionista.

^dBioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.

Este trabajo fue financiado parcialmente por el proyecto DICYT USACH 040975TA y FONDECYT de iniciación 11110119 (Prof. Francisco Torres-Avilés) y por el proyecto FONDECYT 1100075 (Prof. Francisco Pérez-Bravo).

Recibido el 14 de agosto de 2012, aceptado el 12 de diciembre de 2012.

Correspondencia a:
Francisco Torres-Avilés,
PhD Departamento de Matemática y Ciencia de la Computación Facultad de Ciencia Universidad de Santiago de Chile Casilla 307 correo 2 Santiago, Chile.

Teléfono: (56 2) 7182030
E-mail: francisco.torres@usach.cl

consideraba una enfermedad de baja incidencia, con estimaciones que variaban alrededor de 1 caso por cada 2.500 habitantes⁴. Sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que es una patología de incidencia creciente que ha hecho que Chile sea incorporado al grupo de países con incidencias intermedias de la enfermedad^{5,6}.

Este trabajo propone un análisis temporal que incluye otros factores además de la tendencia y la estacionalidad propia de la enfermedad, sino también elementos tales como el nivel de agregación por semanas epidemiológicas, lo que permite un estudio más detallado que permite observar la dinámica de la enfermedad. Al mismo tiempo, este estudio exploratorio busca relacionar algunos factores ambientales tales como los episodios de concentración de material particulado (ppm 10 y ppm 25), ozono y CO₂. Además se incluyen los episodios de virus respiratorio sincicial e influenza. Finalmente, este estudio corresponde a un análisis ecológico, retrospectivo y correlacional que aborda la detección de covariables significativas en la agregación temporal de nuevos casos de DM1 en la Región Metropolitana en un período determinado de tiempo que permita modelar la tasa de incidencia y su posible relación con algunos factores ambientales.

Considerando el diseño expuesto, el objetivo principal del estudio es analizar la asociación en los patrones temporales de la DM1 en niños menores de 15 años, diagnosticados durante el período 2000 a 2007 en Santiago de Chile a nivel semanal, con los factores ambientales como la contaminación del aire (material particulado; ppm 25 y ppm 10), ozono y CO₂ y la frecuencia de algunos virus (influenza y virus respiratorio sincicial, VSR).

Material y Métodos

Información disponible

El estudio se aplicó al período comprendido entre los años 2000 y 2007 e incluye a todos los niños menores de 15 años al momento del diagnóstico pertenecientes a la Región Metropolitana de Santiago. Como criterio de inclusión, se registraron aquellos casos cuya primera inyección de insulina ocurrió durante el período 2000 a 2007, fecha que se estableció como edad de diagnóstico. Como fuente principal de datos se recopiló información de los servicios de emergencia de atención

de niños y adultos, con edades 14 años, 11 meses y 29 días, y todos los registros de hospitales (públicos y privados, Fuerzas Armadas). Como una fuente secundaria de la información se utilizaron los registros de la Fundación de Diabetes Juvenil de Chile⁶.

Para los cálculos de la incidencia de DM1, se utilizaron los datos de proyección del censo, dado a conocer por el INE-CELADE⁷. La tasa de incidencia de DM1 se calculó por semana epidemiológica por cada 100.000 habitantes en la Región Metropolitana.

Las tasas de ozono, de CO₂ y el percentil 95 del material particulado semanal se obtuvieron del sitio de la Secretaría Regional Ministerial de Salud (también conocida como SEREMI de Salud). Las tasas de virus se calcularon utilizando los registros de virus influenza y virus sincicial respiratorio (VSR) disponibles en el sitio del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud.

Métodos

Se realizó un estudio ecológico temporal. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo para explorar la distribución de los casos con DM1 durante el período 2000-2007, principalmente con el apoyo de gráficos y estadísticas descriptivas. Un segundo análisis gráfico fue complementado con análisis de auto-correlación y de correlación cruzada con el fin de identificar los rezagos sobre los errores y sobre las covariables que deben ser incluidas en el modelo. Por último, se ajustó un modelo de regresión Poisson bayesiano⁸, cuya estructura está dada por:

$$y_t \sim \text{Poisson}(\lambda_t)$$

$$\log(\lambda_t) = \beta_0 + \beta_1 x_{1t} + \beta_2 x_{2t} + \dots + \beta_k x_{kt} + \varepsilon_t$$

$$\varepsilon_t = \rho \varepsilon_{t-1} + u_t \quad u_t \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$$

donde y_t corresponde al número de casos observados en la semana epidemiológica t , $t = 1, \dots, 147$, medida entre enero 2000 y diciembre de 2007, y $x_{1t}, x_{2t}, \dots, x_{kt}$ son las covariables y sus potenciales rezagos significativos. El parámetro ρ representa el rezago en el comportamiento temporal del error.

