

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Z. LAURANT KOLLÇAKU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: PEDIATRI

**TEMA: DIABETI MELITUS TIP 1 NË MOSHËN PEDIATRIKE,
KARAKTERISTIKAT EPIDEMIOLOGJIKE, KLINIKE,
IMUNOLOGJIKE DHE SHOQËRIMI ME SËMUNDJE TË TJERA
AUTOIMUNE.**

MBROHET MË DATË __ / __ / 2023 PARA JURISË

- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1. Prof. Anila Godo | KRYETAR |
| 2. Prof. Paskal Cullufe | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Ferit Zavalani | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Elizana Petrela | ANËTAR |
| 5. Prof. Asc. Dorina Ylli | ANËTAR |

PARATHËNIE

Diabeti Melitus Tip 1 (DMT1) ndikon ndjeshëm në stilin e jetës së fëmijës dhe familjes së tij, perbën një peshë të madhe ekonomike për individin, familjen, shërbimin e kujdesit shëndetësor dhe gjithë shoqërinë. Për më tepër, ritmi i lartë i rritjes së shpeshtësisë në mbarë botën, e vendos DMT1 si një sëmundje me rëndësi të madhe të shëndetit publik për shkak të riskut të rritur për zhvillimin e komplikacioneve, disfunksion dhe insufiçencë të organeve të ndryshme por edhe të trajtimit dhe monitorimit të tyre. Hiperglicemia kronike e diabetit shoqërohet me dëmtime afatgjata veçanërisht me sëmundje kardiovaskulare, sëmundje renale, neuropati periferike, retinopati dhe invaliditet.

Zhvillimi i komplikacioneve në pacientët me DMT1 mund të ngadalësohet duke trajtuar hipergliceminë për të arritur kontrollin e rreptë të glicemisë nëpërmjet përdorimit të regjimeve intensive të insulinës, bashkë me terapinë nutricionalë dhe aktivitetin fizik të strukturuar.

Ekzistojnë sfida unike në kujdesin për fëmijët dhe adoleshentët me diabet që dallojnë kujdesin pediatrik nga ai adult; diferenca e dukshme në madhësinë e pacientëve, probleme të zhvillimit si mungesa e parashikueshmërisë së marrjes nutricionalë dhe nivelit të aktivitetit të fëmijëve të vegjël, pamundësia për të komunikuar simptomat e hipoglicemisë dhe probleme mjekësore si risku i rritur i hipoglicemisë dhe ketoacidozës diabetike (KAD). Për shkak të këtyre konsideratave, gjatë menaxhimit të fëmijëve me DMT1 duhet të merret parasysh mosha dhe pjekuria e tyre.

DMT1 është një formë e diabetit që kërkon insulinoterapi gjatë gjithë jetës. Rritja e njohurive mbi patogjenezën së diabetit tip 1 (i njohur më parë si diabeti i varur nga insulina) është shoqëruar vazhdimisht me ndërhyrje për të ngadalësuar procesin autoimune si përpjekje për të vonuar ose parandaluar shfaqjen e hiperglicemisë. Megjithatë nuk është identifikuar ende një strategji e suksesshme për parandalimin e diabetit tip 1, personat në risk të lartë që mund të zhvillojnë diabet tip 1 mund të identifikohen duke përdorur një kombinim të markuesve imunologjik, gjenetik dhe metabolik.

DEDIKIM

Ky studim do të kishte qenë shumë më i vështirë pa ndihmën e familjes dhe kolegëve të mi. Dua të shpreh mirënjohjen time të thellë për këta bashkëpunëtorë që më kanë ndihmuar gjatë procesit të kryerjes së studimit doktoral.

Së pari, dëshiroj të falënderoj udhëheqësin shkencor, Prof. Asc Donjeta Bali për ndihmën e pakursyer në realizimin e të gjithë hapave të punimit doktoral, e cila me durimin dhe qetësinë që e karakterizon më ka ndihmuar dhe inkurajuar që të realizoj një studim me standarde akademike. Mendimet dhe sugjerimet e saj kanë qenë shumë të dobishme dhe ndihmuese për mua gjatë kryerjes së këtij procesi kërkimor.

Së dyti, një ndihmesë e çmuar kanë qenë dhe debatet profesionale me kolegët e mi, mbi problemet e hasura në hapa të caktuar të studimit. Faleminderit për ndihmën dhe mbështetjen tuaj.

Falënderim dhe mirënjohje për bashkëshorten Anisa dhe vajzën Iris të cilat janë një kapital shumë i çmuar për mua.

ABSTRAKT

Diabeti mellitus tip 1 (DMT1) përfaqëson një sëmundje që ka një impakt shumë dimensional tek fëmija i prekur, familjarët e tij, sistemin shëndetësor dhe gjithë shoqërinë, duke përfshirë pasojat në cilësinë e jetës, pasojat sociale dhe ekonomike. Shoqërimi i DMT1 me një sërë komplikacionesh e bën edhe më të rëndësishme marrjen e masave për parandalimin dhe menaxhimin e përshtatshëm të kësaj sëmundjeje. Rritja e shpeshtësisë së DMT1 në të gjithë botën ka vënë në alarm sistemet shëndetësore të çdo vendi. Në Shqipëri të dhënat lidhur me epidemiologjinë e DMT1 në moshën pediatrike janë të pakta. Në këtë kuadër ne ndërmorëm një studim që përfshiu të gjithë pacientët pediatrikë të diagnostikuar në mënyrë definitive me DMT1 pranë Shërbimit tonë gjatë periudhës 2010-2014. Në total 152 fëmijë të moshës 0-14 vjeç u diagnostikuan me DMT1 gjatë kësaj periudhe dhe u përfshinë në studim. Për pjesëmarrësit u mbledhën të dhënat e tyre bazë sociodemografike. Gjithashtu, u mbledhën të dhënat lidhur me historinë familjare për diabet, infeksionet e kaluara, stinën e lindjes dhe diagnozës së DMT1, kohëzgjatjen nga fillimi i simptomave deri në momentin e diagnozës dhe të dhënat për një numër të madh shenjash dhe simptomash klinike. Të gjithë fëmijët u ekzaminuan në momentin e paraqitjes në shërbimin tonë dhe më pas u ndoqën për një periudhë deri në 5 vjet pas vendosjes së diagnozës për disa parametra laboratorikë kryesorë. Rezultatet e studimit sugjerojnë se moshë mesatare e fëmijëve me DMT1 është 8.3 vjeç, tre të katërtat jetojnë në zonat urbane dhe rreth 61% diagnostikohen gjatë vjeshtës dhe dimrit. Koha mesatare e diagnozës së DMT1 është rreth 23 ditë, nga fillimi i simptomave, me një variacion të madh nga 0 ditë në 90 ditë. Triada klasike e DMT1 u has në pothuajse të gjithë pacientët, kurse tabloja klinike ishte mjaft e pasur, ku dominojnë prania e lodhjes dhe paluqisë në pothuajse 90% të tyre, distresi respirator, rënkimet, dispnea, përgjumja, të vjellat, etj. Prevalenca e ketoacidozës diabetike (KAD) rezultoi 67.8%. Në përgjithësi, fëmijët me DMT1 me KAD paraqitën një profil klinik dhe laboratorik në mënyrë domethënëse më të disfavourshëm krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD. Prevalenca e KAD ishte në mënyrë domethënëse më e lartë tek vajzat. Midis fëmijëve me KAD, prevalenca e KAD të rëndë, moderuar dhe të lehtë rezultoi 38.6%, 15.9% dhe 29.5%, përkatësisht, bazuar në pH venoz; ndërsa bazuar në nivelin e HCO₃ serike, prevalencat përkatëse janë: 34.9%, 34.9% dhe 27.9%. Ecuria e HbA_{1c} në kohë është më e pafavourshme tek fëmijët me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD. Niveli i vdekshmërisë nga KAD midis fëmijëve me DMT1 në studimin tonë është 0.66%. Midis pacientëve në studim, 71.26% rezultuan pozitiv për ac.anti GAD65 dhe 86.11% rezultuan pozitiv për ac anti IA2. Shpeshtësia e sëmundjeve autoimune bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit të DMT1 për herë të parë dhe gjatë monitorimit të tij ishte 25.65% (39/152): 17.76% sëmundje autoimune të tiroides (SAT) dhe 7.9% sëmundje celiake (SC); 64.1% ishin femra. Femrat dhe fëmijët me histori familjare DMT1 dhe DMT2 kishin 2.42 dhe 7.5 gjasa më shumë për të zhvilluar sëmundje autoimune krahasuar me meshkujt dhe fëmijët pa histori familjare pozitive, respektivisht. Gjatë periudhës së studimit SAT dhe SC u shfaqën 2.54 dhe 2.19 vjet, respektivisht pas diagnostikimit të DMT1. Bazuar në gjetjet e këtij studimi, rekomandohet që të ndërmerren fushata ndërgjegjësuese për prindërit në mënyrë që ata t'i njohin shpejt dhe drejt shenjat dhe simptomat e DMT1, pasi kjo mund të çojë në parandalimin e instalimit të KAD apo në diagnozën dhe trajtimin e hershëm të tij. Po kështu, stafi i kujdesit shëndetësor duhet të jetë vigjilent lidhur me diagnozën potenciale të DMT1 tek fëmijët, sidomos tek ata me shenjat dhe simptomat karakteristike dhe ato të evidentuara në këtë studim, si dhe të jenë gjithnjë vigjilent për mundësinë e pranisë së KAD.

Fjalët kyçe: Shqipëria, diabet mellitus tip 1, ketoacidoza diabetike, epidemiologjia, fëmijë.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) has a multidimensional impact on the affected child, his family, the health system and society as a whole, including quality of life, social and economic consequences. The association of DM1 with a number of complications makes it even more important to take measures for the prevention and proper management of this disease. The increasing frequency of T1DM worldwide has alerted the health systems of every country. In Albania, the information on the epidemiology of T1DM in pediatric age patients is scarce. In this context we undertook a study that included all pediatric patients definitively diagnosed with DM1 at our Service during the period 2010-2014. A total of 152 children aged 0-14 years were diagnosed with T1DM during this period and were included in the study. Basic socio-demographic data were collected. In addition, information on family history, past infections, season of birth and diagnosis of T1DM, duration from onset of symptoms to the time of diagnosis, and data on a large number of clinical signs and symptoms was collected as well. All children were examined at the time of presentation to our service and then followed for a period of up to 5 years after the diagnosis for some key laboratory parameters. The results of the study suggested that the average age of children with T1DM is 8.3 years, three-quarters live in urban areas and about 61% are diagnosed during the fall-winter seasons. The average time of diagnosis of T1DM is about 23 days, from the onset of symptoms, with a large variation from 0 days to 90 days. The classic triad of T1DM was encountered in almost all patients, and the clinical picture was quite rich, dominated by the presence of fatigue in almost 90% of them, respiratory distress, groans, dyspnea, drowsiness, vomiting, etc. The prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) was 67.8%. Overall, children with T1DM with DKA presented a significantly more unfavorable clinical and laboratory profile compared to children with T1DM without DKA. The prevalence of DKA was significantly higher among girls. Among children with DKA, the prevalence of severe, moderate, and mild DKA was 38.6%, 15.9%, and 29.5%, respectively, based on venous pH; whereas based on the serial HCO₃ level, the respective prevalences were: 34.9%, 34.9% and 27.9%. The performance of HbA_{1c} over time is more unfavorable in children with T1DM with DKA compared to children with T1DM without DKA. The DKA mortality rate among children with T1DM in our study was 0.66%. Among patients, 71.26% and 86.11% resulted positive for ac.anti GAD65, and anti IA2, respectively. Frequency of associated autoimmune disease at diagnosis of T1DM and during period of study were 25.65% (39/152): 17.76% autoimmune thyroid disease (ATD) AND 7.9% celiac disease celiace (CD); 64.1% were female. Females and children with family history for both T1D and T2D were significantly 2.42, and 7.5 times more likely to have autoimmune disorders compared to males and children with no family history, respectively. ATD and CD developed 2.54, and 2.19 years, respectively after T1DM diagnosis. Based on the findings of this study, it is recommended to undertake awareness campaigns for parents so that they recognize quickly and correctly the signs and symptoms of T1DM, as this may lead to the prevention of DKA installation or early diagnosis and treatment. Likewise, health care staff should be vigilant regarding the potential diagnosis of T1DM in children, especially those with classic signs and symptoms and those identified in this study, as well as always be vigilant about the possibility of the presence of DKA.

Keywords: Albania, diabetes mellitus type 1, diabetic ketoacidosis, epidemiology, children

TABELA E PËRMBAJTJES

| | |
|--|-----------|
| Parathënie..... | II |
| DEDIKIM..... | III |
| ABSTRAKT..... | IV |
| Abstract..... | V |
| Tabela e përmbajtjes | VI |
| SHKURTIMET:..... | IX |
| LISTA E TABELAVE..... | X |
| LISTA E GRAFIKËVE..... | XII |
| KAPITULLI I. HYRJE..... | 1 |
| 1.1 PËRKUFIZIMI..... | 1 |
| 1.1.1 Diabetit Mellitus | 1 |
| 1.1.2 Diabetit Mellitus Tipi 1..... | 1 |
| 1.2 KLASIFIKIMI I DIABETIT MELLITUS..... | 1 |
| 1.3 Karakteristikat Epidemiologjike..... | 4 |
| 1.3.1 Incidenca dhe prevalenca..... | 4 |
| 1.3.2 Diabeti tip 1 në botë..... | 5 |
| 1.3.3 Variacionet gjeografike..... | 7 |
| 1.3.4 Faktorët gjenetik | 7 |
| 1.3.5 Faktorët mjedisorë | 8 |
| 1.3.5.1 Gjerësia gjeografike | 8 |
| 1.3.5.2 Dieta dhe ushqimet..... | 9 |
| 1.3.5.3 Vitamina D dhe Ekspozim ndaj rrezeve ultraviolet B (UVB)... | 10 |
| 1.3.5.4 Faktori klimatik..... | 11 |
| 1.3.5.5 Infeksionet virale..... | 11 |
| 1.3.5.6 Imunizimi dhe Vaksinat..... | 13 |
| 1.3.5.7 Faktorë gjatë shtatzanisë dhe periudhës perinatale..... | 13 |
| 1.3.5.8 Obeziteti (BMI e rritur). (99,100) | 13 |
| 1.3.5.9 Emigrimi..... | 14 |
| 1.3.5.10 Sezoni dhe muaji i lindjes | 14 |
| 1.3.5.11 Gjendja social-ekonomike | 16 |
| 1.3.6 Seksi/gjinia..... | 16 |
| 1.3.7 Moshë..... | 16 |
| 1.3.8 Rraca dhe etnia..... | 17 |
| 1.3.9 Sëmundshmëria dhe vdekshmëria..... | 18 |
| 1.3.9.1 Keto-acidoza diabetike..... | 19 |
| 1.3.9.2 Hipoglicemia | 19 |
| 1.3.9.3 Disfunksioni konjitiv | 19 |
| 1.3.9.4 Ulje e jetëgjatësisë | 19 |
| 1.4 TENDENCA E INCIDENCËS SË DMT1 | 20 |
| 1.4.1 Situa lidhur me diabetin tip 1 në vendin tonë..... | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5. Patogjeneza e diabetit melitus tip 1 | 20 |
| 1.5.1 Historia natyrale e diabet tip 1 | 20 |
| 1.5.2 Markuesit gjenetik të diabetit tip 1 | 25 |
| 1.5.2.1 Gjenet HLA | 25 |
| 1.5.2.2 Gjenet jo-HLA | 28 |
| 1.6 Markuesit autoimun të diabetit tip 1 | 28 |
| 1.7 Markuesit metabolik | 33 |
| 1.8 Karakteristikat klinike të prezantimit të diabetit melitus tip 1 të moshës 0-14 vjeç në Shqipëri | 33 |
| 1.8.1 Prezantimi klasik për herë të parë (hiperglicemi pa acidozë) | 34 |
| 1.8.2 Ketoacidoza diabetike | 35 |
| 1.8.3 Prezantimi asimptomatik | 42 |
| 1.9. Diagnoza e diabetit mellitus tip 1 ne fëmijët dhe adoleshentët: kriteret diagnostike | 42 |
| 1.10 Diagnoza diferenciale | 45 |
| 1.10.1 Diabeti tip 1 | 49 |
| 1.10.2 Diabeti tip 2 | 53 |
| 1.10.3 LADA (diabeti autoimun latent në adultët) | 53 |
| 1.10.4 MODY (diabeti me fillim në adultëri i të rinjve)..... | 55 |
| 1.10.5 Shkaqet e tjera diabetit melitus | 57 |
| 1.11 Sëmundjet autoimune shoqëruese të diabetit melitus tip 1 në fëmijët dhe adoleshentët | 57 |
| 1.11.1 Sëmundjet autoimune të tiroides (SAT) | 58 |
| 1.11.2 Sëmundja Celiake | 62 |
| 1.11.3 Sëmundja Addison (insuficienca surenale primare) | 66 |
| 1.11.4 Vitiligo | 67 |
| 1.11.5 Gastriti autoimun (GA) dhe anemia pernicioze | 68 |
| 1.11.6 Sindromi Autoimun Poliglandular (SAP)..... | 69 |
| 1.11.7 Sindromi IPEX..... | 69 |
| 1.11.8 Necrobiosis lipoidica diabetorum | 70 |
| KAPITULLI II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT | 71 |
| 2.1 Qëllimi i studimit | 71 |
| 2.2 Objektivat e studimit | 71 |
| 2.2.1 Objektivi i përgjithshëm 1 | 71 |
| 2.2.1.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 1 | 71 |
| 2.2.2 Objektivi i përgjithshëm 2 | 71 |
| 2.2.2.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 2 | 71 |
| 2.2.3 Objektivi i përgjithshëm 3 | 72 |
| 2.2.3.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 3 | 72 |
| 2.2.4 Objektivi i përgjithshëm 4 | 72 |
| 2.2.4.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 4 | 72 |
| 2.2.5 Objektivi i përgjithshëm 5..... | 73 |

| | |
|---|------------|
| 2.2.5.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 5 | 73 |
| 2.2.6 Objektivi i përgjithshëm 6 | 73 |
| 2.2.6.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 6 | 74 |
| 2.3 Hipotezat e studimit..... | 74 |
| KAPITULLI III. METODOLOGJIA..... | 76 |
| 3.1 Tipi i studimit..... | 76 |
| 3.2 Popullata në studim dhe kampionimi | 76 |
| 3.3 Kriteret e pranimit dhe kriteret përjashtuese..... | 76 |
| 3.4 Mbledhja e të dhënave..... | 76 |
| 3.4.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave | 76 |
| 3.5 Aspektet etike | 79 |
| 3.6 Përkufizimi i ndryshorëve..... | 79 |
| 3.6.1 Faktorët e pavarur | 79 |
| 3.6.2 Faktorët e varur | 84 |
| 3.7 Analiza statistikore e të dhënave | 85 |
| KAPITULLI IV. REZULTATET | 86 |
| 4.1 Të dhëna të përgjithshme sociodemografike..... | 86 |
| 4.2 Të dhëna lidhur me kuadrin klinik..... | 92 |
| 4.3 Krahasimi i parametrave të ndryshëm midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe fëmijë me DMT1 pa KAD..... | 96 |
| 4.4 Ecuria në kohë e parametrave laboratorikë, sipas llojit të DMT1..... | 101 |
| 4.4.1 Ecuria e HbA1c në kohë sipas grupeve të studimit | 101 |
| 4.4.2 Shfaqja e sëmundjeve autoimmune bashkëshoqëruese | 102 |
| 4.4.3 Ecuria e TSH-së në kohë sipas grupeve të studimit..... | 103 |
| 4.4.4 Ecuria e FT4-ës në kohë sipas grupeve të studimit..... | 105 |
| 4.4.5 Ecuria e TPO-së në kohë sipas grupeve të studimit..... | 106 |
| 4.4.6 Ecuria e anti-tiroglobulinës në kohë sipas grupeve të studimit | 108 |
| 4.4.7 Ecuria e TG-IgA në kohë sipas grupeve të studimit | 110 |
| 4.4.8 Ecuria e anti-TG-IgG në kohë sipas grupeve të studimit..... | 111 |
| 4.5 Faktorët e lidhur me praninë e KAD tek fëmijët me DMT1 | 113 |
| 4.5.1 Lidhja e KAD me gjininë, moshën dhe vendbanimin..... | 113 |
| 4.5.2 Lidhja e KAD me kohëzgjatjen e shenjave dhe simptomave | 114 |
| 4.5.3 Lidhja e KAD me historinë familjare për diabet dhe infeksionet paraprëse | 114 |
| 4.5.4 Lidhja e KAD me infeksionet virale dhe gjendje të tjera shpërthyesë dhe stresin psiko-social | 115 |
| 4.5.5 Lidhja e KAD me një sërë paraqitjesh klinike | 116 |
| 4.5.6 Lidhja e KAD me parametrat laboratorikë | 119 |
| KAPITULLI V. DISKUTIMI..... | 121 |
| 5.1 Përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit aktual | 121 |
| 5.2 Krahasimi i studimit tone me studimet të tjera kombëtare dhe ndërkombëtare | 124 |
| KAPITULLI VI. KONKLUZIONE..... | 143 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| KAPITULLI VII. REKOMANDIME..... | 145 |
| Referencat..... | 147 |

SHKURTIMET:

| | | |
|----------------|---|--|
| DM | - | <i>Diabeti Mellitus</i> |
| DMT1 | - | <i>Diabeti Mellitus Tip 1</i> |
| KAD | - | <i>Ketoacidozës Diabetike</i> |
| DMT2 | - | <i>Diabeti Mellitus Tip 2</i> |
| LADA | - | <i>Diabeti Autoimun Latent Në Adult</i> |
| ADM | - | <i>Diabet Mellitus Atipik</i> |
| MODY | - | <i>Diabeti Me Fillim Në Adultëri ITë Rinjve</i> |
| SAT | - | <i>Sëmundje Autoimmune Të Tiroides</i> |
| SC | - | <i>Sëmundje Celiake</i> |
| SA | - | <i>Sëmundja Addison</i> |
| SAP | - | <i>Sindrom Autoimun Poliglandular</i> |
| HbA1c | - | Hemoglobina e Glukoziuar |
| HLA | - | <i>Antigjeni Leukocitar Human</i> |
| KMPI | - | <i>Kompleksi Madhor I Pajtueshmërisë Indore</i> |
| GAD | - | <i>Acidit Glutamik Dekarboksilazë</i> |
| IA-2 | - | <i>Proteina 2 e lidhur me Insulinoma</i> |
| Znt8 | - | <i>Transportuesi i Zinkut</i> |
| IAA | - | <i>Antitruapat anti Insulin</i> |
| ICA | - | <i>Antitruapat anti Qelizave Ishullore</i> |
| FPIR | - | <i>Përgjigja akute e Insulinës ndaj Glukoze</i> |
| IVGTT | - | <i>Testi i tolerancës së Glukoze Intravenoze</i> |
| OGTT | - | <i>Testi i Tolerancës me Glukoze Orale 2 orë pas Ngarkesës</i> |
| IGT | - | <i>Toleranca E Dëmtuar E Glukoze</i> |
| IFG | - | <i>Dëmtimi i Glicemisë Esëll</i> |
| FT4 | - | <i>Tiroksinë, Fraksioni i Lirë</i> |
| FT3 | - | <i>Trijodtironinë, Fraksioni i Lirë</i> |
| TPO | - | <i>Tiroid Peroksidazës</i> |
| TSH | - | <i>Hormoni Stimulues i Tiroksinës (Tirotropinë)</i> |
| Tg | - | <i>Tiroglobuline</i> |
| TTG Iga | - | <i>Anti-Transglutaminazë Indore IgA</i> |
| TTG Igg | - | <i>Anti-Transglutaminazë Indore IgG</i> |
| EMA | - | <i>Anti-Endomiseal IgA</i> |
| ACA | - | <i>Antitruapa Ndaj Qelizave Surenale</i> |
| GA | - | <i>Gastriti Autoimun</i> |

| | | |
|-----------------|---|---|
| PCA | - | <i>Antikorpjet anti Qelizave Parietale</i> |
| BMI | - | <i>Indeksi i Masës Trupore</i> |
| OBSH | - | <i>Organizata Botërore E Shëndetësisë</i> |
| ADA | - | <i>Shoqatës Amerikane të Diabetit</i> |
| ISPAD | - | <i>Shoqata Ndërkombëtare e Diabetit për Fëmijët dhe Adolehentët</i> |
| ESPEGHAN | - | <i>Shoqata Evropiane Gastroenterologji Pediatrike, Hepatologji, Ushqyerje</i> |
| DPG | - | <i>Dietës Pa Gluten</i> |

LISTA E TABELAVE

| | | |
|--------------|---|-----------|
| Tabela 1.1. | Klasifikimi etiologjik i diabetit mellitus. | 2 |
| Tabela 1.2. | Numri total dhe numri rasteve të reja i fëmijëve me diabet tip 1, 0-14 vjeç | 5 |
| Tabela 1.3. | Renditja e shteteve (në rend zbritës) sipas numrit të fëmijëve me diabet * | 6 |
| Tabela 1.4. | Renditja e shteteve (në rend zbritës) sipas incidencës së diabetit tip 1 * .. | 6 |
| Tabela 1.5. | Incidenca e DMT1 në rajone të ndryshme të botës* | 7 |
| Tabela 1.6. | Incidenca e DMT1 në fëmijët 0-14 vjeç në rraca të ndryshme sipas grupmoshës. | 18 |
| Tabela 1.7. | Autoantigjenet target të autoantikorpëve në DMT1 | 28 |
| Tabela 1.8. | Vlersimi i gravitetit të ketoacidozës diabetike në fëmijët | 36 |
| Tabela 1.9. | Vlersimi i gjëndjes neurologjike i fëmijëve me ketoacidozës diabetike (KAD)..... | 39 |
| Tabela 1.10. | Shkalla Glasgow e Komës dhe Shkalla Glasgow e Komës Pediatrike (279,280) | 40 |
| Tabela 1.11. | Kriteret për diagnozën e diabetit sipas ADAs. | 42 |
| Tabela 1.12. | Klasifikimi i tipeve të diabetit që shihen në fëmijët | 50 |
| Tabela 4.1. | Të dhënat bazë socio-demografike të fëmijëve me DMT1 në studim . | 86 |
| Tabela 4.2. | Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas diagnozës së dyshuar në shtrim dhe diagnozës përfundimtare | 87 |
| Tabela 4.3. | Prania e ketoacidozës diabetike tek fëmijët pjesëmarrës me DMT1 ... | 87 |
| Tabela 4.4. | Shpërndarja e pjesëmarrësve në studim sipas sezonit të lindjes dhe sezonit të diagnozës së DMT1 | 87 |
| Tabela 4.5. | Të dhëna lidhur me historinë familjare për DMT1 dhe DMT2..... | 88 |
| Tabela 4.6. | Të dhëna për praninë e infeksioneve virale, stresit psiko-social dhe aplikimin e vaksinave, në total dhe sipas gjinisë së pjesëmarrësve | 89 |

| | | |
|--------------|---|--------------|
| Tabela 4.7 | Të dhëna për praninë e infeksioneve virale, stresit psiko-social dhe aplikimin e vaksinave, sipas moshës së pjesëmarrësve..... | 90 |
| Tabela 4.8. | Koha midis shfaqjes së simptomave dhe diagnozës së DMT1 | 91 |
| Tabela 4.9. | Shpërndarja e fëmijëve sipas kohës midis shfaqjes së simptomave dhe diagnozës së DMT1 | 91 |
| Tabela 4.10. | Disa paraqitja klinike të sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1 | 92 |
| Tabela 4.11. | Paraqitja të tjera klinike e sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1 | 93 |
| Tabela 4.12. | Paraqitja të tjera klinike e sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1 (vazhdim) | 94 |
| Tabela 4.13. | Të dhëna për praninë e disa gjendjeve klinike sipas moshës së pjesëmarrësve | 96 |
| Tabela 4.14. | Të dhënat socio-demografike të fëmijëve në studim sipas llojit të DMT1 | 97 |
| Tabela 4.15 | Kohëzgjatja mesatare e shenjave dhe simptomave sipas llojit të DMT1 | 97 |
| Tabela 4.16. | Historia familjare për diabet dhe infeksionet paraprirëse të fëmijëve në studim sipas llojit të DMT1..... | 98 |
| Tabela 4.17. | Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas llojit të DMT1 | 98 |
| Tabela 4.18. | Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas gjinisë së fëmijëve me DMT1 | 99 |
| Tabela 4.19. | Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas moshës së fëmijëve me DMT1 | 100 |
| Tabela 4.20. | Ashpërsia e KAD bazuar në nivelin e pH dhe HCO ₃ sipas llojit të DMT1 | 100 |
| Tabela 4.21. | Krahasimi i vlerave të glicemisë në kohë, sipas llojit të DMT1 | 101 |
| Tabela 4.22. | Karakteristikat e sëmundjeve autoimmune bashkëshoqëruese të diabetit MDMT1 gjatë periudhës së studimit..... | 1012 |
| Tabela 4.23. | Krahasimi i vlerave të TSH në kohë, sipas llojit të DMT1 | 1043 |
| Tabela 4.24. | Krahasimi i vlerave të FT4-ës në kohë, sipas llojit të DMT1 | 105 |
| Tabela 4.25. | Krahasimi i vlerave të TPO-së në kohë, sipas llojit të DMT1 | 1076 |
| Tabela 4.26. | Krahasimi i vlerave të anti-tiroglobulinës në kohë, sipas llojit të DMT1 | 108 |
| Tabela 4.27. | Krahasimi i vlerave të TG-IgA në kohë, sipas llojit të DMT1 | 11009 |
| Tabela 4.28. | Krahasimi i vlerave të anti-TG-IgG në kohë, sipas llojit të DMT1 ... | 111 |
| Tabela 4.29. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar | 113 |
| Tabela 4.30. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave – Koeficienti B nga testi i Regresionit | |

| | | |
|--------------|--|-------------|
| | Logjistik Binar..... | 114 |
| Tabela 4.31. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar | 1156 |
| Tabela 4.32. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar | 1167 |
| Tabela 4.33. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe paraqitjeve klinike të zgjedhura – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar..... | 1178 |
| Tabela 4.34. | Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe parametrave laboratorikë të zgjedhur – Koeficienti B nga testi i Regresionit Logjistik Binar..... | 119 |

LISTA E GRAFIKËVE

| | | |
|--------------|--|------------|
| Figura 1. | Incidenca e diabetit mellitus tip1 dhe tip2 tek të rinjtë sipas grupmoshave në Shtetet e Bashkuara. | 17 |
| Figura 1.2. | Periudha e zhvillimit të diabetit tip 1. (201)..... | 21 |
| Grafiku 4.1. | Niveli mesatar i HbA1c (në %) midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës | 102 |
| Grafiku 4.2. | Niveli mesatar i TSH midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës..... | 105 |
| Grafiku 4.3 | Niveli mesatar i FT4-ës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës..... | 106 |
| Grafiku 4.4 | Niveli mesatar i TPO-së midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës..... | 108 |
| Grafiku 4.5 | Niveli mesatar i anti-tiroglobulinës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës | 109 |
| Grafiku 4.6 | Niveli mesatar i TG-IgA midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës..... | 111 |
| Grafiku 4.7 | Niveli mesatar i anti-TG-IgG midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës..... | 112 |

KAPITULLI I. HYRJE

1.1 PËRKUFIZIMI

1.1.1 Diabetit Mellitus

Diabeti mellitus (DM) është një çrregullim metabolik kompleks multifaktorail i cili karakterizohet nga hiperglicemia kronike me çrregullim të metabolizmit të karbohidrateve, yndyrnave dhe proteinave si rezultat i defekteve në sekretimin e insulinës, veprimin e insulinës ose të dyja (1).

1.1.2 Diabetit Mellitus Tipi 1

Diabeti mellitus tipi 1 (DMT1) është sëmundja endokrine dhe metabolike kronike më e zakonshme në fëmijët dhe adoleshentët (2) që ndodh në personat gjenetiksht të predispozuar për shkak të defiçitit absolut të insulinës nga shkatërrimi selektiv autoimun me ndërmjetësi-qelizore i qelizave beta insulin prodhuese në ishujt e Langerhansit në pankreas (3,4) si rezultat i ndërveprimit kompleks i faktorëve gjenetikë, imunologjikë dhe mjedisorë (5).

1.2 KLASIFIKIMI I DIABETIT MELLITUS

Klasifikimi i duhur i diabetit është i rëndësishëm për të përcaktuar trajtimin e përshtatshëm. Në shumicën e rasteve pacientët me DM klasifikohen në një nga 2 kategoritë e mëdha: diabet tip 1 ose diabet tip 2. Pavarësisht se vendosja e diagnozës së diabetit për herë të parë zakonisht bazohet në karakteristikat klinike në prezantim, disa individë mund të mos klasifikohen në mënyrë të saktë. Kjo sepse, në disa raste diagnoza klinike vështirësohet nga faktorë si rritja e prevalencës së mbipeshës/obezitetit në fëmijët dhe adoleshentët me diabet tip 1, (6) shfaqja e ketoacidozës diabetike (DKA) (7) në diabet tip 2 apo shfaqja e formave familjare të diabetit (diabet monogenik) në fëmijët dhe adoleshentët. (8)

Në 1997, Komiteti i Ekspertëve për Diagnozën dhe Klasifikimin e Diabetit, e klasifikoi DM bazuar mbi moshën e shfaqjes (juvenil dhe adult). (9) Në vitin 1999, ekspertët e Shoqatës Amerikane të Diabetit (ADA) e modifikuan këtë klasifikim duke u bazuar në fiziopatologjinë e tipeve të ndryshme të diabetit.(10) Megjithatë, klasifikimi sipas ADA-s nuk pasqyron heterogjenitetin klinik të pacientëve me diabet melitus.

Pavarësisht se klasifikimi i diabetit melitus mbështet duke marrë parasysh karakteristikat klinike, nevojës për insulinë, autoimunitetin e qelizave beta, funksionin e qelizave beta dhe insulin-rezistencës, koncepti i sotëm është se, disfunksioni i hershëm i qelizave beta mund të jetë defekti primar në fiziopatologjinë e diabetit. Sipas

nevojës për insulin, pavarësisht shkakut primar, diabeti melitus klasifikohet: (1) nevojë për insulinë për të mbijetuar, (2) nevojë për insulinë për të kontrolluar metabolizmin jo për të mbijetuar, (3) mungesë e nevojës për insulinë për të kontrolluar metabolizmin (trajtim me metoda me/jo farmakologjike por jo me insulinë) (11).

Aktualisht, klasifikimi që përdoret për diabetin mellitus bazohet në etiopatogjenezën (etiologjinë dhe fiziopatologjinë), i cili e ndan atë në 4 kategori klinike të dallueshme: DMT1, DMT2, diabet nga shkaqe specifike dhe Diabet gestacional (Tabela 1.1). (12)

Tabela 1.1. Klasifikimi etiologjik i diabetit mellitus.

| |
|---|
| I. Diabeti tipi I* (shkatërrim i qelizave beta), zakonisht çon në deficit absolut të insulinës. |
| <ul style="list-style-type: none"> A. Me ndërmmjetësi immune (tip 1A) B. Idiopatik (tip 1B) |
| II. Diabeti tipi 2 (mund të variojë nga predominimi i insulinorezistencës me deficit relativ të insulinës në predominim të defekteve të sekretimit me insulinorezistencë) |
| III. Tipe specifike të tjera |
| <ul style="list-style-type: none"> A. Defekte gjenetike të funksionit të qelizave beta <ul style="list-style-type: none"> 1. Kromozomi 12, <i>HNF1-alfa</i> (MODY3) 2. Kromozomi 7, <i>GCK</i>(glukokinaza) (MODY2) 3. Kromozomi 20, <i>HNF4-alfa</i> (MODY1) 4. Kromozomi 13, faktori-1 promotor i insulinës (<i>IPF-1</i>; MODY4) 5. Kromozomi 17, <i>HNF1-beta</i> (MODY5) 6. Kromozomi 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6) 7. Kromozomi 2, <i>KLF11</i> (MODY7) 8. Kromozomi 9, <i>CEL</i> (MODY8) 9. Kromozomi 7, <i>PAX4</i> (MODY9) 10. TNDM (më shpesh defekti imprinting <i>PLAGL1/HYMAI</i> në 6q24) 11. PNDM (më shpesh gjeni <i>KCNJ11</i> që kodon nën-nyjësinë Kir6.2 të kanalit KATP të qelizave -beta) 12. Mutacione të ADN mitokondriale 13. Të tjera B. Defekte gjenetike të veprimit të insulinës <ul style="list-style-type: none"> 1. Insulino-rezistenca Tipi A 2. Leprekaunizmi 3. Sindromi Rabson-Mendenhall 4. Diabeti lipoatrofik 5. Të tjera |

C. Sëmundje ekzokrine të pankreasit

1. Pancreatiti
2. Trauma/pankreatoektomi
3. Neoplazi
4. Fibroza kistike
5. Hemokromatoza
6. Pankreatopati fibrokalkuloze
7. Të tjera

D. Endokrinopati

1. Akromegalia
2. Sindroma Cushing
3. Glukagonoma
4. Feokromacitoma
5. Hipertiroidizmi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Të tjera

E. Induktuar nga medikamente ose lëndë kimike

1. Vakor
2. Pentamidina
3. Acidi nikotink
4. Glukokortikoidët
5. Hormone të tiroides
6. Diazoksidi
7. Agonistët beta adrenalgjik
8. Tiazidikët
9. Dilantina
10. Interferoni alfa
11. Antipsikotikët atipik
12. Të tjera

F. Infeksionet

1. Rubella kongenitale
2. Citomegalovirusi
3. Enteroviruset
4. Të tjera

G. Format jo të zakonshme të diabetit me ndërmjetësi immune

1. Sindromi "Stiff-man"
2. Antikorpe anti receptorit të insulinës

3. Sindromi Poliendokrin Autoimun (APS) tipi I dhe II
4. IPEX
5. Të tjera

H. Sindromat gjenetike të tjera që shoqërohen me diabet

1. Sindromi Down
2. Sindromi Klinefelter
3. Sindromi Turner
4. Sindromi Wolfram
5. Ataksia Friedreich
6. Korea Huntington
7. Sindromi Laurence-Moon-Biedl
8. Distrofia miotonike
9. Porfiria
10. Sindromi Prader-Willi
11. Të tjera

IV. Diabet melitus gestacional (GDM).

* CEL, lipaza karboksil ester; HNF, faktori nuklear i hepatociteve; IPEX, enteropatia poliendokrinopati çregullimi-immun; sindromi i lidhurme-X; IPF, faktori i promotorit të insulinës; KLF11, faktori 11 i ngjashëm me Kruppel; MODY, diabet i të rriturve që shfaqet në të rinjtë; PAX4, Paired Domain gene 4.

‡ Pacientët me çdo një nga tipet e diabetit mund të kërkojë trajtim me insulin në stadi të caktuara të sëmundjes së tyre. Përdorimi i insulinës në vetvete nuk e klasifikon pacientin.

Disa forma të diabetit, përfshi format e shkaktuara nga medikamentet, hormonet, toksinat shihen rrallë në të rinjtë. Në Afrikë dhe Azinë Jugore, format atipike të diabetit mund të shfaqen në fëmijët më të rritur, adoleshentët dhe adultët e rinj. Këtu përfshihet diabeti atipik i prirur për ketozë, diabeti i lidhur me malnutricionin dhe sëmundjen pankreatike fibrokalkuloze. (13,14)

1.3 KARAKTERISTIKAT EPIDEMIOLOGJIKE

1.3.1 Incidenca dhe prevalenca

DMT1 është sëmundja endokrine dhe metabolike më e zakonshme në fëmijët dhe adoleshentët e moshës 0-14 vjeç, shpeshësia e të cilit është rritur kudo në botë në tre dekadat e fundit. Rritja e incidencës së diabetit tip 1, veçanërisht në fëmijët e vegjël 0-4 vjeç mendohet të jetë i lidhur me ndryshimin e faktorëve mjedisorë përfshi dhe infeksionet virale. Në mbarë botën, 5-15% e të gjithë pacientëve të diagnostikuar me diabet janë me DMT1, 85-95% me DMT2 dhe më pak se 2% format e tjera të diabetit. (15) Megjithëse, shpeshësia e DMT1 është më e vogël se e DMT2, më shumë se 90% e fëmijëve dhe adoleshentëve që diagnostikohen për herë të parë me diabet janë DMT1.

Njohuritë tona mbi epidemiologjinë dhe historinë natyrale të DMT1 janë rritur ndjeshëm falë përdorimit të metodikave të standartizuara. **(16)** Shumica e të dhënave rreth DMT1 vijnë nga vendet me incidencë të lartë dhe të ndërmjetme, kryesisht Europa dhe Amerika e Veriut të cilat prej 1980 ndërtuan regjistra retrospektivë dhe prospektivë. Të dhënat nga vendet me incidencë të ulët ose shumë të ulët si Amerika e Jugut, Afrika, Azia mungojnë, janë të pakta ose jo të besueshme për shkak të mungesës së regjistrave bazuar në popullatë. **(16)** Takimi i mbajtur në Filadelfia në 1983, i cili çoi në themelimin e grupit DERI (Diabetes Epidemiology Research International); **(17)** studimi i iniciuar nga Komuniteti Ekonomik i Europës në 1988 i quajtur EURODIAB ACE (Europe and Diabetes: Aetiology of Childhood Diabetes on an epidemiological basis) **(18)**; projekti ndërkombëtar i OBSH në 1990 për Diabetin në Fëmijëri (DIAMOND) **(16)** dhe projekti SEARCH (for Diabetes in Youth study) **(19)** me pjesëmarrjen e qendrave të shumta në shtete të ndryshme luajtën rol kyç në mbledhjen e të dhënave të standartizuara për vlersimin e incidencës së DMT1. Këto projekte kërkimore diskutuan rëndësinë e vendosjes së regjistrave të standartizuar për të lehtësuar krahasimet ndërmjet vendeve, hartuan regjistra të shumtë bazuar në popullatën regionale ose kombëtare. Gjithashtu, në bashkëpunim monitoruan tendencën e incidencës dhe mbledhën informacion për të përcaktuar shkakun e patogjenezës së sëmundjes në fëmijët < 15 vjeç.

1.3.2 Diabeti tip 1 në botë

Incidenca e DMT1 diagnostikuar me për herë të parë në fëmijët dhe adoleshentët < 15 vjeç rritet afërsisht me 3% (varion 2-5%). **(20)** (Tabela 1.2).