Se utilizó el *software* Winbugs 1.4 para la etapa del ajuste del modelo. Se ajustaron distintos mode-

los de series de tiempo discretas, ya descritos en la literatura⁹. El mejor modelo se determinó usando el Criterio de Información de Devianza (DIC)¹⁰. A pesar de que diversas estructuras temporales fueron ajustadas, las que incluyen modelos con distintos número de rezagos según indicaban los análisis descriptivos de autocorrelaciones, se presenta aquella que resultó seleccionada según el criterio del DIC. Adicionalmente, se realizó también una validación del modelo a través de los residuos de devianza, lo que permitió revisar el ajuste del modelo seleccionado.

Cabe destacar que el efecto de cambio en la respuesta media a modelar, por cada unidad de cambio de la covariable, es multiplicativo. Luego, la interpretación de cada parámetro β_j , asociado a la j -ésima variable independiente, se realizará como el logaritmo del riesgo relativo, ajustado por el efecto del resto de las covariables, las cuales se asumen constantes.

Resultados

En la Figura 1 se observa el comportamiento temporal y la distribución de los casos durante el período de tiempo estudiado. No se visualiza una tendencia en forma gráfica cuando estos se miden por semana epidemiológica. Por otro lado, los resultados del análisis descriptivo sugieren que asumir una distribución de Poisson es apropiada para el modelamiento considerando que existe 75% de semanas que muestran a lo más 3 casos hasta un máximo de siete casos. La Tabla 1, muestra un análisis descriptivo de las tasas de incidencia brutas de DM1. Se puede observar que la tasa máxima alcanza los 0,449 casos por 100.000 niños/año, valor que se considera de muy baja incidencia si la estimación se realiza por semana epidemiológica. Es importante acotar que el valor máximo se observó durante la segunda semana de julio del año 2007.

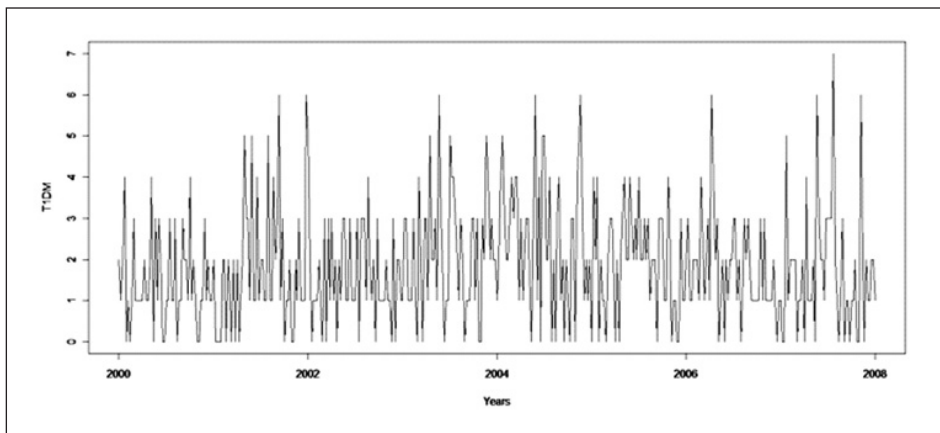


Figura 1. Comportamiento temporal del número de casos de DMT1 medida por semana epidemiológica durante el período 2000-2007.

Tabla 1. Resumen descriptivo diabetes tipo 1 y covariables significativas

Variable	Mínimo	1 ^{er} cuartil	Mediana	Media	3 ^{er} cuartil	Máximo	Varianza
Casos DM1	0	1	2	1,863	3	7	1,988
Tasa de Incidencia semanal DM1	0	0,06	0,112	0,114	0,18	0,449	0,007
Material Particulado 2,5	31,24	47,36	63,27	76,29	96,69	222,49	1379,95
Tasa de Influenza semanal	0	0	0	0,046	0,062	0,602	0,005
Tasa VSR semanal	0	0	0,06	1,776	1,13	32,98	20,32

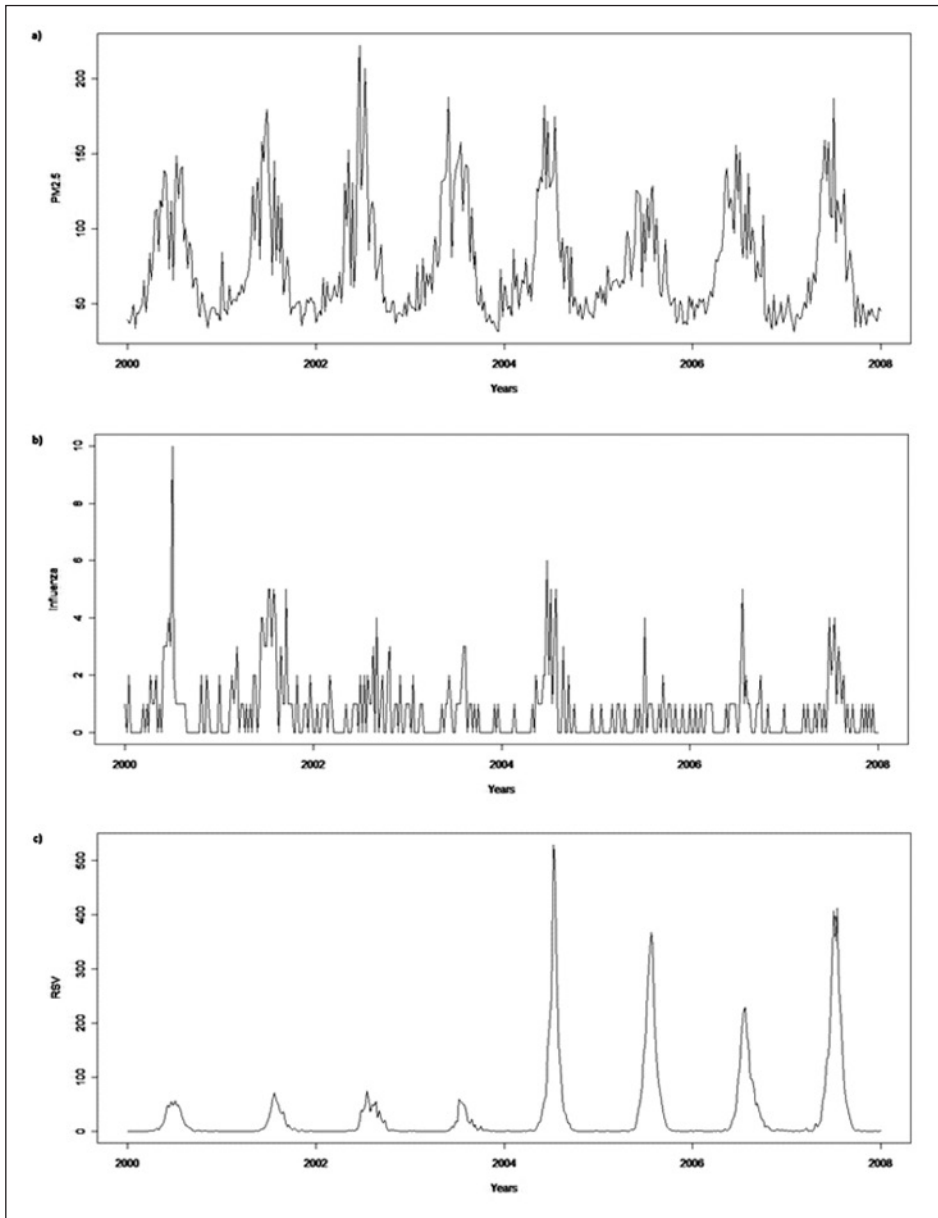


Figura 2. Comportamiento temporal: **a)** Material particulado 2,5 micras, **b)** Tasa de influenza y **c)** Tasa de VRS.