Tabela 1.2. Numri total dhe numri rasteve të reja i fëmijëve me diabet tip 1, 0-14 vjeç

| Diabeti tip 1 | 2009 (21) | 2013 (22) | 2015 (23) | 2017 (24) | 2019 (25) | 2021 (26) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Popullata totale e fëmijëve (0-14 vjeç, bilion) | 1.9 | 1.9 | 1.92 | 1.94 | 1.98 | 1.99 |
| Numri i fëmijëve me diabet tip 1 (mijë) | 480,0 | 497,1 | 542,0 | 586,0 | 600,9 | 651.7 |
| Rritja e incidencës/vit (%) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Numri i rasteve të reja të diagnostikuara/vit (mijë) | 75,8 | 79,1 | 86 | 96,1 | 98.2 | 108.3 |

Incidenca e DMT1 në fëmijët < 15 vjeç karakterizohet nga variacion i gjerë ndërmjet

vendeve të ndryshme të botës. (27) Në rang botëror incidenca e DMT1 klasifikohet duke e grupuar popullatën në popullatë me; incidencë shumë të ulët (<1/100.000/vit), të ulët (1-4/100.000/vit), të mesme (5-9.99/100.000/vit), të lartë (10-19.99/100.000/vit) dhe shumë të lartë (>20/100.000/vit). (27) Incidenca e përgjithshme e DMT1 është 11.43 (95% CI 10.31–12.55) për 100.000 fëmijë/vit; dhe sipas gjinisë 11.42 (10.23–12.61) për djemtë dhe 11.11 (9.94–12.27) për vajzat. (28)

Vendet me prevalencë dhe me incidencë më të lartë të fëmijëve dhe adoleshentëve < 15 vjeç me DMT1 jepen në tabelat 1.3 dhe 1.4 respektive.

*Tabela 1.3. Renditja e shteteve (në rend zbritës) sipas numrit të fëmijëve me diabet **

| Ranku | Shteti | Numri i fëmijëve me diabet tip 1 |
|-------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 | Shtetet e Bashkuara të Amerikës | 84,100 |
| 2 | India | 70,200 |
| 3 | Brazili | 30,900 |
| 4 | Kina | 30,500 |
| 5 | Mbretëria e Bashkuar | 19,800 |
| 6 | Federata Ruse | 18,500 |
| 7 | Arabia Saudite | 16,100 |
| 8 | Germania | 15,800 |
| 9 | Nigeria | 14,400 |
| 10 | Meksika | 13,500 |

* Burimi: (24)

*Tabela 1.4. Renditja e shteteve (në rend zbritës) sipas incidencës së diabetit tip 1**

| Ranku | Shteti | Numri i rasteve të reja për 100,000 fëmijë/vit |
|-------|---------------------------------|--|
| 1 | Finlanda | 62.3 |
| 2 | Suedia | 43.2 |
| 3 | Kuvait | 37.1 |
| 4 | Norvegjia | 32.5 |
| 5 | Arabia Saudite | 31.4 |
| 6 | Mbretëria e Bashkuar | 28.2 |
| 7 | Irlanda | 26.8 |
| 8 | Kanadaja | 25.9 |
| 9 | Danimarka | 25.1 |
| 10 | Shtetet e bashkuara të Amerikës | 23.7 |

* Burimi: (24)

1.3.3 Variacionet gjeografike

DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët < 15 vjeç karakterizohet nga (1) variacioni gjeografik mjaft i gjerë i incidencës më shumë se 600 fish, nga 0.1 në Venezuelë në 62.3 per 100,000 për vit në Finlandë; (24) (2) rritje e incidencës në shumë vende si në ato me prevalencë të lartë dhe të ulët dhe (3) tendencë e shfaqjes drejt grup-moshës më të vogël (0-4 vjeç). (29) Rritja mjaft e shpejtë e incidencës shihet në disa prej vendeve me prevalencë të ulët si Europa Qëndrore dhe Lindore, Lindja e Mesme, Afrika sub-Saharane, në veçanti në fëmijët e vegjël të moshës 1-3 vjeç dhe para-shkollorë (16, 29) Incidenca e DMT1 është e larmishme ndërmjet vendeve të ndryshme por edhe brënda vëndit, midis vendeve fqinje dhe ndërmjet rajoneve fqinje me gjerësi gjeografike të ngjashme, ndërmjet popullatave etnike brënda një zone gjeografike të caktuar. Incidenca e përgjithshme në rajone të ndryshme është si më poshtë. (Tabela 1.5).

*Tabela 1.5. Incidenca e DMT1 në rajone të ndryshme të botës**

| Rajoni | Incidenca (100,000 fëmijë/vit) |
|--|--------------------------------|
| Europa | 13.93 (12.59–15.27) |
| Azia | 4.31 (2.37–6.26) |
| Amerika e Veriut | 21.75 (13.79–29.70) |
| Amerika e Jugut | 4.47 (3.06–5.88) |
| Afrika | 7.38 (4.37–10.39) |
| Amerika Qëndrore dhe India Perëndimore | 6.71 (3.27–10.16) |
| Oqeania | 16.47 (13.67–19.27) |

* Burimi: 28

Variacioni i gjerë i diabetit mund të shpjegohet nëpërmjet predispozitës gjenetike (faktorë gjenetik) dhe faktorëve mjedisor (faktorë jo-gjenetik).

1.3.4 Faktorët gjenetik

Në afërsisht gjysmën e rasteve variabiliteti i larmishëm i incidencës së diabetit tip 1 lidhet me predispozitën gjenetike. Për shembull, diferenca e shprehur e incidencës së DMT1 ndërmjet kaukazanëve që jetojnë në Europë (30) lidhet me shpeshësinë e gjeneve HLA predispozuese në popullatën e përgjithshme. (31,32) Ndërmjet vendeve Europiane përgjatë kufirit lindor të Finlandës dhe Rusisë ka një diferencë 6 fish në incidencë të DMT1 pavarësisht shpeshësisë së barabartë të gjenotipeve me risk të ulët dhe të lartë.(33) Po kështu, diferenca të mëdha në incidencë vihen re edhe midis popullatave gjenetikut të ngjashme që jetojnë relativisht afër. Vendet nordike si Finlanda, Suedia dhe Norvegjia kanë incidencë 2-4 herë më të lartë se Estonia (18, 34-

36) dhe 2-3 herë më e lartë se Islanda. **(37)** Diferenca të mëdha në incidencë vihen re edhe midis SHBA dhe vëndeve fqinje apo grupeve etnike të ngjashme, konkretisht incidenca varion nga 19.7 në SHBA, **(38)** 17.4 në Puerto Rico në 2.9 në Kubë. **(27)** Incidenca e ndryshme e DMT1 ndërmjet racave dhe grupeve etnike apo edhe brënda racës pavarësisht shtrirjes gjeografike, si edhe ruajtja e incidencës së ngjashme me ato të origjinës së tyre sesa me atë të vendit ku jetojnë sugjeron se faktorët dhe diferencat gjenetike predominojnë mbi faktorët e mjedisit duke luajtur një rol të rëndësishëm në patogjenezën dhe në risikun e shfaqjes së DMT1.

1.3.5 Faktorët mjedisorë

Variacionet e mëdha dhe rritja me ritme të larta e incidencës së DMT1 gjatë dekadave të fundit nuk mund të shpjegohen vetëm me predispozitën gjenetike por sugjerojnë rëndësinë e faktorëve mjedisor në shfaqjen e tij. Për fat të keq, njohuritë tona për faktorët mjedisor rrisht të mundshëm të diabetit tip 1 janë ende shumë të kufizuara. Ekspozimi ndaj një ose shumë faktorëve mjedisor i individëve gjenetikisht të predispozuar, nxit një përgjigje imuno-qelizore e cila dëmton qelizat beta. Identifikimi i këtyre faktorëve mund të ndihmojë në njohjen më mirë të patogjenezës së sëmundjes dhe zhvillimin e strategjive parandaluese. Megjithatë studime të shumta kanë nxjerrë në dritë shoqërimin e secilit nga faktorët të mëposhtëm me shfaqjen e DMT1, asnjë nga këto shoqërime nuk është verifikuar dhe shumë prej tyre janë hedhur poshtë nga studimet e tjera. Si faktorë mjedisorë të mundshëm përmendim:

1.3.5.1 Gjerësia gjeografike

Rrisht i zhvillimit të diabetit ndikohet nga zona gjeografike (rajoni i veriut > jugut) dhe mitet me rritjen e gjerësisë gjeografike (distanca nga ekuatori). **(39-42)** Vendet si Sardenja (Itali), Suedia, Norvegjia, Portugalia, Mbretëria e Bashkuar, Kanadaja dhe Zelanda e Re kanë incidencë shumë e lartë (> 20 për 100,000). **(27)** Ndërsa, vendet si Afrika, Paqësori Perëndimor, Azia, Amerika e Jugut dhe Afrika kanë incidencë të ulët. **(24)** Në Europë incidenca varion nga më e ulta në Gjeorgji (4.6/100,000/vit) në shumë të lartë në Finland (62.3/100,000/vit), **(24)** ku shumica e shteteve kanë incidencë intermediare (5.0-9.99 për 100,000 banorë). **(27)** Incidencë më të lartë kanë vendet e Europës Veriore dhe Veri-perëndimore dhe më të ulët në ato të Europës Qendrore (vende me rrisht mesatar), Jugore dhe Lindore (vende me rrisht të ulët). **(22)** Përjashtim nga ky rregull është Sardenja (incidenca e dytë më të lartë në botë 45/100,000/vit pas Finlandës), e cila edhe pse ndodhet 3000 km larg jugut të Finlandës ka një incidencë 5-7 herë më të lartë se Italia kontinentale, **(43)** ndoshta është për shkak të ekspozimit ndaj faktorëve mjedisor të ndryshëm. Të dhënat tregojnë se incidenca e DMT1 po rritet me hapa shumë të shpejtë në disa shtete të Europës Qendrore dhe Lindore, veçanërisht në

fëmijët më të vegjël. (27) Vendet skandinave, pavarësisht se janë popullata gjenetike homogjene dhe me zhvillim social-ekonomik të njëjtë ndryshe nga vendet Europiane qendrore dhe jugore janë vende me rrisht të lartë dhe kanë diferencë në incidencë ndërmjet tyre (23); Finlanda (62.3/100000/vit), Danimarka (25.1/100000/vit), Islanda (14.7/100000/vit), Norvegjia (32.8/100000/vit) dhe Suedia (43.2/100000/vit). Gjithashtu, diferencë të shprehura në incidencë shihen edhe midis vendeve të cilat kanë karakteristika gjenetike dhe sociale-ekonomike të ngjashme siç janë vendet balltike. Shtetet që shtrihen mbi anën veriore dhe lindore të detit Balltik si Finlanda dhe Suedia kanë incidencë shumë të lartë të DMT1 se Estonia (17.1/100000/vit) e cila shtrihet në lindje dhe Polonia (17.3/100000/vit) në jug të detit Balltik. (23) Letonia (7.5/100000/vit) dhe Lituania (14.2/100000/vit) shumë afër me Estoninë kanë incidencë 5 herë më të ulët krahasuar me Finlandën. (23)

1.3.5.2 Dieta dhe ushqimet

Ekspozimi i shpeshtë dhe i madh ndaj qumështit të lopës dhe produkteve të tij ose ndaj ushqimeve të pasura me proteina gjatë fëmijërisë së hershme mund të shoqërohet me rritje të rrishtit të diabetit të tipit 1. (44-46) Megjithatë, shpesh nuk është gjetur lidhje ndërmjet ekspozimit të hershëm ndaj qumështit të lopës (47) apo midis kohëzgjatjes së ushqyerjes me gjë (44) dhe zhvillimit të autoimunitetit anti ishullor tek fëmijët në rrisht të lartë për të shfaqur DMT1. Proteinat e qumështit të lopës, baza për shumicën e formulave të qumështit të foshnjave, mund të shpërthejë një përgjigje autoimune. (48) Kazeina, α -laktoglobulina dhe β -laktoglobulina konsiderohen proteinat alergjene kryesore të qumështit të lopës dhe më shumë se 50% e pacientëve kanë kanë predispozitë alergjike ndaj tyre. (49) Mekanizmi i sugjeruar nëpërmjet të cilit qumështi i lopës përfshihet në patogjenezën e diabetit të tipit 1 është një përgjigje me ndërmjetësi qelizore ndaj beta-kazeinës, një proteinë specifike e qumështit të lopës. Konsumi dhe ekspozimi ndaj beta kazeinës nxit proliferimin e qelizave T periferike. (50) Hidrolizimi i proteinave të qumështit të lopës redukton jo vetëm rrishtin e alergjisë por edhe shpërthimin e një përgjigje imune sepse redukton prodhimin peptidave bioaktive duke shkatërruar epitopet (pikat e takimit që bëjnë të mundur njohjen e antigjenit nga sistemi imun. (51, 52) Megjithatë nevojitet një njohje më e hollësishme e ekspozimit të hershëm ndaj përbërjes komplekse e proteinave të qumështit të lopës për të kuptuar rolin e tyre në shfaqjen e diabetit të tipit 1. Konsumimi i ushqimeve me përmbajtje të lartë karbohidratesh, gjithashtu konsiderohet faktor i shfaqjes së diabetit. Përmbajtja e lartë dhe lloji i karbohidrateve në ushqim përkeqëson përgjigjen postprandiale ndaj glukozës, luan rol kyç në kontrollin e glicemisë. (53, 54) Ekziston një shoqërim ndërmjet kohës së ekspozimit për herë të parë të foshnjave me rrisht të lartë për diabet tip 1 ndaj drithërave dhe rrishtit të shfaqjes së autoantitropave ndaj qelizave beta. (55) Fëmijët e sapolindur me rrisht të lartë për të zhvilluar diabet tip 1 (ose

një i afërm i brezit të parë (55) ose me gjenotip HLA me rrisht të lartë, (48) nëse ekspozohen ndaj drithërave para moshës 3 ose pas moshës 6 muajsh kanë rrisht të rritur për të zhvilluar autoantitropa ndaj qelizave beta (55) dhe DMT1 në krahasim me foshnjat, të cilët ekspozohen ndërmjet moshës 4-6 muajsh. (56) Rrishtu rritet edhe më shumë nëse drithërat përmbajnë gluten dhe oriz. (55) Gjithashtu ekspozimi i hershëm ndaj glutenit (< 3 muajsh) rrit rrishtun e SC (57). Bazuar në këto të dhëna, udhëzimet aktuale të ushqyerjes për foshnjat këshillojnë që ekspozimi i parë ndaj drithërave të jetë ndërmjet moshës 4-6 muaj. (56)

Acidet yndyrore omega-3 janë acideve yndyrore polipasaturuara, konsiderohen faktor mbrojtës dhe luajnë rol në parandalimin e sëmundjeve të ndryshme, përfshi dhe diabetin tip 1. Është vënë re lidhje e anasjelltë ndërmjet marrjes së acidit yndyror omega-3 dhe shfaqjes së autoimitetit ishullor (IA). (58) Acidet yndyrore omega-3 kanë rol mbrojtës në përgjigjen inflamatorë që shoqëron shkatërrimin autoimun të qelizave ishullore. (58,59) Vaji i mëlçisë së merlucit (liver cod oil) është i pasur me acide yndyrore omega-3 dhe vitaminë D. Marrja e tyre pas lindjes, foshnjërisë së hershme (vitit të parë të jetës) në ata gjenetiksht në rrisht të lartë për të shfaqur diabet tip 1 (gjenotip HLA me rrisht të lartë për diabet ose që kanë një vëlla/motër ose prind më DMT1) shoqërohet me ulje të rrishtit (60) për shkak të uljes të prodhimit të autoantikorpëve anti ishullor. (61) Përmbajtja e **nitratit** në ujën e pijshëm në përqëndrime të larta >14.8 mg/L shoqërohet me rritjen e incidencës së DMT1 krahasuar me ujën me përqëndrim < 3.2 mg/L. (62)

1.3.5.3 Vitamina D dhe Ekspozim ndaj rrezeve ultraviolele B (UVB).

Vitamina D është një komponent i rëndësishëm i përgjigjes imune normale dhe konsiderohet faktor mbrojtës ndaj shfaqjes së diabetit tip 1. (60) Për më tepër, ndryshe nga sëmundjet e tjera autoimune, incidenca dhe prevalenca e lartë e DMT1 në zonat gjeografike të larta larg ekuatorit, në klimat veriore ku kohë-ekspozimi ndaj UVB është më i pakët sugjeron rolin e defiçitit të vitaminës D në shfaqjen e autoimitetit anti ishullor dhe DMT1. (63) Fëmijët e lindur nga nëna të cilat gjatë periudhës kritike të zhvillimit të fetusit gjatë shtatzanisë shfaqin pamjaftueshmëri të vitaminës D kanë rrisht të rritur për të shfaqur diabet tip 1. (64, 65) Një argument indirekt në favor të rolit të ekspozimit ndaj UVB dhe shfaqjes së sëmundjes është variacioni sezonal; incidencë e rritur e DMT1 gjatë muajve të vjeshtës dhe dimrit. Ekziston një shoqërim invers midis ekspozimit mesatar ditor ndaj UVB, gjerësisë gjeografike dhe shfaqjes së sëmundjeve autoimune ndoshta duke e përshpejtuar një proces autoimun që mund të ketë filluar muaj apo vite më parë. (63) Vendet me kohëzgjatje të shkurtër të ekspozimit ndaj diellit kanë incidencë më të lartë të diabetit tip 1 (28); ekspozimi me 3-4 orë, 4-5 orë dhe > 5 në ditë orë kanë incidencë 15.17, 8.77 dhe 6.96 respektivisht. Së fundmi, sa më e madhe largësia nga ekuatori aq më e madhe incidenca e T1DM (28); 0°-23°26'N/S: 4.98,

23°26'–40° N/S: **7.83**, 40°–66°34'N/S: **14.71**, respektivisht. Marrja e vitaminës D pas lindjes, përveç ekspozimit ndaj UVB, nëpërmjet ushqimit dhe siblementeve është e rëndësishme në reduktimin e riskut të zhvillimit të diabetit tip 1. **(64,65)**

1.3.5.4 Faktori klimatik

Mendohet se klima luan rol në inductimin dhe trendin e incidencës së T1DM. Incidenca e T1DM pavarësisht gjinisë është më e lartë në vendet me klimë oqeanike (dimër dhe verë e ftohtë). **(28)** Shqipëria sipas klasifikimit nga Wladimir Köppen, 1884 ka një sistem klimaterik të larmishëm; klimë mesdhetare me verë të ngrohtë dhe të thatë dhe dimër të ftohtë dhe të lagësht (në zonat që shohin nga deti Adriatik dhe Jon), subtropikale, oqeanike, kontinentale (verilindje) dhe subartike. **(66)**

1.3.5.5 Infeksionet virale

Infeksionet virale (prenatal dhe postnatal) konsiderohen si faktor rrisht i shfaqjes së diabetit tip 1, ndonëse të dhënat janë kontradiktore. Të dhënat e para për rolin e infeksioneve virale akute ose persistente i qelizave beta dhe dëmtimit të tyre u gjetën në autopsinë e indit pankreatik në individët të cilët vdiqën disa javë pasi u diagnostikuan me DMT1 për herë të parë. **(67)** Viruset më të shpeshta që akuzohen janë enteroviruset (koksakie), rubela, ekoviruset, Epstein-Barr, parotis, citomegalovirusi. **(67)** Viruset shkaktojnë DMT1 drejtpërdrejt duke infektuar dhe shkatërruar qelizat beta (shumë rrallë) ose duke shpërthyer një sulm autoimun ndaj qelizave beta. **(68, 69)** Qelizat endokrine pankreatike zhvillohen dhe organizohen në ishujt e Langerhans në 32 ditët e para pas konceptimit dhe gjatë gjithë pjesës së mbetur të jetës fetale. **(70)** Femrat që mbeten shtatzanë gjatë muajve të verës dhe vjeshtës kur edhe infeksionet virale janë të shpeshta kanë më shumë mundësi të infektohen gjatë 3 muajve të parë të shtatzënisë dhe t'ja transmetojnë virusin embrionit dhe fetusit. Nëse nëna i transmeton fetusit antitrupa, fëmija mund të konsiderohet i mbrojtur. Duke patur parasysh kohëzgjatjen normale të shtatzënisë 40-javë, fëmijët e lindur në pranverë dhe verë kanë më shumë gjasa për të shfaqur diabet të tipit 1, për shkak të zhvillimit të fetusit gjatë periudhës kulmore të infeksioneve virale. Fëmija mund të shfaqë diabet tip 1 në çdo moment gjatë jetës së tij në varësi të shkallës së dëmtimit të β -qelizave.

Infeksionet enterovirale. Enteroviruset (EVS) janë ARN viruse, infeksionet e të cilave, sidomos koksakie B5 shoqërojnë ose i paraprijnë fillimit të DMT1. Mekanizmat e mundshme janë infektimi dhe dëmtimi i qelizave beta-pankreatike. **(71)** Infeksionet nga koksakie ndodhin më shpesh në muajt e verës dhe vjeshtës. **(72)** Enteroviruset qarkullojnë sipas modelit sezonal (veçanërisht koksakie B5), më shpesh në muajt e verës dhe vjeshtës, në mënyrë tipike në muajin gusht-shtator dhe më rrallë në mars, **(72,73)** dhe sipas modelit epidemik çdo 3-6 vjet i cili zakonisht zgjat një vit. Pikërisht

gjatë vitit epidemik vihet re rritje e konsiderueshme e rasteve të diabetit tip 1. (74) Lidhja ndërmjet infeksionit nga enteroviruset dhe rrishtit të zhvillimit të DMT1 mbështet në;

1. izolim i virusit koksakie në qelizat beta. (75)
2. gjetja e imunoglobulinës M (IgM) specifike ndaj virusit koksakie B në fëmijët me DMT1 diagnostikuar për herë të parë krahasuar me fëmijët normalë (39% vs 6%). (72,76)
3. gjetja e titrave shumë të lartë e antitrapave ndaj virusit koksakie në gratë shtatzëna, fëmijët e të cilëve më pas zhvilluan DMT1, krahasuar me gratë shtatzëna, fëmijët e të cilëve nuk shfaqën diabet. (77-79)
4. evidentimi i infeksioneve enterovirale pothuajse dy herë më të zakonshme në vëllezërit e motrat që zhvilluan diabetin e tipit 1 sesa në vëllezërit e motrat të cilët nuk zhvilluan diabet. (77)
5. gjetja në fund të 3 mujorit të parë të shtatzanisë e gjenit për receptorin e sistemit imun ndaj enteroviruset (1F1H1) i cili konsiderohet si gjen risk për diabet tip 1. (77,78)
6. identifikimi i proteinave EV në pankreasin e pacientëve me diabet tip 1 (71) dhe prania e autoantitrapave anti qelizave-beta në fëmijët e lindur nga këto nëna (80,81)
7. rritje e konsiderueshme e rasteve të diabetit tip 1 gjatë epidemitë të virusit Cox-sackie B. (82)

Këto të dhëna sugjerojnë se ekspozimi si in utero dhe në fëmijëri ndaj enteroviruseve mund të shkaktojë infektim dhe dëmtim të qelizave beta pankreatike dhe zhvillim të DMT1. Ngjashmëria ndërmjet acidit glutamik dekarboksilazë (GAD) të njeriut dhe proteinës F2C të koksakie B4, sugjeron një rol të mundshëm për imitim molekular. (83,84) Infeksioni nga enteroviruset nxit shfaqjen e auto-antitrapave ndaj qelizave ishullore si dhe shprehjen e interferon-alfa, ngjarje të lidhura me shkatërrimin e qelizave ishullore.

Rubela. Rubela kongjenitale konsiderohet shkak i rëndësishëm i diabetit mellitus duke infektuar qelizat beta, duke induktuar autoimunitet ose imitim molekular. (85) Diabeti mund të shfaqet 5-20 vjet pas infektimit. (85,86) Për fat të keq, periudha e gjatë latente midis aktivitetit imunologjik dhe shfaqjes së sëmundjes e bën të padobishme matjen e titrave viral.

Në kontrast nga sa u tha mësipër, ka të dhëna që hedhin poshtë rolin e viruseve në patogjenezën e diabetit të tipit 1. (87) Kështu infeksionet virale (koksakie B) në fëmijëri mund të shoqërohen me prodhimin e antitrapave anti GAD por nuk shkaktojnë diabet tip 1. (87) Për të ngatërruar më tej problemin, ka prova se viruset mbrojnë dhe parandalojnë shfaqjen e DMT1. Në modelet te minjtë NOD dhe BB inokulimi i virusit

limfocitik koriomeningitis, shtami Armstrong, kloni 13, virus limfotropik) në një moshë të vogël redukton incidencën e diabetit (88) dhe rritja e incidencës së diabetit tip 1 kur minjtë mbahen në mjedise pa patogjene mbështet rolin mbrojtës të viruseve.(89) Prandaj, viruset dhe produktet e tyre mund të jenë të dobishme dhe mund të konsiderohen si një komponent për trajtimin e sëmundjeve njerëzore. (90)

1.3.5.6 Imunizimi dhe Vaksinat

Pavarësisht shqetësimeve të vazhdueshme se vaksinimi gjatë fëmijërisë mund të shoqërohet më pas me shfaqjen e sëmundjeve kronike, përfshi edhe diabetin tip 1, deri më tani nuk është gjetur ndonjë shoqërim të imunizimit me antigjen viral dhe bakterial i foshnjave gjenetikisht të predispozuara dhe rritjes së riskut të shfaqjes së diabetit tip 1. (91)

1.3.5.7 Faktorë gjatë shtatzanisë dhe periudhës perinatale

Disa faktorë të lidhur me shtatzaninë (mosha prindërore në lindje, radha e lindjes, sëmundje të nënës, infeksione virale) dhe periudhën perinatale (pesha e lindjes, mosha e barrës) shoqërohen me risk të rritur për diabet tip 1.(92) Fëmijët që lindin nga nëna me moshë të madhe (nëna > 25 vjeç), nëna me preeklampsi, fëmijët që zhvillojnë sëmundje respiratore dhe ikter neonatal, veçanërisht për shkak të papajtueshmërisë së grupit të gjakut ABO, fëmijët që lindin të parët në radhë, fëmijët me rritje intrauterine e shpejtë, fëmijët me peshë dhe gjatësi lindje të madhe, fëmijët e lindur prematur kanë risk më të rritur për të shfaqur DMT1.(92-96) Fëmijët që lindin me peshë të madhe kanë risk për të zhvilluar diabet tip 1 në moshë më të vogël se 10 vjeç por jo në mosha më të rritura. Efekti i pavarur i peshës së lindjes ndikon vetëm për dekadën e parë të jetës. (97) Fëmijët që lindin me peshë dhe gjatësi lindje të vogël, fëmijët e vonë në radhë kanë risk më të ulët (faktorët mbrojtës). (92) Fëmijët që lindin nga prindër me gjëndje sociale të ulët kanë risk të rritur të zhvillimit të diabetit gjatë fëmijërisë, (98) por nga ana tjetër nuk duhet të harrojmë se ata kanë risk më shumë për të qenë fëmijë me peshë të ulët, e cila konsiderohet faktor mbrojtës.

1.3.5.8 Obeziteti (BMI e rritur). (99,100)

Rritja e shpejtë postnale (mbipesha) konsiderohet faktor risku, që mund të shpjegojë pjesërisht rritjen incidencës së diabetit tip në fëmijët < 15 vjeç dhe sidomos në grup-moshat më të vogla në disa vende të Europës. (101) Një shpjegim mund të jetë që mbingarkesa e qelizave beta për shkak të rritjes së kërkesës për insulinë tek fëmija në rritje; kjo mund të përshpejtojë procesin e shkatërrimit të qelizave beta duke rritur nevojën për insulinë dhe të çojë në shfaqje klinike të të hershme të diabetit. (102)

1.3.5.9 Emigrimi

Emigrimi i popullatave ofron një pikëpamje interesante mbi kontributin mjedisor në zhvillimin e DMT1. Disa popullata që emigrojnë ruajnë rrishtun e tyre të origjinës për të shfaqur DMT1, ndërsa të tjerë marrinë rrishtun e vendndbanimit të ri. Rritja e rrishtit të shfaqjes së DMT1 gjatë emigrimit nga vendi me incidencë të ulët drejt atij me incidencë të lartë sugjeron rolin etiologjik të faktorëve mjedisorë. Kështu fëmijët me origjinë Izraelite që jetojnë në Kanada, (27) fëmijët me origjinë Indiane që kanë emigruar në Angli, (103) fëmijët me origjinë Japoneze (vend me incidencë të ulët) që jetojnë në Havai, (104, 105) fëmijët me origjinë Franceze dhe Italiane që jetojnë në Montreal (Kanada) (106) kanë incidencë shumë herë më të lartë se fëmijët që jetojnë në vendet e tyre të origjinës dhe të ngjashme me incidencën e fëmijëve autokton në vendet ku jetojnë.

1.3.5.10 Sezoni dhe muaji i lindjes

Diabeti melitus tip I karakterizohet nga variacioni sezonal global, modest, me incidence më të lartë në muajt e ftohtë (vjeshtë, dimër) dhe më të ulët në muajt e ngrohtë (pranverë, verë). (34, 106, 107) Për herë të parë variacioni sezonal i diabetit tip I u raportua nga Franklin Adams in 1926. (108) Karakteri sezonal është veçori jo vetëm e diabetit tip I por edhe e sëmundjeve të tjera autoimmune si sëmundja Graves, hipotiroidizmi Hashimoto, sëmundjes Crohn, sëmundje atopike, rinitit alergjik dhe astma. (109-111) Kjo sugjeron praninë e një shpërthyesi të përbashkët në fillimin e procesit autoimun. Sezonaliteti i diabetit tip I shihet në shumë popullata (112,113) dhe subgrup popullata, (114) por jo në disa popullata. (115) Rrishtu i zhvillimit të diabetit lidhur me muajin e lindjes mendohet se lidhet me variacionin sezonal të zhvillimit të autoimitetit anti ishullor. (116,117) Sezonaliteti i shfaqjes së diabetit tip I për herë të parë lidhet me faktorë mjedisorë të shumtë si moshë e diagnozës së diabetit, regjoni, pozicioni gjeografik (jug/veri), etniciteti-heterogjeniteti i popullatës, infeksionet virale, ushqyerja e nënave gjatë shtatzanisë dhe fëmijëve gjatë viteve të para të jetës së tij, nivelin e vit D, ekspozimi mesatar ditor ndaj rrezeve ultraviolette B (UVB), sezoni dhe muaji i lindjes apo periudha sezonale e konceptimit, etnia dhe gjinia. (106) Këta faktorë mjedisorë duke vepruar në mënyrë episodike ose periodike gjatë periudhës së shtatzanisë dhe peri- dhe/ose post-natale (118, 119) ndikojnë mbi fetusin dhe fëmijën, mund të konsiderohen si iniciues ose precipitues i zhvillimit të sëmundjes (120) dhe/ose autoimitetit anti ishullor. (116-118) Shoqërimi midis muajit të lindjes dhe rrishtit të zhvillimit të diabetit, (121) ndërsa në disa studime të tjera nuk shihet ky shoqërim. (122)

- **Moshë në diagnozë e DMT1 për herë të parë** - sezonaliteti është më pak i shprehur në fëmijët e diagnostikuar nën moshën 5 vjeç dhe më shumë i shprehur në fëmijët e rritur, ku dhe incidenca e diabetit tip I është në përgjithësi më e lartë. (18)

- **Regjoni dhe pozicioni gjeografik** – karakteri sezonal i diabetit tip 1 diagnostikuar për herë të parë ndikohet nga pozicioni gjeografik (hemisfera jugore vs veriore) (116) por edhe nga regjoni (sezonaliteti ishte më pak i theksuar në fëmijët e diagnostikuar në vendet Skandinave). (123) Ndikimi i pozicionit gjeografik (hemisfera veri/jug) në karakterin sezonal të zhvillimit të diabet tip 1 mund të lidhet me një ndërveprim të mundshëm ndërmjet një faktori mjedisor që vepron në mënyrë periodike ose episodike.
- **Muaji i lindjes** - zhvillimi i autoimunitetit ishullor në diabetin tip 1 lidhet edhe me muajin e lindjes. (116,117)
 - o Në **vendet me incidencë të lartë** si Finlanda, (124) Sardenja, (124) Britanina e Madhe, (121) Suedia, (122) Shtetet e Bashkuara, (116) Zelanda e Re (hemisfera jugore), (112) dhe Gjermania (125, 126) fëmijët të cilët lindin gjatë muajve të verës dhe vjeshtës janë më të predispozuar për të zhvilluar diabet tip 1 krahasuar me ata që lindin në dimër. Ndërsa në disa studime nuk u vu re një lidhje e tillë. (127)
 - o Në **vendet me incidencë intermediare** (5-10 për 100,000) sic janë vendet e Europës Lindore, fëmijët të cilët lindin gjatë muajve të dimrit kanë më pak rrisht për të zhvilluar diabet tip 1 krahasuar me ata që lindin gjatë muajve të pranverës. (119,128-130)
 - o **Ndërsa në vendet me incidencë të ulët** të diabetit tip 1 (≤ 5 per 100,000) si Japonia (131) nuk është gjetur shoqërim midis sezonit të lindjes dhe zhvillimit diabet tip 1 në krahasim me popullatën e përgjithshme.
- **Etnia dhe rraca.** Karakteri sezonal i DMT1 diagnostikuar për herë të parë vihet re edhe midis rracave dhe etnive të ndryshme. Në popullatat homogjene pavarësisht incidencës së diabetit tip 1 (të tilla si Ashkenazi Hebrenjtë, Arabia, Sardenja dhe Zealanda e Re), fëmijët e lindur në muajt e pranverës dhe verës kanë më shumë rrisht që të shfaqin diabet tip 1, ndërsa në popullatat etnikisht heterogjene, si në US dhe Australi nuk shihet ky shoqërim. (117) Në Izrael grupet etnike kryesore kanë incidencë të ndryshme; popullata arabe me incidencë të ulët (2.9 për 100,000) dhe popullata Hebre me incidencë mesatare (10-18 për 100,000). Popullata Hebre me diabet tip 1 numrin më të madh të lindjeve e kishte në muajt e pranverës dhe më pak në muajt e dimrit ndërsa në popullatën Arabe nuk kishte diferencë. (132)
- **Gjinia.** Karakteri sezonal i muajit të lindjes së DMT1 lidhet me gjininë në disa nën-popullata. Kështu në disa vende predominojnë meshkujt që lindin në muajt e pranverës dhe verës për të shfaqur DMT1, (127, 133) ndërsa në disa predominojnë femrat. (134)
- **Infeksionet virale.** Karakteri sezonal i zhvillimit të DMT1 lidhur me infeksionet virale ka të bëjë me mënyrën e qarkullimit sezonal dhe epidemik të tyre.

- **Ushqyerja.** Gjithashtu, variacionet sezonale në ushqyerje mund të influencojnë mbi nënat shtatzana dhe fetuset e tyre ose në fëmijët gjatë viteve të para të jetës së tij.

1.3.5.11 Gjendja social-ekonomike

Shpeshtësia e DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët po rritet ndjeshëm si në vendet e pasura me të ardhura të larta edhe në vendet me të ardhura të pakta. (24)

1.3.6 Seksi/gjinia

DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët, ndryshe nga shumë sëmundje autoimune të cilat janë më të zakonshme te femrat, mbart rrisht të ngjashëm në të dy gjinitë pa diferenca të rëndësishme (135-137). Predominimi gjinor i DMT1 ndikohet nga raca, moshë e diagnozës së diabetit dhe incidenca. Meshkujt me origjinë Kaukaziane, meshkujt në vendet me incidencë të lartë (23/100,000/vit), (138) meshkujt të moshës ≥ 13 vjeç me origjinë Europiane (grup moshë e cila ka më shumë gjasa për të zhvilluar diabet për të njëjtën moshë dhe lokalizim gjeografik (raporti meshkuj:femra 3:2) (139,140) dhe fëmijët e diagnostikuar para moshës 6 vjeç (141,142) kanë incidence lehtësisht më të lartë se femrat. Nga ana tjetër, mbizotërimi femëror shihet në femrat me origjinë jo-Kaukaziane, (143) Afrikane dhe Aziatike, vendet me incidencë të ulët, (138,144) femrat me moshë peripubertale.(143)

1.3.7 Moshë

DMT1 shfaqet në çdo moshë. Moshë e shfaqjes së DMT1 për herë të parë në fëmijët dhe adoleshentët ka shpërndarje bimodale, veçanërisht në zonat me prevalencë të madhe; një pik në fëmijërinë e hershme 4-6 vjeç dhe një pik të dytë, piku më i madh i incidencës gjatë pubertetit të hershëm 10-14 vjeç. (145,146) Piku i parë përkon me ekspozimin e rritur ndaj agjentëve infektiv dhe piku i 2 përkon me pikun e rritjes pubertale induktuar nga steroidet gonadale dhe rritja e sekretimit të hormonit të rritjes, të cilat antagonizojnë insulinën. Megjithatë, kjo lidhje e mundshme shkak-efekt mbetet për tu provuar. (145-147) Në përgjithësi, në shumicën e popullatave, incidenca rritet me moshën deri në pubertetin e mesëm me pik në moshën 10-14 vjeç dhe ulët pas pubertetit, veçanërisht në femrat krahasuar me meshkuj.(144,148) Afërsisht 45% e fëmijëve prezantohen për herë të parë përpara moshës 10 vjeç (147) (Figura 1) dhe një e katërta e individëve zhfaqin DMT1 gjatë moshës adulte. (149)

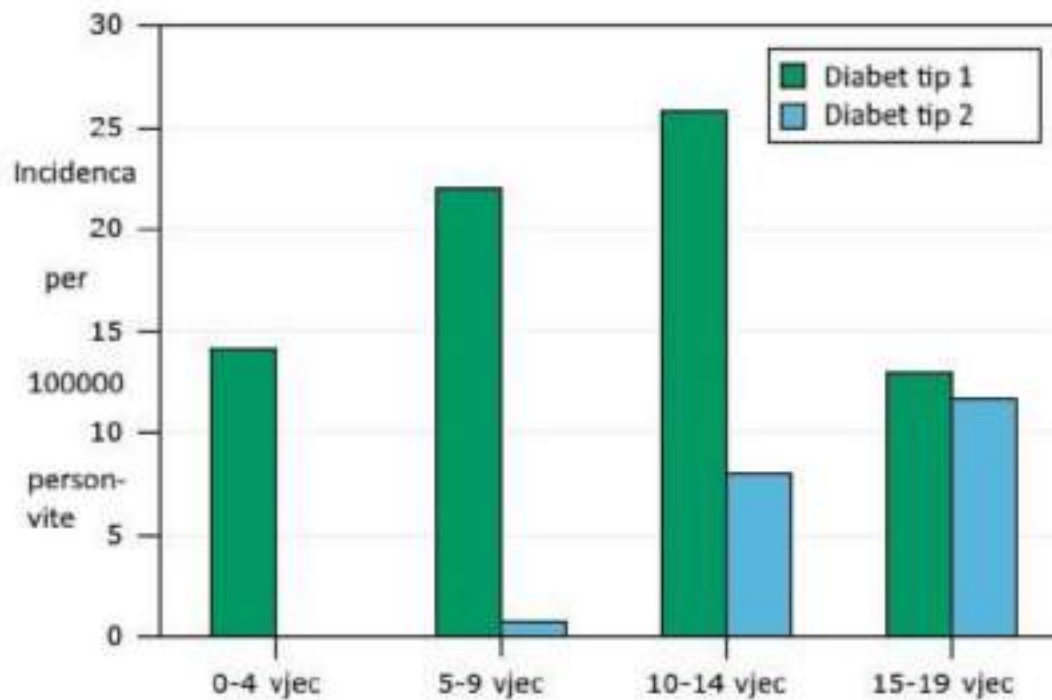


Figura 1. Incidenca e diabetit mellitus tip1 dhe tip2 tek të rinjtë sipas grupmoshave në Shtetet e Bashkuara.

Sic shihet nga figura për diabetin tip 1, ka dy kulme në incidencë, në fëmijërinë e mesme dhe në pubertetin e hershëm; kjo shpërndarje bimodale nuk është e dukshme nga kategoritë e moshave të përdorura për këtë figurë. Burimi: **147**

Megjithëse incidenca e DMT1 në disa popullata është afërsisht e njëjtë në të 3 grupmoshat, aktualisht në shumë vende zhvilluara të botës dhe në ato në tranzicion apo në zhvillim ekonomik ajo po rritet ndjeshëm dhe në mënyrë të veçantë në fëmijët më të vegjël të grup-moshës 0-4 vjeç. **(150-152)** Prandaj, diabeti duhet të konsiderohet dhe të dyshohet edhe gjatë vitit të 1-2 të jetës, sepse kjo moshë ka rrishtun më të madh për vdekshmëri të lartë n.q.se diagnoza vonohet.

1.3.8 Rraca dhe etnia

Incidenca e DMT1 varion ndjeshëm ndërmjet racave dhe grupeve etnike. Kaukazianët kanë incidencë më të lartë, zezakët më të ulët, ndërsa Aziatikët dhe Ishujt e Paqësorit mjaft të ulët (tabela 1.6). **(147)** Shëmbulli më tipik është SHBA, e cila përbëhet nga popullata të mëdha racash të ndryshme (tabela 13). Në Shtetet e Bashkuara, incidenca e DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët e bardhë jo-Hispanikë është 23.6 për 100,000 në vit, dukshëm më e lartë se në grupet të tjera etnike. **(153)**

Tabela 1.6. Incidenca e DMT1 në fëmijët 0-14 vjeç në rracat të ndryshme sipas grup-moshës.

| Grup – moshë | 0-4 | 5-9 | 10-14 |
|-------------------------------|------|------|-------|
| Të bardhë (jo hispanik) | 18.6 | 28.1 | 3.9 |
| Afroamerikanët | 9.7 | 16.2 | 19.2 |
| Hispanikët | 9.1 | 15.7 | 17.6 |
| Indianët e Amerikë | 4.1 | 5.5 | 7.1 |
| Aziatikët/Ishujt e Paqësorit. | 6.1 | 8.0 | 8.3 |

Burim reference; (147)

Brënda popullatës Kaukaziane pavarësisht shtrirjes gjeografike të madhe, incidenca është më e lartë në Mongoloidët se Negroidët. (154-157) Diferenca të mëdha në incidencë raportohen edhe midis popullatave Kaukaziane gjenetikiisht të ngjashme që jetojnë relativisht afër. Vendet nordike si Finlanda, Suedia dhe Norvegjia kanë incidencë 2-4 herë më të lartë se Estonia (158-161) dhe 2-3 herë më e lartë se Islanda. (162) Po kështu fëmijët që migrojnë nga vendet me incidencë më të lartë drejt vendeve me incidencë më të ulët vazhdojnë të ruajnë incidencën e DMT1 të ngjashëm me ato të rajoneve të tyre të origjinës sesa me ato të fëmijëve autokton. Gjithashtu, diferenca vihen re edhe ndërmjet grupeve etnike që jetojnë në të njëjtën zonë, shembull janë Izraeli ku vihet re diferencë midis popullsisë hebraike dhe arabe (163) dhe Kanadaja ku regjioni i Newfoundland ka incidencë më të lartë se regjioni i Kebekut, 36 për 100,000 në vit dhe 15 për 100,000 në vit, respektivisht. (164) Po kështu, fëmijët që migrojnë midis vendeve me diferencë incidence të DMT1, vazhdojnë të ruajnë incidencë të ngjashme me ato të origjinës së tyre sesa me atë të vendit ku jetojnë. Shembull tipik janë fëmijët Italian që migruan nga zona me rrisht shumë të lartë (Sardenja) dhe zona me rrisht të mesëm (Italia gadishull) ruajtën të njëjtin ritëm incidence të DMT1 me ato të rajoneve të tyre të origjinës krahasuar me fëmijët autoktonë. (165,166) Po kështu, binjakët monozigotë dhe të afërmit e brezit të parë të pacientëve me T1DM në Japoni kanë rrisht të ngjashëm të diabetit me binjakët dhe të afërmit e pacientëve në Shtetet e Bashkuara. (166) Ndryshueshmëria e madhe e incidencës midis dhe brenda grupeve dhe etnive të ndryshme mund të lidhet me përbërjen ose predispozitën gjenetike, shpërndarjen globale të popullatave të mëdha etnike, pozicionin gjeografik, faktorët mjedisor, madhësinë e popullatës apo grupit etnik.