La Figura 2 muestra la distribución de las covariables temporales, donde es posible observar episodios significativos para el material particulado (2,5 m), el cual se detectó en la segunda semana de junio del año 2002. Una situación especial se observó entre las entidades virales analizadas, dado que muestran una asociación inversa. En concordancia con la metodología de este estudio, se encontraron correlaciones entre

DM1 y el material particulado, ozono y CO_2 , los cuales fueron considerados como agentes de contaminación ambiental en este trabajo. Además, se pudo detectar evidencia de asociación entre los casos DM1 y las covariables relacionadas con los virus de influenza y VRS.

Finalmente, se ajustó un modelo bayesiano de regresión de Poisson con efecto temporal y para la selección final se consideró el DIC. El modelo

Tabla 2. Estimaciones Bayesianas del modelo propuesto

Variable	Parámetro	Desviación estándar	Intervalo de credibilidad (HDP 95%)	Riesgo relativo
Intercepto	-13,9	0,0846	(-14,07; -13,74)	-
Material particulado 2,5 (rezagado en 2 semanas)	0,003116	0,00104	(0,003122 ; 0,005152)	1,003
Tasa de influenza	-1,71	0,6031	(-2,91 ; -0,5426)	0,1808
Tasa de VSR	0,02105	0,007963	(0,005213 ; 0,03626)	1,0212

seleccionado fue aquel que mostró el menor valor de DIC. Los resultados de la inferencia se pueden observar en la Tabla 2. Sólo las covariables rezagadas significativas fueron analizadas. El material particulado acumulado en dos semanas fue estadísticamente significativo durante este período en la Región Metropolitana. En otras palabras, se observó una asociación entre la tasa de DM1 y el material particulado medido dos semanas posteriores al episodio más crítico (“*peak*”).

El impacto del virus influenza y el SRV también fue estimado en este trabajo. La diferencia entre estos dos tipos de virus se debe al signo observado para cada estimación (negativo o positivo, Tabla 2). Desde una perspectiva matemática, la tasa de influenza se puede considerar como un factor protector, mientras que la tasa de VSR puede considerarse como el factor de mayor influencia en la incidencia de DM1.

Discusión

La DM1 es una enfermedad cuya etiología es muy compleja, a pesar de los innumerables avances que muestran los estudios genéticos. Se conoce con bastante certeza el papel de ciertos genes involucrados en el componente autoinmune de la enfermedad, sin embargo, esta información no ha sido suficiente para explicar el progresivo aumento que se ha observado en todo el mundo en los últimos años¹¹. En este sentido, el componente ambiental pasa a ser de particular importancia ya que existen múltiples factores ambientales que se han asociado a la DM1. Los más citados corresponden a ciertos virus, algunos componentes de la dieta (leche de vaca, gluten, etc) y determinadas toxinas ambientales. Sin embargo, la asociación de estos componentes ambientales al fenómeno de incremento en las tasas de incidencia de DM1 sigue siendo controversial¹²⁻¹⁸.

El aumento progresivo de nuevos casos de DM1 en todo el mundo ha hecho prestar más atención a los factores ambientales, tanto a los agentes virales, como a la contaminación ambiental, los cuales han aumentado considerablemente en todos los países y podrían estar relacionados con este nuevo patrón epidemiológico de la enfermedad¹⁷.

En este sentido, los diseños de estudios de agregación y el análisis temporal de los factores ambientales parece ser un modelo adecuado para estimar el impacto potencial de los factores ambientales sobre las tasas de incidencia de DM1. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que podría existir una relación entre los episodios (“*peaks*”) de mayor incidencia de DM1 en Santiago de Chile con algunos episodios virales, eventos relacionados a la contaminación ambiental por material particulado (PM 2,5) y una mayor frecuencia de eventos epidemiológicos asociados a mayor frecuencia de episodios de VSR. Durante décadas, los virus se han asociado con la DM1 y las hipótesis sobre la contribución de los agentes virales como factores desencadenantes de la destrucción de la célula beta (a través de procesos autoinmunes o en forma lítica directa) se han mantenido con el paso de los años y no han perdido validez. No obstante, el impacto real de estas entidades virales en los estudios epidemiológicos se mantiene en controversia¹⁹.

Algunos estudios realizados en Finlandia y en los Estados Unidos de Norteamérica informan resultados contradictorios en relación con los patrones de autoinmunidad y sus relaciones con los agentes virales. También se ha demostrado que los modelos con animales transgénicos que expresan la proteína del virus de influenza hemaglutinina (HA) en las células beta desarrollan una muy baja incidencia de la insulinitis y la diabetes²⁰. Las campañas de inmunización dirigidas a la población en general, también se han asociado con DM1, sin

embargo, existe consenso acerca de que las vacunas no tienen un papel preponderante en el aumento creciente de DM1. Otros estudios relacionados a sarampión y tos ferina, han sugerido que estos podrían tener incluso un papel protector contra la enfermedad^{21,22}.

En relación a la contaminación ambiental, la información también es controversial. Aunque se sabe que algunos contaminantes ambientales pueden alterar la respuesta inmune humoral y celular, no está claro cómo este desequilibrio se llega a generar. Entre los contaminantes ambientales más citados se encuentran las partículas de 0,1 a 2,5 micras, generadas por los automóviles y las industrias. Estos se han asociado con acontecimientos importantes de las alergias y se ha postulado que podrían tener un efecto como posibles factores desencadenantes de diabetes^{17,23,24,25}. Santiago de Chile es una de las ciudades más contaminadas del mundo, especialmente durante el otoño y el invierno, ya que cuenta con una ventilación deficiente y muestra altos niveles de gases de efecto invernadero, razón por la cual estos eventos, que son comunes entre abril y septiembre, están relacionados con las alertas ambientales y mayores episodios de bronquitis y VSR en todos los hospitales y centros pediátricos metropolitanos.

Los datos obtenidos por este estudio podrían apoyar esta hipótesis, ya que los altos picos semanales observados para DM1 son coincidentes con los períodos de alta contaminación y los brotes de VSR. Por el contrario, el foco del virus influenza más importante de la población santiaguina se asoció con una baja frecuencia de la enfermedad. En conjunto, ambos factores podrían estar relacionados en el contexto de un "ambiente especial" asociado a una posible alteración de la homeostasis inmune en individuos susceptibles²⁶⁻²⁸.

Por diversos motivos se ha postulado la presencia de asociación entre las vacunaciones infantiles y el desarrollo de DM1. Esto ha sido el nexo para relacionar la presencia de algunas entidades virales con mayor o menor frecuencia de la enfermedad. En Finlandia, el mayor incremento de incidencia de DM1 coincidió con el programa nacional de vacunación²⁹, describiéndose también que ciertas vacunas podrían evitar el desarrollo de DM1³⁰. Hace pocos años, se publicó un extenso estudio de cohorte realizado en el Centro Epidemiológico de Investigación Danés que evaluó la contribución, a través de distintos modelos matemáticos, de la va-

cunación sobre la DM1³¹. El estudio comprendió a todos los niños nacidos entre los años 1990 y 2000 con un total de 739.684 niños, identificándose entre ellos a 681 diabéticos. Este estudio demostró que el menor riesgo asociado a DM1 estuvo relacionado a *Haemophilus influenzae*. Este estudio ha sido utilizado por diversos autores como evidencia indirecta para definir una relación inversa entre Influenza e incidencia de DM1.

La aplicación de este tipo de estudios en zonas con altos niveles de contaminación y con un buen registro de la incidencia de DM1 en los últimos años debiera ser un requisito previo para poder comparar el real impacto del material particulado y/o ciertos episodios virales, sobre una mayor frecuencia de la enfermedad. Si bien, tanto la frecuencia de agentes virales, como la polución ambiental resultan hipótesis plausibles, y existe un alto riesgo de obtener asociaciones espurias, en este sentido los estudios de modelamiento para estudios temporales podrían prestar gran utilidad. Dada la considerable variabilidad geográfica de la DM1 en todo el mundo, es necesario estudiar posibles nuevas asociaciones que permitan explicar las grandes diferencias regionales en los nuevos patrones epidemiológicos³²⁻³⁵ que permitan validar y confirmar la posible implicancia de estos factores ambientales con la agrupación espacio-temporal de la DM1.

Agradecimientos: Damos las gracias a todas las familias que participaron en esta investigación y el apoyo logístico brindado por el Hospital San Borja Arriarán y la Fundación de Diabetes Juvenil de Chile.