1.3.9 Sëmundshmëria dhe vdekshmëria

DMT1 karakterizohet nga sëmundshmeri e larmishme akute dhe kronike dhe vdekshmeri të ulët. (167) Mbi 80% e vdekjeve lidhen me KAD dhe shumica e vdekjeve ndodhin për shkak të edemës cerebrale dhe 5-10% i atribuohet sëmundjes renale

(nefropatisë diabetike) dhe hipoglicemisë. (168) Sëmundshmëria dhe vdekshmëria e fëmijëve dhe adoleshentëve të diagnostikuar me DMT1 për herë të parë është më e lartë në fëmijët e vegjël për shkak të vonësës së diagnostikimit dhe të kontrollit glicemik jo të mirë (169) në grupet me pabarazi dhe diferenca social-ekonomike dhe pamundësi për të patur akses mjekësor (170) siç janë zezakët jo-hispanikë dhe hispanikë, emigrantët. (171)

1.3.9.1 Keto-acidoza diabetike

Shumë pacientë që diagnostikohen me DMT1 për herë të parë prezantohen me KAD. KAD është komplikacioni akut më i rëndësishëm dhe shkak kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së fëmijëve me DMT1, (171) ku vdekshmëria varion nga 0.15% deri 0.31%. (168,172) Shumica e vdekjeve nga KAD lidhen me edemën cerebrale.(168) KAD është komplikacioni akut dhe i parandalueshëm. Rritja e vigjilencës së personelit mjekësor për mundësinë e shfaqjes së DMT1 në fëmijët e vegjël, rritja e ndërgjegjësimit publik për simptomat e hershme të diabetit, diagnostikimi monitorimi dhe trajtimi i hershëm dhe i përshtatshëm i tij do ta ulë ndjeshëm incidencën dhe gravitetin e KAD dhe vdekshmërinë lidhur me të. (173,174)

1.3.9.2 Hipoglicemia

Hipoglicemia konsiderohet si shkak i vdekjeve në 5-10% të pacientëve me DMT1. Hipoglicemia, kryesisht jatrogjenike, është një problem real për njerëzit e prekur nga DMT1, pasi ndonjëherë mund të jetë fatale dhe pengon rivendosjen e kontrollit glicemik normal. (175) Risku i episodeve hipoglicemike lidhet me faktorët që rezultojnë në tepricë relative ose absolute të insulinës, me faktorët tregues të dështimit autonom ku përfshihen pamjaftueshmëria endogjene absolute e insulinës, histori episode hipoglicemie të rëndë, pandjeshmëria ndaj ngjarjes hipoglicemike, dhe tendenca për të mbajtur vlera glicemie më të ulëta. (175)

1.3.9.3 Disfunksioni konjitiv

Fëmijët e diagnostikuar në moshë të vogël se 7 vjeç janë në risk të lartë për disfunkcion konjitiv për shkak të kontrollit glicemik jo të mirë dhe episodeve hipoglicemike të influencojnë në zhvillimin e sistemit nervor. (169)

1.3.9.4 Ulje e jetëgjatësisë

Komplikacionet shoqëruese të DMT1 qofshin akute apo kronike ndikojnë edhe në jetëgjatësisë e individëve me diabet e cila vlersohet të jetë 10-20 vjet më e shkurtër se e popullatës jo diabetike. (177)

1.4 TENDENCA E INCIDENCËS SË DMT1

Në shumë vende të botës incidenca e DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët jo vetëm është rritur por po shfaq një trend mjaft të shprehur. Prej 1965 deri në 2012 incidenca e diabetit të tipit 1 në fëmijët është rritur ndjeshëm nga 9.44 në 19.58, me përjashtim ndoshta të Amerikës Qendrore dhe Indisë Perëndimor. (28) Në SHBA, Europë, Lindjen e Mesme dhe Australi incidenca rritet me 2-5%. (178-195)

Rritja është më shumë e dukshme në fëmijët e grup moshës 0-4 vjeç, (150) në vendet në zhvillim ose në tranzicion ekonomik, (150-152) në popullata me gjenotipe HLA-risk të ulët, (196, 197) në vende me incidencë relativisht e ulët. (150)

Nëqoftëse do të vazhdojë kjo tendencë, në disa rajone numri i rasteve të reja me DMT1 do të rritet, në veçanti në fëmijët < 5 vjeç ai do të dyfishohet. (150,195) Në disa vende trendi i rritjes së incidencës ka variacion ciklik sinusoidal çdo 4-6 vjet, si model epidemik.. (198,199) Mendohet se një rol të rëndësishëm në etiologjinë e sëmundjes luajnë faktorët mjedisorë.

1.4.1 Situta lidhur me diabetin tip 1 në vendin tonë

Të dhënat lidhur me diabetin tip 1 në vendin tonë janë të pakta. Në këtë kuadër, u ndërmor studimi aktual me qëllim evidentimin e karakteristikave epidemiologjike dhe klinike të fëmijëve me DMT1 si dhe shoqërimin e diabetit tip 1 me sëmundje të tjera autoimune.

1.5. PATOGJENEZA E DIABETIT MELITUS TIP 1

1.5.1 Historia natyrale e diabet tip 1

Njohuritë mbi patogjenezën dhe historinë natyrore të diabetit tip 1 janë rritur ndjeshëm. DMT1 shfaqet si rezultat i shkatërrimi selektiv i qelizave beta insulin prodhuese në ishujt e Langerhansit në personat gjenetikiisht të predispozuar për shkak të ndërveprimit kompleks midis faktorëve gjenetik, imunologjik dhe mjedisor. (3) Proçesi i shkatërrimit është progresiv, karakterizohet nga një periudhë e gjatë latente, muaj e vite në të cilën fëmija është asimptomatik dhe me glicemi normale. Periudha e gjatë latente është reflektim se nga fillimi i proçesit autoimun deri sa të shfaqet hiperglicemia dhe manifestimet klinike duhet të dëmtohet një numër i madh i qelizave beta. (200) Gjatë periudhës latente subjektet që janë në rrisht për diabet tip 1 identifikohen nëpërmjet markuesve gjenetik, autoimun dhe metabolik. Markuesit gjenetik të diabetit tip 1 janë të pranishëm që në lindje, markuesit imunologjikë identifikohen pas fillimit të proçesit autoimun ndërsa markuesit metabolikë shfaqen pas dëmtimit apo disfunktionit të një mase të shprehur të qelizave beta dhe para se të shfaqet hiperglicemia dhe simptomat (figura 1.2).



Figura 1.2. Perindha e zhvillimit të diabetit tip 1. (201)

Çrregulimi imunitar i lindur i ndihmuar nga predispozita gjenetike është e dhëna e serologjike e hershme e shkatërrimit të qelizave β ; dmth, aminoacide të ndryshuara dhe autoantitropa që lidhen me diabetin tip 1. Në shumicën e individëve, ndryshimet në sekretimin e insulinës dhe tolerancën ndaj glukozës ndodhin muaj deri në dekada para identifikimit të autantitropave të shumtë anti ishullor. (202) Shpejtësia e dëmtimit është shumë e ndryshueshme, madje edhe ndërmjet personave me risk të lartë me një ose më shumë autantitropa. Në disa persona, për arsye ende të panjohura progresioni është aq i ngadaltë sa që diabeti shfaqet pas shumë vitesh ose nuk shfaqin asnjëherë. (203-206) Shumica e pacientëve në momentin kur diagnostikohen me DMT1 për herë të parë kanë ende qeliza- β normale; të cilat në foshnjat dhe fëmijët e vegjël kanë më shumë mundësi të rigjenerohen por jo në adoleshentët dhe adultët. (201,207) Pankreasi i individëve të diagnostikuar me DMT1 për herë të parë ~70% e ishujve shfaqin mungesë të plotë të insulinës; (207,208) ~20% e ishujve përmbajnë insulin, 1% e ishujve me deficit të insulinës janë të inflamuar (insulitis), pjesa tjetër e ishujve janë normal. (209, 2010) Gjatë fazës preklinike, DMT1 karakterizohet nga procese relapsi dhe remisioni të shumta nën ndërveprimin e qelizave T rregullatore dhe efektore derisa dëmtohet një masë e madhe qelizash beta dhe qelizat e mbetura nuk sekretojnë sasinë e duhur të insulinës, duke rezultuar në shfaqjen e hiperglicemisë. Nga ana tjetër qelizat beta normale të mbetura kanë kapacitet të ulur rigjenerimi kur ato janë të ekspozuar ndaj hiperglicemisë, e cila një faktor metabolik stimulues i sekretimit të insulinës, por gjithashtu është glikotoksike. Pra, në DMT1 krahas deficitit absolut të insulinës kemi çrregullim të sekretimit të insulinës nga qelizat ende të padëmtura beta normale. Kur vendoset kontrolli glicemik i duhur pas fillimit të trajtimit, këto qeliza mund për të

mbajnë nivelin e sekretimit të C-peptidit për një periudhë kohore shitesë. (211) Dëmtimi selektiv i qelizave β nuk shoqërohet me dëmtimin dhe prekjen e funksionit të qelizave të tjera ishullore të cilat janë normale dhe sekretojnë hormone; qelizat α sekretojnë glukagon, qelizat δ sekretojnë somatostatin dhe qelizat PP sekretojnë polipeptidin pankreatik. (212) Shpesh simptomat e DMT1 shfaqen kur janë dëmtuar 90-95% të qelizave β , por shfaqen edhe kur janë dëmtuar 2/3 e qelizave beta. (212, 213) Qeliat β të mbijetuara organizohen zakonisht në leziona lobulare, të ngjashme me humbjen lobulare e melanociteve në vitiligo. (214) Mendohet se lidhet me rifitimn e tolerancës. Ndoshta qelizat T rregulluese (T_{reg}) rriten në numër ose qelizat T ndihmëse (T_H) pakësohen në numër ose inaktive. Subjektet që në mënyrë persistente kanë numër të lartë qelizash T CD8 HLA DR+, zhvillojnë diabet ndërsa ata që kanë më të pak numër qelizash mbeten normoglikemik. (215) Ndryshimet histolo-patologjike karakteristike në DMT1 është infiltrati inflamator kronik në ishujt e Langerhasit në pankreasit, (216) mungesa e qelizave beta dhe paaftësia e qelizave β të mbetura për tu rigjeneruar. (210,217) Të dhënat në lidhje me patogjenezën e diabetit tip 1 e kanë burimin nga analiza e mostrave të pankreasit, serumit dhe limfociteve të gjakut periferik të marra nga pacientët. (218, 219) Në ekzaminimin e këtyre indeve janë parë një sërë defektsh funksionale në palcën e kockave, në timus, në sistemin imunitar dhe qelizat β të cilat sëbashku kontribuojnë në fiziopatologjinë e diabetit tip 1. (5, 219-221) Madhësia e pankreasit në kohën e diagnostikimit të diabetit tip 1 dhe në periudhën para fillimit të sëmundjes (autantitruapat janë të pranishëm) është më e vogël për moshën, për-BMI dhe dhe për të dyja sëbashku (moshën dhe BMI). (222, 223) Kjo veçori, e kombinuar me mungesën e insulinit, sugjeron se mekanizma të shumtë patogjenetik çojnë në humbjen e qelizave β në diabetit tip 1. Në ishujt e inflamuar brënda lezionit (insulitis) në rend zbritës janë identifikuar qelizat T CD8+ (popullata mbizotëruese) e ndjekur nga makrofagët (CD68+), qelizat T CD4+, limfocitet B (CD20+) dhe qelizat plazmatike (CD138+). (213) Qelizat FOXP3+ (qelizat T rregulluese) dhe qelizat natyral killer janë të rralla në këtë lezion. (4) Qelizat T CD4+ (Th1) efektore, nëpërmjet prodhimit IL-2 në sasi të mëdha, nxisin proliferimin dhe ekspansionin e qelizave T CD4+ (efekt autokrin) dhe prodhimit të interferon-gama (IFN-g) drejtojnë përgjigjen imuno-qelizore duke nxitur ekspresionin e KMPI klasa I dhe II nga qelizat antigjen paraqitëse duke u bërë ndërmjetës i rëndësishëm i insulinit. Administrimi i antitruapave anti-interferon gama mund të ngadalësojë shkatërrimin e qelizave ishullore. Induktues të fuqishëm të interferon gama janë dhe interleukin-18 dhe interleukin-12 dhe progresi i insulinit fillon paralelisht me çlirimin e ritur të këtyre dy citokinave. (224) Qelizat T CD4+ efektore (Th2), të cilat sekretojnë interleukin-4, -5, -9, -10 dhe -13 mbrojnë kundër shfaqjes dhe avancimit të diabetit të tipit 1. Gjithashtu, qelizat Th2 janë të afta të induktojnë shkatërrimin e qelizave ishullore, prandaj fillimi dhe progresi i diabetit tip 1 është ndoshta nën kontrollin e të dy qelizave Th1 dhe Th2. (225) Një koncept më i

përgjithësuar është se diabeti i tipit 1A parandalohet nga një ekuilibër midis limfociteve T patogjene (proinflamatore) dhe rregullatore (supresore). (226) Një pjesë e madhe e limfociteve T të quajtura qeliza T rregullatore (T_{reg}) shprehin markues CD4 dhe CD25 në sipërfaqen e tyre dhe nuk kanë receptorë IL7. T_{reg} në përgjithësi frenojnë ose pakësojnë induksionin dhe proliferimin e qelizave T efektore dhe janë të varur për shfaqjen e një faktori transkriptimi të quajtur FOXP3. Mutacionet e FOXP3 çojnë në autoimunet neonatal vdekjeprurës, duke përfshirë edhe diabetin tip 1 në të sapolindurit. Kjo gjëndje, edhe pse jashtëzakonisht e rrallë, është e rëndësishme për t'u njohur pasi transplantit i palcës së kockave mund ta ndryshojë atë. (227) Mutacionet e STAT3 një shkak monogjen i autoimitetit, përfshi dhe diabetin tip 1. (228) Mutacionet de novo germline që aktivizojnë STAT3 shoqërohen me sëmundjeve autoimune të ndryshme me fillim të hershëm, të tilla si diabeti tip 1, disfunksioni autoimun i tiroides dhe enteropatia autoimune. Këto të dhëna theksojnë rolin e rëndësishëm të STAT3 në sëmundjet autoimune në kontrast me mutacionet inaktivizuese germline të STAT3 që rezultojnë në sindromën e Hiperimmunoglobulinës E (IgE).

Roli i imunitetit qelizor - Ekzistenca e imunoglobulinave IgG drejtuar ndaj epitopeve të autoantigjeneve ishullor sugjeron ndikimin e pjesëmarrjes së qelizave T në përgjigjen autoimune. Ndërsa roli i autoimitetit në patogjenezën e diabetit tip 1 dhe zhvillimi i shpeshtë i autoantikorpave nuk janë në dyshim, ka të dhëna në rritje për një rol të madh të imunitetit qelizor. Shfaqja e DMT1 në një djalë 14-vjeçar me agamaglobulinemi të lidhura me X sugjeron që limfocitet B nuk janë të nevojshme për zhvillimin e çrregullimit dhe se shkatërrimi i qelizave beta pankreatike ndërmjetësohet kryesisht nga limfocitet T. (229) Fakti që ky djalë nuk shfaq diabet deri në moshën 14 vjeçare mund të sugjerojë se qelizat normale B lehtësojnë zhvillimin e diabetit, por nuk janë doshmërisht të nevojshme. Kjo mbështetet në një studim në mi një NOD me deficit absolut të limfociteve B në të cilët incidenca e diabetit u ul nga 80% në 30% dhe sëmundja u shfaq më vonë në kohë në një moshë më të madhe. (230) Epitopet e përpunuara në mënyrë të natyrshme të autoantigjeneve të qelizave të ishullit janë target për qelizat T efektore dhe rregullatore në kontrollin e përgjigjeve autoimune specifike të qelizave beta pankreatike. (231) Në veçanti, epitopet e përpunuara në mënyrë natyrale alel specifike HLA klasa e II njihen nga qelizat T CD4+, që korrespondojnë me domenin intraqelizor të IA-2, u identifikua pasi antigjeni IA-2 natyral u nxorr nga qelizat B të transformuara nga EBV ndërsa peptidet u përfuan dhe u analizuan me mas spektrometri. (232) Një pjesë e madhe e llojeve të qelizave dendritike mund të përpunojnë dhe prezantojnë IA-2 solubil ndaj qelizave T CD4+ pas kulturës afatshkurtër, por vetëm qelizat dendritike plazmocitoide, intensifikojnë (deri në 100%) paraqitjen e autoantigjenit në prani të IA-2 të serumit të pacientit. (233) Një pjesë e madhe e plazmocitoideve të qelizave dendritike është e mbipërfaqësuar në gjak afër shfaqjes së diabetit të tipit 1 dhe tregon një aftësi të veçantë për të kapur komplekset imune

autoantigenike të ishujve dhe rrit aktivizimin e qelizave T CD4+ për të kontrolluar apo udhëhequr nga autoantigenet specifike. Kjo sugjeron një rol sinergjik proinflamator për qelizat dendritike plazmatike dhe autoantikorpeve IA-2 në diabet tip 1. Të marra së bashku, këto vëzhgime mund të çojnë në identifikimin e epitopeve të reja të përpunuara natyrisht që njihen nga qelizat T CD4+, të cilat mund të përfaqësojnë agjentë terapeutikë potencial, qoftë në formën native ose si ligand antagonist të peptideve të ndryshuara, për trajtimin e diabetit të tipit 1.

Imitimi molekular - Faktorët fillestar të përgjigjes imune nuk njihen mirë. Një mundësi është imitimi molekular për shkak të ngjashmërisë ndërmjet GAD dhe një agjenti infektiv siç është virus Cocksackie B (s hih roli i viruseve). Një model alternativ për mënyrën se si kjo mund të ndodhë është studimi i shprehjes së një proteine specifike beta 38 kDa në qelizën beta në minjtë BB. (234) Kjo proteinë është e pranishme në ishuj që në lindje dhe gjatë gjithë kohës më pas në llojet që janë rezistente ndaj zhvillimit të diabetit. Proteina nuk shprehet deri në ditën e 30-të në minjtë BB të prirur ndaj diabetit. Shprehja e vonuar e kësaj proteine mund të çojë në humbjen e vetë-tolerancës dhe inicimin e një përgjigjeje autoimune anti-qelizave beta.

Roli i timusit dhe organeve limfoide - Ekzistojnë të dhëna që sugjerojnë se **vetë-antigenet** (molekula të cilat veprojnë si antigen në një organizëm ndaj të cilit organizmi është tolerant por që nxisin formimin e antikorpve në një organizëm tjetër) shprehen natyrshëm në timus dhe organet limfatike periferike. (235-237) Toleranca ndaj vetë molekulave të kufizuara në indë (*tissue-restricted self-molecules*) besohet të fillojë në nivelin e timusit me selektim negativ, ku pakësimi apo eliminimi i timociteve me receptorët e qelizave T (TCR) shfaqin afinitet të fortë në drejtim të vetë molekulave që shprehen gjatë maturimit të sistemit imun. (238-240) Gjeni i insulinës është një nga gjenet e studiuar më gjërë në njerëzit dhe minjtë që ekspozojnë shprehjen timike si dhe shoqërimin e varur nga ekspresioni i qelizës beta me predispozitë diabeti tip 1. (236, 241 -244) Krahas insulinës, në timus shprehet dhe autoantigjeni i qelizave ishullore 69 kDa (ICA69), një proteinë neuroendokrine e shënjestruar nga përgjigjet autoimune në T1D të njeriut dhe në minj joobezë diabetik (NOD). (245-247) Gjithashtu, është sugjeruar që nivelet timike të ICA69 të ndikojnë në predispozitën ndaj T1D nëpërmjet një mekanizmi të ngjashëm me atë të treguar për insulin VNTRs. (236,248) Kjo hipotezë bazohet kryesisht në studimet e mëparshme që tregojnë se IA-2, GAD dhe ICA69 transkriptohen në timusit të njeriut gjatë jetës fetale dhe fëmijërisë. (236,249-251). Ekzistenca e variacioneve të sekuencës së ADN-së në minjtë NOD me mundësi për efektet përkatëse të funksionalitetit mbi shprehjen e gjenit Ica1 në timus. Variante të tilla në promotorin Ica1 mund të çojnë në një probabilitet të rritur të dështimit për të përzgjedhur negativisht klonet e qelizave T sensitive ndaj ICA69 të timociteve që po formohen apo zhvillohen. (251)

1.5.2 Markuesit gjenetik të diabetit tip 1

DMT1 është një sëmundje poligjenike komplekse, e cila nuk trashëgohet sipas një modeli specifik. (252) Deri më tani njihen afro 40 lokuse, prej të cilëve të paktën katër prej tyre janë mirë përcaktuar si të përfshirë në riskun e zhvillimit të diabetit tip 1 si HLA, INS, CTLA4, dhe PTPN22. (252) Rëndësia dhe roli i komponentëve gjenetik në procesin patogjenik të shfaqes së diabetit tip 1 mbështetet në konkordancën e lartë në binjakët monozigot, (65%) (253) në historinë familjare pozitive (20%) (254) dhe në diferencat etnike të incidencës. (255, 256)

1.5.2.1 Gjenet HLA

Pavarësisht natyrës multigjenetike të DMT1, gjenet më të njohura, më predispozuese që mbartin më shumë riskun për diabetin e tipit 1 janë gjenet në regionin HLA (antigjeni leukocitar human). Gjenet në regionin HLA ndodhen në kromozomin 6p21.31 me një shtrirje prej 3/4 Mbp gjatësi (figura 1.3). (257) (232-234) Regjoni përmban më shumë se 200 gjene të identifikuara, ku shprehen më shumë se gjysma.

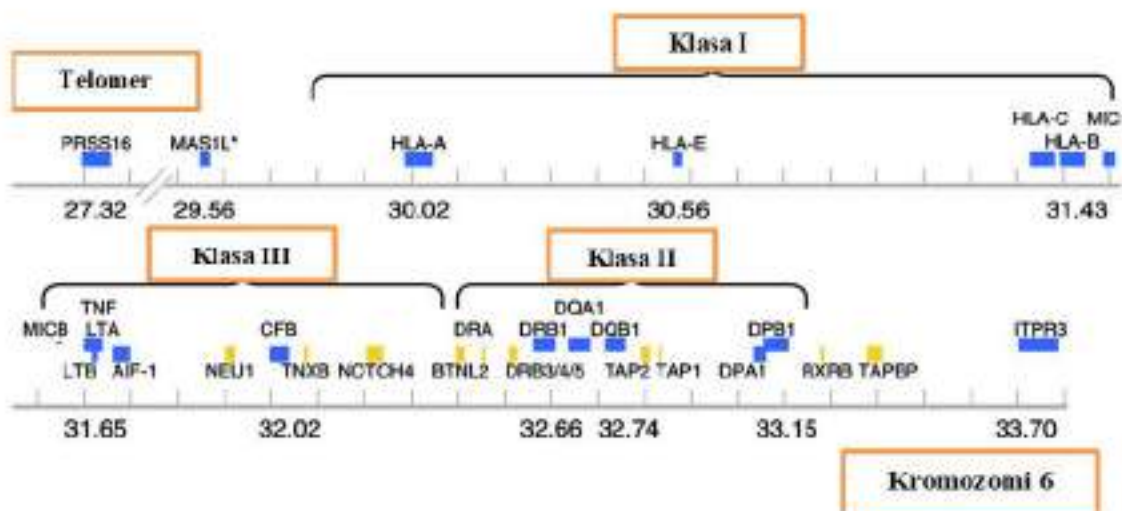


Figura 1.3. Paraqitje skematike e regjionit HLA në kromozomin human 6 me lokuset e klasës I, II dhe III; gjenet e njohura që shoqërohen me DMT1. Variacionet gjenetike në këto gjene përcaktojnë riskun e zhvillimit të DMT1. Burim. (257)

Gjenet HLA janë përgjegjëse për afërsisht 40% - 50% të rasteve të shfaqjes së diabetit i tipit 1. (258-260) Gjenet HLA kodojnë proteinat kryesore të kompleksitetit të histokompatibilitetit (KMPI) të njeriu, prandaj dhe KMPI referohet edhe si kompleksi HLA. (258, 259) Proteinat e koduara nga këto gjene shërbejnë si antigjene, të cilat fillimisht u zbuluan në sipërfaqen e leukociteve, njihen si antigjene leukocitare humane (HLA), janë unike, specifike për çdo njeri. Gjenet HLA-të përveç rolit mbrojtës ndaj infeksioneve, kancerit, hedhjes së transplantit të organeve, (261) janë përgjegjëse në shfaqjen e një sërë sëmundjesh autoimmune përfshi edhe sëmundje endokrine të tilla si diabeti i tipit 1. (3,5, 262,263) Megjithatë alelet HLA predispozuese të DMT1 janë

shumë të shpeshta për shfaqjen e DMT1 është thelbësore gjenotipi HLA (kombinimi i aleleve HLA të trashëguara nga të dy prindërit). (264, 265) Sistemi HLA përbëhet nga klasa të ndryshme; **I, II dhe III** të cilat kanë funksione të ndryshme. Gjenet HLA klasa II kodojnë proteina që shprehen në sipërfaqen e qelizave antigjen paraqitëse (antigjene ekzogjene) si makrofagët të cilat lidhin peptidet antigjenike dhe ja prezantojnë ato në qelizave T, duke krijuar kështu një "kompleks 3 molekular"(HLA-peptid-TCR) dhe inicojnë përgjigjen imune (figura 1.4).

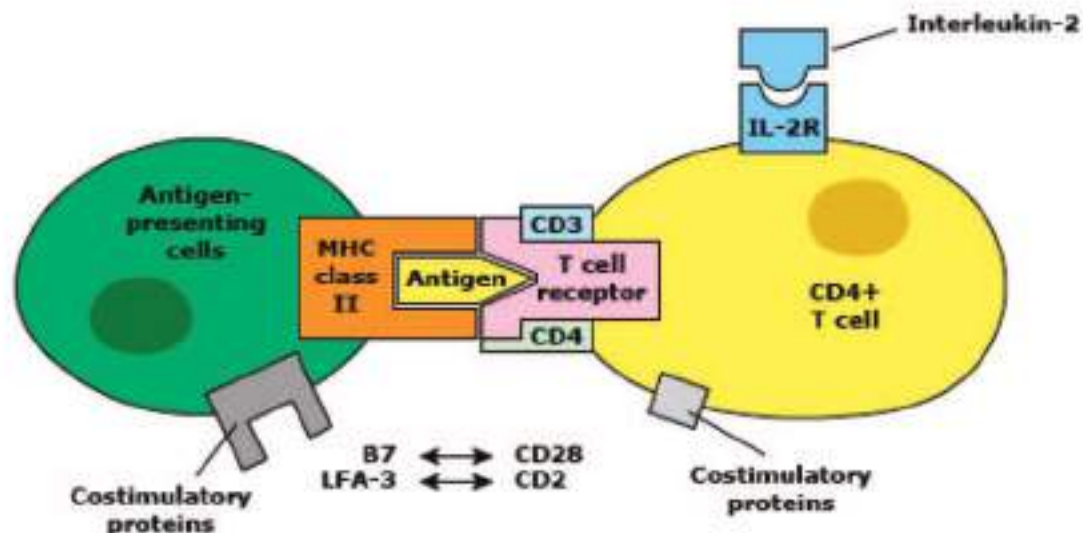


Figura 1.4. Aktivizimi i qelizave T. Skema e prezantimit të incitimit të përgjigjes imunologjike ndaj një antigjeni. MHC: kompleksi madhor i pajtueshmërisë; LFA-3: antigeni-3 funksional limfocitik; IL-2R: receptori i interleukin-2.

Lidhja MHC-antigjen lejon atë të prezantohet tek receptori i qelizës T për antigenin, të cilat janë qelizat efektore (qeliza që veprojnë në përgjigje të një stimuli) kryesore të procesit autoimun shkatërrues. Antigeni lidhet në molekulat MHC klasa II mbiqelizat antigjen-paraqitëse (siç janë makrofagët) Kjo lidhje lejon që antigeni të prezantohet në receptorët e antigenit mbi qelizat T CD4+ autoreaktive ose qelizat T helper, të cilat në DMT1 inicojnë dëmtimin autoimun të qelizave beta pankreatike. Krahas kësaj, lidhja respektive e proteinave B7 dhe LFA-3 mbi qelizat antigjen paraqitëse ndaj CD28 dhe CD2 mbi qelizat T janë rrugët kryesore bashkëstimuluese që rritin më tej aktivizimin e qelizave T. Gjithashtu, në përgjigjen imune marrin pjesë molekula të tjera siç është lidhja e interleukines-2 në receptorin e saj (IL-2R). Gjenet HLA janë shumë polimorfike, që do të thotë se ato kanë shumë alele të ndryshme, duke i lejuar ata të rregullojnë sistemin imunitar të fituar. Disa sëmundje të shoqëruara nga HLA lidhen me polimorfizmin e gjeneve që kodojnë molekulat e klasës II. Gjenet HLA të klasës II kodojnë 3 proteina madhore dhe 2 minore. Kombinimi i gjeneve të klasës II formon receptorët proteinikë heterodimerikë (zinxhiri α dhe β) që shprehen në mënyrë tipike

në sipërfaqen e qelizave antigjen paraqitëse. Proteinat madhore të klasës II të KMPI ndodhin vetëm në qelizat antigjen-paraqitëse, qelizat B dhe qelizat T. (266) Zinxhirët alfa dhe beta në molekulën e KMPI formojnë një hapësirë peptid-lidhëse në të cilin lidhen antigenet e përfshira në patogjenezën e diabetit të tipit 1. Aftësia e këtyre molekulave të klasës II për të paraqitur antigenin varet pjesërisht nga përbërja aminoacide e zinxhirëve të tyre alfa dhe beta. Zëvendësimet në një ose dy pozicione specifike mund të rrisin ose zvogëlojnë dukshëm lidhjen e autoantigjenëve përkatës dhe si rrjedhojë predispozitën ndaj diabetit të tipit 1. (267,268)

Molekulat e klasës II përfshihen në shkatërrimin imun të qelizave beta pankreatike sepse ato marrin pjesë në prezantimin e antigenit ndaj qelizave T_{helper} të cilat iniciojnë reaksionin imun. Këto antigenet të veçantë stimulojnë shumëzimin e qelizave T_{helper} (të quajtur edhe qeliza T CD4+), të cilat nga ana e tyre stimulojnë qelizat B-prodhuese të antitropave për të prodhuar antitropa ndaj një antigeni specifik. Vetë-antigenet frenohen nga qelizat T rregulluese.

Gjenet HLA klasa II mbartin rrisikun gjenetik më të shpeshtë për shfaqjen e DMT1. (269) dhe përbëhet nga lokuset DR, DQ dhe DP. Përcaktuesit gjenetikë madhor të DMT1 janë polimorfizmat e gjeneve HLA që kodojnë lokuset DQ, DR dhe në një masë më të vogël DP. (263) Kombinimet alelike specifike të gjenotipeve HLA të klasës II, HLA DR/ DQ (DR3, DR4) njihen gjerësisht si faktorët rrisiku gjenetik madhor i progresit në DMT1. Rrisiku është më i lartë në gjenotipin DR3/DR4. (270) Predispozita gjenetike kodohet kryesisht nga kombinimet specifike të aleleve në lokusin DRB1, DQA1 dhe DQB1 në kompleksin e HLA. Haplotipet DR-DQ që mbartin rrisikun më të lartë janë DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01(DR3), DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*03:02/04 (ose DQB1*02; DR4), DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 dhe DRB1*0402-DQA1*0301-DQB1*0302 pasuar nga haplotipet DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1*0302 dhe DRB1*0801-DQB1*0401-DQB1*0402. Ndërsa, alelet HLA të tilla si DRB1* 1501 - DQA1 * 0102-DQB1*0602 (DR2), DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 dhe DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 konsiderohen mbrojtje ndaj sëmundjes. (263, 270) Gjenet HLA DPA1 dhe DPB1 janë grupi i tretë i lokuseve të klasës HLA II. Ato kodojnë antigenin DP dhe kanë një kapacitet imunostimulues dhe nivel ekspresioni më të ulët sesa antigenet e tjerë të klasës II (271) Studimet në lidhje me shoqërimin e HLA-DPB1 dhe DMT1 kanë treguar lidhje të shumta me rezultate kontradiktore. Alelet DPB1*02:01, *02:02, *03:01, *04:01, *04:02, *17:01 konsiderohen si alele predispozuese në popullata me prejardhje etnike të ndryshme dhe alelet DPB1*01:01, *02:02, *04:01, *04:02, *17:01 konsiderohen mbrojtëse. (272–279) Gjithashtu, për sa i përket aleleve HLA DPB1, (280-282) DPB1*02:02 dhe DPB1*03:01 e rrisin rrisikun e shfaqjes së sëmundjes ndërsa DPB1*04:02 e ul rrisikun. Më shumë se 90% e pacientëve me diabet tip 1 janë homozigot për haplotipin DR3 (i referuar si DR3-DQ2) ose haplotipin DR4 (i referuar

si DR4-DQ8) dhe 30% e pacientëve kanë të dy haplotipet (heterozigotë DR3/DR4). Rrisku predispozues është më i madh në formën heterozigote (DR3/DR4) sesa për secilin nga haplotipet homozigot (DR3/DR3; DR4/DR4). (283) Prevalenca e gjeneve “diabetogjen” varion nga etnia. Kjo shpjegon në një masë të madhe pse DMT1 është më i zakonshëm në vendet Skandinave dhe Sardenjë dhe jo në Kinë. (284)

1.5.2.2 Gjenet jo-HLA

Gjenet HLA janë komponent predispozues i rëndësishëm por jo të mjaftueshëm për të shfaqur diabetin tip 1. Kjo nënkupton se zona të tjera në gjenom predispozojnë shfaqjen e diabetit tip 1. Një komponent predispozues i rëndësishëm janë gjenet jo-HLA, polimorfizmat e të cilëve e mbartin këtë efekt predispozues vetëm në prani të aleleve specifike të gjeneve HLA, duke sugjeruar në shumicën e rasteve trashëgimi poligjenike. (285) Lokuse me rrisht të rritur për diabetin tip 1 janë polimorfizmat në gjenin e insulinës (INS) për VNTR e insulinës, gjenin e antigjenit-4 të limfociteve T citotoksike (CTLA4), gjenin e protein tirozinë fosfataza i jo-receptorit tip 22 (PTPN22) dhe gjenin e IL2RA, helikaza e induktuar nga interferoni, gjenin e receptor IL2 (CD25), gjerti si lektina (KIA0035), gjenin e ERBB3e dhe gjen i padefinuar në 12q), (252, 286-288) BACH2, PRKCQ, CTSH, C1QTNF6). (289)

1.6 MARKUESIT AUTOIMUN TË DIABETIT TIP 1

Një tipar dallues i diabetit tip 1 është prania e autoantitropave anti autantigjenëve të qelizave β . (290) Nuk ka konsensus se kush është autoantigjeni target i parë në DMT1 por sugjerohet se që në fillim të procesit autoimun kundër qelizave beta pankreatike mund të ketë ≥ 3 autoantigjene. (232) Autoantigjenet (tabela 1.7) ndaj të cilëve ndërveprojnë autoantikorpët mendohet se luajnë rol të rëndësishëm në fillimin ose progresin e dëmtimit autoimun dhe përcaktojnë shkallën e dëmtimit të qelizave beta. (4, 291) Sa më i madh lezioni i qelizave beta, aq më shumë antigjene shprehen, duke e mbajtur procesin dëmtues aktiv. (232,263)

Tabela 1.7. Autoantigjenet target të autoantikorpëve në DMT1.

| |
|---|
| Insulina |
| ICA |
| Glutamic acid decarboxylase |
| Insulinoma associated antigens 2 (alpha and beta) |
| ZnT8 (zinc transporter) |

Në personat me DMT1 janë identifikuar një seri *autoantigjenesh* si insulina/proinsulina (IAA), (290) autoantigjeni i qelizave të ishullit 69 kDa (ICA69), acid glutamik

dekarboksilase (GAD65), (292) proteina tirozinë fosfatazë që shoqëron insulinomën 2 (IA-2), (293) transportuesi i zinkut Slc30A8 me vendosje në granulat insulin sekretore të qelizës- β (ZnT8) (294) proteina e lidhur me nën-njësinë katalitike të glukozës-6-fosfatazës (IGRP), kromogranin A (ChgA) receptori i insulinës, proteinat e shokut të rrehtësisë, antigjenët jun-B, CD38, periferin dhe proteina acidike fibrilare gliale (GFAP). (295)

Insulina / Proinsulina - Shfaqja e hershme e antitropave anti-insulinë sugjeron që insulina është autoantigjeni i rëndësishëm, targeti primar i mundshëm për autoantikorpët. (158, 241, 296, 297) Segmenti i aminoacideve 9 deri 23 i vargut B (B9-23) i peptidit të insulinës (241, 298) është epitopi dominant dhe autoantigjeni madhor target (299) për limfocitet periferike T CD8+ patogjenike dhe T CD4, (241) respektivisht. Këto limfocite prodhojnë citokinën IFN-gama proinflamatore (të identifikuar me metodën ELISPOT). (298) Një e dhënë tjetër që tregon rëndësinë e insulinës si autoantigjen është se, dëmtimi i gjenit të insulinës (sipas modelit të diabetit në minjtë NOD, diabetik jo -obez) është i rëndësishëm, madje vendimtar në zhvillimin spontan të insulitit dhe progresin drejt sëmundjes dhe se administrimi i insulinës ose zinxhirit të tij B gjatë fazës prediabetike mund të parandalojë ose vonojë diabetin në njerëzit e predispozuar. (158, 241, 300) Kjo karakteristikë po shihet si mundësi për zhvillimin e terapisë me bazë antigjenike Përgjigja autoimune ndaj proinsulinës përhapet më pas tek autoantigjenët e tjerë, siç është proteina specifike e lidhur me nën-njësinë katalitike të glukozës-6-fosfatazës e ishujve (IGRP). (158) Autoantikorpët anti insulin (IAA) janë shpesh të parat që shfaqen në fëmijët në risk për të zhvilluar DMT1 që nga lindja dhe përqendrimi i IAA korrelohet me shkallën e progresimit të sëmundjes. (301) Disa prej këtyre fëmijëve më pas zhvillojnë autoantikorpë ishullore të shumtë dhe diabet tip 1. Gjithashtu, administrimi i insulinës subkutane shoqërohet me shfaqjen e antitropave anti insulinë, prandaj antikorpët anti insulin të matur rreth dy javë pas injektimit të insulinës nuk mund të përdoren si markues të diabetit me ndërmjetësi imune (tipi 1A). (297) Kjo e dhënë e kombinuar me një serë të dhënash të pavarura mbështesin nocionin në rritje që pro-/insulina është autoantigjeni kryesor në sëmundje; (302) një koncept që mund të shpjegojë pjesërisht humbjen selektive të qelizave β në diabetin tip 1.

Acid glutamik dekarboksilazë (GAD). Enzima GAD (një proteinë 65 kD) është një tjetër autoantigjen i rëndësishëm ndaj të cilit zhvillohen autoantitropat në njerëzit që zhvillojnë dmt1. Enzima GAD gjendet në nivele të mëdha në qelizat beta pankreatike por është e pranishme dhe në sistemin nervor qendror dhe testikujt. (303) Antitropat anti GAD janë të pranishëm në rreth 70% të pacientëve me diabet tip 1 në kohën e diagnozës. Autoantitropat anti GAD janë gjetur në sindromin Stiffman, një çrregullim i rrallë neurologjik por me një koïncidencë e lartë me DMT1. (303) Roli si autoantigjen patogjen i GAD mbështet dhe nga të dhënat se injeksione të peptideve GAD

ngadalësojnë progresimin në diabet. (304)

Proteina 2 e lidhur me insulinoma (IA-2). Proteina IA-2 është një autoantigjen ishullor që vihet re në pacientët e sapo diagnostikuar me DMT1 dhe personat në rrisht. Proteina IA-2 është protein granulare e membranës e cila përmban një fragment intraqelizor (IA-2ic) i cili me shumë gjasa përmban epitope imunodominante sepse shumica e pacientëve me DMT1 që kanë autoantikorpore anti IA-2 kanë edhe antikorpore anti IA-2ic. (305, 306) Në pacientët e diagnostikuar me diabet të tipit 1 për herë të parë antitruapat anti IA-2 dhe dhe IA-2ic zakonisht shfaqen më vonë se autoantitruapat e tjerë ishullor me shpeshësi 62% dhe 67%, respektivisht.(306) Autoantitruapat IA-2 bashkë me autoantikorporeve e tjerë (IAA, GAD, ICAs) kanë vlerë në parashikimin dhe progresionit të diabet tip 1. Një nga parashikuesit më të mirë të progresionit në diabet tip 1A është shprehja e dy ose tre autoantitruapave: GAD, IA-2 ose autoantitruapat e insulinës. (307)

Transportuesi i zinkut ZnT8. Transportuesi i fluksit të kationeve të zinkut (ZnT8) është një autoantigjen i cili është izoluar në 60- 80% e pacientëve diagnostikuar me diabet tip 1 për herë të parë (294) dhe në 26% e individëve me diabet tip 1 të cilët nuk kanë antitruapa anti insulinë, GAD, IA-2 dhe ICA. Në Studimin e Autoimunitetit të Diabetit në të Rinjte (DAISY), në fëmijët që shfaqën diabet, autoantitruapat e ZnT8 u shfaqen më vonë se autoantitruapat anti insulin, (294) dhe zhduken shumë shpejt pas fillimit të diabetit. (308) Qelizat pankreatike beta të njeriut kanë përmbajtje të lartë zinku dhe përqëndrimi më i madh i zinkut ndodhet granulat sekretore. Pikërisht ZnT8, produkti i gjenit SLC30A8, ndërmjetëson kapjen e zinkut në granulat sekretore të insulinës brenda qelizave beta të pankreasit.(309) Gjetja e polimorfizmit brenda lokusit SLC30A8 në pacientët me diabet të tipit 2 sugjeron se ndryshimet në funksionin e këtij geni mund të rezultojnë në sekretim dhe/ose përgjigje anormale të insulinës.

Profili lipidik dhe metabolitet. Profili i lipideve dhe metaboliteve të tilla si; niveli i ulur fosfatidilkolines ne lindje, ulja e triglicerideve dhe fosfolipideve eter antioksidues dhe rritja e lizofosfatidilkolinës proinflatore disa muaj para se të identifikohen autoantitruapat në serum mund të shërbejnë si markues për diabetin tipit 1 që po shfaqet. (310) Gjithashtu në personat që zhvilluan autoantitruapa lidhur me diabetin tip 1 janë parë përqëndrime të larta të triglicerideve me zinxhirë jo normal dhe fosfolipideve që përmbajnë acide yndyrore të pangopura (poli-pasaturuar) dhe përqëndrime të ulëta të metioninës. (310) Ndërsa autoimuniteti në diabetin e tipit 1 progreson nga aktivizimi fillestar në një gjendje kronike, shpesh ka një rritje në numrin e autoantigjeneve të ishujve të shënjestruar nga qelizat T dhe autoantikorporet. Kjo gjendje quhet "përhapje e epitopeve". Disa observime tregojnë se përgjigjet e autoantikorporeve të ishujve të drejtuara ndaj autoantigjeneve të shumë shoqërohen me progresion në sëmundje të dukshme. (307) Së fundi, mendohet se autoimuniteti i hershëm në diabetin tip 1 mund të sulmojë elementët e indit të sistemit nervor, duke ngritur konceptin se në përgjigjet imunologjike patogjenetike mund të mos

janë ekskluzive e qelizave beta.(311) Sidoqoftë, mbetet të vërtetohet nëse prania e përgjigjeve serologjike ndaj antigjeneve neural të supozuar janë parashikues për zhvillimin e neuropatisë së fibrave të vogla (autonom dhe / ose somatik) dhe për progresimin klinik të diabetit tip 1. Autoantikorpët mund të identifikohen gjatë fazës preklinike (markues të hershëm) dhe persistojnë për muaj-vite para shfaqjes së simptomave. (20) Natyra autoimune e DMT1 është e mirë përcaktuar, por mbetet mister pse qeliza beta e pankreasit është target specifik dhe nëse qeliza beta është targeti i vetëm i shkatërrimit imun (vrasje) apo një kontribuese në vetë-shkatërrim (vetëvrasje). (292,312) Të dhënat e hershme për autoimunitetin në pacientët me diabet tip 1 vijnë nga ekzaminimi me imunofloreshencë i cili tregoi se plazma e pacientëve të diagnostikuar me diabet tip 1 për herë të parë ndërvepronte me qelizat e ishujve pankreatik të Langerhansit.(303, 313) Autoantitruapat e zbuluar në gjashtë muajt e parë janë e kanë origjinën nga transferimi placentar sepse procesi autoimun mund të fillojë in utero, megjithëse rrallë. Në 17% të rasteve mund të jetë i pranishëm që në lindje të paktën një autoantikorp (GAD, IAA ose ICA512), krahasuar me 4% të fëmijëve të popullatës së përgjithshme. (314) Fëmijët në risk më të madh dhe progresim më të shpejtë drejt shfaqjes së DMT1 janë ata që shfaqin autoantikorpe brënda 2 viteve të para të jetës dhe autoantikorpe të shumtë. (269) Ndërsa fëmijët që shfaqin autoantikorpe pas moshës 2 vjeç dhe shfaqin më pak autoantikorpe të shumtë dhe kanë progresion më të ngadaltë drejt shfaqjes së DMT1. (269) Më shumë se 90% e individëve me diabet tip 1 prej momentit të diagnostikimit për herë të parë kanë një ose më shumë *autoantitruapa* të tillë. (218) Autoantitruapat përveç vlerës diagnostikuese të DMT1 dhe praktike pasi ndihmojnë në parashikimin e fillimit të manifestimeve klinike, (20) ndihmojnë në identifikimin e njerëzve në risk të rritur për shfaqjen e DMT1. Testimi periodik për autoantitruapa anti ishullor ndihmon në vlerësimin e riskut të diabetit në fëmijët që kanë prindër me diabet tip 1. Matja e autoantikorpeve ishullor është domozdoshmëri në depistimin e individëve në risk për shfaqjen e DMT1 në të afërmit e shkallës së parë ose popullatën e përgjithshme. Prania e dy ose më shumë prej këtyre autoantikorpeve të ishujve përdoret si kriter përfshirës për testet e parandalimit të diabetit të tipit 1 siç janë ato të mbështetura nga rrjeti TrialNet. (315) Familjarët dhe të afërmit e pacientëve me DMT1 (histori familjare pozitive) kanë risk të rritur për të shfaqur diabet. Ky risk është 0.4% kur nuk asnjë histori familjare; 1-4% kur është e prekur nëna e pasardhësve; 3-8% kur është i prekur babai i pasardhësit, (316-320) deri në 30% kur janë të prekur të prindërit; (321,322) 3-6% kur është i prekur binjaku dizigotik dhe 8% binjaku monozigot. Binjaku monozigot ka 30% risk të shfaqë DMT1 brënda 10 viteve pas diagnozës së binjakut të parë dhe 65% konkordancë deri në moshën 60 vjeç. (253,323) Risku i shfaqjes së diabetit në binjakët monozigotë dhe të afërmëve të brezit të parë të pacientëve me DM T1 lidhet më shumë me diferencat gjenetike sesa faktorët e mjedisit. (166) Gjithashtu, predispozita gjenetike shihet edhe në faktet se risku kumulativ i shfaqjes diabetit tip 1 në familje është 10% (324) dhe > 20% kur në histori familjare zgjerohet dhe

përfshihet brezi i dytë apo të tretë. (325) Risku kumulativ i diabetit për fëmijët < 15 vjeç është më i madh në vëllezënt/motrat HLA-identik DR3-DQ2/DR4-DQ8 (17%) krahasuar me ata që nuk kanë asnjë ose një haplotip (6%), (326) në vëllezënt apo motrat e një anëtarit të familjes i diagnostikuar në moshë më të re, diabet paternal i diagnostikuar në moshë të re dhe moshë prindërore e madhe. (316, 326, 327) DMT1 mund të shfaqet në fëmijët pa histori familjare për diabet. Depistimi i popullateve me risk të ulët (prevalenca e përlogaritur = 1.2-1.5/1000) (328) për të parashikuar shfaqjen e DMT1 është një ndërmarrje e vështirë sepse ata mund të rezultojnë pozitiv në testet e depistimit për një nga autoantikorpët (GAD, IAA, IA2, ICA) në testet e mëtejshme diagnostikuese vihet re se ata nuk zhvillojnë sëmundje. (329) Fëmijët që shfaqin autoantitropa në moshë të vogël dhe të shumtë në numër janë në risk më të madh për dhe progresim më të shpejtë të shfaqjes së diabetit të tipit 1. (294) Risku i shfaqjes dhe progresimi më i shpejtë në DMT1 është më i lartë në subjektet me autoantikorpe të shumtë (40% kundrejt 3% në ato me një autoantikorp) dhe në ata që shfaqin autoantikorpe në moshë të vogël. Fëmijët që shfaqin autoantikorpe para moshës 9 muajsh, 50% shfaqin diabet brenda dy viteve krahasuar me 7% në ata që shfaqin autoantikorpe të shumtë në moshën 5 vjeçare. (269) Risku i shfaqjes dhe progresionit të DMT1 është i lidhur me numrin dhe titrin antikorpeve dhe moshën e shfaqjes së tyre. Autoimuniteti ndaj qelizave beta mund të induktohet në muajt e para të jetës dhe autoantikorpët të shfaqen që në moshën 6 muajsh me një incidencë kulmore para moshës 2 vjeç. (330, 331) Fëmijët që zhvillojnë autoantikorpe brenda moshës 2 vjeç zhvillojnë autoantikorpe të shumta dhe progresojnë më shpejt drejt diabetit tip 1. (269) Ndërsa fëmijët që zhvillojnë autoantikorpe pas moshës 2 vjeç shfaqin më pak antikorpe të shumtë dhe kanë ecuri më të ngadaltë drejt shfaqjes klinike të diabetit tip 1. (269)

Antitrupat anti IAA-është pothuajse gjithmonë autoantikorpi i parë që shfaqet dhe indikohet për të parashikuar kohën e fillimit të diabetit tip 1, veçanërisht tek fëmijët < 5 vjeç ndërsa autoantitrupat e tjerë si ICA, GAD ose IA-2 shfaqeshin më vonë. (332) Risku i diabetit të tipit 1 është relativisht i ulët vetëm me IAA dhe më i lartë me praninë e autoantikorpeve të tjerë (GAD, IA-2 dhe ICA). (333-337) Fëmijët që kanë vetëm një autoantitrup, deri në moshën 5 vjeç, 1.8% e tyre shfaqin diabetin e tipit 1, dhe ata që kanë ≥ 2 autoantitropa prej dy vjetësh, kanë risk 50% për të shfaqur diabet tip 1 deri në moshën 5 vjeç. (338)

- **Antitrupat anti IA2**- fëmijët të cilët janë IA-2 pozitiv kanë jo vetëm risk të lartë për të zhvilluar diabet tip 1 (339) por edhe risk progresioni shumë të shpejtë. (340)
- **Antitrupat anti ICA**- subjektet të cilët janë ICA pozitiv dhe veçanërisht nëse titri i ICA është i lartë kanë me një risk të rritur për të shfaqur DMT1. (333, 307)
- **Antitrupat anti-GAD** janë parashikues të riskut dhe progresionit të shfaqjes

së DMT1 por ky rriks është më i lartë nëse janë të pranishëm IAA dhe ICA. (307)

1.7 MARKUESIT METABOLIK

Edhe pse toleranca e glukozës mbetet normale deri në fillimin e hiperglicemisë, (341) përgjigja akute e insulinës ndaj sekretagogëve të ndryshëm (glukozës, argininës, glukagonit dhe izoproterenolit) ulet gradualisht gjatë periudhës preklinike. (342) Testi më i dobishëm dhe gjerësisht i përdorur është përgjigja akute e insulinës (ose "faza e parë") ndaj glukozës (FPIR) gjatë testit të tolerancës së glukozës intravenoze (IVGTT); në këtë test vlersohet rritja e insulinës serike mbi vlerat bazale gjatë 10 minutave të para pas infuzionit intravenoz të glukozës; përgjigja korrespondon me masën funksionale të beta-qelizave. (160) Në të afërmit e brezit të parë e të sëmurëve me diabet të tipit 1, një FPIR nën percentilin e parë të normës është një parashikues i fortë i shfaqjes së diabetit të tipit 1 (333). Subjektet me rrisht të lartë për diabet mund të monitorohen me IVGTT të herëpashërshëm dhe testin e tolerancës me glukozë orale (OGTTs) dhe të vlerësohen faktorët metabolik të lidhur me progresin e diabetit Duke vlersuar vlerat e glicemive të dy FPIR dhe OGTT kanë sensibilitet të ngjashëm për parashikimin e diabetit brenda gjashtë muajve të diagnozës, 73% dhe 76% respektivisht dhe 97% kur përdoren të dy testet. (161) Sensitiviteti i glicemisë esëll ishte një parashikues i dobët i diabetit. Një test më i thjeshtë që mund të jetë i dobishëm për parashikimin e shfaqjes së DMT1 është matja e përqendrimit të proinsulinës serike esëll, pararendëse e insulinës. Në personat normal, proinsulina përbën rreth 15% të insulinës serike imunoreaktive, (162) proporcioni i cili rritet kur funksioni beta qelizor pakësohet. Përshembull, përqendrimet e proinsulinës në serum në të afërmit ICA-pozitiv e pacientëve me DMT1 krahasuar me të afërmit ICA negativ ishin 3-4 herë më të larta. (343) Megjithatë, nevojiten studime të mëtejshme për të përcaktuar nëse vlerat e larta të proinsulinës serike ndihmojnë në parashikimin e shfaqjes së diabetit të tipit 1.

1.8 KARAKTERISTIKAT KLINIKE TË PREZANTIMIT TË DIABETIT MELITUS TIP 1 TË MOSHËS 0-14 VJEÇ NË SHQIPËRI

Diabeti melitus tipi 1 (DMT1) diagnostikuar për herë të parë në fëmijët dhe adoleshentët prezantohet në një nga tre janë format e mëposhtme; (344)

1. **Prezantim klasik;** polidipsi, poliuri, humbje peshe, hiperglicemi dhe ketonemi (ose ketonuri)
2. Ketoacidozë diabetike
3. **Asimptomatik** (zbulim i heshtur i rastësishëm).

Prezantimi klasik është prezantimi më i shpeshtë ndjekur nga prezantimi me KAD dhe shumë rrallë prezantimi asimptomatik apo i heshtur. Manifestohet klinike të DMT1

ndahen në klasike dhe jo klasike. Manifestimet klasike si poliuria, polidipsia dhe humbja e peshës janë simptomat më të shpeshta të diabetit tip 1 për herë të parë në fëmijët dhe adoleshentët. Megjithatë, simptomat klasike nuk janë gjithmonë simptomat prezantuese. Pothuajse të gjithë pacientët kanë një histori incidioze paraprirëse relativisht të shkurtër *me manifestime jo specifike*, nga vlera glicemie anormale deri në zhvillimin e simptomave klasike. Shpesh fëmijët paraqiten në shërbimin ambulator me ankesa të paqarta, jo specifike të tilla si pafuqi, këputje, lodhje, dobësi të përgjithshme, përgjumje, gjallëri të ulur, dhimbje koke, konstipacion, dhimbje abdominale, irrituar me humor të keq, nokturni, enurezis, ndërrim i shpeshtë i pelenave dhe/ose pelena jashtëzakonisht të mbushura, rash pelene rekurent në bebet dhe fëmijët 1-2 vjeç, vaginitis monialial në vajzat adoleshente, infeksione rekurente të lëkurës, mos shtimi në peshë në një fëmi të rritur mirë, përkeqësim i ecuresë në shkollë dhe katarakt sidomos në fëmijët e vegjël. (345, 346) Hiperglicemia dëmton imunitetin dhe e predisponon fëmijën për infeksione rekurente, veçanërisht të traktit urinar, të lëkurës dhe mukozave (kandidoza orale, në zonat inguinale dhe fleksurale) dhe të traktit respirator. (346) Marrja e kujdesshme dhe e hollësishtme e anamnezës është mjaft e rëndësishme në njohjen e këtyre simptomave e cila do të çonte në diagnozë të hershme të diabetit tip 1. Kohëzgjatja mesatare e simptomave para prezantimit është 10 ditë. (347)

1.8.1 Prezantimi klasik për herë të parë (hiperglicemi pa acidozë).

Poliuria, polidipsia dhe humbja e peshës janë simptomat klasike më të zakonshme i fëmijëve dhe adoleshentëve që diagnostikohen me DMT1 për herë të parë. (348) Simptomat lidhen me hipergliceminë dhe glukozurinë. Simptomat e hiperglicemisë janë të ngjashme pavarësisht shkakut primar. Simptomat e hiperglicemisë janë sekondare për shkak të diurezës osmotike dhe glukozurisë.

Poliuria - Poliuria ndodh kur përqendrimi i glukozës në serum rritet ndjeshëm mbi 180 mg/dL (10 mmol/L). Ky është edhe pragu renal, i cili nënkupton se për vlera të glicemisë mbi këtë prag, glukozja do të ekskretohet në urinë. Glukozuria shkakton diurezë osmotike dhe hipovolemi. Poliuria në fëmijët me DMT1 shfaqet si urinim i shpeshtë dhe volum i rritur, veçanërisht gjatë natës (nokturni) dhe enurezis nocturna (në shfaqje e urinimit në shtrat në një fëmijë që më parë e kontrollonte urinimin) ose diurnale (gjatë ditës- në shkollë nevoja për të dalë nga klasa për të përdorur tualetin. Këto simptoma nuk kuptohen lehtë në fëmijët e vegjël për shkak të marrjes natyrshëm në sasi të madhe të likideve dhe përdorimit të pampersave /pelenave. Në këtë grup moshë poliuria dyshohet kur prindërit referojnë ndërrim të shpeshtë dhe jashtëzakonisht të mbushura shumë të pelenave dhe shfaqja e përsëritur e rashit në zonën e pampersit.

Polidipsia - Polidipsia (etje e shtuar apo dëshirë e vazhdueshme e fëmijës për të pirë lëngje) është kompesatore, sekondare dhe ndodh për shkak të rritjes së osmolalitetit plazmatik nga hiperglicemia dhe hipovolemia (poliuria, diureza osmotike, dehidrimi).

Pavarësisht nga hipovolemia, pacientët mund të mos kenë shenja klasike të tharjes së membranave mukozale ose ulje të turgorit të lëkurës.

Oreksi dhe humbja e peshës - Humbja e pashpjegueshme e peshës është rezultat i hipovolemisë dhe katabolizmit të rritur. Humbja e peshës është një simptomë prezantimi në rreth gjysmën e fëmijëve. Ulja e përdorimit të glukozës në muskujt skeletik nga deficioni i insulinës ndihmë glukoneogjenezën dhe rrit përdorimin dhe katabolizmin e yndyrave (lipolizën) dhe proteinave (proteinolizën). Humbja e peshës mund të jetë e madhe, megjithëse fillimisht oreksi i fëmijës ruhet ose është i rritur, por me kalimin e kohës, oreksi ulet ndërsa fëmijët shfaqin etje të shprehur. Zhvillimi i ketozës shkakton nauze, të vjella të cilat kontribuojnë më tej në humbjen e peshës. Në foshnjat dhe fëmijët e vegjël (< 3 vjeç), mos shtimi në peshë dhe mos rritja mund të jenë simptomat e para të hiperglicemisë ose si një simptomë e izoluar e hiperglicemisë, e cila shpesh kujtohet vetëm në retrospektivë. (345)

Polifagia- Në fëmijët polifagia shpesh mungon për shkak të ketozës e cila shkakton anoreksi.

Çrregullime të shikimit - Fëmijët me hiperglicemi të gjatë mund të paraqiten me katarakt. (349,350) Çrregullimet e shikimit janë të zakonshme për shkak të ndryshimeve në mjedisin osmotik të lentës dhe në një masë më të vogël në dhomën aqueous dhe vitreous të cilat shkaktojnë ndryshime në indeksin refraktiv. (351)

1.8.2 Ketoacidoza diabetike

Ketoacidoza diabetike (KAD) është prezantim i dytë më shpeshtë i fëmijëve dhe adoleshentëve që diagnostikohen me DMT1 për herë të parë, e cila karakterizohet nga triada: hiperglicemi, acidozë metabolike dhe ketozë.(173) KAD është një urgjencë mjeksore metabolike jetëkërcënues dhe shkak kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë i DMT1 si pasojë e deficionit absolut të insulinës. (352-354)

Shpeshtësia e KAD në shumë vende të botës nuk është përshkruar/nuk dihet (82) por karakterizohet nga një variacion gjeografik i shprehur, afërsisht 6-fish; varion nga 13% në Suedi në 80% në Emiratet e Bashkuara Arabe. (355) Njohja e këtij variacioni është një hap i rëndësishëm në identifikimin e shkaqeve të mundshme për të hartuar ndërhyrje për reduktimin e shpeshtësinë së KAD dhe për të diagnostikuar fëmijët me DMT1 përpara shfaqjes së ketoacidozës. Fëmijët që prezantohen me KAD në kohën e diagnozës së DMT1 shfaqin shpeshtësi remisioni parcial më të ulur, (356, 357) masë më të vogël të qelizave beta ende të pa dëmtuara (358, 359) kontroll më të keq të metabolizmit dhe glicemisë (360) me episode të shpeshta KAD, (361) dhe risk të rritur për manifestime të mëvonshme psikosociale (vetë-vlersim të ulur, kompetencë sociale të ulur, përkeqësim të marrëdhënieve me prindërit e tyre). (362) KAD klasifikohet në bazë të kritereve biokimike dhe klinike.

Kriteret biokimike për diagnozën e KAD. Në vitin 2014, Shoqata Ndërkombëtare e

Diabetit për Fëmijët dhe Adolehentët (ISPAD) në një deklaratë konsensusi përcaktoi kriteret biokimike të diagnozës së KAD si mëposhtë: (363, 364)

1. **Hiperglicemi** - glukoza në gjak > 200 mg/dL (11 mmol/L) dhe
 2. **Acidozë metabolike** - pH venoz < 7,3 ose bikarbonatet plazmatike < 15 mEq/L (15 mmol/L) dhe
 3. **Ketozë** - përcaktohet nga prania e ketoneve në gjak (BOHB ≥ 3 mmol/L ose 31 mg/dL) ose në urinë (ketonuri > +2). BOHB ofron një vlersim më të saktë të ketozes se metodat e vjetra që përdorin nitroprusid, të cilat matin vetëm acetoacetate (trupa ketonik të pranishëm në përqendrim më të ulët) në një nënvlerësim të gravitetit të ketonemisë.
- ❖ Nëse me çdo mënyrë vërtetohet se pacienti ka ketozë të rëndë (në mungesë të hiperlaktatemisë) dhe në pamundësi për të matur BOHB në gjak, llogaritja sekuençiale e deficitit të anionit është një mjet i dobishëm për të gjurmuar përmirësimin progresiv të ketonemisë.

Graviteti i KAD bazohet në të dhënat klinike dhe laboratorike. Mbështetur në deklaratën e ISPAD viti 2014, graviteti i DKA sipas shkallës së acidozës (pH venoz dhe përqëndrimin të bikarbonateve serike). Shkalla e acidozës në mënyrë direkte reflektojnë gravitetin e acidozës dhe përdoren gjerësisht në praktikën klinike për të klasifikuar KAD në prezantim në formën e lehtë, e moderuar dhe e rëndë (tabela 1.8). Kategorizimi gravitetit të DKA në prezantim ndihmon për të përcaktuar nivelin e dhur të kujdesit (p.sh., nevojën për kujdes intensiv (ICU)).

Tabela 1.8. Vlersimi i gravitetit të ketoacidozës diabetike në fëmijët

| | E lehtë | E moderuar | E rëndë |
|-------------------------------|---------|------------|---------|
| Karakteristikat përcaktuese | | | |
| pH venoz | 7.2-7.3 | 7.1-7.2 | <7.1 |
| Bikarbonatet në serum (mEq/L) | 10-15 | 5-10 | <5 |

Burimi: 365

Ketoza. Niveli i hendekut të anion (anion-gap) është një tjetër mënyrë për të vlersuar gravitetin e ketozës metabolike dhe mund të jetë një vlerësim i dobishëm i acidozës. Një hendek shumë i madh i anionit mund të reflektojë ulje të perfuzionit renal, i cili kufizon ekskretimin e ketacidit. Hendeku i anionit (anion gap) llogaritet nga ekuacionit: anion gap = Sodium - (klor + bikarbonat); anion gap normal është 12 ± 2 . Megjithatë, prezenca e një deficieti anioni të madh në mungesë të ketosis së konsiderueshme (BOHB < 3 mmol) sugjeron më shumë për acidozë laktike dhe

mundësinë e gjëndjes hiperglicemike hiperosmolare (HF) ose sepsis. (365) Matja e beta-hidroksibutiratit plazmatik tani është gjerësisht e disponueshme dhe është një metodë e drejtpërdrejtë për monitorimin e shkallës së ketoacidozës. Gjatë trajtimit, anion gap ka tendencë të normalizohet përpara normalizimit të acidozës. Prandaj, deficieti i anionit është një matje më e mirë e trajtimit efektiv sesa përqendrimi plazmatik i bikarbonatit.

Frekuenca respiratore mund të ndihmojë në vlerësimin e gravitetit të KAD pasi shkalla e kompesimit respirator është e lidhur në mënyrë të drejt-përdrejtë me gravitetin e acidozës.

Gjëndja neurologjike- kompromentimi i rëndë neurologjik në prezantim është një indikator prognostik i keq sepse pacientët janë në risk për të zhvilluar edemë cerebrale gjatë terapisë prandaj është e rëndësishme të njihen dhe trajtohen shenjat e hershme të kompromentimit neurologjik (tabela 9). (387) Simptomat e edemës cerebrale zakonisht shfaqen disa orë pas fillimit të trajtimit të ketoacidozës. (387)

Gjëndja e volumit. Humbja e peshës së matur ofron vlerësimin më të mirë të humbjes së likideve apo shkallës së dehidrimit nëse njihet një peshë e matur saktë kohët e fundit. Përndryshe, menaxhimi fillestar i likideve do të bazohet në supozimin e deficietit sipas gravitetit të ketoacidozës: 5-7% për KAD e moderuar dhe 10-15% për KAD e rëndë. (365) Në përgjithësi fëmijët me KAD prezantohen me deficiet të likideve 5-10%. (353, 366, 367) Fëmijët me DKA krahasuar me fëmijët me të njëjtën shkallë deplecioni nga shkaqe akute të dehidrimit si të vjellat ose diarrea akute mund të manifestojnë më lehtë disa nga shenjat klasike të deplecionit të volumit ekstraqelizor (të tilla si mukozat e thata, ulje e elasticitetit dhe turgorit të lëkurës, ulje të diurezës dhe hipotension). (368) Ky dallim i rëndësishëm është pasqyrim i humbjes kronike të ujit edhe nga hiperventilimi në prani të natriumit të tepërt. Uji shpërndahet lirshëm midis mjedisit intraqelizor dhe ekstraqelizor. Humbja kronike e ujit shkakton hipovolemi ekstraqelizore në krahasim me humbjen e natriumit dhe ujit dhe rritje të dukshme të osmolalitetit plazmatik. (368) Përveç kësaj, diureza osmotike e shkaktuar nga hiperglicemia e ruan perfuzionin renal, kjo është arsyeja pse ruhet diureza. Nga ana tjetër, pacientët me DKA nuk shfaqin shenja të deplecionit të volumit intravaskular, siç janë takikardia, ndryshimet posturale të pulsit dhe presionit të gjakut (hipotension) dhe perfuzion periferik të ulur sepse hiperglicemia ndihmon në mbajtjen e volumit intravaskular. Këto shenja shpesh zgjasin për 24 deri në 48 orë pas fillimit të rivendosjes së duhur të volumit, për shkak të sekretimit në rritje të vazhdueshme të epinefrinës dhe prodhimit të kortizolit.

Vlerësimet klinike të shkallës së dehidrimit janë të pasakta dhe jo të dobishme. Në përgjithësi, sa më i rritur të jetë përqendrimi plazmatik i kreatininës, azotemisë dhe përqendrimi i glukozës, aq më e rëndë është gjendja e dehidrimit. Azotemia dhe hematokriti i rritur tregojnë për deplecion të moderuar volumit, ndërsa kreatinina e rritur,

ulja e diurezës ose hipotensioni postural sugjeron deplecion më të rëndë të volumit, ose hipotensioni postural sugjeron zvogëlim më të rëndë të vëllimit.

Kohëzgjatja e simptomave - Koha e gjatë e simptomave, prania e manifestimeve neurologjike në prezantim, kohëzgjatja e depresionit të nivelit të ndërgjegjes ose kompromentimi i qarkullimit ndihmojnë për të vlersuar gravitetin e ketoacidozës. Sa më e madhe të jetë kohëzgjatja e simptomave, depresioni i nivelit të ndërgjegjes ose kompromentimi i qarkullimit aq më e rëndë është KAD, aq më e madhe është mundësia për komplikacione potenciale siç është edema cerebrale. (353, 366)

Kriteret klinike për diagnozën e KAD. Është e paqartë pse disa fëmijë prezantohen me KAD ndërsa disa jo dhe nëse zhvillimi i saj është pasojë e diagnozës dhe trajtimit të vonuar apo reflekton një formë të veçantë agresive të diabetit. (369) Ndonëse shumica e fëmijëve me diabet tip 1 prezantohen me shenjat klasike, prezantimi me KAD i diabetit diagnostikuar për herë të parë është më i shpeshtë në popullata me incidencë DMT1 të ulët (shoqërim invers), në fëmijët e vegjël < 5 vjeç (veçanërisht në foshnjat, në fëmijërinë e hershme dhe moshat parashkollore), grupet etnike minorene, në fëmijët pa histori familjare apo që nuk kanë të afërm të brezit të parë me diabet tip 1, në fëmijët e familjeve me gjëndje socio-ekonomike të ulur, në familjet me mungesë aksesit të kujdesit shëndetësor apo sigurim shëndetësor, BMI e vogël, infeksione paraprirëse, vonesa në diagnozë dhe trajtim, në vendet larg nga ekuadori dhe në vendet me GDP më të ulët. (173, 353, 354, 364, 370) Më shumë se gjysma e fëmijëve < 3 vjeç prezantohen me KAD. (371) Manifestimet në fëmijët që prezantohen për herë të parë me DKA janë të ngjashme me formën klasike të prezantimit por zakonisht më të rënda. Fëmijët krahas simptomave klasike paraqiten me dehidrim, nauze, të vjella, frymëmarrje me erë si e frutave të kalbura (aceton), frymëmarrje të shpejtë dhe të thellë (frymëmarrje Kussmaul) dhe manifestime neurologjike të tilla si përgjumje, letargji dhe alterim të ndërgjegjes. Manifestimet klinike të DKA janë të lidhura me shkallën e hiperosmolalitetit, moshën, deplecionit të vëllimit, gravitetit të ketoacidozës. (372) Shenjat më të hershme të KAD janë të lidhura me *hipergliceminë* (hiperosmolalitetin).

- *Fëmijët e vegjël* zakonisht prezantohen me ulje të aktivitetit, ulje të gjallërisë, më pak energjik, grindje, irritim, alterim të humorit, humbje peshe, shënja dehidrimi, rash në zonën e pampersit nga kandidoza. Poliuria dhe polidipsia mund të mos vihen re apo të jenë të dukshme sepse foshnjat nuk janë të trajnuar në tualet dhe polidipsia nuk është e dukshme sepse foshnjat nuk shprehin etje, si rrjedhojë diagnoza vonohet. Hiperglicemia kronike në vajzat dhe në foshnjat dhe fëmijët 1-3 vjeç në të dy gjinitë zakonisht çojnë në candidiasis perineale.
- *Fëmijët e rritur dhe adoleshentët* në mënyrë tipike prezantohen me poliuri, poli-dipsi, dehidrim, takikardi, dobësi të përgjithshme dhe lodhje, humbje peshe, nokturi me ose pa enurezis nokturna, enurezis gjate dites, moniliasis vaginale ose kutane. Hipovolemia mund të jetë shumë e rëndë nëse nuk zëvendësohen humbjet urinare.

Manifestimet jo klasike të tjera që mund të shfaqin fëmijët me KAD janë si më poshtë (366);

- **Polifagi dhe ulje oreksi.** Në fillim të sëmundjes fëmijët manifestojnë oreks të shtuar (polifagi) por me theksimin e deficitit të inulinës dhe zhvillimin e ketoacidozës, oreksi ulet.
- **Shenja gastrointestinale.** Shumë pacientë mund prezantohen me nauze, të vjella, konstipacion, dhimbje barku të cilat imitojnë apendicitin, gastroenteritin.
- **Shenja kardio-respiratore.** Fëmijët me KAD mund të prezantohen me takikardi, hiperpne, takipne (hiperventilim dhe frymarrje Kussmaul), të cilat janë kompesime respiratore ndaj acidozës metabolike. Hiperpnea është rezultat i rritjes së volumit në minutë (frekuencë x volumin tidal) dhe mund të rritet edhe vetëm nga volumi tidal pa rritje të frekuencës respiratore. Si rrjedhojë gjatë vlerimit të fëmijëve duhet të observohen me kujdes lëvizjet e toraksit dhe frekuenca respiratore. Në fëmijët e vegjël hiperpnea mund të manifestohet vetëm si takipne. Gjithashtu disa pacientët mund të manifestojnë frymarrje si erë molle të kalbur sekondare nga eliminimi i acetonit.
- **Shenja neurologjike.** Manifestimet neurologjike variojnë nga përgjumje, letargji, alterim të nivelit të ndërgjegjes deri në koma. Manifestimet lidhen me gravitetin e hiperosmolalitetit dhe/ose me shkallën e acidozës. (372) Vlersimi neurologjik i fëmijëve me ketoacidozë bëhet duke vlerësuar praninë e kriterëve minore dhe madhore sic tregohen në tabelën e mëposhtme (tabela 1.9).

Tabela 1.9. Vlersimi i gjëndjes neurologjike i fëmijëve me ketoacidozës diabetike (KAD)

| Kriteret Minore (gjetje dyshuese në mënyrë të moderuar) |
|---|
| Dhimbje koke |
| Të vjella |
| Irritim, letargji, ose zgjim me vështirësi nga gjumi (n.q.se nuk ka ndonjë arsye tjetër të deprivimit të gjumit) |
| Hipertension (Presion Arterial diastolik > 90 mmHg) |
| Kritere Madhore (gjetje shumë dyshuese) |
| Gjëndje mendore anormale ose e përkeqësuar pas fillimit të terapisë, sjellje e axhituar, fluktacion i ndërgjegjes |
| Incontinence e papërshtatshme për moshën |
| Ndryshime në përgjigjen pupilare ose paralizë e nervave kranial të tjerë |

| |
|---|
| Bradikardi i papërshtatshme (ulje > 20 rrahje/minut që nuk i atribuohet ritjes së volumit intravaskular apo gjendjes së gjumit) |
| Rritje e menjëhershme natremisë |
| Ulje e saturimit të oksigjenit |
| Aktivitet respirator neurogjenerik anormal (rënkime, takipne, respiracion Cheyne-Stokes, apnoe) |

Burim:372

KAD dhe komplikacionet e tij janë shkaqet më të zakonshme të shtrimeve në spital, i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë në fëmijët me DMT1 dhe ndikojnë në ecurinë klinike afatgjate të tij. (353, 354) Sa më e rëndë dhe sa më vogël të jetë moshja e shfaqjes së KAD aq më shumë reduktohet faza e remisioinit (354,356) Ndryshe nga popullata adulte, KAD shfaqet shumë shpejt në fëmijët duke mbartur një risk të rëndësishëm të komplikacioneve jetë-kërcënuese të tilla si edema cerebrale, e cila është edhe shkaku kryesor i vdekjeve të fëmijëve lidhur me diabetin (373) sidomos gjatë orëve të para të trajtimit. (374,375) Vdekshmëria nga KAD dhe komplikacionet e saj është rreth 0.15 - 0.31%. (172,374, 376) Komplikacioni më i madh i ketoacidozës është edema cerebrale, e cila ndodh në 0.5-1% të rasteve të KAD që është edhe shkaku kryesor i vdekshmërisë. Mjekët duhet të jenë vigjilent për njohjen dhe trajtimin e shënjave të hershme të neurologjike të edemës cerebrale (tabela 9). (365) Gjendja neurologjike e rëndë në prezantim është një tregues prognostik i keq, pjesërisht sepse pacientë të tillë janë në risk të rritur për të zhvilluar edemë cerebrale gjatë terapisë. Për të vlerësuar shkallën e edemës cerebrale përdorim pikëzimin e komës sipas Glasgow për fëmijët (PGCS). Një pikëzim ≤ 7 (6 deri në 7) karakterizohet nga përgjigje anormale ose mungesë të qëllimshme ndaj dhimbjes (tabela 1.10).

Tabela 1.10. Shkalla Glasgow e Komës Pediatrike (279,280)

| Shenja | Shkalla Glasgow e Komës Pediatrike ⁽²⁾ | Rezultati |
|--------------------------|--|-----------|
| Hapja e syrit | Spontane | 4 |
| | Ndaj zhurmës | 3 |
| | Ndaj dhimbjes | 2 |
| | Mungesë përgjigje | 1 |
| Përgjigja verbale | Vokalizimi, buzëqeshja ose orientimi i duhur ndaj tingullit në përputhje me moshën, ndërvepron | 5 |

| | | |
|-------------------------|--|----|
| | (murmurin, belbëzon), ndjek objektet | |
| | Qan, irritim | 4 |
| | Qan si reagim ndaj dhimbjes | 3 |
| | Rënkton si reagim ndaj dhimbjes | 2 |
| | Nuk reagon, mungesë përgjigje | 1 |
| Përgjigja motore | Lëvizje spontane (bindet ndaj udhërave verbalë) | 6 |
| | Largohet ndaj prekjes (lokalizon dhimbjen) | 5 |
| | Largohet ndaj dhimbjes | 4 |
| | Fleksion anormal ndaj dhimbjes (posturë dekortikate) | 3 |
| | Ekstension anormal ndaj dhimbjes (posturë decerebrate) | 2 |
| | Asnjë, mungesë përgjigje | 1 |
| | Pikëzimi më i mirë është (maksimal) | 15 |

Burim, 377, 378

Shkalla Glasgow e Komës Pediatrike mund të gjenerojë rezultate që variojnë nga 3 në 15, ku 3 është rezultati më i keq dhe 15 është rezultati më i mirë. Kjo shkallë është validuar për fëmijët 2 vjeç ose më të vegjël.

Të gjithë pacientët duhet të kenë një vlerësim të shpejtë të nivelit të vetëdijes në prezantim duke përdorur shkallën Glasgow të komës. Kjo duhet të pasohet nga një vlerësim më i detajuar për shenjat më të lehta të edemë cerebrale, si dhimbje koke (sidomos fillimi i papritur), alterim, ngadalësim i ndjeshmërisë ose përgjigjes pupilare, inkontinencë e papërshtatshme për moshën, të vjella, shqetësim, nervozizëm, përgjumja. Bradikardia, rritja e presionit të gjakut, dhe postura opistotonike janë shenja të vona në evoluimit të edemës cerebrale.

Duhet të bëhet vlerësim neurologjik fëmijëve me faktorë rrisht për edemë cerebrale; fëmijët < 5 vjeç, fëmijët që prezantohen me DKA dhe acidozë e rëndë, fëmijët që kanë 1 ose më shumë kritere minore që nuk shpjegohen për arsye të tjera (dhimbjet e kokës, të vjellat që shfaqen apo rishfaqen gjatë trajtimit të KAD), fëmijët me KAD me ndonjë nga kriteret madhore. Vlerësimi neurologjik duhet të përsëritet çdo orë gjatë trajtimit ose derisa pacienti është shëruar klinikisht nga ketoacidoza dhe ekzaminimi i statusit mendor është normal.

Kompromentimi i rëndë neurologjik në prezantimin shoqërohet me prognozë të varfër,

kryesisht sepse pacientët mund të kenë edemë cerebrale ose janë në rrezik në rritje për shfaqjen e edemës cerebrale gjatë terapisë. Fëmijët me KAD dhe edemë cerebrale (Glasgow coma ≤ 7) ose vdesin ose mbijetojnë në një gjendje vegetative të vazhdueshme. (378) Si rezultat, këta fëmijë duhet të rehidrohen me shumë kujdes dhe të monitorohen nga afër gjatë 24 orëve fillestare të terapisë. Nëse ekziston dyshimi i edemës cerebrale, klinicisti nuk duhet të hezitojë të përdorë mannitol ose NaCl 3%.

1.8.3 Prezantimi asimptomatik

Disa fëmijë diagnostikohen me DMT1 para fillimit të simptomave klinike. Ky prezantim është më pak i zakonshëm dhe zakonisht ndodh tek fëmijët që kanë histori familjare apo një anëtar të afërt të familjes me DMT1. Diagnoza shpesh bëhet nga një anëtar i familjes, klinicist me shkallë të lartë dyshimi ose në studimet kërkimore të matjes së autotitrapave anti ishullor për vlerësimin e riskut të shfaqjes së sëmundjes. Diagnoza vendoset bazuar në vlerat e glicemisë. (379)

1.9. DIAGNOZA E DIBETIT MELLITUS TIP 1 NE FËMIJËT DHE ADOLESHENTËT: KRITERET DIAGNOSTIKE.

Më parë fillimi i diabetit tip 1 konsiderohej "data e injektimit për herë të parë e insulinës" për shkak se fillimi i simptomave dhe diagnostikimi ndodhin në kohë të ndryshme, (380) ndërsa udhëzimet e sotme përcaktojnë fillimin e diabetit duke u bazuar në rezultatet jonormale të ekzaminimeve (tabela 1.11). DMT1 është një nga tipet e diabetit mellitus, diagnoza dhe diferencimi i të cilit bazohet në kriteret e përcaktuara nga Organizata Botërore e Shëndetësisë, 2006. (381)

Diagnoza e diabetit në fëmijët dhe adoleshentët bazohet në shenjat klinike dhe në 1 nga 4 kriteret e mëposhtme të metabolizmit anormal të glukozës bazuar në udhëzimet e Shoqatës Amerikane të Diabetit (ADA) të përdorura në adultët me diabet. (382)

Tabela 1.11. Kriteret për diagnozën e diabetit sipas ADA.

1. **Glicemi esëll** ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L), në më shumë se një rast. Esëll përcaktohet si mos marrje e kalorive për të paktën 8 orë.
Ose
2. **Glicemi venoze rastësore** ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) në një pacient me simptoma klasike të hiperglicemisë. Rastësor përcaktohet në çdo kohë të ditës pavarësisht kohës së vafit të fundit.
Ose
3. **Glicemi** ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) e matur 2 orë pas ngarkese glukoze 1.75 gr/kg (maksimumi 75 gr) në OGGT (testi i tolerancës së glukozës). Shumica e fëmijëve dhe adoleshentëve janë asimptomatik dhe kanë përqëndërime

plazmatike mbi ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L); kështu OGTT është rrallë e nevojshme për diagnozën e DMT1. Testi duhet të bëhet siç përshkruhet nga OBSH duke përdorur 75 gr glukozë të anhidruar të tretur në ujë për ata që peshojnë > 43 kg ose 1.75 gr/kg për ata që peshojnë < 43 kg.

Ose

4. **Hemoglobina e glukozuar (HbA1c) $\geq 6.5\%$** e certifikuar dhe standartizuar nga programi kombëtar i standartizimit të glukohemoglobinës (NGSP) për ekzaminimin e DCCT.

HbA1c konsiderohet si test diagnostik me siguri dhe saktësi të lartë për diabetin. Testi është i standardizuar sipas kriterëve të përafuar me vlerat referuese ndërkombëtare dhe nuk ka asnjë situatë të pranishme që përjashton saktësinë e tij. **(383)** HbA1c mat përqindjen e hemoglobinës A të lidhur me glukozën nëpërmjet glikacionit jo-enzimatik dhe tregon nivelet mesatare të glicemisë gjatë 10-12 javëve të fundit. HbA1c $\geq 6.5\%$ pranohet si kriter për diagnozën e diabetit në adultët **(382)** por një vlerë $< 6.5\%$ nuk e përjashton diabetin. **(384)** Në disa fëmijë kur diabeti evolon me shpejtësi, HbA1c mund të jetë normal pavarësisht pranisë së simptomave klasike të diabetit. Në këto raste preferohet të përdoret niveli i glicemisë plazmatike për diagnozën në vend të HbA1c. Individët me hemoglobina anormale ose shkatërrim të shpejtë të eritrociteve mund të kenë vlerë të HbA1c që nuk pasqyrojnë saktësisht vlerat mesatare të glicemisë. Përdorimi i teknikave të kromatografisë me afinitet-boronati ku variantet dhe derivatet e hemoglobinës ndërhyjnë shumë pak e ka përmirësuar vlerësimin e saktë të HbA1c në këta individ. **(385)** DMT1 tek fëmijët zakonisht prezantohet me simptoma karakteristike të tilla si poliuri, polidipsi, nokturi, eneuresis, humbja në peshe bashkëshoqëruar nga glukozuria dhe ketonuria. Glukozuria është sugjeruese e diabetit, por jo diagnostikuese. Për shembull, pacientët me glucosuria renale ose sindromi Fanconi shfaqin glukozuri por kanë përqendrim normal të glukozës në plazmë. Nëse simptomat janë të pranishme, një mjet depistimi i thjeshtë dhe sensitiv është ekzaminimi i urinës me 'dipstik' për glukozuri dhe ketonuri ose matja e glukozës dhe ketoneve me Glucometer. Nëse niveli i glukozës në gjak është i lartë, atëherë referimi i shpejt në një qendër me përvojë në menaxhimin e fëmijëve me diabet është thelbësore. Pritja e një dite tjetër në mënyrë specifike për të konfirmuar hipergliceminë është i panevojshëm dhe në qoftë se ketonet janë të pranishme në gjak ose urinë, trajtimi është urgjent. Mos trajtimi mund të jetë i rrezikshëm sepse ketoacidoza zhvillohet me shpejtësi. Diagnoza zakonisht konfirmohet nga matja e një ritje të dukshme e nivelit të glukozës në gjak; kjo duhet të bazohet në vlerësimin e glicemisë në laborator dhe jo glicemia e matur në kapilar me glikotest. Në mënyrë të ngjashme, prania e autoantikorpëve-ishullore specifike mbështesin diagnozën, por nuk mjaftojnë.