Referencias

1. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18 (4): 248-51.
2. Lockwood A. Diabetes and Air Pollution. *Diabetes Care* 2002; 25: 1487.
3. Hathout E, Beeson WL, Ischander M, Rao R, Mace JW. Air Pollution and Type 1 Diabetes in Children. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 81-7.
4. Mella I, García de los Ríos M, Parker M, Covarrubias A. Prevalencia de diabetes mellitus en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 1981; 109: 869-75.
5. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, Mondragón A,

- Santos JL. Increasing incidence of type 1 diabetes in Population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diab Metab Res Rev* 2006; 22: 34-7.
6. Carrasco E, Angel B, Codner E, García D, Ugarte F, Bruzzone ME, Pérez F. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Santiago de Chile: análisis por comunas de la Región Metropolitana en el período 2000-2004. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1258-64.
 7. Instituto Nacional de Estadísticas INE, CELADE (2005). Chile, Estimaciones y proyecciones de población por sexo y edad. Total país 1950-2050. Serie de la publicación (CEPAL): OI N° 208. <http://www.ine.cl/home.php>.
 8. Dobson A. *An Introduction to Generalized Linear Models*, 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL, 2002.
 9. Congdon P. *Bayesian Models for Categorical Data*. Wiley & Sons: Chichester, England, 2005.
 10. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP. Bayesian Measures of Model Complexity and Fit (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 2002; 64: 583-616.
 11. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why it is going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 3-13.
 12. Hyoty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 138-47.
 13. Myers MA, Hettiarachchi KD, Ludeman JP, Wilson AJ, Wilson CR, Zimmet PZ. Dietary microbial toxins and type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 418.
 14. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713-20.
 15. Lefebvre DE, Powell KL, Strom A, Scott FW. Dietary proteins as environmental modifiers of type 1 diabetes mellitus. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 175-202.
 16. Van der Werf N, Kroese F, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 169-83.
 17. Bhatnagar A. Could dirty air cause diabetes? *Circulation* 2009; 119: 492-4.
 18. Somers CM, Cooper DN. Air pollution and mutations in the germline: are human at risk? *Human Genet* 2009; 125: 119-30.
 19. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005; 25: 74-80.
 20. Roman L, Simons L, Hammer R, Sambrook JE, Gething MJ. The expression of influenza virus hemagglutinin in the pancreatic beta cells of transgenic mice results in autoimmune diabetes. *Cell* 1990; 61: 383-96.
 21. Christen U, von Herrath MG. Do viral infections protect from or enhance type 1 diabetes and how can we tell the difference? *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 193-8.
 22. Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 254-64.
 23. Sultz HA, Feldman JG, Schlessinger ER, Mosher WE. An effect of continued exposure to air pollution on the incidence of chronic childhood allergic disease. *Am J Public Health Nations Health* 1970; 60: 891-900.
 24. Halhouth EH, Beeson WL, Nahab F, Rabadi A, Thomas W, Mace JW. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr age. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 184-8.
 25. Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 2011; 109: 1-6.
 26. Crimeen-Irwin B, Scalzo K, Gloster S, Mottram PL, Plebanski M. Failure of immune homeostasis-the consequences of under and over reactivity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 5: 413-22.
 27. Reed JL, Brewah YA, Delaney T, Welliver T, Burwell T, Benjamin E, et al. Macrophage impairment underlies airway occlusion in primary respiratory syncytial virus broncholitis. *J Infect Dis* 2008; 198: 1783-93.
 28. Selin LK, Wlodarczyk MF, Kraft AR, Nie S, Kenney LL, Puzone R, Celada F. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity* 2011; 44: 328-47.
 29. EURODIAB Substudy 2. Study Group. Infections and Vaccinations as risk factors for childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetologia* 2000; 43: 47-53.
 30. Classen JB, Classen DC. Immunization in the first month of life can explain decline in incidence of IDDM in The Netherlands. *Autoimmunity* 1999; 31: 45.
 31. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1394-404.
 32. McNally R, Pollock R, Court S, Begon M, Cheetham TD. Space-time clustering analyses of type 1 diabetes in children from north-east England: support for an infectious aetiology? *Environmental Health* 2009; 8: S14-8.
 33. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 355-65.
 34. Ritz SA. Air pollution as a potential contributor to the epidemic of autoimmune disease. *Medical Hypothesis* 2010; 74: 110-7.
 35. Howard SG, Heindel JJ, Thayer KA, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 3168-9.