OGTT duhet të bëhet pas 2-3 ditësh pas një diete me shumë karbohidrate. Në praktikë

megjithëse glicemia që matet 2 orë pas një mëngjesi me shumë karbohidrate është më shumë praktike sesa informatuese. OGTT nuk duhet të kryhet në qoftë se diabeti mund të diagnostikohet duke përdorur kriteret esëll, të rastit ose post-prandiale të cilat rezultojnë në hiperglicemi të shprehur. OGTT përdoret më shumë për qëllime kërkimore dhe nuk rekomandohet për përdorim klinik rutin. Indikohet rrallë për të vendosur diagnozën e diabetit tip 1 në fëmijët dhe adoleshentët, por mund të jetë i dobishëm në diagnostikimin e formave të tjera të tilla si diabeti tip 2, diabeti monogenik ose diabeti i lidhur me fibrozin kistike (CFRD). Nëse dyshimi mbetet, duhet të ndërmerret rivlerësime periodike deri sa të vendoset diagnoza. Diagnoza e KAD bazohet në kriteret biokimike të përcaktuara nga ISPAD (Shoqata Ndërkombëtare e Diabetit për Fëmijët dhe Adoloshentët), 2014. (364)

Në situata të caktuara diagnoza e diabetit duhet të konsiderohet në mungesë të simptomave klasike siç janë fëmijët që prezantohen me një sëmundje febrile akute në të cilët matja e glicemisë është pjesë e vlersimit të panelit biokimik rezulton e rritur. Si rezultat i këtyre manifestimeve DMT1 mund të keq interpretohet si një sëmundje me të vjella akute sepse simptomat klasike të dehidrimit (zvogëlimi i diurezës) maskohen nga poliuria e cila lidhet glukozurinë. (386)

Situatat kur diagnoza e diabetit mund të mos jetë e qartë:

- Në mungesë të simptomave hiperglicemia e zbuluar rastësisht ose në fëmijët që marrin pjesë në studime precipituese.
- Prania e simptoma të lehta/atipike të diabetit.
- Hiperglicemi e zbuluar në gjëndje infektive akute, traumatike, çrregullime të qarkullimit ose strese të tjera mund të jetë kalimtare dhe nuk duhet në vetvete të konsiderohet si diagnostike e diabetit.

Në këto situata diagnoza e diabetit nuk duhet të bazohet në një matje të vetme të përqëndrimit të glukozës plazmatike. Diagnoza mund të kërkojë observim të vazhdueshëm duke matur gliceminë esëll dhe/ose 2 orë pas ngarkesës dhe/ose testi tolerance glukozës orale (OGTT) dhe HbA1c.

Toleranca e dëmtuar e glukozës (IGT) dhe dëmtimi i glicemisë esëll (IFG). Kriteret për diagnozën e diabetit janë rishikuar kohët e fundit dhe janë shtuar edhe kategoritë e IGT (glicemi pas 2 orësh 140–200 mg/dl) dhe IFG (glicemisë esëll = 100–125 mg/dl). IGT dhe IFG janë stadi preklinike në historinë natyrale të çrregullimit të metabolizmit të karbohidrateve midis homeostazës normale të glukozës dhe diabetit. (387) IFG dhe IGT nuk janë entitete klinike, ato përfaqësojnë anomali të ndryshme të rregullimit të glukozës apo faza të ndryshme në progresionit të disglucemisë. IFG është çrregullim i metabolizmit të karbohidrateve në gjëndje bazale ndërsa IGT është një matje dinamike e intolerancës së karbohidrateve pas ngarkesës së standardizuar me glukozë. Pacientët me IFG dhe/ose IGT referohen si *'Prediabetik'* dhe konsiderohen si risk relativisht i

lartë për shfaqjen e diabetit dhe sëmundjeve kardiovaskulare. (10) IFG dhe IGT mund të shoqërohen me sindroma metabolike, karakteristikat e të cilit përfshijnë obezitetin (veçanërisht abdominal ose obeziteti visceral, i organeve të brendshme), dislipidemi (hipertrigliceridemi dhe / ose ulje e lipoproteinave me densitet të lartë (HDL)) dhe hipertension. IFG dhe IGT mund të vërehen si faza të ndërmjetme në ndonjë nga sëmundjet e listuara në Tabelën 2 (klasifikimi i diabetit). Individët të cilët i plotësojnë kriteret për IGT ose IFG mund të jenë normoglicemik në jetën e tyre të përditshme, siç tregohet nga vlerat normal ose afër-normal të HbA1c dhe hiperglicemi vetëm gjatë një OGTT.

Kategoritë e glukozës plazmatike esëll (FPG) përcaktohen si më poshtë:

- FPG <5.6 mmol / L (100 mg/dL) = glukozë esëll normal.
- FPG 5.6-6.9 mmol / L (100-125 mg / dL) = **IFG**.
- FPG ≥7.0 mmol / L (126 mg / dL) = diagnozë e përkohshme e diabetit (diagnoza duhet të konfirmohet, siç përshkruhet në Tabelën 1).

Kategoritë koresponduese kur përdoret OGTT: Dy orë pas ngarkesës me glukozë janë si më poshtë:

- <7.8 mmol / L (140 mg /dL) = tolerancën normale e glukozës.
- 7.8- <11.1 mmol / L (140-200 mg / dL) = **IGT**.
- ≥11.1 mmol / L (200 mg/dL) = diagnozë të përkohshme të diabetit (Diagnoza duhet të konfirmohet, siç përshkruhet më sipër).

1.10 DIAGNOZA DIFERENCIALE

Diagnoza diferenciale e diabetit përfshin një sërë sëmundjesh karakterizuar nga hiperglicemia. Nga pikëpamja fiziologjike insulina është hormoni i vetëm hipoglicemik. Hiperglicemia është pasojë (1) e dëmtimit të sekretimit të insulinës nga qelizat beta të pankreasit (DMT1) ose (2) rezistenca e insulinës në hepar, muskuj, qelizat dhjimore të cilat e kalojnë kapacitetin e pankreasit për ta kompesuar (DMT2) ose (3) të dyja. Dy format më të zakonshme të diabetit në fëmijët dhe adoleshentët janë DMT1 dhe DMT2, diferencimi i të cilave ndonjëherë është jo i thjeshtë për shkak të ndryshimeve dhe ndikimeve të faktorëve mjedisor. (388) DMT2 është heterogjen për sa i përket karakteristikave gjenetike, metabolike dhe klinike dhe karakterizohet nga hiperglicemia, deficitit dhe rezistenca ndaj insulinës. Përveç kësaj, pacientët me diabet të tipit 1 mund të kenë elemente patofiziologjike të diabetit të tipit 2. Rritja e shpeshtësisë së diabetit në emigrantët në sugjeron ndikimin e faktorëve mjedisor, sidomos ai ushqimor si në DMT1 ashtu edhe DMT2. (388). Rritja e shpeshtësisë së DMT2 tek fëmijët dhe adoleshentët e bënë gjithnjë e më e rëndësishme diferencimin midis tyre për shkak se menaxhimi dhe edukimi është i ndryshëm.

Karakteristikat klinike, laboratorike dhe serologjike nuk mund të diferencojë në mënyrë

të prerë midis DTM1 dhe DTM2. Karakteristikat klinike jo gjithmonë janë aq të sigurt sa ç'do të dëshironim për të vendosur diagnozën. Ndodh që duke u mbështetur në karakteristikat klinike fillimisht pacientët të keqdiagnostikohen si DMT1 sepse prezantohen me ketozë ose ketoacidozë dhe më vonë të diagnostikohen si DMT2 dhe anasjellas fillimisht keqdiagnostikohen si DMT2 për shkak të prezantimit me mbipeshë, mungesë të autoantitropave anti ishullor dhe ecuri klinike më të qëndrueshme më pas u diagnostikuan si DMT1. (389) Karakteristikat klinike ndihmëse në diferencimin e DMT1 nga DMT2 në fëmijët dhe adoleshentët janë përgjithësuar tashmë si më poshtë (tabela 12):

- **Mënyra e fillimit**- diabet melitus me fillim akut, pacient jo obez, jo afrikan-amerikan ka më shumë të gjasa të jetë DMT1. Një diabet melitus me fillim në mënyrë incidioze, pacient obez duhet konsideruar DMT2.
- **Mosha** - Pacientët me DMT2 përgjithësisht paraqiten pas fillimit të pubertetit (pothuajse të gjitha rastet > 10 vjeç siç tregohet në figurën 1, ndërsa ata me DMT1 shpesh paraqiten në moshë më të hershme. Rreth 45% e fëmijëve me T1DM prezantohen para moshës 10 vjeç. (147)
- **Pesha** - Rritja e shpeshtësisë së mbipeshës në fëmijët ka bërë që një numër i konsiderueshëm i pacientëve të diagnostikuar si DMT1 dhe ADM të jenë mbipeshë, duke sugjeruar mundësinë e DMT2. Pacientët me DMT2 zakonisht janë obezë (indeksi i masës trupore (BMI) $\geq P_{95}$ për moshën dhe gjininë). Në të kundërt, fëmijët me DMT1 zakonisht nuk janë obezë dhe shpesh kanë histori të humbjes së peshës kohët e fundit (<P₇₅, megjithëse deri në 25% janë mbipeshë (BMI $\geq P_{65-95}$). Kontrolli metabolik jo i mirë i diabetit tip 1 bën që shumë pacientë të mos marrin peshë. Rreth 20-30% e pacientëve me diabet tip 1 që trajtohen me terapi intensive mund bëhen mbipeshë ose obezë. (379,390)
- **Historia familjare** - pacientët me DMT1 vetëm në 10% kanë një të afërm të afërt me diabet ndërsa ata me DMT2 deri në 75 - 90%. (391,392)
- **Insulinorezistenca** - DMT2 karakterizohet nga rezistenca e insulinës me deficit relativ të insulinës (më shumë sesa absolut) dhe nivele të larta të C-peptidit në gjëndje esëll. Rezistenca ndaj insulinës dhe karakteristika të tjera të diabetit të tipit 2 mund të shfaqen në pacientët me diabet të tipit 1 me mbipeshë, veçanërisht në ata që kanë një histori familjare diabetit të tipit 2. (393) Ndërmjet pacientëve me DMT1, deri në 25% kanë të dhëna biokimike të rezistencës së insulinës dhe rreth 12% kanë acanthosis nigricans. (394) Pacientët me DMT1 kanë nevojë për insulino-terapi gjithë jetën, ndërsa shumë pacient me DMT2 me kalimin e kohës e humbasin funksionin e qelizave beta dhe mund të kërkojnë insulin për kontrollin e glukozës. Kështu, nevoja për insulin në vetvete nuk e diferencion diabetin tip 1 nga tipi 2. Përveç kësaj, vetë hiperglicemia mund të

dëmtojë funksionin e qelizave beta të pankreasit dhe të përkeqësojë rezistencën ndaj insulinës. Pacientët e rinj të diagnostikuar me DMT2 kanë 50 deri 90% acantosis nigricans (shenjë e rezistencës së insulinës), hipertension, dislipidemi dhe sindromë ovari polikistik (në vajzat). (391)

Ekzaminimet laboratorike ndihmojnë në dallimin midis DMT1 dhe DMT2. Ndër ekzaminimet që sugjerohen përmëdim si më poshtë:

- **Glicemia dhe ekuilibri acidobazik** - Pacientët me DMT2 zakonisht prezantohen me hiperglicemi dhe rrallëherë shfaqin KAD e cila nuk është manifestim tipik sepse ndodh në mungesë së plotë të insulinës. KAD në DMT 2 ndodh në rrethana të caktuara si në infeksione të rënda ose sëmundjeve të tjera shkaktojnë rritje të sekretimit të hormoneve anti-insulinike dhe rritje të mëtejshme të insulino-rezistencës. Sekretimi tashmë i dëmtuar i insulinës nuk është në gjendje t'i përgjigjet kërkesës së rritur, duke çuar në hiperglicemi, e cila mund të dëmtojë më tej sekretimin e insulinës përmes glukotoksicitetit. Kështu, ketoacidoza nuk mund të merret si një indikator absolut që pacienti ka diabet tipit I ose që do të kërkohej insulino-terapi afatgjate. Pacientët me ADM shfaqin ketoacidozë në prezantim, si rrjedhojë kjo karakteristikë nuk është ndihmëse për të dalluar diabetin tip I nga tipet e tjera.
- **Autoantitruapat** - nuk ekziston asnjë test imunologjik specifik për të dalluar tipet e diabetit. DMT1 sugjerohet nga prania e autoantikorpave qarkulluese ICA, GAD65, IA2 dhe ZnT8. Megjithatë mungesa e autoantikorpave nuk e përjashton mundësinë e DMT1. Autoantitruapat janë të pranishëm në 85% të rasteve të DMT1 referohet si diabeti tip 1A dhe mungojnë në 15% të rasteve, referohet si diabet tip 1B. (384) Gjetja e markuesve të autoimitetit të ishujve në fillim të sëmundjes në një grup të konsiderueshëm fëmijësh me DMT2 është një e dhënë e shtuar mbi nocionin e diabetit të ndërmjetësuar nga imuniteti si një entitet i veçantë dhe uniform klinik dhe patologjik. (291,395, 396) Pacientët me DMT2 sidomos ata obezë, rraca e bardhë dhe meshkuj kanë të pranishëm një ose më shumë autoantikorpe (IA-2, GAD-65) dhe mund të progresojnë ngadalë drejt deficitit të insulinës. (394) Prania e autoantikorpave në pacientët e supozuar me DMT2 mund të identifikojë pacientët me DMT1 autoimun me fillim të vonë apo të ngadalë (diabeti autoimun latent në adult (LADA) dhe që kërkojnë insulinë. (397-399) Testimi i autoimitetit të qelizave ishullore duhet të konsiderohet në pacientët obezë që kanë fillim akut. N.q.se kjo nuk është e mundur ose n.q.se pacienti ka acantosis nigricans, për të reduktuar dhe frenuar ecurinë e diabetit nevojitet insulinë për disa muaj shoqëruar e reduktimin e peshës, ushtrime fizike dhe terapi hipoglicemike sipas nevojës dhe qartësim të diagnozës. Në pacientët që kanë karakteristika mikse dhe janë të vështirë të klasifikohen, klasifikimi bazohet në praninë ose mungesën e autoantikorpave anti ishullor dhe

pranisë ose mungesës së ndjeshmërisë së insulinës. (384) Matja e nivelit të autoantikorpëve nevojitet kur diagnoza e diabetit të tipit 1 ose tipit 2 është e pasigurtë nga të dhënat klinike:

- Pacient me peshë të ulët ose i dobët që i përgjigjet dobët terapisë filles-tare me sulfonilure ose metforminë
- Pacient me histori personale ose familjare për sëmundje autoimmune
- Fëmijë ose adoleshent me mbipeshë ose obez që prezantohen me diabet dukshëm tip 2, të cilët në fakt mund të kenë një paraqitje të hershme të diabetit tip 1.

Matja e më shumë se një antitropi i rrit gjasat e një rezultati pozitiv, por është gjithashtu mjaft e kushtueshme. Nëse një ose më shumë prej antitropave është i pranishëm, dhe veçanërisht nëse dy ose më shumë janë pozitive, pacienti duhet të konsiderohet si diabet tip 1 dhe duhet të trajtohet me insulinoterapi zëvendësuese, pasi këta pacientë reagojnë dobët ndaj dietës dhe terapisë me hipoglicemik oral. Antitropet e insulinës nuk duhet të maten nëse pacienti ka marrë insulinoterapi për ≥ 2 javë, sepse kjo do të gjenerojë antitropa të insulinës.

• **Niveli i Insulinës dhe C-peptidit** - Matjet e insulinës ose C-peptidit në fillim të diagnostikimit të diabetit mund të mos jenë të dobishme sepse gjatë fazës së "muaji i mjaltit" në diabetin tip 1 mund të kemi një masë të konsiderueshme qelizash beta të padëmtuara dhe anasjelltas, toksiciteti i glukozës/ lipotoksiciteti dëmton sekretimin e insulinës në kohën e vlersimit. Matja e C-peptidit ose insulinës mund të jenë me vlerë dhe mjaft indikative për DMT2. Nivelet e larta të insulinës dhe C-peptidit në gjendje esëll sugjerojnë DMT2. Nivelet e papërshtatshme të ulëta ose relativisht normal me hiperglicemi sugjerojnë DMT1. Në prezantim, gjatë diagnostikimit për herë të parë, nivelet e insulinës dhe C-peptidit mund të frenohen edhe nga hiperglicemia prandaj këshillohet që ato të vlerësohen pasi të jetë vendosur kontrolli metabolik apo normoglicemia. Në individët që vlerat rezultojnë normale duhet të përsëriten pas një viti ose më vonë. Një individ me nivele të vazhdueshme normale C-peptidi mund të trajtohet si DMT2, pavarësisht nga prania ose mungesa e autoimunitetit të lidhur me diabetin. Tipet e tjera të diabetit melitus që shfaqen në moshën pediatrike janë më të rralla.

- Një i ri afrikano-amerikan me diabet me fillim akut, jo obez, me histori familjare prej 3 brezash dhe pa markues të autoimunitetit ishullor është tregues i transmetimit autosomal dominant ka më shumë gjasa të ketë ADM.
- Nëqoftëse pacienti është i dobët, duhet të merren antikorpet anti-ishullore (shumë ndihmës) dhe nëse janë pozitiv duhet të konsiderohet zbulim i hershëm i DMT1. Mungesa e autoantikorpëve ishullore në një individ të dobët mund të indikojë MODY, në këto rast testimi i anëtarëve të familjes është ndihmës; modeli i transmetimit autosomal dominant mund të mos vihet në pah nëse nuk

testohen anëtarët e paprekur të familjes.

Pavarësisht pasigurisë në klasifikimin e diabetit, mjeku klinicist duhet të përcaktojë trajtimin e pacientit duke u nisur nga karakteristikat individuale, dhe jo nga klasifikimi absolut diagnostik. Duke pasur parasysh riskun e ketoacidozës, insulina duhet të fillohet edhe në çdo pacient, pavarësisht nëse mendohet se kanë diabet tip 1 ose 2, i cili është katabolik (humbje peshe ose dehidrim në mjedisin e hiperglicemisë) ose që ka të dhëna të rritjes së ketogjenezës (ketonuri ose acidozë).

1.10.1 Diabeti tip 1

Diabeti tip 1 (DMT1) karakterizohet nga shkatërrimi autoimun ose idiopatik i qelizave beta pankreatike, duke rezultuar në mungesë absolute të insulinës. (3, 4) DMT1 përbën 5–10% e rasteve totale e diabetit në botë. (400) dhe është tipi më i zakonshëm i diabetit në fëmijët dhe adoleshentët. (401) Në shumicën e rasteve DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët ndodh për shkak të shkatërrimit të qelizave beta me ndërmjetësi autoimune (ose tipi 1a) dhe një pjesë e vogël e rasteve është rezultat i shkatërrimit idiopatik ose insuficiencë e qelizave beta (tipi 1b). Markuesit imun të shkatërrimit të qelizave beta si autoantitruapat ndaj insulinës (IAA), citoplazmës së qelizës ishullore (ICA), anti acidit glutamik dekarboksilazë 65 (GAD65), anti proteinës e ngjashme me tirozinë fosfatazë siç është proteina 2 shoqëruese e insulinomës (IA-2 dhe IA-2 beta) dhe anti transportuesit të zinkut (ZnT8) janë të pranishëm deri në ~ 80-90% të individëve që në kohën e diagnozës. (402) Mungesa e autoantikorpëve ndaj qelizave ishullore të pankreasit nuk e përjashton mundësinë e diabetit tip 1. Disa pacientë me mungesë absolute të insulinës nuk kanë të dhëna autoimuniteti apo të ndonjë shkakut tjetër të njohur të shkatërrimit të qelizave beta. Këta pacientë klasifikohen si diabet melitus idiopatik ose tip 1b (403) të cilët ashtu si edhe tipi 1a sepse kanë të njëjtat karakteristika klinike por jo komponent autoimun. (404) Autoantikorpët shfaqen në fazën preklinike dhe janë shenja e parë e dallueshme e zhvillimit të autoimunitetit ndaj qelizave-β. (405,406) Prania në serum e autoantitruapave në një individ asimptomatik indikon për risk të rritur të zhvillimit të DMT1 në të ardhmen. (405,406) Markuesit e autoimunitetit mund të përdoren për të identifikuar subjektet në risk gjatë fazës preklinike ku ndërhyrja autoimune ka më shumë gjasa të jetë efektive dhe gjithashtu të jenë mjet trajtimi. Pacientët me DMT1 karakterizohen jo vetëm nga prania e auto-antikorpëve dhe nevoja për insulinoterapi gjithë jetën por edhe nga, mosha e vogël, indeksi i ulur i masës trupore (BMI), sekretimi i ulur i insulinës endogjene apo deficit i saj dhe niveli i lartë i hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) në momentin e diagnozës (Tabela 2). Me rritjen e mbipeshës në fëmijëri, 20-25% e fëmijëve të diagnostikuar me DMT1 janë mbipeshë, e cila është më e lartë se prevalenca e mbipeshës në fëmijët pa DMT1. (215, 407) Karakteristikat klinike metabolike, imunologjike, serologjike që diferencojnë DMT1 në fëmijët dhe adoleshentët nga tipet e tjera të diabetit që shfaqen

në këtë grup-moshe (përfshi DMT2, MODY, LADA, ADM dhe neonatal, etj) janë përmbledhur në tabelën 1.12.

Tabela 1.12. Klasifikimi i tipeve të diabetit që shihen në fëmijët.

| | DMT1 | DMT2 | ADM | LADA | MODY |
|---|---|--|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prevalenca | E shpeshtë, në rritje | Në rritje | | | |
| Mosha e prezantimit (vite) | Gjatë fëmijërisë, adoleshencës shumica < 25 vjeç, por mund të ndodhë në çdo moshë | Pubertet, adult, në mënyrë tipike > 25 vjeç por incidenca rritet në adoleshence, paralel me ritmin e rritur të obezitetit në fëmijët dhe adoleshentët* | Pubertet | Adult > 30 vjeç | Pubertet, < 25 vjeç |
| Rraca ose etnia predominuese | Të gjitha, më shpesh në të bardhët jo-hispanik (< aziatikët) | Të gjitha ¹ | Afro-amerikan- | | Kaukazian |
| Gjinia (F:M) | 1:1 | ~2:1 | | | |
| Proporcioni i diabetit | 80% | | <10% | 2-12% | < 5% |
| Histori familjare (të afërm të prekur) | Jo i shpeshtë, 10-15% | I shpeshtë, 70-90% | >75% | +/- | 100%, Multigjenerata, >2 breza |
| Auto-Imuniteti ishullor | I fortë (+++), pranishëm ⁵ | Mungon ⁴ | Mungon | +, lehtësisht i rritur | Mungon |
| Sekretimi i insulinës dhe c-peptidi | Shumë i ulët/mungon | Variabël | Mesatarisht i ulur | I ulur por i matshëm | I ndryshëm |
| Sensiviteti | Normal kur | I ulur | Normal | | Normal |

| | | | | | |
|--|--|--|--------------------|---------------------------------------|---|
| ndaj insulines | kontrollohet | | | | (i ulur në obëzët) |
| Mënyra e fillimit | Tipikisht akut, i rëndë | Incidioz në të rëndë | Akut, i rëndë | Subklinik, rrallëherë akut | I ngadaltë, |
| Kohëzgjatja e simptomave | Ditë-javë | Javë-muaj | | | |
| Pesha, Obezitet ose mbipesha, BMI | i ulur, 20-25% shfaqin mbipeshë ^A Zakonisht të dobët por me epideminë e obezitetit, mbipesha dhe obeziteti në kohën e diagnozës po bëhet më i shpeshtë ≤ percentili 75 Normal (ose nënpeshë) | >90% mbipeshë > 80% obezë > percentilin 85 | Si në popullatë | Normal, rrallëherë mbipeshë ose obezë | Similar to general population Jo i zakonshëm |
| Rrisku për tu shfaqja me KAD | I lartë, deri në 80% | I ulët | I zakonshëm | I ulët | I ulët, i rrallë, rreth 1/3* |
| Acanthosis nigricans | 12% ^o | 50-90% ^o | | | |
| Trashëgueshmëria | Jo mendeleane, zakonisht sporadik, | | Autosomal dominant | | Autosomal dominant |
| Inheritance | poligjenik | Poligjenik | | | Monogjenik |
| HLA-DR3/4 | HLA ++, shoqërim i fortë | Nuk shoqërohet ose lehtësisht | | HLA | |
| Vartësia nga Insulina | Po, permanente | E ndryshme | | >6 muaj pas diagnozës | Jo ose disa vite pas diagnozës |

| | | | | | |
|--|-----------------------------|---|--|-------------------------------|--|
| Inulinoterapi | Menjëherë në diagnozë | Jo e shpeshtë | | E ndryshme | |
| Profili lipidik | Normal | Shpesh hipertrigliceridemi dhe/ose hiperkolesterolemi | | Normal në hipertrigliceridemi | |
| Rrisku kardiovaskular | I rritur | I rritur | | I rritur | |
| Funksioni i qelizave - β | Humbje funksioni | Normal ose i rritur | | I ulur | |
| Insulinorezistenca | mungon (rallëherë i rritur) | I rritur | | I rritur/i pandryshuar | |
| Niveli i C-peptidit në diagnozë | Jo i matshëm (rallë i ulur) | Normal ose i rritur | | I ulur por i matshëm | |
| Rrisku i komplikacioneve në diagnozë | I rritur | Lehtësisht i rritur | | I vogël | |
| Shpeshtësia e komplikacioneve afatgjata në diagnozë | I vogël | I lartë | | I vogël | |

Burim: (4, 11, 379, 384, 390, 394, 408-416)

Bazuar në studimet histologjike të pankreasit të pacientëve me diabet tip 1 të diagnostikuar për herë të parë, masa e qelizave beta është e reduktuar ~ 80-90% në kohën e manifestimit klinik të sëmundjes. (210,417) Kohëzgjatja e fazës preklinike mund të variojë me muaj, vite apo dekada në varësi të intensitetit të procesit patologjik dhe rigjenerimit të qelizave beta. (4,262) Megjithëse janë identifikuar gjene të ndryshme (poligjenik) në etiologjinë e diabetit tip 1, ka pak të dhëna për mekanizmin që shpërthen autoimunitetin dhe që nxit progresionin në sëmundje. Diabeti tip 1 mund të zhvillohet në çdo moshë por graviteti i prezantimit klinik shfaqet më i larmishëm dhe sipas moshës. (418, 419) Më herët diabeti tip 1 konsiderohej si një sëmundje e fëmijërisë dhe moshës adulte të re, por të dhënat më të fundit sugjerojnë se vetëm rreth 50-60% e individëve me diabet tip 1 janë më të vegjël se 16-18 vjeç në prezantim dhe

shpeshtësia ulet drejt moshës adulte. (148) Së fundmi, diabeti miks ose i dyfishtë (tipi 1 plus tipi 2) konsiderohet në rastin kur në të njëjtin individ janë të pranishme karakteristika të diabetit tip 1A (autoimuniteti) dhe të tipit 2 (obezitet, insulin-rezistencë, dislipidemi). (420) Një numër i konsiderueshëm i pacientësh Afro-Amerikan me DMT1 pa të dhëna të autoimuniteti kanë **diabet melitus atipik (ADM)**. (421,422) ADM fillon gjatë fëmijërisë dhe rrallë pas moshës 40 vjeç dhe nuk shoqërohet me HLA specifike.

1.10.2 Diabeti tip 2

Diabeti melitus tip 2 (DMT2) është tipi më i zakonshëm i diabetit në adultët. Në vendet e zhvilluara (Shtetet e Bashkuara, Kanada dhe Evropë), DMT2 përbën 90-95% e të gjithë popullatës diabetike (adult dhe fëmijë) dhe përbën një përqindje edhe më të lartë në vendet në zhvillim duke u bërë një çrregullim i zakonshëm. (423) Në Amerikën e Veriut, DMT2 mbizotëron në të rinjtë amerikan vendas, afro-amerikan, hispanik, ishulli i Paqësorit dhe aziatiko-amerikanët. (408) Pas viteve 1990, incidenca dhe prevalenca e DMT2 në fëmijët dhe adoleshenët është rritur ndjeshëm, veçanërisht në disa vende dhe grupe etnike. Më shumë se 10-50% e fëmijëve dhe adoleshentëve të grup-moshës 10-19 vjeç që diagnostikohen për herë të parë me diabet janë DMT2. (424) Shkaqet janë predispozita gjenetike e veçantë në disa grupe etnike, rritja e shpeshtësisë së mbipeshës dhe obezitetit (predominon shpërndarja abdominale e indit adipoz) dhe ulja e aktivitetit fizik, rritja e urbanizimit, zhvillimi ekonomik. DMT2 karakterizohet nga larmishmëri e madhe klinike, metabolike (hiperglicemi, deficitit dhe insulino-rezistencë) dhe gjenetike. Në përgjithësi, diabeti tip 2 karakterizohet nga fillimi në moshë më të madhe (pothuajse të gjitha rastet pas moshës 10 vjeç siç tregohet në figurën 1), (147) mbipesha dhe obeziteti (indeksi i masës trupore (BMI) \geq P₉₅ për moshën dhe gjininë), (379) mungesa e aktivitetit fizik, histori familjare pozitive (391,392) dhe manifestime të insulinorezistencës si acanthosis nigricans, hipertension, dislipidemi (trigliceride të rritura, ulje të HDL-kolesterolit, hiperlipidemi postprandiale) dhe sindromë ovari polikistik (në vajzat), (391) nivele të larta të insulinës dhe C-peptidit në gjëndje esëll, ketoacidozë diabetike, një ose më shumë autoantikorpe (IA-2, GAD-65). (394) Frekuenca e ketonurisë ose ketoacidozës në kohën e diagnostikimit të DMT2 është e larmishme dhe 9.8% e të rinjve me DMT2 kanë antitrupa IA-2 dhe/ose GAD. (390) Këto veçori janë më pak të mundshme në fëmijët me DMT1.

1.10.3 LADA (diabeti autoimun latent në adultët)

LADA është një formë e lehtë e diabetit autoimun me predispozitë gjenetike karakterizuar nga heterogjeniteti gjenetik, fenotipik, imunologjik, variabilitet i shprehur i ritmit të shkatërrimit të qelizave beta, shkalla e ndryshme e insulino-rezistencës dhe

autoimunitetit.(393,425,426) Diagnoza e LADA bazohet sipas kritereve të përcaktuara nga Shoqata për Imunologji dhe Diabet (IDS); (1) moshë > 35 vjeç (zakonisht 30-50 vjeç), (2) prania e të paktën një prej autoantitropave anti ishullor (më shpesh anti GAD65) në momentin e diagnozës (3) mungesë e nevojës për insulinë të paktën në 6 muajtë e parë pas diagnozës. (427) Shpeshtësi e LADA është e ulët (398,428, 429) por është forma më e shpeshtë e diabetit autoimin që shfaqet në moshën adulte dhe përbën 2-12% e të gjitha rasteve të diabetit në popullatën adulte. (428) Në Europë, Azi dhe Amerikën e Veriut, 4% - 14% e pacientëve të diagnostikuar fillimisht si DMT2 dhe me autoantikorpë shoqëruese pozitiv për DMT1 ri-diagnostikohen më pas si LADA. (429-439) Nga pikpamja gjenotipike, LADA konsiderohet si një formë mikse e të dy tipeve të diabetit sepse ndan karakteristika gjenetike me DMT1 (HLA, INS VNTR, PTPN22) dhe me DMT2 (TCF7L2). (440) Gjenotipi (HLA)-DRB1*04-DQB1*0302 dhe HLA-DRB1*0301-DQB1*0201, mjaft i zakonshëm në DMT1 me fillim në moshën e re, takohet më rrallë me ritjen e moshës së shfaqjes së sëmundjes dhe është më pak i shpeshtë në LADA se në DMT1 me fillim në adult. (430,441) Gjene të tjera predispozuese të ngjashme me DMT1 në pacientët me LADA janë polimorfizmat e gjenit PTPN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22), gjenit të INS VNTR, (441, 442) dhe gjenit CTLA4.(443) Gjithashtu, pacientët me LADA kanë rrisht të mitur për të mbartur gjenin e faktorit 7-like 2 të transkriptimit (TCF7L2) në mënyrë të ngjashme si pacientët me DMT2.(397) Si një formë e diabetit autoimun, LADA karakterizohet nga pozitiviteti i autoantikorpëve anti ishullor specifik dhe përgjigje me ndërmjetësi qelizore ndaj qelizave beta e ngjashme si në DMT1. (398,444,445) Ende diskutohet nëse LADA dhe DMT1 në adultët janë i njëjti entitet klinik pasi pacientët me LADA janë pozitiv për autoantikorpë dhe shpesh kërkojnë terapi brenda vitit pas diagnozës. Autoantitropi më sensitiv dhe më i shpeshtë në LADA është anti-GADAs (8.8%) ndërsa antikorpet IA-2A dhe ZnT8 janë të pranishëm vetëm në një numër të vogël pacientësh (0.9%) dhe në 24.1% të pacientëve janë të pranishëm 2 autoantikorpë.(431) Pacientët me LADA karakterizohen nga progresioni më i ngadaltë i shkatërrimit të qelizave beta se në DMT1 siç tregohet edhe nga rënia më e ngadaltë e vlerave të C-peptidit. (446) Nga pikpamja klinike LADA është një sëmundje heterogjene me karakteristika imunologjike të ngjashme me DMT1 dhe DMT2 (tabela 1) për shkak të mekanizmave fiziopatologjik të ndryshëm. (427) Klinikisht karakterizohet nga shfaqje në moshë të madhe, variabilitet i nivelit të indeksit të masës trupore (BMI) mundësi më të vogël për ketozë, variabilitet i titrit dhe numrit të antitropave, dhe mungesë e menjëhershme ose në diagnozë e nevojës për insulin por progresion më të ngadaltë të shkatërrimit të qelizave β , shkallë të ndryshme të insulinorezistencës dhe në varësi ndaj insulinës pas disa muajsh apo vitesh (për të paktën 6 muaj). (447, 448) Pacientët me titër të lartë të antitropave GAD65 në krahasim me ata me titër të ulët zakonisht kanë BMI më të ulët, sekretim më të ulët të insulinës

endogjene (vlerësuar nga përqëndrimi i C-peptidit në serumin e stimuluar) dhe progresojnë më shpejt në varësinë ndaj insulinës. Pacientë që kanë titër të ulët të antitropave, karakteristika të insulinorezistencës si BMI më e lartë dhe përparojnë më ngadalë drejt nevojës për insulinë. Kështu, LADA konsiderohet në spektrin e deficietit të insulinës midis diabetit të tipit 1 dhe tipit 2. Rreth 7.5 deri në 10% e adultëve në popullatat me prevalencë të lartë të DMT1 dhe DMT2 siç është popullsia Skandinave kanë autoantitropa qarkulluese anti antigjeneve të qelizave beta të pankreasit (ICA ose GAD65). **(449,450)** Prania dhe niveli i antitropave anti-GAD ose ICA mund të ndihmojnë për të identifikuar pacientët që konsiderohen si diabet tip 2, të cilët kanë gjasa të përgjigjen jo mirë terapisë me medikamente hipoglicemike orale, kërkojnë insulinë dhe të jenë në rrisht të rritur për zhvillim ketoacidozës. **(447, 448)** Si përfundim, gjithmonë duhet të merret në konsideratë diagnoza e LADA kur diabeti diagnostikohet në moshën adulte, veçanërisht kur karakteristikat klinike sugjerojnë këtë formë diabeti në prani të titrit të rritur të autoantitropave anti ishullor (veçanërisht anti GAD65) dhe në mungesë të nevojës për insulinë në momentin e diagnozës. Trajtimi i LADA konsiston në mbajtjen e kontrollit metabolik dhe ruajtjen e funksionit të qelizave beta për të ulur rrishtin komplikacionet afatgjata të diabetit. Këshillohet insulinë bazale në dozë të vogël, DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors), GLP-1RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonist), terapi nutricionalë si në dmt1, aktivitet fizik, reduktim të peshës në obezitet. Sulfonilurea nuk këshillohet si terapi e linjës së parë. Janë duke u zhvilluar studime për të përcaktuar nëse trajtimi i hershëm me insulinë ose përdorimi i terapisë imunomodulatore mund të parandalojë progresionin e sëmundjes. **(69)**

1.10.4 MODY (diabeti me fillim në adultëri i të rinjve)

MODY është një çrregullim klinikisht **dhe gjenetikisht heterogjen**, familjar (diabet i shfaqur në të paktën 3 breza të njëpasnjëshme), jo insulin-vartës, me trashëgueshmëri autosomale dominante monogjenike, prek pothuajse në mënyrë ekskluzive Kaukazianët, mungesa e autoantikorpave, mungesë e insulinorezistencës (mungesa e obezitetit, acantosis nigricans), shfaqet nën moshën 25 vjeç (në moshë të re gjatë adoleshencës ose moshën adulte të re), karakterizuar nga defekt primar i sekretimit të insulinës, hiperglicemi e lehtë dhe mungesa e ketoneve. **(31,89,90)** MODY është forma më e zakonshme e diabetit monogjenik dhe përbën 1-5% të diabetit melitus. **(11,91,92)** Gjenet e MODY shprehen në qelizat beta pankreatike, të cilat kontrollojnë zhvillimin, funksionin dhe rregullimin e tyre; glukokinaza (koduar nga GCK) vepron si sensor i glukozës që kontrollon kufirin për sekretimin e insulinës dhe pjesa tjetër vepron si faktorë transkriptimi, që rregullojnë zhvillimin dhe masën e qelizave beta pankreatike. Janë identifikuar anomali gjenetike të ndryshme, ku secili shkakton një sëmundje të veçantë MODY. **(93,94)** Mutacionet në këto gjene shkaktojnë dëmtim të ndjeshmërisë së glukozës, dëmtim të sekretimit të insulinës me ose jo prekje minimale të veprimtimit të

insulinës. (34) Janë identifikuar 6 difekte molekulare (HNF1A, HNF4A, GCK, TCF1, PDX1, TCF2), të cilat prekin funksionin e qelizës beta. Mutacionet më të zakonshme të identifikuara përgjegjëse $\approx 85\%$ e të gjitha rasteve të MODY janë mutacionet në gjenin HNF1A, HNF4A dhe GCK; (95) 52-65%, 15-32% dhe $\sim 10\%$, respektivisht. (34) Mutacione të tjera përgjegjës për MODY janë; mutacionet në gjenin KLF11 (MODY-7), në gjenin lipaze ester karboksil (CEL) (MODY-8), në gjenin PAX4 (MODY-9), në gjenin e insulinës (INS) (MODY10), në gjenin BLK (MODY-11), në gjenin kasetë ATP-lidhëse, nënfamilje C, anëtar 8 (ABCC8) (MODY-12); në gjenin e kanalit të kaliumit, korigjimi i brendshëm, nënfamilje J, anëtar 11 (KCNJ11) (MODY-13); në gjenin APPL1 (MODY-14) dhe izodisomia uniparentale paternale i gjeneve të kromozomit 6q24 (UPD6) janë të rralla. (34) Mutacionet në INS, ABCC8, dhe KCNJ11 shoqërohen më shpesh me diabetin mellitus neonatal. Disa pacientë mund të kenë fenotipin klasik të MODY por nuk kanë mutacion të identifikuar në një nga gjenet e MODY ndërsa disa anëtarë të familjes me difekte gjenetike nuk zhvillojnë diabet për arsye ende të panjohura. (93) Pacientët me MODY janë mjaft heterogjen. Një anamneze e detajuar përfshi moshën, indeksin e masës trupore (BMI), prania ose mungesa e historisë familjare të diabetit simptomat prezantuese dhe varësia e insulinës është e rëndësishme por jo e mjaftueshme në vendosjen e diagnozës. (34,128) Pavarësisht përshkrimit klasik të MODY si diabet mellitus me fillim para moshës 25 vjeç, trashëgimi autosomale dominante dhe jo-insulinovartës; (89,94) ka ngjashmëri të konsiderueshme në prezantim me diabetin tip 1 dhe 2. Shumë pacient me MODY fillimisht keqklasifikohen si diabet tip 1 ose si tip 2.

Në një pacient të supozuar me diabet të tipit 1 i cili trajtohet në mënyrë të papërshtatshme me insulinë, matja e autoantikorpëve (ICA, GAD65, IAA, dhe IA-2) duhet të kryhet para depistimit gjenetik për MODY. Prania e autoantikorpëve e bën MODY-in shumë të pamundur duke e dalluar nga diabeti i tipit 1. (92). Megjithatë në një studim prevalenca e antitropave GAD dhe IA-2 në MODY ishte e njëjtë me subjektet normale ($<1\%$). Kjo mbështet vlerësimin rutinë të autoantitropave ishullor para se të kërkohen ekzaminime gjenetike molekulare më të shtrenjta. (126) Në një pacient me karakteristika klinike që sugjerojnë për MODY por që identifikohen autoantitropa ishullor, veçanërisht e IA-2, diagnoza e MODY vështirësohet prandaj për të vendosur diagnozën definitive nevojiten ekzaminimet gjenetike. Është e rëndësishme të diferencojmë MODY-in nga diabeti i tipit 1 sepse trajtimi optimal dhe risiku për ndërlikime ndryshon me defektin gjenetik bazë. Si shembull, pacientët me MODY për shkak të mutacioneve HNF1A ose HNF4A shpesh keq diagnostikohen si diabet tip 1 sepse prezantohen në moshë të re dhe nuk janë obezë dhe si rrjedhojë trajtohen me insulinë. Ndërkohë, që shumë nga këta pacientë mund të menaxhohen me sukses me monoterapi sulfonilure.

Është e vështirë të diferencosh MODY dhe diabetin të tipit 2. Shumë adultë të rinj

fillimisht klasifikohen si diabet tip 2 pavarësisht se mund të plotësojnë të gjitha kriteret klasike të diabetit monogjenik. (127) Prezenca e një historie familjare (jo-shumë generata) nuk e diferencion MODY nga diabeti tip 2. Mungesa e rezistencës ndaj insulinës dhe e obezitetit nuk është karakteristik për MODY në adoleshentët e supozuar me diabet tip 2. (34) Megjithatë, mungesa e obezitetit ose markuesve të insulinorezistencës është në përgjithësi një diskriminues i varfër i MODY dhe diabetit të tipit 2 në moshën adulte. (36,128) Përveç kësaj, dallimi i MODY-it nga diabeti i tipit 1 dhe tipit 2 lejon identifikimin më të hershëm të anëtarëve të familjes në risk. Testet biokimike nuk mund të diferencojnë në mënyrë të besueshme tipet e MODY-it. Diagnoza e MODY-it mund të vendoset pas vlerësimit klinik të kujdesshëm dhe ekzaminimeve biokimike, ndërsa nën-tipizimi i saktë është i mundur vetëm me anë të testeve gjenetike molekulare me sekuencim të drejtpërdrejtë të gjenit. Tipet e MODY karakterizohen nga një variacion i gjërë i hiperglicemisë, nevojës për insulinë, dhe riskut për komplikacione të ardhshme. Vendosja e diagnozës molekulare specifike është mjaft e rëndësishme për diagnozën e hershme, ndihmon të parashikohet ecuria klinike e sëmundjes, trajtimi më i përshtatshëm dhe ka ndikime të rëndësishme për anëtarët e familjes, këshillimin e dhuror gjenetik dhe shtrirjen e testeve gjenetike në anëtarët e tjerë të familjes, riklasifikimin e diabetit në ata që aktualisht kanë zhvilluar diabet. (107) Zakonisht testet gjenetike për MODY indikohen kur ekziston një indeks i lartë dyshimi (diabeti familjar me model autosomal dominant të trashëgimisë (> 2 breza), fillimi < 25 vjeç, jo-obezi, testet biokimike janë në përputhje me diagnozën e diabetit dhe autoantitrupa ishullor negativ) për të identifikuar mutacionin dhe konfirmuar diagnozën. (34,36) Laboratorët ofrojnë ekzaminime kryesisht për mutacione në gjenin HNF4A, HNF1A dhe glukokinazë (GeneTest). Për anëtarët e familjes mbartës të mutacioneve, testimi biokimik për të konfirmuar diabetin duhet të kryhet përpara se të merret në konsideratë testimi gjenetik. (107)

1.10.5 Shkaqe të tjera diabetit melitus

Shkaqe të tjera të rralla që shfaqin hiperglicemi dhe diabet mellitus në moshën pediatrike janë më të rrallë. Ndër to përmëdim: defekte gjenetike të funksionit të qelizave beta, defekte të veprimtimit të insulinës, patologji kronike të pankreasit ekzokrin, endokrinopati, diabet melitus induktuar nga medikamentet, infeksione virale dhe sindroma gjenetike të ndryshme (tabela 1).

1.11 SËMUNDJET AUTOIMUNE SHOQËRUESE TË DIABETIT MELITUS TIP 1 NË FËMIJËT DHE ADOLESHENTËT.

Fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 janë në risk më të rritur për të shfaqur sëmundje autoimune endokrine dhe jo endokrine të tjera krahasuar me fëmijët e shëndetshëm.

Sëmundjet autoimune më të shpeshta që shoqërojnë DMT1 janë; Sëmundjet Autoimune të Tiroides (SAT) (15-30%), Sëmundja Celiake (SC) (4-9%), gastriti autoimun atrofik/anemi pernicioze (5-10%), vitiligo (2-10%) dhe sëmundja e Addison-it (0,5%). (451,452) Sëmundjet autoimune më rrallë që shfaqen në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 janë, hepatiti autoimun, sindrom autoimun poliglandular (APS) dhe insufienca ovariane primare. Shpeshtësia dhe risku i shfaqjes së sëmundjeve autoimune shoqëruese të DMT1 lidhet me predispozitën gjenetike, me anomalitë imunologjike të ndryshme ndërmjet limfociteve B dhe T; tendencës për të vepruar kundër antigjeneve specifike ose aftësisë së ulur për të zhvilluar tolerancë imune, (453) ku faktorë mjedisor të shumtë duke nxitur ose moduluar përgjigjen imune ndaj organeve të ndryshme, çojnë në shfaqjen e tyre. (454, 455) Faktorët gjenetik predispozues që lidhen me DMT1, SAT, SC dhe AD përfshijnë gjenet HLA dhe gjenet jo-HLA. Pacientët me DMT1 që shprehin gjenotipin HLA-DR3 kanë më shumë gjasa të shfaqin endokrinopati shoqëruese se ata që shprehin HLA-DR4. (456) Autoantikorpët të cilët konsiderohen markues të riskut të sëmundjeve mund të shfaqen përpara diagnostikimit të DMT1, të zbulohen në momentin e diagnozës së tij ose shfaqen më pas. (452, 457) Shpeshtësia e autoantikorpëve dhe sëmundjeve autoimune përkatëse në fëmijët me DMT1 dhe anëtarët e familjes së tyre janë më shpeshta sesa në popullatën e përgjithshme. (458-462)

1.11.1 Sëmundjet autoimune të tiroides (SAT)

DMT1 dhe sëmundjet autoimune të tiroides (SAT) janë dy nga sëmundjet autoimune kronike më të shpeshta në mbarë botën. SAT janë sëmundjet më të shpeshta që shfaqen në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 (463) shpeshtësia e të cilave është 2-4 herë më e madhe se në popullatën e përgjithshme. (464) Tiroiditi limfocitik kronik ose siç njihet ndryshe tiroiditi Hashimoto është forma klinike më e zakonshme (14-28%) (452) dhe më rrallë sëmundja Graves (0,5-7%).(452,465) Shpeshtësia e tiroidit Hashimoto dhe sëmundjes Graves përcaktohet nga titri i rritur i antikorpëve lidhur me tiroiden; anti-TPO dhe/ose anti-Tg dhe anti receptorit të tirotropinës (TSH-R-Ab), (466) respektivisht. Shpeshtësia e SAT në pacientët e diagnostikuar për herë të parë me DMT1 varion nga 4.5 - 29.4% dhe 2.9-4.6% në popullatën e përgjithshme. (467,468) Rreth 30% e pacientëve me DMT1 gjatë ecuresë së tyre shfaqin SAT. (469) Autoantikorpët drejtohen kundër proteinave specifike të gjëndrës tiroide; tiroglobulinës (Tg), një komponent i rëndësishëm i koloidit tiroidien dhe tiroid peroksidazës (anti-TPO), një enzimë që merr pjesë në sintezën e hormonit të tiroides. Në pacientët me tiroidit Hashimoto, autoantitrupat anti-TPO identifikohen deri në 90% të pacientëve ndërsa anti-Tg deri në 5% të pacientëve. Antitrupat bllokues të receptorit tirotropin, janë shpesh të pranishme dhe në nivele të larta, veçanërisht në pacientët të cilët zhvillojnë hipotiroidizëm autoimun. Deri në 20% e pacientëve me DMT1 kanë

antikorpe anti-tiroid peroksidazë dhe/ose anti-tiroglobulin pozitiv. (470, 471) Antikorpjet anti-TPO janë të pranishëm në 5-22% të fëmijëve me DMT1 (472) dhe deri në 50% e tyre zhvillojnë SAT. Autoimuniteti i tiroides është veçanërisht më i zakonshëm në pacientët me diabet tip 1A. (473) Në 17-25% e pacientëve SAT diagnostikohen në momentin e diagnozës së DMT1, në shumicën e rasteve shfaqen brenda 2,5-3 viteve pas diagnostikimit (595) dhe rrallëherë i paraprijnë diabetit. (454, 463) Faktorët rrisht për shfaqjen e SAT në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1, janë pothuajse të ngjashme me popullatën adulte të tilla si gjinia, kohëzgjatja e diabetit, origjina etnike, prania dhe persistenca e antikorpëve anti qeliza beta (anti-GAD), mosha e pacientit në diagnozën e diabetit, (474) dhe prania nëntipave HLA specifike. (464) Shpeshtësia e antitropave anti-tiroide dhe prevalenca e tiroiditit autoimun në fëmijët dhe adoleshentët me diabet tip 1 është më e lartë tek vajzat, rritet me moshën drejt maturimit pubertar, (475, 476) rritet me kohëzgjatjen e diabetit, (477, 478) dhe në fëmijët me persistencë më gjatë të autoantikorpëve anti-GAD. (467) Si shumë sëmundje endokrine autoimune, edhe SAT kanë predispozitë gjenetike të cilat trashëgohen si tipare gjenetike komplekse dhe që shfaqen pas ndërveprimit me faktorë mjedisor. (479) Shqërimi i shpeshtë midis këtyre dy sëmundjeve shpjegohet kryesisht me karakteristikat gjenetike të përbashkëta. Predispozita gjenetike e shfaqjes së SAT në fëmijët me DMT1 përcaktohet nga polimorfizmat e gjeneve HLA dhe jo-HLA. Fëmijët me nëntipa HLA specifike si haplotipi HLA-DQB1*0302, (470, 480) DR3-DQ2/DRB1*04:01-DQ8 (481) kanë rrisht më të madh për të shfaqur tiroidit autoimun (470,480) Fëmijët me haplotip HLA-DQA1*0301, DQB*0301 dhe DQB1*0201 kanë rrisht për të shfaqur hipertiroidizëm. Fëmijët me haplotipe HLA-DQB1*05 (DRB1*11:01-DQA1*05:05-DQB1*03:01 dhe DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02), të cilat konsiderohen haplotipe mbrojtëse, kanë rrisht më të ulur për të zhvilluar SAT. (470,481) Ndër gjenet jo-HLA, polimorfizmat e të cilëve janë identifikuar dhe konsiderohen predispozues për shfaqjen e DMT1 dhe SAT në fëmijët dhe adoleshentët përmëndim, antigjeni citotoksik i lidhur me limfocitet T (CTLA4), proteina tirozinë fosfatazë jo-receptor tip 22 (PTPN22), receptori interleukin-2 (IL2Ra), receptori i vitaminës D (VDR) dhe faktori tumor-nekrozë- α (TNF, grupi i diferencimit 40 (CD40), kutinë e kalimit P3 (FOXP3), sekuenca A e lidhur me polipeptidin e klasës I të MHC (MICA), INS-VNTR, domenin e lektinës së tipit C Përmban 16A (CLEC16A), gjeni i tirozinë kinase 3 e receptorit Erb-B2 (ERBB3), proteina 1 që përmban domenin helikazë C të induktuar nga interferoni (IFIH1) dhe gjene të ndryshme të citokinës, domeni BTB dhe homologu 2 CNC (BACH2), receptori 5 i kimokinës me motiv CC (CCR5), proteina përshtatëse SH2B 3 (SH2B3) dhe GTPase 2 e vogël e familjes Rac (RAC2). SAT karakterizohet nga veçori klinike, imunologjike dhe histologjike të ndryshme që variojnë nga hipotiroidizmi në hipertiroidizëm. SAT më shpesh shfaqet me shënja të hipotiroidizmit (tiroiditis Hashimoto subklinik dhe

linik) dhe më rrallë të hipertiroidizmit (morbus Graves ose tiroiditis Hashimoto në fazën hiperfunktionale).

Tiroiditi limfocitik kronik (tiroiditi Hashimoto). Dëmtimi autoimun në tiroiditin Hashimoto ndan disa ngjashmëri me mekanizmat e shkatërrimit të qelizave beta në DMT1 ndërmjetësuar nga qelizat T. Histologjikisht tiroiditi Hashimoto karakterizohet nga infiltrimi limfocitar (30% limfocite B dhe 60% limfocitet T CD4+ helper dhe CD8+ supresore) i gjëndrës tiroide, apoptozë e qelizës tiroide me shkatërrim të folikulit sesa stimulim të tiroides dhe hiperplazia qelizore. Antitruapat anti-TPO më parë konsideroheshin jo-patogjen por tani roli i tyre është i njohur. Ato frenojnë aktivitetin e enzimës dhe stimulojnë citotoksicitetin nga natyral killer. Tiroiditi Hashimoto nga pikpamja klinike klasifikohet në 2 forma: subklinike (kompesuar apo asimptomatik) dhe klinike (simptomatik). Shumica e pacientëve me SAT kanë sëmundje subklinike.

Hipotiroidizmi klinik. Hipotiroidizmi klinik diagnostikohet në 4-18% e pacientëve me DMT1 (463) e cila është më e lartë se në popullatën e përgjithshme (5-10%). (452) Antitruapat anti-tiroid gjatë viteve të para të DMT1 (478) janë parashikues të fort për zhvillimin e hipotiroidizmit, me një raport rrisht afërsisht 25 (477, 478). Manifestimet klinike mund të përfshijnë prezencën e një gushe simetrike të padhimbshme, ndjenjë presionit lokal ose vështirësi në gëlltitje, ulje të ritmit të rritjes, nervozitet, irritabilitet, agitim, intolerancë ndaj të nxehtit dhe të ftohtit, shtim në peshe, oftalmopati, çrregullime menstruale, vonesë rritje, staturë e shkurtër, konstipacion, humbje ose shtim në peshë dhe djersitja, lodhje, letargji, dislipidemi dhe bradikardi. (482) Ekzaminimi i kujdesshëm i qafës së pacientit duhet të jetë pjesë në çdo vizite klinike, dhe vlersimi i funksionit të tiroides duhet të bëhet sipas indikacioneve specifike ose çdo vit. Hipotiroidizmi konfirmohet nga niveli i ulur i tiroksinës së lirë (FT4) dhe/ose FT3 dhe nivel i rritur i TSH. Hormonet e tiroides luajnë rol absorbimin e glukozës në intestin, glikogjenolizë dhe katabolizmin e insulinës në mëlçi me efekt hiperglicemik, prandaj ndryshimet e vogla të nivelit të hormoneve të tiroides rrisin rrishtun për hipoglicemi. Hipoglicemia persistente e pashpjeguar apo episodet hipoglicemike rekurente mund të jenë një manifestim jo i dukshëm (483) dhe shënja prezantuese e hipotiroidizmit në pacientët me diabet tip 1. (484) Episodet hipoglicemie rekurente janë rezultat i rritjes së ndjeshmërisë së insulinës, ulje të kërkesës për insulin dhe ulja e ritmit të prodhimit të glukozës në hepar. (348) Hipotiroidizmi i padiagnostikuar dhe i patrajtuar krahas episodeve hipoglicemike rekurente shoqërohet edhe me çrregullim të metabolizmit të lipideve dhe çrregullim të rritjes.

Hipotiroidizmi subklinik (asimptomatik apo i kompesuar) për shkak të tiroiditit autoimun shfaqet afërsisht në 3-8% e fëmijëve dhe adoleshentëve me DMT1, (478, 482) me një incidencë duke filluar nga 0.3 -1.1 për 100 pacient në vit (478). Hipotiroidizmi subklinik është diagnozë biokimike dhe karakterizohet nga përqendrim normal i FT4 dhe i lartë i tirotropinës (TSH). Hipotiroidizmi subklinik, në veçanti kur vlerat e TSH

$\geq 10 \mu\text{U/L}$, mund të shoqërohet me risk të rritur për hipoglicemi simptomatike, (483) ulje të shpejtësisë së rritjes në gjatësi, (485) çrregullim të profilit të lipideve dhe sëmundjet kardiale aterosklerotike. (482) Megjithëse, ka të dhëna tregojnë se hipotiroza subklinike nuk ka ndikim mbi rritjen dhe kontrollin glicemik në fëmijët me DMT1, (464, 477) fillimi i terapisë zëvendësuese me levotiroksinë redukton riskun e këtyre komplikacioneve.

Hipertiroidizmi përshi morbus Graves ose tiroiditi Hashimoto në fazën hiperfunktionale (Hashitoksikoza) shfaqet rrallë, $< 1\%$ në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 por më shpesh se në popullatën e përgjithshme. (486) Karakteristikat klinike kryesore të hipertiroidizmit janë humbje peshe pa humbje oreksi apo ushqyerje e rregullt, axhitim, takikardi, tremor, intolerancë ndaj të rxehtit, zmadhim i gjëndrës tiroide, shënja okulare karakteristike. Hipertiroidizmi zakonisht identifikohet në të njëjtën kohë me diagnostikimin e diabetit dhe dhe shoqërohet shumë me histori komplikacionesh akute të diabetit (ketoacidoze, hipoglicemi) dhe hipertension arterial. (486) Megjithëse nuk ndikon në kontrollin metabolik afatgjatë dhe nevojat për insulin, vështirësia e pashpjegueshme për të mbajtur kontrollin e glicemisë, me hiperglicemi persistente mund të jetë një manifestim jo i dukshëm i hipertiroidizmit. (486) Përkeqësimi i kontrollit metabolik ndodh sepse gjëndja hipertiroideke rrit metabolizmin organizmit dhe si rrjedhojë rrit nevojën për glukozë, (487) alteron metabolizmin e glukozës duke nxitur glukoneogjenezën dhe glikogjenolizën, rrit kapjen e glukozës nga muskujt, ul ndjeshmërinë e insulinës, lipolizë. (488) Hiperglicemia ndodh sepse reduktohet $T_{1/2}$ jetës plazmatike e insulinës për shkak të rritjes së ritmit të degradimit të saj dhe çlirimit të rritur të prekursorëve biologjikisht inaktiv të insulinës. Hipertiroidizmi konfirmohet nga niveli i ulur TSH, niveli i rritur i T4 dhe T3, nivel i rritur i antikorpeve anti-TPO dhe/ose Tg në Hashitoksikosë dhe autoantikorpjet anti-receptorit të TSH në sëmundjen Graves. Nuk ka konsensus përse i përket depistimit të SAT në pacientët me DMT1, veçanërisht në ata asimptomatik. (12) ADA, për shkak të prevalencës së lartë të SAT, rekomandon që të gjithë fëmijët e sapodiagnostikuar me DMT1 duhet të monitorohen rregullisht duke matur aucantikorpjet anti gjëndrës tiroide dhe tiotropinën (TSH) afër kohës së diagnozës dhe të përsëritet n.q.se rrethanat klinike sugjerojnë mundësinë e sëmundjes së tiroides. (489) Nëse rezultatet janë normal ekzaminimet duhet të përsëriten çdo 1-2 vjet ose më shpesh nëse shfaqen simptomat e SAT. (12, 488) Zakonisht autoantikorpjet nuk janë të pranishëm në momentin e diagnozës por shfaqen vonë gjatë ecurisë së sëmundjes. (454) Nëse auto-antitrupat anti-TPO dhe anti-Tg nuk janë prezent, depistimi i funksionit të gjëndrës tiroide duhet të bëhet çdo 12 muaj dhe nëse janë prezent duhet vlersim në intervale më të shkurtra, pas 6 muajsh (474) (451) Disa autorë sugjerojnë përdorimin e anti-TPO si test depistimi primar.

TSH është testi më i dobishëm depistues dhe duhet vlersohet disa javë pas diagnozës së DMT1, sapo të jetë normalizuar kontrolli metabolik. Kjo sepse, rreth 20% e

pacientëve në momentin e diagnostikimit të DMT1 për herë të parë, kanë anomali tranzitore të funksionit të tiroides i cili përmirësohet me normalizimin e metabolizmit. (490, 491) Në fëmijët e sapo diagnostikuar me DMT1 kur ka dyshim klinik për hipotirose hipertiroidizëm, ekzaminimet laboratorike duhet të kryhen më shpejt, brenda pak ditësh sapo të përmirësohen simptomat fillestare të diabetit. Matja e TSH rekomandohet çdo një deri në dy vjet nëse niveli është normal. Në pacientët që rezultojnë me TSH të rritur ose prani e tiromegalisë ose shënjave dhe simptomave të hipotiroidizmit indikohet matja e FT4 dhe autoantikorpave anti-Tg dhe anti-TPO. (12)

Nëse dyshohet sëmundja e Graves, atëherë duhet të maten niveli i antitrupeve që lidhen në receptorin e tirotropinës (TR-Ab). Përsëritja e testimit të antitrupeve nuk është e nevojshme kur ata rezultojnë pozitiv. Gjithashtu, gjëndra tiroide duhet të ekzaminohet me ekografi të paktën një herë në vit nëse identifikohen autantitrupe ose diagnostikohet tiromegali. (492) Diagnoza dhe trajtimi në kohë dhe i përshtatshëm i SAT është pa dyshim i rëndësishëm për mirëqëniën e pacientit. Trajtimi i SAT në fëmijët me DMT1 është i njëjtë si në popullatën e përgjithshme. Pacientët me nivele të larta të TSH apo hipotiroidizëm duhet të trajtohen me terapi zëvendësuese Levotiroxinë (T4) në dozë për të mbajtur TSH në nivel normal. Trajtimi redukton tiromegalinë por nuk ka efekt mbi titrin e autoantikorpave. (493)

Hipertiroidizmi trajtohet me medikamente antitiroidien (methimazol, carbimazol ose propiltiouracil) dhe betablokues. (494) Betablokuesit si propranolol ndihmojnë në fazën akute të tirotoksikozës për të kontrolluar takikardinë dhe axhitimin. Në rast hipertiroidizmi persistent opsionet e trajtimit janë kirurgjia dhe jod radioaktiv. (495)

1.11.2 Sëmundja Cellake

Sëmundja celiake (SC) është një sëmundje autoimmune kronike, sistematike poligjenike e traktit digjestiv që shfaqet në personat gjenetikisht të predispozuar që rezulton në paaftësi për të toleruar gliadinën, fraksioni i tretshëm në alkool i proteinës së gluterit që ndodhet në drithrat si gruri, thekëra dhe elbi. SC është sëmundje mjaft e shpeshtë në fëmijët, prevalenca e saj është rritur ndjeshëm duke u bërë një shqetësim global i shëndetit publik. Zbulimi i markuesve të rinj serologjik më sensitiv dhe specifik (fillimisht antikorpet anti-gliadin dhe anti-retikulin dhe më pas antikorpet anti-endomiseal dhe anti-transglutaminazë indore) ka bërë të mundur diagnostikimin në mënyrë të pavarur nga prezantimi klinik klasik. Falë këtyre markuesve serologjik, SC identifikohet në një pjesë të madhe të fëmijëve, adoleshentëve dhe adultëve të cilët më parë nuk diagnostikoheshin apo diagnostikoheshin klinikisht jo korrekt. Incidenca dhe prevalenca e DMT1 dhe SC është mjaft e larshmishme kudo në botë, (496) dhe po rritet me hapa të shpejtë. (497) SC diagnostikohet në 1–5,5% e popullatës pediatrike, me incidencë më të ulët në Japoni dhe më lartë në popullatën Saharane. (498) Pas tiroiditit autoimun, SC është sëmundja autoimmune më e shpeshtë që shfaqet në fëmijët me DMT1

me incidencë 1,6 - 16,4% (499, 500) dhe prevalencë mesatare 8% (501-503) Shoqërimi midis SC dhe DMT1 është përshkruar për herë të parë në vitet 1960.(504) Prevalenca e SC në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 është 10-20fish më e lartë krahasuar me 0.5% në popullsinë e përgjithshme pediatrike. (505-509) Në 90% e pacientëve, SC diagnostikohet në një njëjtën kohë me DMT1 për herë të parë dhe gjatë ecurisë së tij, dhe vetëm në 10% të rasteve i paraprin shfaqjes së diabetit. (510,511) Fëmijët dhe adoleshentët e diagnostikuar me DMT1, antitruapat e SC në 62% dhe 79% të rasteve shfaqin brenda 2 dhe 5 viteve të para të fillimit të diabetit, respektivisht (512) dhe më rrallë pas kësaj periudhe.(506,509) Faktorët risk predispozues të zhvillimit të SC në pacientët me DMT1 janë të ndryshme nga ato të DMT1. (513-516) Faktorët risk predispozues të zhvillimit të SC janë praktikata e ushqyerjes në infantët, ushqyerja me gjë, gjinia femërore, moshë e vogël e diagnozës dhe kohëzgjatja e DMT1, koha e ekspozimit ndaj drithërave, kohëzgjatja e ekspozimit ndaj glutenit, bashkë-ekzistenca e sëmundjes autoimune e tiroides, (517,518) infeksionet virale në moshë të vogël, (513,519, 520) mikrobioma e zorrës, mbartja e karakteristikave gjenotipike specifike të njëjta me DMT1, (521) SC në fëmijët me DMT1 është më e shpeshtë në gjininë femërore (në raport 2-3:1), në fëmijët që ekspozohen herët (<3 muajsh) ose vonë (> 7 muajsh) ndaj drithërave (55,57,522) në fëmijët që diagnostikohen me DMT1 < 5 vjeç, (499, 508, 509, 517) racën kaukaziane, në fëmijët që kalojnë infeksione virale gjatë fëmijërisë, vecanërisht nga rotavirus, (523) enteroviruset (492,524) dhe fëmijët me haplotipet HLA-DR3-DQ2 dhe DR4-DQ8. (525,526) Ushqyerja me gjë sidomos kur është i zgjatur është faktor mbrojtës për të dy sëmundjet, megjithëse të dhënat e studime të ndryshme janë mikse. (527,528) Mikrobioma e intestinit (baktere) e cila ndikon në nutricionin, parandalon kolonizimin nga patogjenet dhe ndërvepron me rregullimin dhe përgjigjen immune të hostit mendohet si faktor risku në shfaqjen e SC dhe DMT1.(529) SC dhe DMT1 ndajnë një numër faktorësh gjenetik predispozues të përbashkët të cilat shfaqen pas ndërveprimit me faktorë mjedisor. Predispozita gjenetike e shfaqjes së SC në fëmijët me DMT1 përcaktohet nga polimorfizmat e gjeneve të përbashkët HLA dhe jo-HLA. (521) Haplotipet HLA-DR3-DQ2 dhe DR4-DQ8 mbartin rrishtun më të lartë ndërsa alelet DQB1*06:02 luajnë rol mbrojtës. (525,526) Haplotipi HLA-DQ2 (i njohur edhe si haplotipi HLA-DR3/DQ2) është haplotipi më prevalent në pacientët me SC dhe DMT1, i cili identifikohet në 90% e pacientëve me SC dhe 55% e atyre me DMT1 krahasuar me 20% të popullatës së përgjithshme. (530) HLA-DQ2 homozigot mbart rrishtun më të lartë për SC. (531) Haplotipi HLA-DQ8 konsiderohet një faktor shumë i fortë predispozues për T1DM, vecanërisht DQ8 heterozigot (532, 533) gjendet në 70% e pacientëve me T1D (534) dhe në 10% pacientëve me SC. Ndër gjenet jo-HLA që shoqërohen me SC dhe DMT1 përmëndim; CCR5, IL2, IL21, BACH2, 35. PIKFB3, PRKCQ SH2B3, ATXN2 SH2B3, UBASH3A, CD26, CTLA4, ICOS, PTPN2, (535) RGS1, IL18RAP, TAGAP dhe PTPN2. (521) Historia natyrale e SC në pacientët me

DMT1 është mjaft e larmishme nga forma asimptomatike (SC e heshtur) (40%), (536) simptoma të lehta që diagnostikohet falë procedurave depistuese në sëmundshmëri të shprehur (< 10%) me simptoma gastro-intestinale. (506)

Në mënyrë klasike SC klinikisht ndahet në silent, potential, latente dhe klasike (537) por në individët me diabet, simptomat e SC ndahen në dy kategori kryesore; të lidhura direkt me SC dhe të lidhura me ndikimin e SC mbi diabetin. Manifestimet e lidhura me ndikimin e SC mbi DMT1 (sëmundje të dyfishtë) në fëmijët e padiagnostikuar dhe të patrajtuar janë; dëmtim i shpejtësisë së rritjes në gjatësi dhe mos shtim në peshë; (508, 538) indeks mase trupore të ulët, (BMI) (539) kontroll jo i mirë i glicemisë me episodet hipoglicemike simptomatike të shpeshta të pashpjegueshme për shkak të malabsorbimit të karbohidrateve; (540) nivele më të ulëta të HbA1c krahasuar nga ata vetëm me DMT1; (541,542) rrishtje jo të rritur për episode KAD; (508) pakësim progresiv të nevojave për insulinë; (543) reduktim të mineralizimitë kockës, osteoporozë dhe rakisht nga malabsorbimi kronik i vit D dhe kalciumit. (544) Diagnoza e SC në pacientët me DMT1 bazohet në protokollat depistuese të cilat konsistojnë në matjen e antitropave specifike dhe konfirmim me anë të biopsisë së intestinit. Testet depistuese me specifitet dhe sensitivitet të lartë të rekomanduara nga shumica e udhëzuesve janë anti-transglutaminazë indore IgA (TTG IgA) (konfirmuar nga EMA), anti-transglutaminazë indore IgG (TTG IgG në pacientët me deficit IgA), anti-endomiseal (EMA) IgA, dhe antikorpët IgA anti IgG peptidit gliadin deaminuar (DGP). (283, 545) Antitropat IgA anti tTG dhe / ose EMA kanë sensitivitet dhe specifitet > 90%. (546) Meqënëse këto teste bazohen në antitropat e imunoglobulinës A (IgA), dhe për shkak të incidencës më të lartë të deficitit të IgA në pacientët me SC (1.7%) sesa në popullatën e përgjithshme (0.25% ose 1:500) udhëzimet rekomandojnë matjen rutin të IgA totale serike për të përjashtuar deficitin e IgA gjatë procesit të depistimit. (452,547) Antitropat anti-gliadin nuk rekomandohen për depistim pasi kanë sensitivitet dhe specifitet më të ulët se EMA dhe TTG. (548) Të gjithë pacientët me DMT1 duhet të depistohen për SC për shkak të prevalencës së rritur dhe ndikimit klinik të rëndësishëm mbi DMT1. (489) Rekomandimet për depistimin SC në pacientët me DMT1 nuk janë uniforme dhe nuk ka konsensus përse i përket, testeve depistuese të rekomanduara dhe shpeshtësisë së depistimit. (549)

1. **Shoqata Amerikane e Diabeteve (ADA) 2014**, rekomandon përcaktimin e ATG ose EMA të klasës IgA menjëherë pas diagnostikimit të diabetit dhe përjashtimit të deficitit të IgA. (550)
2. **Shoqata Ndërkombëtare e Diabetit Pediatrik dhe Adoleshent (ISPAD)** rekomandon përcaktimin e TTG dhe EMA të klasës IgA në kohën e diagnostikimit të sëmundjes dhe çdo vit gjatë pesë viteve të para të sëmundjes dhe më pas çdo 2 vjet. (551,552)
3. **Shoqata Evropiane për Gastroenterologji Pediatrike, Hepatologji dhe**

Ushqyerje (ESPEGHAN), rekomandon se biopsia e intestinit mund të shmanget nëse janë të pranishme shënjat dhe simptomat tipike të SC, praninë e autoantitropave specifike, veçanërisht një nivel i lartë të TTG IgA >10-fish më i lartë se kufiri i sipërm dhe EMA pozitive dhe gjenotip specifik (HLA-DQ2/DQ8). Rënia e titrit të antitropave dhe përgjigja klinike ndaj dietës pa gluten konfirmojnë diagnozën. ESPGHAN rekomandon depistim të antikorpave në diagnozë dhe më pas çdo 2-3 vjet.(553) Testimi për HLA DQ2 / DQ8 për të përcaktuar predispozitën gjenetike ndaj sëmundjes celiac zakonisht nuk është i dobishëm, sepse një pjesë e madhe e individëve me T1DM mbartin edhe këto alele risku, kështu që një rezultat pozitiv nuk jep informacion.

4. **Kolegji Amerikan i Gastroenterologjisë (ACG)** rekomandon që testimi i antitropave, veçanërisht antitropat imunoglobulina A anti transglutaminazë indore (IgA TTG), është testi i parë më i mirë për sëmundjen e dyshuar celiake, megjithëse duhen biopsi për konfirmim; tek fëmijët më të vegjël se 2 vjeç, testi IgA TTG duhet të kombinohet me testimin për peptidet gliadinike të deamiduara nga IgG. (554)

Të gjithë fëmijët me me DMT1 rekomandohet të depistohen menjëherë pas diagnozës së DMT1 për herë të parë, çdo vit për 4 vitet e para dhe më pas çdo 2 vjet për 6 vitet e ardhshëm. (553, 555) Nëse testi i depistimit është negativ, pacientët duhet të ridedistohen për SC çdo dy vjet. Nëqoftëse fëmija demonstroi rritje jo të mirë ose humbje peshe, ose shfaq simptoma që sugjerojnë SC testimi duhet të merret më herët. Pacientët që rezultojnë me antikorpe pozitiv duhet të referohet tek gastroenterologu pediatrik për biopsi intestinale (të paktën 5 biopsi në duoden), e cila konsiderohet standarti i artë për të konfirmuar diagnozën. (553,556) Karakteristikat histologjike të biopsisë janë sheshimi i vileve, atrofi e vileve, hiperplazi e kripteve, limfocitose intraepiteliale e rritur.(557) Përsëritja e testeve dhe biopsisë për të diagnostikuar përfundimisht SC-në përpara fillimit të dietës pa gluten (DPG) indikohet në pacientët me DMT1 pa shenja dhe simptoma tipike, në ata që kanë antikorpe pozitive < 3 herë më i lartë se kufiri i sipërm i normës ndonëse janë ende në dietë me gluten sepse është i mundur normalizimi spontan ndërsa është ende në diet me gluten. (558) Menjëherë sapo të dhënat serologjike dhe histologjike konfirmojnë SC, pacienti referohet te gastroenterologu pediatër, kur është e mundur dietolog pediatër me përvojë për të marrë edukim dhe materiale edukative në lidhje me DPG,e cila kërkon shmangien e grurit, thekrës, elbit dhe tërshërës gjithë jetën. (642) Trajtimi i pacientëve me sëmundje të dyfishtë është si për të gjithë pacientët me SC. DPG rekomandohet si në pacientët me simptoma klasike ashtu edhe në ata subklinik. (546) DPG shoqërohet me përmirësimin e pacientëve me DMT1, (559) pakësim të simptomave gastrointestinale, përmirësim të malabsorbimit, të kontrollit metabolik (glicemik), pakësim të episodeve të

hipoglicemisë së rëndë dhe ritje të kërkesës për insulin, (560) përmirësim të ritjes dhe shtimit në peshë dhe BMI, për mirësim të densitetit mineral kockor (BMD, (561) ul rrishtun e malinjitetit gastrointestinal të mëvonshëm dhe mortaliteti(562) edhe normalizimin e ferritinës serike dhe hemoglobinës, (559, 561) normalizimin e autoantitropave (563) dhe përmirësim i cilësisë së jetës. (564)

1.11.3 Sëmundja Addison (insuficenca surenale primare)

Sëmundja Addison (SA) u përshkrua për herë të parë në 1849 nga Thomas Addison. SA është një sëmundje autoimune jetë-kërcënuese, kronike, gjenetikisht e predispozuar, që shfaqet në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1 dhe më rrallë në ata me SAT dhe SC. SA është sëmundje jo e zakonshme, me incidencë 90-140 për milion. (565) Në përgjithësi, SAI paraprind shfaqjes së DMT1 tek fëmijët dhe adoleshentët (566) dhe incidenca e DMT1 në pacientët e diagnostikuar më parë me SA është 10-18%. (454) Antikorpët qarkullues anti-21-hidroksilazës shfaqen në rreth 1.6-2.3% e individëve me DMT1 (458, 567,568) por vetëm < 1% (1 në 200-300) progresojnë drejt shfaqjes së manifestimeve klinike të insuficencës adrenokortikale. (4) Në pacientët me SA që krahas DMT1 kanë sëmundje autoimune tjetër (psh. tiroiditis), rrishtu rritet në 1 në 30 pacientë.

Markuesit autoimun të SA janë autoantikorpët anti korteksit surenal (antitropa ndaj qelizave surenale, (ACA) dhe/ose anti 21-hidroksilazës (antitropa anti 21OHAb). (565) Autoantigjeni kryesor është enzima mikrosomale e citokromit P450 21-hidroksilaza, e cila konverton alfa-progesteronin dhe progesteronin në 11-deoksikortizol dhe 11-deoksikortikosteron. (569,570)

Faktorë rrisht në shfaqjen e SA në pacientët me DMT1 mendohet se lidhet me seksin femër, moshën në të cilën diabeti është diagnostikuar apo kohëzgjatjen e diabetit, prania e sëmundjeve autoimune të tjera, në veçanti SAT, (471) histori familjare pozitive për sëmundje autoimune. (570-572)

DMT1 dhe SA ndajnë karakteristika gjenetike të përbashkëta, kryesisht të shoqëruar me haplotipin HLA DR3. Haplotipet me rrisht më të lartë, të cilët takohen me shpesh në individët me sëmundje të dyfishtë janë HLA DRB1 * 04-DQB1 * 0302 (kryesisht DRB1 * 0404) dhe DRB1 * 0301-DQB1 * 0201 (DR3/4, DQ2/DQ8 dhe DRB1*0404/DQ8-DRB1*0301/DQ2). (572,573) Nga pikpamja klinike SA mund të shfaqet si patologji e izoluar ose e bashkëshoqëruar me sëmundje të tjera autoimune endokrine dhe jo endokrine që njihen me emrin Sindroma Poliendokrine Autoimune (APS-1 dhe APS-2).(566,574) Individët që zhvillojnë antitropa ndaj enzimës 21-hidroksilazë humbasin përfundimisht aftësinë për të prodhuar glukokortikoide, mineralokortikoide dhe androgjene shoqëruar me sekretim të rritur të ACTH nga gjëndra e hipofizës dhe ritje të aktivitetit të reninës plazmatike.(575) Ende ka pak të dhëna nëse pacientët me DMT1 duhet të depistohen rregullisht për ACA sepse rrishtu dhe periudha e zhvillimit të autoimitetit adrenal në pacientët me DMT1 nuk është e

parashikueshme. (593) Insuficencia surenale në fëmijët dhe adoleshentët intalohet më shpejt se në adultët (576) prandaj rekomandohet depistime periodike në të gjithë pacientët e vegjël të diagnostikuar me diabet tip 1, për të identifikuar pacientët asimptomatik me antikorpe surenal pozitiv. (577) Nëqoftëse autoantikorpët janë të pranishëm, pacientët duhet të monitorohen çdo vit me test stimulimi me ACTH për të siguruar diagnozë të hershme dhe parandaluar krizën surenale. (577) Gjithashtu, përcaktimi i ACA rekomandohet në pacientët me DMT1 mbi 18 vjeç në prani të simptomave klinike të autoimunitetit adrenal ose çdo 5 vjet nëse ata me histori sëmundje në të afërmit e shkallës së parë. (595, 578) Nevojitet një shkallë të lartë dyshimi për një diagnozë të hershme të sëmundjes Addison. Episodet e përsëritura të pashpjegueshme të hipoglicemisë në pacientët me T1DM duhet të nxisin mjekun për praninë e mundshme të sëmundjes Addison. (579) Episodet hipoglicemike të shpeshta lidhen me deficitin e kortizolit, rritjen e ndjeshmërisë së insulinës në indet target, rritjen e glikolizës dhe uljen e glikogjenezës dhe glukoneogjenezës por nuk duhet harruar edhe një hipotiroidizëm i mundshëm shoqëruar i padiagnostikuar. (566) Pacientët me DMT1 dhe SA kanë nevoja të ulura për insulinë. (592)

SA në diabetin tip 1 mund të dyshohet bazuar në simptomat klinike aspecifike dhe tipike të insuficiencës adrenokortikale. Sëmundja e Addison paraprihet nga një periudhë e gjatë prodromike, asimptomatike. Simptomat kryesore janë të vjellat e vazhdueshme, nauze, ulje oreksi, anoreksi, episode hipoglicemie të shpeshta, humbja e pashpjegueshme e peshës, lodhje, pafuqi, dobësi të përgjithshme (për shkak të hipotensionit ortostatik dhe hipoglicemi rekurente të pashpjegueshme), dobësi muskulore, dëshirë për të konsumuar ushqime të kripura, hipotension, hiperpigmentim i lëkurës dhe i sipërfaqeve mukozale dhe ulje e pa shpjeguar e kërkesës për insulin. (592) Hiperpigmentimi i lëkurës dhe i sipërfaqeve mukozale është shenja më specifike e insuficiencës adrenale parësore, si pasojë e përqendrimeve plazmatike të larta të aktivitetit stimulues të melanociteve të β - lipotropinës, me origjinë nga i njëjti prekursor si ACTH. (570) Testet laboratorike që ndihmojnë diagnozën janë: hipoglicemia, hiponatriemia, hiperkaliemia, acidoza metabolike, nivelet e larta të ACTH, niveli i ulur i kortizolit bazal dhe pas testit të stimulimit me ACTH. Niveli i rritur i ACTH, sugjeron praninë e insuficiencës surenale. Trajtimi i SA konsiston në kortikoterapi gjatë gjithë jetës dhe përshtafje të dozës në situata stresi dhe para procedurave kirurgjikale dhe në disa raste mund të jetë e nevojshme sublementi me mineralkortikoid si fludrocortisone dhe pas adoleshencës androgjene. (565)

1.11.4 Vitiligo

Vitiligo është një diskolorim i kufizuar i lëkurës (pika të bardha) ose leukoderma, i fituar i cili ndodh nga humbja e qelizave melanocite të epidermës. (580) Vitiligo është një patologji autoimune e shpeshtë në pacientët me DMT1 krahasuar popullatën e

përgjithshme (0,5%–1%) (581) dhe > 50% e rasteve diagnostikohen përpara moshës 20 vjeç. (582) Afërsisht 1-7% e pacientëve me DMT1 shfaqin vitiligo dhe 16-20% pacientët të diagnostikuar fillimisht me vitiligo shfaqin gjatë ecurisë DMT1. (583) Etiopatogjeneza e sëmundjes mendohet se lidhet me faktorë gjenetik dhe mjedisorë. Rrisiku gjenetik madhor i vitiligos është i lidhur me polimorfizmin në gjenet HLA-A, HLA-DRB1/DQA1, (584-586) gjenin ATXN2. (587) Shumica e pacientëve kanë të pranishme qeliza T-reaktive dhe autoantikorpe anti-melanocyte.(582, 588) Vitiligo ndërmjetësohet nga përgjigja Th1 (CD4+) ndërsa shkatërrimi i melanocyteve ndërmjetësohet nga qelizat T CD8 citotoksike (rritje e raportit CD8:CD4).(589) Mekanizmat e mundshëm të vitiligos janë dëmtim neural, biokimik dhe autoimun i melanocyteve. (582, 588) Vitiligo shpesh shfaqet e shoqëruar me sëmundje autoimune të tjera. (451,452) Sindromi poliglandular autoimun tipi 2 (PAS-2) shumë e shpeshtë në pacientët me DMT1(451), shpesh shfaqet në të njëjtën kohë me vitiligon. (590) Shfaqja e vitiligos në pacientët me T1DM rrit rrisikun e shfaqjes së sëmundjeve të tjera autoimune, veçanërisht SAT dhe gastritis. (451, 455) Gjithashtu, është vërejtur një lidhje pozitive midis pranisë së antitropave dhe gravitetit të sëmundjes (ritja e incidencës tek pacientët me zona më të mëdha të lëkurës së prekur). Pavarësisht përdorimit të trajtimeve të shumta të vitiligos, fatkeqësisht, ato nuk janë efektive.(591) Trajtimi kortikosteroide topike, derivate të vitaminës-D, frenues të kalceinurines, fotokimoterapi (psoralen plus UV-A (PUVA), psoralen me rrezet e diellit (PUVAso)), fototerapi (UV-A, UV-B me bandë të ngushtë) dhe kirurgjikale teknikat. (591-597) Në vitiligo të lokalizuar, trajtimi me kortikosteroid topik mund të jenë efektive. Pacientët këshillohen të shmangin diellin dhe të përdorin kremrat e diellit me spektër të gjerë. Meqë mungesa e vitaminës D është e zakonshme tek njerëzit me vitiligo, duhet të merret në konsideratë matja e niveleve të 25-hidroksivitaminës D dhe marrja e sublementit të vit D₃. (598)

1.11.5 Gastriti autoimun (GA) dhe anemia pernicioze

Gastriti autoimun dhe anemia pernicioze takohet 5-10% në fëmijët dhe adoleshentët me DMT1. (451,452) Antikorpët ndaj qelizave parietale (PCA) dhe produkti sekretor i tyre faktori intrinsek (AIF) janë markuesit serologjik të gastritit autoimun të cilët drejtohen kundër autoantigenit madhor ATPase natrio-potasike (pompa protonike) të qelizave parietale gastrike. Një tjetër markues i hershëm i gastritit autoimun dhe anemisë pernicioze është niveli i ulur i pepsinogjenit I, si pasojë e shkatërrimit të qelizave kryesore. Prevalenca e antikorpeve ndaj qelizave parietale (PCA) rritet me moshën dhe kohëzgjatjen e sëmundjes. Kjo e bën të nevojshme depistimin e rregullt për këto patologji, të paktën një gjak komplet. (452) Shpeshhtësia e PCA në fëmijët me DMT1 dhe më e lartë se në popullatën e përgjithshme (1.9%). Gastriti autoimun është më i shpeshtë në adoleshentët me SAT. GA karakterizohet nga atrofia e korpusit dhe

fundusit gastrik. Autoagresioni kronik i PCA ndaj pompës protonike si pasojë e dëmtimit të sekretimit gastrik manifestohet me hipoklorhidri, aklorhidri, hipergastrinemi dhe anemi hipokromike mikrocitare ferro-deficitare nga dëmtimi i absorbimit të hekurit dhe si pasojë e deficitit të faktorit intrisek shfaq anemi makrocitare pernicioze si pasojë e deficitit të absorbimit të vit B12. PCA dhe AIF izolohen jo vetëm në serum por edhe në lëngun gastrik. Titri i PCA shoqërohet në mënyrë pozitive me me gravitetin e atrofisë gastrike dhe negativisht me me përqëndrimin e qelizave parietale. Anemia pernicioze dhe gastriti autoimun mund të predispozojnë drejt kancerit gastrik. Infeksioni nga *Helicobacter pylori* konsiderohet faktor rrisht për gastritin autoimun duke stimuluar granulocitet për të prodhuar radikale të lira të cilat janë mutagjenike dhe cojnë në atrofi të korpusit. (599) Në fëmijët me DMT1 që shfaqin anemi pernicioze është parë një lidhje e dobët midis pozitivitetit të PCA dhe haplotipit HLA-DQA1*0501-B1*0301, i lidhur me HLA-DR5. (600) Diagnoza e AG kërkon gastroskopi me të paktën dy biopsi nga antrumi gastrik dhe trupi gastrik.

1.11.6 Sindromi Autoimun Poliglandular (SAP)

DMT1 mund të jetë një komponent i Sindromave Autoimune Poliglandulare (SAP), një grup heterogjen sëmundjesh të rralla të përcaktuara si çrregullime funksionale i të paktën dy gjëndrave endokrine dhe ndoshta i organeve të tjera. SAP ndodhin në individë të predispozuar gjenetikisht pas aktivizimit të një faktori që shpërthen një përgjigje imune jonormale. Klasifikimi i parë u propozua nga Neufeld dhe Blizzard në 1980. (601) Bazuar në moshën e pacientit kur shfaqet, prezantimi klinik, komponenti gjenetik apo tipizimi HLA, shoqërimi klinik me endokrinopati specifike sindromat autoimune poliglandulare (SAP) klasifikohet në tre tipe kryesore. (602) Endokrinopatitë individuale mund të zhvillohen në periudha të ndryshme dhe simptomat e tyre paraprihen nga prania e autoantitropave specifike në serum. Incidenca e diabetit të tipit 1 në sindromat është 4–18% në SAP-1, 60% në SAP-2 dhe 14,5% në SAP-3. DMT1 shfaqet më shpesh në pacientët me SAP-1 dhe SAP-2. Megjithëse manifestimet klinike të sëmundjes zakonisht shfaqen në dekadën e tretë të jetës, simptomat e para mund të shfaqen në fëmijëri. Prandaj, çdo pediatër duhet të njohë simptomat e SAP, veçanërisht në lidhje me sëmundjet e shumta autoimune shoqëruese që shoqërojnë diabetin e tipit 1. (603, 604)

1.11.7 Sindromi IPEX

Sindromi IPEX është një çrregullim i rrallë dhe karakterizohet nga deficieti i rëndë i imunitetit, poliendokrinopati dhe enteropati me shfaqje të vonshme i lidhur me X. Sindromi shkaktohet nga mutacioni në gjerin forkhead box P3 (FOX-P3), i cili kodon një faktor transkriptimi thelbësor për zhvillimin dhe funksionin e qelizave T

rregullatore. (605, 606) Si rezultat i këtij mutacioni dëmtohet funksioni normal i qelizave T rregullatore. Sindromi manifestohet zakonisht në muajt e parë të jetës, në fëmijërinë e hershme dhe karakterizohet nga diarrea, dermatiti dhe DMT1. Gjithashtu janë identifikuar sindroma të ngjashme me IPEX të lidhura me mutacione me humbje të funksionit në CD25, STAT5b dhe ITCH dhe mutacione me rritje të funksionit në STAT1. (607)

1.11.8 Necrobiosis lipoidica diabetorum

Necrobiosis lipoidica është sëmundjes autoimune e shpeshtë e cila prek 1-2% e fëmijëve me DMT1 dhe mund të jenë më e zakonshme në fëmijë me kontroll jo të mirë të diabetit. (608, 609) Etiologjia nuk është e njohur mirë por mikroangiopatia mendohet se luan një rol të rëndësishëm. (609) Karakterizohet nga leziona hiperemike, të ngritura mbi lëkurë dhe me kufijë të qartë të cilat ndonjëherë progresojnë në ulcerimeve centrale, zakonisht shihen në regjionin pretibial.

KAPITULLI II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 QËLLIMI I STUDIMIT

Qëllimi i këtij studimi është të përshkruhen karakteristikat epidemiologjike, klinike, imunologjike dhe sëmundjet autoimune shoqëruese të diabet mellitus tip 1 të diagnostikuar për herë të parë në fëmijët < 15 vjeç gjatë periudhës 2010-2014 në Shqipëri. Përveç qëllimit kryesor të këtij punimi, gjetjet tona do të mbështesin fushatat sensibilizuese, ndërgjegjësuere dhe edukuese të prindërve me qëllim njohjen e shenjave të hershme të DMT1 dhe ketoacidozës diabetike.

2.2 OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.2.1 Objektivi i përgjithshëm 1

- Të përcaktohen karakteristikat e përgjithshme të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.

2.2.1.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 1

- Të përcaktohet shpërndarja e pacientëve pediatrik me DMT1 sipas moshës në momentin e diagnozës, gjinisë dhe vendbanimit.
- Të përcaktohet shpërndarja e pacientëve pediatrikë me DMT1 sipas dyshimit për diabet në momentin e shtrimit dhe diagnozës përfundimtare të tyre.
- Të përcaktohet shpërndarja e pacientëve pediatrikë me DMT1 sipas llojit të DMT1 (me ose pa KAD).
- Të përcaktohet shpërndarja e pacientëve pediatrikë me DMT1 sipas sezonit të lindjes dhe sezonit të diagnozës së DMT1.
- Të përcaktohet shpërndarja e pacientëve pediatrikë me DMT1 sipas statusit të historisë familjare për DMT1 dhe të afërmit të prekur nga DMT1.

2.2.2 Objektivi i përgjithshëm 2

- Të përcaktohen karakteristikat e tjera të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.

2.2.2.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 2

- Të përcaktohet prania e infeksioneve virale, stresit psiko-social, aplikimi i vaksinave midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të përcaktohet koha midis shfaqjes së simptomave dhe vendosjes së diagnozës së DMT1 midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të përshkruhet shpërndarja e fëmijëve me DMT1 sipas kohës midis shfaqjes

së simptomave dhe diagnozës së DMT1.

2.2.3 Objektivi i përgjithshëm 3

- Të përcaktohet shpërndarja e disa karakteristikave të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim sipas gjinisë dhe moshës së tyre.

2.2.3.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 3

- Të përcaktohet prania e shenjave dhe simptomave klasike të DMT1 si poliuria, polidipsia, variacioni i oreksit dhe variacioni i peshës midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim, në total, sipas gjinisë dhe të verifikohen nëse ka ndryshime gjinore statistikisht domethënëse midis fëmijëve me dhe pa këto shënja dhe simptoma klinike.
- Të përcaktohet prania e enurezis nokturna, dobësisë, dhimbjeve të kokës, konstipacionit, dhimbjeve abdominale, të vjellave dhe diarresë midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim, në total, sipas gjinisë dhe të verifikohen nëse ka ndryshime gjinore statistikisht domethënëse midis fëmijëve me dhe pa këto shënja dhe simptoma klinike.
- Të përcaktohet prania e kandidozës orale, infeksioneve rekurente të lëkurës, erës së acetoneit, distresit respirator kusmaul, rënkimeve, përgjumjes, konfuzionit dhe edemës cerebrale/komës midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim, në total, sipas gjinisë dhe të verifikohen nëse ka ndryshime gjinore statistikisht domethënëse midis fëmijëve me dhe pa këto shënja dhe simptoma klinike.
- Të përcaktohet se cilat shënja dhe simptoma klinike paraqesin diferenca moshore statistikisht domethënëse midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të përcaktohet numri i episodeve të glukozurisë dhe ketonurisë tek fëmijët me DMT1 të përfshirë në studim.

2.2.4 Objektivi i përgjithshëm 4

- Të krahasohen fëmijët me DMT1 me KAD me fëmijët me DMT1 pa KAD lidhur me karakteristikat e përgjithshme dhe karakteristikat klinike të tyre.

2.2.4.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 4

- Të krahasohet shpërndarja e moshës, gjinisë dhe vendbanimit sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim. Gjithashtu, të krahasohet mosha mesatare në diagnozë sipas këtyre dy grupeve të pacientëve në studim.

- Të krahasohet kohëzgjatja mesatare e shenjave dhe simptomave sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet statusi i historisë familjare për DMT1, DMT2 dhe prania e infeksioneve paraprirëse sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet vlera mesatare e numrit të episodeve të ketonurisë dhe numrit të episodeve të glukozurisë sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet vlera mesatare e glicemisë, azotemisë, kreatinemisë, natremisë, kalemisë, pH-it, HCO₃-it, C-peptidit, GAD65, IA-2, triglicerideve, kolesterolit, LDL-së dhe HDL-së sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet vlera mesatare e glicemisë, azotemisë, kreatinemisë, natremisë, kalemisë, pH-it, HCO₃-it, C-peptidit, GAD65, IA-2, triglicerideve, kolesterolit, LDL-së dhe HDL-së sipas gjinisë së fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet vlera mesatare e glicemisë, azotemisë, kreatinemisë, natremisë, kalemisë, pH-it, HCO₃-it, C-peptidit, GAD65, IA-2, triglicerideve, kolesterolit, LDL-së dhe HDL-së sipas moshës së fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.
- Të krahasohet ashpërsia e KAD bazuar në pH venoz dhe bazuar në HCO₃ serike sipas pranisë ose jo të KAD midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim.

2.2.5 Objektivi i përgjithshëm 5

- Të krahasohet ecuria në kohë e vlerave të parametrave të ndryshëm laboratorikë tek fëmijët me DMT1 me KAD dhe fëmijët me DMT1 pa KAD.

2.2.5.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 5

- Të krahasohen vlerat mesatare të hemoglobinës së glukozuar, TSH-së, FT₄-ës, TPO-së, anti-tiroglobulinës, TG-IgA-së dhe anti-TG-IgG-së midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe fëmijëve me DMT1 pa KAD në momentin e diagnozës dhe momente të tjera gjatë trajtimit apo ndjekje së këtyre fëmijëve.

2.2.6 Objektivi i përgjithshëm 6

- Të përcaktohen faktorët e lidhur me praninë e ketoacidozës diabetike tek fëmijët me DMT1 në studim.

2.2.6.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 6

- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe gjinisë, grup-moshës dhe vendbanimit të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe historisë familjare për DMT1 dhe DMT2 të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe pranisë së infeksioneve virale dhe gjendjeve të tjera shpërthyesë di stresit psiko-social të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe pranisë së enurezis nokturna, dobësisë lodhjes dhe pafuqisë, dhimbjeve të kokës, dhimbjeve abdominale, të vjellave, diarresë, kandidozës orale, infeksioneve rekurente të lëkurës traktit respirator dhe urinar, erës së acetonit, përgjumjes dhe konfuzionit të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe numrit të episodeve të glukozurisë dhe ketonurisë të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe parametrave laboratorikë të fëmijëve me DMT1 në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis pranisë së autoantikorpëve ishullore dhe llojit të tiabetit me dhe pa ketoacidozës diabetike.

2.3 HIPOTEZAT E STUDIMIT

Hipotezat e zeros së studimit aktual renditen në vijim:

1. Nuk ka lidhje midis pranisë së infeksioneve virale, stresit psiko-social dhe aplikimit të vaksinave dhe gjinisë dhe moshës së fëmijëve me DMT1.
2. Nuk ka lidhje midis kohës fillimi i simptomave-diagnoza e DMT1 dhe gjinisë dhe moshës së fëmijëve me DMT1.
3. Nuk ka lidhje midis statusit të KAD dhe pranisë së një sërë gjendjesh klinike të fëmijëve me DMT1, përfshirë: poliurinë, polidipsinë, variacionin e peshës dhe oreksit, enurezis nokturna, dobësisë/lodhjes, dhimbjen e kokës, konstipacionin, dhimbjet abdominale, të vjellat, diarrenë, kandidozën orale, vaginitin monilial, infeksionet rekurente të lëkurës, erën e acetonit, distresin respirator, rënkimet, dispnenë, përgjumjen, konfuzionin dhe edemën cerebrale/koman.
4. Nuk ka lidhje midis moshës së fëmijëve me DMT1 dhe pranisë së kandidozës orale, distresit respirator, rënkimeve, dispnesë dhe edemës cerebrale/komas.
5. Nuk ka lidhje midis statusit të KAD dhe grup-moshës, moshës në diagnozë,

- gjinisë dhe vendbanimit të fëmijëve me DMT1, kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave, historisë familjare për DMT1 dhe DMT2, dhe infeksioneve para-prirëse.
6. Nuk ka lidhje midis statusit të KAD dhe vlerës mesatare të një sërë parametrash laboratorikë, përfshirë: numrin e episodeve të ketonurisë dhe glukozurisë, nivelit të glicemisë, azotemisë, kreatinemisë, natremisë, kalemisë, pH-it, HCO₃, C-peptidit, GAD65, IA-2, triglicerideve, kolesterolit, LDL dhe HDL.
 7. Nuk ka lidhje midis gjinisë së fëmijëve me DMT1 dhe nivelit të kolesterolit dhe LDL-së.
 8. Nuk ka lidhje midis moshës së fëmijëve me DMT1 dhe nivelit të kreatinemisë, natremisë dhe C-peptidit.
 9. Nuk ka lidhje midis statusit dhe KAD dhe ashpërsisë së KAD bazuar në nivelin e pH venoz dhe nivelin e HCO₃ serike.
 10. Nuk ka lidhje midis statusit të KAD dhe vlerës mesatare të parametrave të ndryshëm laboratorikë, në kohë të ndryshme të realizimit të matjeve të këtyre parametrave laboratorikë (HbA1c, TSH, FT4, TPO, anti-Tiroglobulina, TG-IgA, TG-IgG).
 11. Nuk ka lidhje midis statusit të KAD me vendbanimin e fëmijëve me DMT1, statusin e historisë familjare për DMT1 dhe DMT2, infeksionet virale para-prirëse, stresin psiko-social, dhe paraqitjeve klinike të fëmijëve me DMT1 (eneurezis nokturna, dobësisë/lodhjes, dhimbjen e kokës, konstipacionin, dhimbjet abdominale, të vjellat, diarrenë, kandidozën orale, vaginitin monial, infeksionet rekurente të lëkurës, erën e acetonit, distresin respirator, rënkimet, dispnenë, përgjumjen, konfuzionin dhe edemën cerebrale/koman).

KAPITULLI III. METODOLOGJIA

3.1 TIPI I STUDIMIT

Ky studim përfaqëson një seri rastesh të ekzaminuar në kohë të ndryshme pas vendosjes së diagnozës së interesit (diabet mellitus tip 1).

3.2 POPULLATA NË STUDIM DHE KAMPIONIMI

Popullata e studimit përfshiu të gjithë fëmijët e diagnostikuar në mënyrë përfundimtare me diabet mellitus tip 1 (DMT1) pranë shërbimit tonë në periudhën 1 Janar 2010- 31 Dhjetor 2014. Në total, gjatë kësaj periudhe u paraqitën pranë shërbimit tonë 152 fëmijë të cilët rezultuan me DMT1. Këta fëmijë përfaqësojnë dhe popullatën finale të studimit tonë.

3.3 KRITERET E PRANIMIT DHE KRITERET PËRJASHTUESE

Kriteret e përfshirjes: në studim u përfshinë **1)** rastet e reja të moshës < 15 vjeç të diagnostikuar për herë të parë me diabet mellitus tip 1 gjatë periudhës Janar 2009 - Dhjetor 2013 rezident në Shqipëri, e cila nga pikpamja gjeografike i korrespondon kufijve administrativ dhe censusit, **2)** individët të cilët injeksionin e parë të insulinës e morën përpara ditëlindjes së 15-të dhe rezident në Shqipëri në kohën e administrimit për herë të parë të insulinës;

Kriteret e përjashtimit: u përjashtuan nga studimi rastet e reja \geq 15 vjeç gjatë periudhës 2009-2013, rastet e diabetit mellitus nga shkaqe sekondare si rezultat i një patologjie primare (fibroza kistike, kortikoterapia, MODY, etj), rastet të cilat nuk janë monitoruar në mënyrë të rregullt dhe rastet me të dhëna jo të plota.

3.4 MBLEDHJA E TË DHËNAVE

3.4.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave

- Mënyra e mbledhjes së të dhënave:

Diagnoza e diabetit mellitus tip 1 u përcaktua bazuar në të dhënat klinike dhe ekzaminimet laboratorike sipas kriterëve të OBSH. Data e shfaqjes së diabetit u përcaktua si data e injeksionit të parë të insulinës. Incidenca moshë-specifike dhe seks-specifike u llogarit duke ndarë raste e reja sipas grup-moshës në 3 grupe (I: 0-4 vjeç, II: 5-9 vjeç, dhe III: 10-14 vjeç). Numri i fëmijëve dhe adoleshentëve 0-14 vjeç në Shqipëri nga viti 2010-2014 sipas INSTAT është 3,032,819.

| Popullsia | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| 0-4 | | | | | |
| Gjithsej | 178.704 | 175.303 | 172.297 | 171.367 | 170.435 |
| Femra | 84.470 | 83.001 | 81.798 | 81.662 | 81.309 |
| Meshkuj | 94.234 | 92.302 | 90.499 | 89.705 | 89.126 |
| 5-9 | | | | | |
| Gjithsej | 219.101 | 204.156 | 197.543 | 186.479 | 179.605 |
| Femra | 104.305 | 96.782 | 93.881 | 88.249 | 85.214 |
| Meshkuj | 114.796 | 107.374 | 103.662 | 98.230 | 94.391 |
| 10-14 | | | | | |
| Gjithsej | 259.147 | 247.414 | 231.502 | 223.871 | 215.892 |
| Femra | 126.303 | 120.549 | 112.019 | 108.317 | 104.133 |
| Meshkuj | 132.844 | 126.865 | 119.483 | 115.554 | 111.759 |

Mbledhja e të dhënave për të gjitha rastet e reja nga janari 2010 deri në dhjetor 2014 të paraqitur në QSUT, si e vetmja qendër referuese për pacientët me DMT1 u realizua nëpërmjet hartimit të një kartelë klinike standarte. Në këtë kartelë u hodhën të dhënat për vlersimin e karakteristikave epidemiologjike, klinike dhe laboratorike, sëmundjeve autoimmune shoqëruese dhe monitorimi i pacientëve të diagnostikuar me DMT1 për herë të parë, për të ofruar një informacion të besueshëm. Të dhënat u mbledhën si mëposhtë nga:

1. pyetje interviste: prindërit dhe fëmijët diabetik.
 2. epikrizat përcjellëse.
 3. ekzaminimi klinik
 4. ekzaminimet laboratorike
1. **anamnezë e detajuar** (prindërit dhe fëmijët diabetik.): gjeneralitetet (emri, mosha, seksi, data e lindjes, mënyra e lindjes, radha e lindjes, vendlindja, vëndbanimi), simptomat klinike prezantuese (specifike dhe jo specifike) dhe kohëzgjatja e tyre (numri në ditë), historia e ushqyerjes në foshnjëri (gji, qumësht lope, formula, miks ose derivate të tjera të qumështit), histori

familjare për diabet (vëllezër/motra, prindër, gjyshër, të afërmit e brezit të parë), vaksinimi, mënyra e zbulimit të sëmundjes (rastësisht gjatë ekzaminimit rutin), diagnoza e gabuar, faktorë të mundshëm precipitues (infeksione në dy muajt e fundit përpara diagnozës, trauma psikologjike), endokrinopati autoimune shoqëruese në momentin e diagnozës së DMT1 për herë të parë. Histori familjare pozitive përkufizohet të pasurit e një të afërmi të brezit të parë me diabet tip 1.

2. **epikrizat përcjellëse** – nga qendrat e shërbimit shëndetësor primar dhe sekondar rajonale.
3. **ekzaminimi klinik**- Ekzaminimi klinik i detajuar në kohën e shtrimit në spital: shënjat vitale, matjet antropometrike (pesha, gjatësia, indeksi i masës trupore, BMI (kg/m²) i shprehur edhe në decazione standarte (BMI-DS), stadi i zhvillimit pubertar sipas Tanner, gjëndja e hidratimit (normal ose i dehidruar), ekzaminim i sistemeve, shënja respiratore (erë acetoni, detres respirator, dispne), niveli i ndërgjegjes (klasifikuar në 3 kategori sipas sistemit të pikëzimit Glasgoë të komës për fëmijët: normal, alterim i ndërgjegje dhe koma), shënja të sëmundjeve autoimune shoqëruese.
4. **Ekzaminimet laboratorike**-Të dhënat laboratorike u morën përpara fillimit të terapisë (perfuzione intravenoze ose insulinës) në spital. U përdorën metoda laboratorike standarte për matjen e nivelit të glicemisë (vlera normale 70-100 mg/dl), hemoglobinën e glukozuar (HbA1c) me metodën HPLC (high-performance liquid chromatography method) me vlera normale 4-6%, glukozës dhe ketonet në urinë (vlera normal-negative), elektrolitet serik (natrium vlera normale =135-145 mmol/l; kalium= 3.5-4.5 mmol/l; azotemia (vlera normale= 10-43mg/dl , kreatinemi (vlera normale = 0.6-1.2mg/dl), transaminazat (vlerat normale; ALP=30-120 U/L, AST=0-35 U/L, ALT=0-45 U/L), lipidograme e fraksionuar (vlerat normale Kolesterol total = 140-220 mg/dl, total, trigliceride=50-150 mg/ml, LDL-kolesterol 60-110 mg/dl, HDL-kolesterol > 40 mg/dl), C- peptid (vlera normale= 0.17-0.83 nmol/l), auto-antitruapat lidhur me DMT1; GAD65: negative: < 1.1 U/ml; IA-2A:negative: < 0.76 U/ml. Diagnoza e sëmundjeve autoimune shoqëruese u bazua në pozitivitetin e antikorpeve. Diagnoza e SAT u përcaktua për TSH > 5 mU/ml (vlerat reference 0.17-4.04 sipas IRMA AcM); FT4 = 7-18 pg/ml, vlerat reference sipas RIA AcM dhe 0.93-1.7 ng/dL sipas ECLIA; FT3 (pg/mL) 2.21--4.99 vlerat reference sipas ICMA; antikorpe anti-tiroid peroksidazë (TPO) > 25 (< 20 U/l negative, vlerat reference sipas EIA), > 34 U/ml dhe Neo < 70 neg; anti-tiroglobulin (TG) > 20 U/ml. Anti-Tiroglobulina < U/ml. Diagnoza e CD përcaktua për antikorpe anti-transglutaminazave IgA (TTG-IgA) >25 (<25

negative, vlerat reference sipas EIA) dhe >10 (< 10 vlerat reference sipas smc alegria dhe ELISA); anti-IgG (TTG- IgG) > 25 (< 25 negative, vlerat reference sipas EIA) dhe >10 (< 10 vlerat reference sipas smc alegria dhe ELISA).

Ketoacidoza diabetike (DKA) përkufizohet si pH i gjakut < 7.3 , përqëndrim bikarbonati (HCO_3^-) < 15 mmol/L, me glicemi > 200 mg/dl (11 mmol/L), glukozuri, ketonuri dhe ketonemi. Sipas Shoqatës Ndërkombëtare e Diabetit në Fëmijët dhe Adolehentët (ISPAD), 2014 KAD klasifikohet në tre grupe:

1. **e lehtë:** pH < 7.30 (normal 7,35-7,45); $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L (normale > 20); pacienti është vigjilent.
2. **e moderuar:** pH $< 7,20$; $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L, mund të jetë e pranishme përgjumja e lehtë.
3. **e rëndë:** pH < 7.10 $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol/L, mund të ndodhë përgjumje ose komë.

3.5 ASPEKTET ETIKE

Studimi aktual u miratua nga Komiteti i Etikës Bio-Mjekësore pranë Fakultetit të Mjekësisë, Tiranë.

Konsensusi. U mor pëlqimi nga të gjithë prindërit e pacientëve për kontribut në studimin aktual. Studimi u miratua nga komiteti kërkimor dhe etik i spitalit kontribues. Konflikt interesi: nuk ka

3.6 PËRKUFIZIMI I NDRYSHORËVE

3.6.1 Faktorët e pavarur

Gjinia

Përkufizimi operacional: Seksi biologjik i fëmijëve në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (mashkull, femër).

Mosha

Përkufizimi operacional: Mosha në vite e fëmijës në studim, sis shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (mosha në vite, psh., 3 vjeç, 4 vjeç, 5 vjeç, etj.).

Vendbanimi

Përkufizimi operacional: Zona ku banon fëmija në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (zonë urbane, zonë rurale).

Dyshimi për diabet në momentin e shtrimit

Përkuftizimi operacional: Prania e dyshimit të diagnozës së diabetit mellitus tip 1 në momentin e shtrimit në spital të fëmijës në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Sezoni i lindjes

Përkuftizimi operacional: Stina kur ka lindur fëmija në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Nominale (pranverë, verë, vjeshtë, dimër).

Sezoni i diagnozës së DMT1

Përkuftizimi operacional: Stina kur është diagnostikuar me DMT1 fëmija në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Nominale (pranverë, verë, vjeshtë, dimër).

Historia familjare për DMT1

Përkuftizimi operacional: Prania e të afërmeve të shkallës së parë, të shkallës së dytë ose të afërmeve me të largët me diabet mellitus tip 1, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Historia familjare për DMT2

Përkuftizimi operacional: Prania e të afërmeve të shkallës së parë, të shkallës së dytë ose të afërmeve me të largët me diabet mellitus tip 2, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e infeksioneve virale shpërthyesë

Përkuftizimi operacional: Prania e infeksioneve virale ose gjëndjeve të tjera shpërthyesë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e stresit psiko-social

Përkuftizimi operacional: Prania e gjëndjeve që cojnë në stres psiko-social, të tilla si divorci apo vdekja e prindërve, fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Statusi i vaksinimit

Përkuftizimi operacional: Fakti nëse fëmijët në studim janë vaksinuar sipas kalendarit të vaksinimit, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Koha nga fillimi i simptomave deri në diagnozën e DMT1

Përkuftizimi operacional: Koha e kaluar nga momenti i fillimit të simptomave deri në momentin e vendosjes përfundimtare të diagnozës së diabetit mellitus tip 1 tek fëmija në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (kohë në ditë, psh., 3 ditë, 4 ditë, 5 ditë, etj.).

Prania e poliurisë

Përkuftizimi operacional: Prania e poliurisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e polidipsisë

Përkuftizimi operacional: Prania e polidipsisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e variacionit të oreksit

Përkuftizimi operacional: Prania e luhatjes së oreksit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e variacionit të peshës trupore

Përkuftizimi operacional: Prania e luhatjes së peshës trupore tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e enurezis nokturna

Përkuftizimi operacional: Prania e enurezis nokturna tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e pafuqisë/lodhjes

Përkuftizimi operacional: Prania e pafuqisë/lodhjes ose dobësisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e dhimbjes së kokës

Përkuqizimi operacional: Prania e dhimbjes së kokës tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e konstipacionit

Përkuqizimi operacional: Prania e konstipacionit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e dhimbjes abdominale

Përkuqizimi operacional: Prania e dhimbjes abdominale tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e të vjellave

Përkuqizimi operacional: Prania e të vjellave tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e diarresë

Përkuqizimi operacional: Prania e diarresë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e kandidozës orale

Përkuqizimi operacional: Prania e kandidozës orale tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e polidipsisë

Përkuqizimi operacional: Prania e polidipsisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e vaginitit molinial

Përkuqizimi operacional: Prania e vaginitit molinial tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e polidipsisë

Përkufizimi operacional: Prania e polidipsisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e infeksioneve rekurente të lëkurës

Përkufizimi operacional: Prania e infeksioneve rekurente të lëkurës tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e erës së acetoneit

Përkufizimi operacional: Prania e erës së acetoneit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e rënkimeve

Përkufizimi operacional: Prania e rënkimeve tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e distresit respirator

Përkufizimi operacional: Prania e distresit respirator tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e dispnesë

Përkufizimi operacional: Prania e dispnesë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e përgjumjes

Përkufizimi operacional: Prania e përgjumjes tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e konfuzionit

Përkufizimi operacional: Prania e konfuzionit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e edemës cerebrale/komas

Përkuftizimi operacional: Prania e edemës cerebrale apo komas tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Numri i episodeve të glukozurisë ose të ketonurisë

Përkuftizimi operacional: Numri i episodeve të evidentuara dhe të regjistruara të ketonurisë ose të glukozurisë tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (numri i episodeve, psh., 1 episod, 2 episode, etj.).

Niveli i parametrave të ndryshëm laboratorikë

Përkuftizimi operacional: Niveli i matur i parametrave laboratorikë (psh., glicemia, azotemia, kreatinemia, etj.) të interesit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Koha e matjes së parametrave të ndryshëm laboratorikë

Përkuftizimi operacional: Momenti kur është realizuar matja e parametrave laboratorikë të interesit tek fëmijët në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (në momentin fillestar, pas 3 muajsh, pas 6 muajsh, etj.).

3.6.2 Faktorët e varur

Diagnoza e diabetit mellitus tip 1

Përkuftizimi operacional: Konfirmimi i diagnozës së DMT1 tek fëmija në studim, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Prania e ketoacidozës diabetike

Përkuftizimi operacional: Vendimi për praninë e ketoacidozës diabetike në varësi të nivelit të pH venoz ose të HCO₃ serik, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo,po).

Lloji i diabetit tip 2

Përkuftizimi operacional: Fakti nëse DMT1 shoqërohet ose jo me diagnozën e ketoacidozës diabetike, sic shënohet në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomike (DMT1 me KAD, DMT1 pa KAD).

3.7 ANALIZA STATISTIKORE E TË DHËNAVE

Për të analizuar të dhënat në këtë studim shkencor u përdorën një sërë teknikash dhe testesh statistikore.

Për të përshkruar të dhënat kategorikë, u përdorën numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse. Për të përshkruar të dhënat numerike, u përdor raportimi i madhësisë të prirjes qendore, në këtë rast vlera mesatare, dhe madhësitë e dispersionit, në këtë rast deviacioni standard.

Për të krahasuar variablet kategorike u përdor testi hi katror; në rast se tabela rezultante ishte në përmasat 2x2, atëherë u raportua vlera e P-së sipas testit Fisher's exact test, që jep një llogaritje më të saktë të vlerës së P-së.

Për krahasimin e vlerave mesatare të variablit të varur numerik sipas kategorive të variablit të pavarur, u përdor testi jo-parametrik Mann-Whitney U test për dy mostra të pavarura në rastin kur variabli i pavarur kishte vetëm dy kategori, përndryshe, kur variabli i pavarur kishte >2 kategori u përdor testi jo-parametrik Kruskal Wallis për k mostra të pavarura. Testet jo parametrike u përdorën në rast se variabli i varur rezultoi i shpërndarë në mënyrë jo normale në popullatën e studimit.

Në rast se variabli i varur rezultoi i shpërndarë në mënyrë normale në popullatën e studimit, atëherë për krahasimin e vlerave mesatare të tij sipas kategorive të variablit të pavarur u përdor testi t i studentit për dy mostra të pavarura.

Për të evidentuar lidhjet midis pranisë së ketoacidozës diabetike dhe variableve të pavarur u përdor testi i Regresionit Logjistik Binar. Ky test llogarit gjasat e pranisë së ngjarjes së varur sipas kategorive të variablit të pavarur, duke marrë si referencë njërën nga kategoritë e variablit të pavarur. Për shembull, nëse interesi është që të mësohet se sa janë gjasat e pranisë së KAD-it tek femrat në raport me meshkujt, atëherë realizohet testi i Regresionit Logjistik Binar nga ku, në rastin konkret, rezulton se femrat kanë 2.24 herë më shumë gjasa për të zhvilluar KAD-in krahasuar me meshkujt dhe ky ndryshim është domethënës nga ana statistikore ($P=0.025$) (Tabela 28). Testi i Regresionit Logjistik Binar raporton raportin e gjasave (OR), intervalin e besimiti 95% për raportin e gjasave, shkallët e lirisë si dhe vlerën e domethënies statistikore (vlera e P-së).

Për të paraqitur të dhënat u përdorën tabelat e shumëllojshme në varësi të informacionit. U përdorën grafikë të llojeve të ndryshme për të paraqitur dhe për të ilustruar gjetjet e studimit.

Në të gjitha rastet, lidhjet midis variableve u konsideruan domethënëse nëse vlera e domethënies statistikore ishte ≤ 0.05 (ose $\leq 5\%$).

Të gjitha analizat statistikore u realizuan përmes paketës statistikore Statistical Package for Social Sciences, versioni 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, version 26).

KAPITULLI IV. REZULTATET

4.1 TË DHËNA TË PËRGJITHSHME SOCIODEMOGRAFIKE

Në këtë studim u përfshinë 152 fëmijë me diabet mellitus tip 1 (DMT1).

Tabela 4.1 në vijim paraqet shpërndarjen e subjekteve në studim sipas moshës në momentin e diagnozës, gjinisë dhe vendbanimit. Mund të vihet re se moshja mesatare e subjekteve në momentin e diagnozës është $8.3 \text{ vjeç} \pm 3.6 \text{ vjet}$. Më shpesh, fëmijët me DMT1 i përkasin grup-moshës 5-9 vjeç (40.1%), pasuar nga grup-mosha 10-14 vjeç (39.5%) dhe ajo 0-4 vjeç (20.4%).

Nga ana tjetër, gati gjysma e fëmijëve me DMT1 janë meshkuj (52%) dhe pjesa tjetër janë femra (48%).

Tre të kartërtat e fëmijëve me DMT1 jetojnë në zonat urbane dhe 25% në zonat rurale.

Tabela 4.1. Të dhënat bazë socio-demografike të fëmijëve me DMT1 në studim

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|---|---------------|---------------|
| Total | 152 | 100.0 |
| Mosha në momentin e diagnozës (vlera mesatare ± deviacioni standard) | 8.3 ± 3.6 | |
| Grup-mosha | | |
| 0-4 vjeç | 31 | 20.4 |
| 5-9 vjeç | 61 | 40.1 |
| 10-14 vjeç | 60 | 39.5 |
| Gjinia | | |
| Mashkull | 79 | 52.0 |
| Femër | 73 | 48.0 |
| Vendbanimi | | |
| Urban | 114 | 75.0 |
| Rural | 38 | 25.0 |

Në Tabelën 4.2 paraqitet shpërndarja e fëmijëve në studim sipas diagnozës së dyshuar në shtrim dhe diagnozës përfundimtare. Mund të vihet re që, në momentin e shtrimit, 82.2% e fëmijëve u dyshuan për diabet kurse 17.8% nuk u dyshuan për diabet; pas konfirmimit të diagnozës, të gjithë fëmijët rezultuan të prekur nga diabeti tip 1.

Tabela 4.2 Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas diagnozës së dyshuar në shtrim dhe diagnozës përfundimtare

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|--|---------------|---------------|
| Dyshimi për diabet në momentin e shtrimit | | |
| Jo | 27 | 17.8 |
| Po | 125 | 82.2 |
| Diagnoza përfundimtare diabet | | |
| Jo | 0 | 0.0 |
| Po | 152 | 100.0 |

Në Tabelën 4.3 paraqiten të dhënat lidhur me llojin e diabetit në varësi të pranisë së ketoacidozës diabetike (KAD). Rezultoi që në 67.8% të rasteve diabeti ishte i shoqëruar me KAD dhe në pjesën tjetër prej 32.2% të fëmijëve, diabeti nuk ishte i shoqëruar me KAD.

Tabela 4.3. Prania e ketoacidozës diabetike tek fëmijët pjesëmarrës me DMT1

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Lloji i diabetit tip 1 | | |
| DMT1 me KAD | 103 | 67.8 |
| DMT1 pa KAD | 49 | 32.2 |

Në Tabelën 4.4 paraqiten të dhënat lidhur me sezonin e lindjes së fëmijëve në studim dhe sezonin e diagnozës së diabetit tip I. Mund të vihet re që afërsisht një e katërta e fëmijëve kanë lindur në secilën prej stinëve të vitit. Ndërkohë, më shumë se gjysma e diagnozave të DMT1 kanë ndodhur në vjeshtë dhe dimër (60.5%) kurse pjesa tjetër prej 39.5% të rasteve janë diagnostikuar në pranverë dhe verë.

Tabela 4.4. Shpërndarja e pjesëmarrësve në studim sipas sezonit të lindjes dhe sezonit të diagnozës së DMT1

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Sezoni i lindjes | | |
| Pranverë | 39 | 25.7 |
| Verë | 36 | 23.7 |
| Vjeshtë | 41 | 27.0 |
| Dimër | 36 | 23.7 |
| Sezoni i diagnozës së DMT1 | | |
| Pranverë | | |

| | | |
|----------------|----|------|
| Verë | 39 | 25.7 |
| Vjeshtë | 21 | 13.8 |
| Dimër | 49 | 32.2 |
| | 43 | 28.3 |

Në Tabelën 4.5 paraqitet informacioni lidhur me historinë familjare të pjesëmarrësve në studim për DMT1 dhe DMT2. Mund të vihet re që histori familjare për DMT1 kanë 15.8% e fëmijëve dhe për DMT2 kanë 17.8% e fëmijëve të përfshirë në studim. Nga ana tjetër, 69.1% e fëmijëve nuk kishin histori familjare për diabet të cdo tipi, 28.3% kishin histori për diabet tip 1 ose tip 2 dhe 2.6% kishin histori pozitive edhe për diabetin tip 1 edhe për atë tip 2.

Midis fëmijëve me histori familjare për DMT1, më shpesh rezultoi i prekur gjyshi/gjyshja (54.2%, duke përfshirë dhe rastin ku përveç gjyshit/gjyshes ishte prekur dhe nëna dhe vëllai/motra) dhe vëllai/motra (në 29.2% të rasteve); midis fëmijëve me histori familjare për DMT2, më shpesh rezultuan të prekur tezet, hallat, dajat, xhaxhallarët, kushërinjtë (48.1%) dhe gjyshi/gjyshja (40.7%).

Tabela 4.5. Të dhëna lidhur me historinë familjare për DMT1 dhe DMT2

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|--|----------------------|----------------------|
| Historia familjare për DMT1 | | |
| Jo | 128 | 84.2 |
| Po | 24 | 15.8 |
| Historia pozitive për DMT1, kush person¹ | | |
| Nëna | 1 | 4.2 |
| Gjyshi | 11 | 45.8 |
| Babai | 3 | 12.5 |
| Nëna dhe gjyshi | 1 | 4.2 |
| Të tjerë (teze, halle, dajë, xhaxha, kushërinj) | 1 | 4.2 |
| Vëlla/motër | 6 | 25.0 |
| Vëlla/motër dhe gjyshi | 1 | 4.2 |
| Historia familjare për DMT2² | | |
| Jo | 125 | 82.2 |
| Po | 27 | 17.8 |

¹ Vetëm midis atyre me histori familjare pozitive për DMT1 (n=24). Cdo mospërputhje me këtë numër vjen për shkak të mungesës së informacionit.

² Vetëm midis atyre me histori familjare pozitive për DMT2 (n=27). Cdo mospërputhje me këtë numër vjen për shkak të mungesës së informacionit.

| | | |
|---|-----|------|
| Historia pozitive për DMT2, kush person | | |
| Nëna | 1 | 3.7 |
| Babai dhe të tjerë (teze, halla, daja, xhaxha, kushërinj) | 1 | 3.7 |
| Gjyshi | 9 | 33.3 |
| Gjyshi dhe të tjerë (teze, halla daja, xhaxha, kushërinj) | 2 | 7.4 |
| Babai | 2 | 7.4 |
| Të tjerë (teze, halla daja, xhaxha, kushërinj) | 10 | 37.0 |
| Vëlla/motër | 2 | 7.4 |
| Histori për DMT1 dhe/ose DMT2 | | |
| Pa histori për DMT1 ose DMT2 | 105 | 69.1 |
| Histori për DMT1 ose DMT2 | 43 | 28.3 |
| Histori për DMT1 dhe DMT2 | 4 | 2.6 |

Tabela 4.6 paraqet disa të dhëna lidhur me praninë e infeksioneve virale apo gjendjeve të tjera shpërthyesë, praninë e stresit psiko-social dhe aplikimin e vaksinave midis fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim. Mund të vihet re që në 23.7% të rasteve është evidentuar prania e infeksioneve virale (enteroviroza, hepatit, infeksione të shpeshta bakteriale të rrugëve të sipërm respiratore) dhe gjendjeve të tjera shpërthyesë (konvulsione febrile, traume toraksi) përpara shfaqjes së DMT1. Stresi psiko-social (divore, vdekja e një prindi) u vu re në 2.6% të fëmijëve. Ndërkohë, të gjithë fëmijët (100%) kishin kryer të plotë kalendarin e vaksinimit. Nuk u evidentuan diferenca gjinore statistikiisht domethënëse lidhur me këta tregues.

Tabela 4.6 Të dhëna për praninë e infeksioneve virale, stresit psiko-social dhe aplikimin e vaksinave, në total dhe sipas gjinisë së pjesëmarrësve

| Variabli | Total | Gjinia | | Vlera e P-së ¹ |
|---|-------------------------|------------|-----------|---------------------------|
| | | Mashkull | Femër | |
| Infeksione virale dhe gjendje të tjera shpërthyesë | | | | 0.127 |
| Jo | 116 (76.3) ² | 56 (70.9) | 60 (82.2) | |
| Po | 36 (23.7) | 23 (29.1) | 13 (17.8) | |
| Stresi psiko-social | | | | 0.051 |
| Jo | 148 (97.4) | 79 (100.0) | 69 (94.5) | |

¹ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit hi katror (testi Fisher's exact per tabelat 2x2).

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

| | | | | |
|------------------|-------------|------------|------------|---|
| Po | 4 (2.6) | 0 (0.0) | 4 (5.5) | |
| Vaksinuar | | | | |
| Jo | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - |
| Po | 152 (100.0) | 79 (100.0) | 73 (100.0) | |

Lidhur me diferencat moshore, mund të vihet re se një përqindje në mënyrë domethënëse më e lartë e fëmijëve të moshës 0-4 vjeç paraqesin histori të infeksioneve virale ose gjendje shpërthyesse (41.9%) krahasuar me fëmijët 5-9 vjeç (27.9) apo ata të moshës 10-14 vjeç (10%) (P=0.002) ndërkohë që nuk u vunë re diferenca moshore statistikisht domethënëse lidhur me treguesit e tjerë (Tabela 4.7).

Tabela 4.7 Të dhëna për prazinë e infeksioneve virale, stresit psiko-social dhe aplikimin e vaksinave, sipas moshës së pjesëmarrësve

| Variabli | Moshë | | | Vlera e P-së ¹ |
|--|------------------------|------------|------------|---------------------------|
| | 0-4 vjeç | 5-9 vjeç | 10-14 vjeç | |
| Infeksione virale dhe gjendje të tjera shpërthyesse | | | | 0.002 |
| Jo | 18 (58.1) ² | 44 (72.1) | 54 (90.0) | |
| Po | 13 (41.9) | 17 (27.9) | 6 (10.0) | |
| Stresi psiko-social | | | | 0.317 |
| Jo | 31 (100.0) | 58 (95.1) | 59 (98.3) | |
| Po | 0 (0.0) | 3 (4.9) | 1 (1.7) | |
| Vaksinuar | | | | - |
| Jo | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Po | 31 (100.0) | 61 (100.0) | 60 (100.0) | |

Tabela 4.8 paraqet të dhënat lidhur me kohën e kaluar nga shfaqja e simptomave të diabetit deri në momentin e diagnozës së kësaj sëmundjeje. Koha mesatare nga shfaqja e simptomave deri në vendosjen e diagnozës së DMT1 është 23.35 ditë (± 17.16 ditë). Mediana është 21 ditë. Koha minimale për vendosjen e diagnozës varioante nga brenda ditës (në të njëjtën ditë që u shfaqën simptomat) deri në 90 ditë. Nuk u vunë re diferenca gjinore lidhur me kohën mesatare nga shfaqja e simptomave deri në momentin e diagnozës, kurse diferencat moshore rezultuan statistikisht domethënëse: 17.48 ditë midis fëmijëve 0-4 vjeç, 28.61 ditë midis fëmijëve 5-9 vjeç dhe 21.03 ditë midis fëmijëve 10-14 vjeç (Tabela 8).

¹ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit hi katror (testi Fisher's exact per tabelat 2x2).

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

Tabela 4.8. Koha midis shfaqjes së simptomave dhe diagnozës së DMT1

| Parametri statistikor | Koha fillimi i simptomave – diagnozë e DMT1 (në ditë) | Vlera e P-së për diferencën gjinore | Vlera e P-së për diferencën moshore |
|-----------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Vlera mesatare | 23.35 | 0.362 ¹ | 0.013 ² |
| Deviacioni standard | 17.16 | | |
| Mediana | 21.00 | | |
| Moda | 30 | | |
| Vlera minimale | 0 | | |
| Vlera maksimale | 90 | | |
| Spektri | 90 | | |

Tabela 4.9 detajon të dhënat lidhur me kohën e kaluar midis shfaqjes së simptomave të diabetit dhe vendosjes së diagnozës së DMT1. Në rreth një të katërtën e rasteve (25.7%) diagnoza e DMT1 është vendosur 30 ditë pas shfaqjes së simptomave, në 19.7% të rasteve diagnoza është vendosur 14 ditë pas shfaqjes së simptomave, në 13.2% të rasteve diagnoza është vendosur pas 21 ditësh dhe në 11.8% të rasteve diagnoza është vendosur 7 ditë pas fillimit të simptomave.

Në rastet më ekstreme koha më e shpejtë e vendosjes së diagnozës ishte në të njëjtën ditë me shfaqjen e simptomave (vetëm në 1 fëmijë) dhe koha më e gjatë ishte 90 ditë (në 3 fëmijë).

Tabela 4.9. Shpërndarja e fëmijëve sipas kohës midis shfaqjes së simptomave dhe diagnozës së DMT1

| Variabli | Numri absolut | Frekuenca (%) |
|--|---------------|---------------|
| Koha fillimi i simptomave – diagnozë e DMT1 (në ditë) | | |
| 0 | 1 | 0.7 |
| 1 | 1 | 0.7 |
| 2 | 1 | 0.7 |
| 3 | 1 | 0.7 |
| 4 | 2 | 1.3 |
| 7 | 18 | 11.8 |

¹ Vlera e P-së sipas testit jo-parametrik Mann-Ëhñney U test për dy mostra të pavarura.

² Vlera e P-së sipas testit jo-parametrik Kruskal Eallis test për k mostra të pavarura.

| | | |
|--------------|-----|-------|
| 10 | 14 | 9.2 |
| 14 | 30 | 19.7 |
| 20 | 3 | 2.0 |
| 21 | 20 | 13.2 |
| 24 | 1 | 0.7 |
| 28 | 5 | 3.3 |
| 30 | 39 | 25.7 |
| 45 | 1 | 0.7 |
| 60 | 12 | 7.9 |
| 90 | 3 | 2.0 |
| Total | 152 | 100.0 |

4.2 TË DHËNA LIDHUR ME KUADRIN KLINIK

Tabela 4.10 paraqet të dhënat lidhur me kuadrin klinik të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim. Pothuajse të gjithë fëmijët për të cilët kishte informacion në dispozicion paraqitën poliuri dhe polidipsi (99.3%). Nga ana tjetër, në 55.2% të fëmijëve për të cilët kishte informacion u evidentua ulja e oreksit kurse ulja e peshës trupore ishte e pranishme në 98.1% të fëmijëve për të cilët kishte informacion. Nuk u evidentuan diferenca statistikisht domethënëse të proporcioneve të fëmijëve me poliuri, polidipsi dhe ndryshime të oreksit dhe peshës midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Megjithatë, në çdo rast domethënia klinike sugjerojnë se midis fëmijëve me DMT1 me KAD proporcionet që paraqitën poliuri, polidipsi, ulje të oreksit dhe ulje të peshës trupore ishin gjithnjë më të larta sesa proporcionet përkatëse midis fëmijëve me DMT1 pa KAD.

Tabela 4.10. Disa paraqitja klinike të sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1

| Variabli | Total | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së ¹ |
|------------------|----------------------|------------------------|-------------|---------------------------|
| | | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Poliuri | | | | |
| Jo | 1 (0.7) ² | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0.315 |
| Po | 148 (99.3) | 102 (100.0) | 46 (97.9) | |
| Polidipsi | | | | |
| Jo | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0.315 |

¹ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2)

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Çdo mospërputhje me këtë numër vjen për shkak të mungesës së informacionit.

| | | | | |
|-----------------------------|------------|-------------|-----------|-------|
| Po | 148 (99.3) | 102 (100.0) | 46 (97.9) | |
| Variacioni i oreksit | | | | |
| Ngritje | 29 (43.3) | 20 (40.8) | 9 (50.0) | 0.689 |
| Ulje | 37 (55.2) | 28 (57.1) | 9 (50.0) | |
| Ulje dhe ngritje | 1 (1.5) | 1 (2.0) | 0 (0.0) | |
| Variacioni i peshës | | | | |
| Ngritje | 2 (1.9) | 1 (1.3) | 1 (3.4) | 0.336 |
| Ulje | 106 (98.1) | 78 (98.7) | 28 (96.6) | |

Për të gjithë këta tregues më lart, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse gjinore apo moshore (të dhënat nuk paraqiten në tabela!).

Tabela 4.11 paraqet të dhënat të tjera lidhur me kuadrin klinik të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim. Simptoma më e shpeshtë ishte dobësia e përgjithshme (e raportuar në 86.8% të rasteve), pasuar nga të vjellat (18.5%), eneurezis nokturna (17.8%) dhe dhimbjet abdominale (9.9%), kurse dhimbja e kokës dhe diarrea u raportuan nga 4.6% dhe 2.6% e fëmijëve me DMT1, përkatësisht. Në të gjitha rastet, prevalenca e shenjave dhe simptomave ishte më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa midis atyre me DMT1 pa KAD; për eneurezis nokturna, dobësinë e përgjithshme dhe të vjellat, këto diferenca midis fëmijëve me dhe pa KAD ishin statistikisht domethënëse ($P < 0.05$).

Tabela 4.11. Paraqitja të tjera klinike e sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1

| Variabli | Total | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së ¹ |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------|---------------------------|
| | | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Eneurezis nokturna | | | | |
| Jo | 125 (82.2) ² | 77 (74.8) | 48 (98.0) | <0.001 |
| Po | 27 (17.8) | 26 (25.2) | 1 (2.0) | |
| Dobësi, lodhje, pafuqi | | | | |
| Jo | 20 (13.2) | 7 (6.8) | 13 (26.5) | 0.002 |
| Po | 132 (86.8) | 96 (93.2) | 36 (73.5) | |
| Dhimbje koke | | | | |
| Jo | 145 (95.4) | 98 (95.1) | 47 (95.9) | 1.000 |
| Po | 7 (4.6) | 5 (4.9) | 2 (4.1) | |
| Konstipacion | | | | |
| Jo | 147 (96.7) | 98 (95.1) | 49 (100.0) | 0.176 |

¹ Vlera e domethënies statistikore sipas testit Fisher's Exact Test.

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Çdo mospërputhje me këtë numër vjen për shkak të mungesës së informacionit.

| | | | | |
|---------------------------|------------|-----------|------------|-------|
| Po | 5 (3.3) | 5 (4.9) | 0 (0.0) | |
| Dhimbje abdominale | | | | |
| Jo | 137 (90.1) | 91 (88.3) | 46 (93.9) | 0.388 |
| Po | 15 (9.9) | 12 (11.7) | 3 (6.1) | |
| Të vjella | | | | |
| Jo | 123 (81.5) | 77 (75.5) | 46 (93.9) | 0.007 |
| Po | 28 (18.5) | 25 (24.5) | 3 (6.1) | |
| Diarre | | | | |
| Jo | 148 (97.4) | 99 (96.1) | 49 (100.0) | 0.306 |
| Po | 4 (2.6) | 4 (3.9) | 0 (0.0) | |

Për të gjithë këta tregues më lart, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse gjinore apo moshore (të dhënat nuk paraqiten në tabela!).

Tabela 4.12 paraqet të dhënat të tjera lidhur me kuadrin klinik të fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studim. Shenja më e shpeshtë ishte erë acetoni (e raportuar në 38.8% të rasteve), pasuar nga distresi respirator kusmaul (29.8%), dispnea (29.6%), përgjumja (24.3%), rënkimet (23%), konfuzioni dhe kandidoza oral (11.8%). Në të gjitha rastet, prevalenca e shenjave dhe simptomave ishte më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa midis atyre me DMT1 pa KAD; për erën e acetorit, distresin respirator kusmaul, rënkimet, dispnenë, përgjumjen dhe konfuzionin këto diferenca midis fëmijëve me dhe pa KAD ishin statistikisht domethënëse ($P < 0.05$).

Tabela 4.12. Paraqitja të tjera klinike e sëmundjes sipas llojit të diabetit DMT1 (vazhdim)

| Variabli | Total | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së ¹ |
|---|----------------------------------|------------------------|-------------|---------------------------|
| | | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Kandidoza orale | | | | |
| Jo | 134 | 88 (85.4) | 46 (93.9) | 0.181 |
| Po | (88.2) ² 18 (11.8) | 15 (14.6) | 3 (6.1) | |
| Vaginit monilia | | | | |
| Jo | 148 (97.4) | 100 | 48 (98.0) | 1.000 |
| Po | 4 (2.6) | (97.1) 3 (2.9) | 1 (2.0) | |
| Infeksione rekurente të lëkurës, | | | | 0.713 |

¹ Vlera e domethënies statistikore sipas testit Fisher's Exact Test.

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Cdo mospërputhje me këtë numër vjen për shkak të mungesës së informacionit.

| | | | | |
|--------------------------------------|------------|-------------------|--------------------|--------|
| traktit urinar dhe respirator | | | | |
| Jo | 144 (94.7) | 98 (95.1) | 46 (93.9) | |
| Po | 8 (5.3) | 5 (4.9) | 3 (6.1) | |
| Erë aceton | | | | |
| Jo | 93 (61.2) | 47 (45.6) | 46 (93.9) | <0.001 |
| Po | 59 (38.8) | 56 (54.4) | 3 (6.1) | |
| Distres respirator kusmaul | | | | |
| Jo | 106 (70.2) | 57 (55.9) | 49 | <0.001 |
| Po | 45 (29.8) | 45 (44.1) | (100.0) 0 (0.0) | |
| Rënkime | | | | |
| Jo | 117 (77.0) | 68 (66.0) | 49 | <0.001 |
| Po | 35 (23.0) | 35 (34.0) | (100.0) 0 (0.0) | |
| Dispne | | | | |
| Jo | 107 (70.4) | 58 (56.3) | 49 | <0.001 |
| Po | 45 (29.6) | 45 (43.7) | (100.0) 0 (0.0) | |
| Përgjumje | | | | |
| Jo | 115 (75.7) | 67 (65.0) | 48 (98.0) | <0.001 |
| Po | 37 (24.3) | 36 (35.0) | 1 (2.0) | |
| Konfuzion | | | | |
| Jo | 130 (85.5) | 81 (78.6) | 49 | <0.001 |
| Po | 22 (14.5) | 22 (21.4) | (100.0) 0 (0.0) | |
| Edemë cerebrale/koma | | | | |
| Jo | 149 (98.0) | 100 | 49 | 0.551 |
| Po | 3 (2.0) | (97.1) 3 (2.9) | (100.0) 0 (0.0) | |

Për të gjithë këta tregues më lart, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse gjinore (të dhënat nuk paraqiten në tabela!).

Ndërkohë, u vunë re disa diferenca moshore statistikisht domethënëse, të cilat paraqiten në Tabelën 4.13 në vijim. Kështu, vihet re një ulje statistikisht domethënëse e prevalencës së kandidozës orale me rritjen e moshës së fëmijëve me DMT1 (29% tek fëmijët 0-4 vjeç, në 9.8% tek fëmijët 5-9 vjeç dhe 5% tek fëmijët 10-14 vjeç; $P=0.003$). Tendanca të ngjashme u evidentuan edhe lidhur me distresin respirator kusmaul që u ul nga 46.7% tek fëmijët 0-4 vjeç në 31.1% dhe 20% tek fëmijët 5-9 vjeç dhe 10-14 vjeç, përkatësisht ($P=0.032$). Po kështu, prevalenca e rënkimeve, dispnesë dhe edemës

cerebrale/komës rezultoi në mënyrë domethënëse me e lartë tek fëmijët e moshës 0-4 vjeç krahasuar me fëmijët e grup-moshave të tjera (Tabela 13). Prevalenca e këtyre gjendjeve klinike rezultoi të kishte trend linear statistikisht domethënës ($P < 0.05$) në lidhje me moshën (domethënë, me rritjen e moshës së fëmijëve me DMT1 ulët prevalenca e këtyre gjendjeve klinike).

Tabela 4.6. Të dhëna për praninë e disa gjendjeve klinike sipas moshës së pjesëmarrësve

| Variabli | Mosha | | | Vlera e P-së ¹ |
|-----------------------------------|------------------------|------------|------------|---------------------------|
| | 0-4 vjeç | 5-9 vjeç | 10-14 vjeç | |
| Kandidoza orale | | | | |
| Jo | 22 (71.0) ² | 55 (90.2) | 57 (95.0) | 0.003 |
| Po | 9 (29.0) | 6 (9.8) | 3 (5.0) | |
| Distres respirator kusmaul | | | | |
| Jo | 16 (53.3) | 42 (68.9) | 48 (80.0) | 0.032 |
| Po | 14 (46.7) | 19 (31.1) | 12 (20.0) | |
| Rënkime | | | | |
| Jo | 17 (54.8) | 48 (78.7) | 52 (86.7) | 0.003 |
| Po | 14 (45.2) | 13 (21.3) | 8 (13.3) | |
| Dispne | | | | |
| Jo | 15 (48.4) | 44 (72.1) | 48 (80.0) | 0.007 |
| Po | 16 (51.6) | 17 (27.9) | 12 (20.0) | |
| Edemë cerebrale/koma | | | | |
| Jo | 28 (91.3) | 61 (100.0) | 60 (100.0) | 0.003 |
| Po | 3 (9.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |

4.3 KRAHASIMI I PARAMETRAVE TË NDRYSHËM MIDIS FËMIJËVE ME DMT1 ME KAD DHE FËMIJË ME DMT1 PA KAD

Tabela 4.14 paraqet krahasimin e të dhënave bazë-sociodemografike të pjesëmarrësve sipas pranisë dhe mungesës së KAD. Mosha mesatare në diagnozë e fëmijëve me DMT1 me KAD është në mënyrë domethënëse me e ulët sesa e fëmijëve me DMT1 pa KAD. Po kështu, përqindja e femrave është në mënyrë domethënëse më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa midis atyre pa KAD. Diferencat sipas vendbanimit dhe grup-moshës nuk rezultuan domethënëse statistikisht. Megjithatë, tendenca është që grupi 0-4 vjeç zë një përqindje gati dy herë më të lartë tek fëmijët me DMT1 me

¹ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit hi katror.

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

KAD sesa tek ata pa KAD.

Tabela 4.14. Të dhënat socio-demografike të fëmijëve në studim sipas llojit të DMT1

| Variabli | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|---|------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Grup-mosha | | | |
| 0-4 vjeç | 25 (24.3) ¹ | 6 (12.2) | 0.082 ² |
| 5-9 vjeç | 43 (41.7) | 18 (36.7) | |
| 10-14 vjeç | 35 (34.0) | 25 (51.0) | |
| Mosha në diagnozë (vlera mesatare ± deviacioni standard) | 7.75 ± 3.64 | 9.29 ± 3.39 | 0.012 ³ |
| Gjinia | | | |
| Mashkull | 47 (45.6) | 32 (65.3) | 0.025 |
| Femër | 56 (54.4) | 17 (34.7) | |
| Vendbanimi | | | |
| Urban | 79 (76.7) | 35 (71.4) | 0.549 |
| Rural | 24 (23.3) | 14 (28.6) | |

Tabela 4.15 paraqet krahasimin e kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave (koha nga fillimi i simptomave deri në momentin e diagnozës) midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD. Ndryshimi i kohëzgjatjes mesatare të shenjave dhe simptomave midis fëmijëve me dhe pa KAD nuk është domethënës nga ana statistikore, por sidoqoftë domethënia klinike sugjeron se kjo kohë është rreth 4 ditë më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD.

Tabela 4.15 Kohëzgjatja mesatare e shenjave dhe simptomave sipas llojit të DMT1

| Variabli | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|---|------------------------|---------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Kohëzgjatja e shenjave dhe simptomave (vlera mesatare ± deviacioni standard) | 24.65 ± 17.39 | 20.61 ± 16.51 | 0.169 ⁴ |

¹ Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).

³ Vlera e domethënies statistikore sipas testit të studentit për dy mostra të pavarura.

⁴ Vlera e domethënies statistikore sipas testit të studentit për dy mostra të pavarura.

Tabela 4.16 paraqet krahasimin e historisë familjare për diabet dhe infeksioneve paraprirëse midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD. Vihet re që të gjitha diferencat janë jo domethënëse statistikisht. Megjithatë, domethënia klinike sugjeron se proporcioni i atyre me histori familjare për DMT1 dhe infeksione paraprirëse është më i lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD, kurse trendi i kundërt vihet re lidhur me historinë familjare për DMT2.

Tabela 4.16. Historia familjare për diabet dhe infeksionet paraprirëse @ fëmijëve në studim sipas llojit të DMT1

| Variabli | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së ¹ |
|----------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Histori familjare për DMT1 | | | |
| Jo | 85 (82.5) | 43 (87.8) ² | 0.482 |
| Po | 18 (17.5) | 6 (12.2) | |
| Histori familjare për DMT2 | | | |
| Jo | 87 (84.5) | 38 (77.6) | 0.364 |
| Po | 16 (15.5) | 11 (22.4) | |
| Infeksione paraprirëse | | | |
| Jo | 76 (73.8) | 40 (81.6) | 0.316 |
| Po | 27 (26.2) | 9 (18.4) | |

Tabela 4.17 paraqet krahasimin e vlerave mesatare të disa parametrave laboratorike midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD.

Vlerat mesatare të glicemisë dhe triglicerideve janë në mënyrë domethënëse më të larta midis fëmijëve me KAD krahasuar me fëmijët pa KAD kurse trendi i kundërt (me domethënie statistikore) u evidentua lidhur me pH dhe HCO₃. Diferencat e tjera rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 4.17. Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas llojit të DMT1

| Parametri laboratorik | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së ³ |
|-----------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Glicemia | 513.2 ± 193.2 | 386.5 ± 138.3 ⁴ | <0.001 |
| Azotemia | 29.8 ± 16.7 | 29.3 ± 10.2 | 0.854 |

¹ Vlera e domethënies statistikore sipas testit Fisher's Exact Test.

² Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

³ Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Whitney për dy mostra të pavarura.

⁴ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

| | | | |
|------------------------|---------------|--------------|--------|
| Kreatinemia | 1.6 ± 6.99 | 0.7 ± 0.2 | 0.216 |
| Natremia | 131.4 ± 6.9 | 133.3 ± 6.5 | 0.186 |
| Kalemia | 4.0 ± 0.5 | 4.1 ± 0.4 | 0.445 |
| pH | 7.2 ± 0.1 | 7.4 ± 0.1 | <0.001 |
| HCO₃ | 8.7 ± 5.4 | 19.9 ± 4.5 | <0.001 |
| C-peptidi | 0.4 ± 1.1 | 0.4 ± 0.3 | 0.930 |
| GAD65 | 6.3 ± 13.5 | 12.6 ± 28.6 | 0.289 |
| IA-2 | 5.1 ± 3.8 | 3.7 ± 5.9 | 0.410 |
| Trigliceride | 217.5 ± 189.9 | 118.2 ± 55.7 | 0.001 |
| Kolesterol | 169.3 ± 55.6 | 161.9 ± 42.4 | 0.523 |
| LDL | 193.9 ± 680.1 | 93.2 ± 35.5 | 0.362 |
| HDL | 37.4 ± 13.1 | 42.9 ± 11.9 | 0.128 |

Në studimin tonë rezultoi se 71.26% e pacientëve rezultuan pozitiv për ac.anti GAD65 dhe 86.11% rezultuan pozitiv për ac anti IA2. Dhe nuk rezultoi statistikisht domethënëse midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD.

Në Tabelën 4.18 paraqiten të dhënat lidhur me dy parametrat e vetëm për të cilët u evidentuan diferenca gjinore statistikisht domethënëse. Tek vajzat me DMT1 niveli mesatar i kolesterolit dhe LDL-së rezultoi në mënyrë domethënëse më i lartë sesa midis djemve me DMT1.

Tabela 4.18. Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas gjinisë së fëmijëve me DMT1

| Parametri laboratorik | Gjinia | | Vlera e P-së |
|-----------------------|---------------------------|---------------|--------------------|
| | Mashkull | Femër | |
| Kolesterol | 154.3 ± 39.4 ¹ | 183.8 ± 61.5 | 0.023 ² |
| LDL | 80.9 ± 33.5 | 255.4 ± 815.2 | 0.038 |

Në Tabelën 4.19 paraqiten të dhënat lidhur me tre parametrat e vetëm për të cilët u evidentuan diferenca moshore statistikisht domethënëse. Niveli mesatar i kreatinemisë dhe C-peptidit rezultoi në mënyrë domethënëse më i lartë tek fëmijët 5-9 vjeç, kurse niveli mesatar i natremisë shfaq një rritje monotone me rritjen e moshës së fëmijëve me DM1 dhe këto diferenca rezultuan statistikisht domethënëse (P<0.05).

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Whitney për dy mostra të pavarura.

Tabela 4.19. Krahasimi i disa parametrave laboratorikë sipas moshës së fëmijëve me DMT1

| Variabli | Moshë | | | Vlera e P-së |
|-------------|------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| | 0-4 vjeç | 5-9 vjeç | 10-14 vjeç | |
| Kreatinemia | 0.7 ± 0.2 ¹ | 1.9 ± 9.0 | 1.2 ± 2.7 | 0.002 ² |
| Natremia | 129.6 ± 6.3 * | 130.9 ± 4.9 | 134.1 ± 8.5 | 0.048 |
| C-peptidi | 0.2 ± 0.1 | 0.5 ± 1.4 | 0.4 ± 0.2 | 0.015 |

Tabela 4.20 paraqet krahasimin e të dhënave lidhur me pH venoz dhe bikarbonatet serike midis fëmijëve me DMT1 me KAD. Prevalenca e KAD të rëndë, të moderuar dhe të lehtë është në mënyrë domethënëse më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët pa KAD, si në bazë të nivelit të pH ashtu edhe në bazë të nivelit të bikarbonateve.

Tabela 4.20. Ashpërsia e KAD bazuar në nivelin e pH dhe HCO₃ sipas llojit të DMT1

| Variabli | Total | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|---|------------------------|------------------------|-------------|----------------------|
| | | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Ashpërsia e KAD bazuar në pH venoz | | | | |
| E rëndë (<7.1) | 17 (32.1) ³ | 17 (38.6) | 0 (0.0) | <0.001 ⁴ |
| E moderuar (7.1-7.2) | 7 (13.2) | 7 (15.9) | 0 (0.0) | |
| E lehtë (7.21-7.3) | 13 (24.5) | 13 (29.5) | 0 (0.0) | |
| Normal (7.31-7.5) | 7 (30.2) | 7 (15.9) | 9 (100.0) | |
| Ashpërsia e KAD bazuar në HCO₃ serike | | | | |
| E rëndë (<5) | 15 (28.8) | 15 (34.9) | 0 (0.0) | <0.001 ^{**} |
| E moderuar (5-10) | 15 (28.8) | 15 (34.9) | 0 (0.0) | |
| E lehtë (10.1-15) | 18 (34.6) | 12 (27.9) | 0 (0.0) | |
| Normal (22-26) | 4 (7.7) | 1 (2.3) | 3 (100.0) | |

Nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse gjinore apo moshore lidhur me këta dy tregues (të dhënat nuk paraqiten në tabela!).

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Kruskal-Ëallis test për k mostra të pavarura.

³ Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapë).

⁴ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

4.4 ECURIA NË KOHË E PARAMETRAVE LABORATORIKË, SIPAS LLOJIT TË DMT1

4.4.1 Ecuria e HbA1c në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.21 paraqet ecurinë e vlerave të hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përsa i përket vlerave mesatare të HbA1c midis fëmijëve diabetik me dhe pa KAD në diagnozë dhe në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

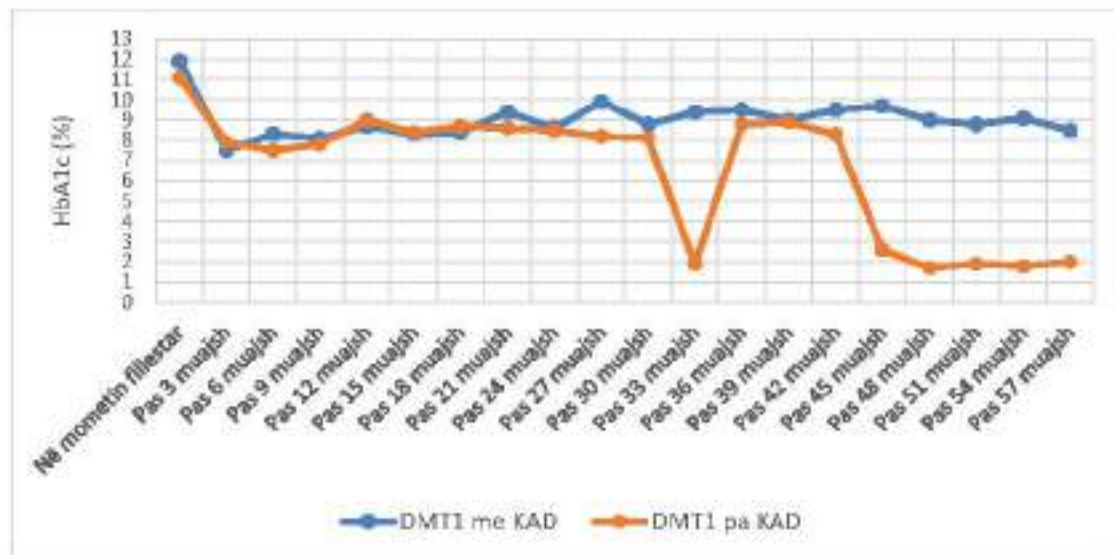
Tabela 4.21. Krahasimi i vlerave të glicemisë në kohë, sipas llojit të DMT1

| Hemoglobina e glukozuar (HbA1c) | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|---------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 11.9 ± 2.0 ¹ | 11.1 ± 2.4 | 0.195 ² |
| Pas 3 muajsh | 7.5 ± 1.2 | 7.9 ± 1.5 | 0.358 |
| Pas 6 muajsh | 8.3 ± 1.7 | 7.5 ± 1.2 | 0.121 |
| Pas 9 muajsh | 8.1 ± 1.3 | 7.8 ± 1.2 | 0.672 |
| Pas 12 muajsh | 8.7 ± 1.6 | 9.0 ± 2.1 | 0.761 |
| Pas 15 muajsh | 8.3 ± 1.3 | 8.4 ± 1.7 | 0.947 |
| Pas 18 muajsh | 8.4 ± 1.2 | 8.7 ± 1.2 | 0.597 |
| Pas 21 muajsh | 9.4 ± 2.7 | 8.6 ± 1.3 | 0.487 |
| Pas 24 muajsh | 8.6 ± 1.8 | 8.5 ± 1.6 | 0.593 |
| Pas 27 muajsh | 9.9 ± 2.3 | 8.2 ± 1.6 | 0.126 |
| Pas 30 muajsh | 8.8 ± 1.8 | 8.1 ± 0.4 | 0.320 |
| Pas 33 muajsh | 9.4 ± 1.8 | 1.9 ± - | 0.683 |
| Pas 36 muajsh | 9.5 ± 2.2 | 8.8 ± 1.8 | 0.474 |
| Pas 39 muajsh | 9.0 ± 2.8 | 8.9 ± 1.8 | 1.000 |
| Pas 42 muajsh | 9.5 ± 2.3 | 8.3 ± - | 0.431 |
| Pas 45 muajsh | 9.7 ± - | 2.6 ± - | - |
| Pas 48 muajsh | 9.0 ± - | 1.7 ± - | - |
| Pas 51 muajsh | 8.8 ± - | 1.9 ± - | - |
| Pas 54 muajsh | 9.1 ± - | 1.8 ± - | - |
| Pas 57 muajsh | 8.5 ± - | 2.0 ± - | - |

Vlerat mesatare të HbA1c-së përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikan në vijim.

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Fhitney për dy mostra të pavarura.



Grafiku 4.1. Niveli mesatar i HbA1c (në %) midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku mund të evidentohet se ecuria e HbA1c përgjatë kohës është më e favorshme për fëmijët diabetikë pa KAD krahasuar me fëmijët diabetikë me KAD, duke qënë se tek fëmijët diabetikë pa KAD niveli mesatar i HbA1c-së është vazhdimisht më i ulët sesa tek fëmijët me KAD, kurse tek fëmijët me KAD niveli mesatar i këtij parametri qëndron pak a shumë konstant por në nivele mjaft të larta (midis 8-9%).

4.4.2 Shfaqja e sëmundjeve autoimune bashkëshoqëruese

Tabela 4.22 paraqet shfaqjen e sëmundjeve autoimune bashkëshoqëruese të DMT1 gjatë periudhës së studimit. Në momentin e diagnozës së DMT1 për herë të parë 16.45% (25/152) fëmijë kishin sëmundje autoimune shoqëruese: 21/152 (13.81%) fëmijë kishin sëmundje autoimune të gj. tiroides dhe 4/152 (2.63%) SC. Prej ketyre 52% u prezantuan me KAD; 68% ishin femra dhe predominantë grup moshes 5-9 vjeç (15/24). Në momentin e diagnozës së DMT1 bazuar në vlerën e ritur të antikorpeve anti-tTG IgA dhe anti-tTG IgG, 2.63% rezultuan me SC. Sëmundja e SC u shfaq në 2.54 vitet e para të diagnozës. Po kështu edhe SAT u shfaq 2.19 vitet e para pas diagnozës.

Midis fëmijëve në studim vetëm 1 subjekt shfaqti SAT dhe SC; Hashimoto 1.023 vjet edhe SC 4.11 vjet pas diagnozës së DMT1. Në studimin tonë 78.95% e fëmijëve shfaqën SC 2.54 vjet pas diagnozës së DMT1.

Tabela 4.22. Karakteristikat e sëmundjeve bashkëshoqëruese autoimune të DMT1 gjatë periudhës së studimit

| | Total Nr / % | SA ne diag. e DMT1 | SA post diag. DMT1 |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Shpeshtësia | 25.65% (39/152) | 16.45% (25/152) | 9.21% (14 /152) |
| Gjinia | | | |
| Femer | 64.1% (25/39) | 17 | 8 |
| Mashkull | 35.9% (14/39) | 8 | 6 |
| Survejancë 5 vjeçare | | | |
| SAT | 17.76% (27/152) | | |
| CD | 7.9% (12/152) | | |
| SAT+ CD | 0.79% (1/152) | | 1 |
| SAT | | 21/152 (13.81%) | 6 |
| Femra | | 15/21 (71.53%) | 4 |
| Meshkuj | | 6/21 (28.47%) | 2 |
| CD | | 4/152 (2.63%) | 8 |
| Femra | | 2 | 4 |
| Meshkuj | | 2 | 4 |
| TSH > 5 | 6 (23%) | | |
| Ac.anti TPO | 20 (77%) | | |
| KAD | 13/25 (52%) | | |
| TPO+funksion normal | 16/20 (80%) | | |
| Mosha mesatare post diagnose te DMT11 | | | |
| SAT | | | 2.19 vjet |
| CD | | | 2.54 vjet |

4.4.3 Ecuria e TSH-së në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.23 paraqet ecurinë e vlerave të TSH në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përsa i përket vlerave mesatare të TSH midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

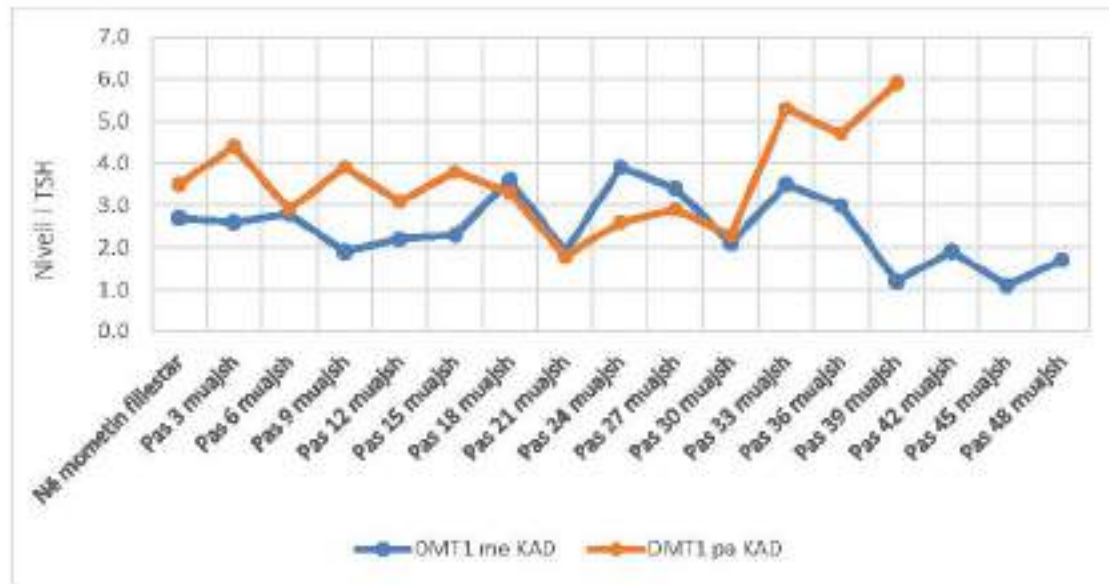
Tabela 4.23. Krahasimi i vlerave të TSH në kohë, sipas llojit të DMT1

| TSH | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|-----------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 2.7 ± 1.5 ¹ | 3.5 ± 3.7 | 0.693 ² |
| Pas 3 muajsh | 2.6 ± 0.7 | 4.4 ± 2.0 | 0.079 |
| Pas 6 muajsh | 2.8 ± 1.7 | 2.9 ± 3.1 | 0.670 |
| Pas 9 muajsh | 1.9 ± 0.8 | 3.9 ± 2.3 | 0.138 |
| Pas 12 muajsh | 2.2 ± 1.0 | 3.1 ± 1.5 | 0.157 |
| Pas 15 muajsh | 2.3 ± 0.9 | 3.8 ± 2.3 | 0.513 |
| Pas 18 muajsh | 3.6 ± 0.8 | 3.3 ± 2.7 | 0.361 |
| Pas 21 muajsh | 1.9 ± 0.6 | 1.8 ± - | 0.770 |
| Pas 24 muajsh | 3.9 ± 2.7 | 2.6 ± 1.4 | 0.909 |
| Pas 27 muajsh | 3.4 ± 0.8 | 2.9 ± 2.4 | 1.000 |
| Pas 30 muajsh | 2.1 ± 1.1 | 2.3 ± 2.8 | 1.000 |
| Pas 33 muajsh | 3.5 ± 1.5 | 5.3 ± - | 0.221 |
| Pas 36 muajsh | 3.0 ± 1.1 | 4.7 ± 3.7 | 0.569 |
| Pas 39 muajsh | 1.2 ± 1.0 | 5.9 ± 2.7 | 0.053 |
| Pas 42 muajsh | 1.9 ± 0.7 | - | - |
| Pas 45 muajsh | 1.1 ± - | - | - |
| Pas 48 muajsh | 1.7 ± 0.4 | - | - |
| Pas 51 muajsh | - | - | - |
| Pas 54 muajsh | - | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të TSH-së përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikan në vijim.

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Whitney për dy mostra të pavarura.



Grafiku 4.2. Niveli mesatar i TSH midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku mund të evidentohet se ecuria e TSH përgjatë kohës është në trend rritës tek fëmijët diabetikë pa KAD krahasuar me fëmijët diabetikë me KAD, tek të cilët vihet re tendenca e kundërt (në rënie).

4.4.4 Ecuria e FT4-ës në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.24 paraqet ecurinë e vlerave të FT4-ës në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përse i përket vlerave mesatare të FT4-ës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

Tabela 4.24. Krahasimi i vlerave të FT4-ës në kohë, sipas llojit të DMT1

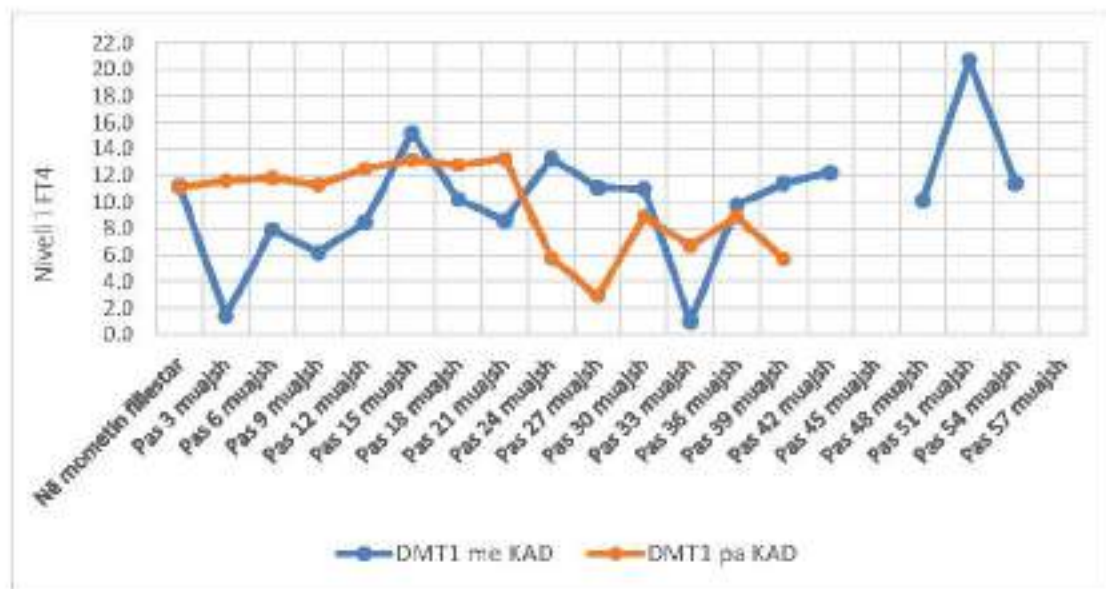
| FT4 | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|-----------------------|-------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 11.2 ± 4.9 ¹ | 11.1 ± 4.2 | 0.829 ² |
| Pas 3 muajsh | 12.4 ± 7.2 | 11.6 ± 1.8 | 0.699 |
| Pas 6 muajsh | 7.9 ± 6.6 | 11.8 ± 8.1 | 0.602 |
| Pas 9 muajsh | 6.2 ± 9.1 | 11.3 ± 3.1 | 0.513 |
| Pas 12 muajsh | 8.5 ± 6.0 | 12.5 ± 3.8 | 0.427 |
| Pas 15 muajsh | 15.2 ± 1.4 | 13.2 ± 3.5 | 0.439 |
| Pas 18 muajsh | 10.2 ± 1.0 | 12.8 ± 3.6 | 0.602 |
| Pas 21 muajsh | 8.6 ± 8.2 | 13.3 ± - | 0.480 |

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Ëhitney për dy mostra të pavarura.

| | | | |
|----------------------|------------|------------|-------|
| Pas 24 muajsh | 13.3 ± 2.2 | 5.8 ± 6.7 | 0.094 |
| Pas 27 muajsh | 11.1 ± 1.4 | 2.9 ± 2.7 | 0.050 |
| Pas 30 muajsh | 11.0 ± 1.8 | 8.9 ± 11.1 | 1.000 |
| Pas 33 muajsh | 1.0 ± - | 6.7 ± - | 0.317 |
| Pas 36 muajsh | 9.8 ± 5.8 | 8.9 ± 0.9 | 0.296 |
| Pas 39 muajsh | 11.4 ± 9.8 | 5.7 ± 6.5 | 0.248 |
| Pas 42 muajsh | 12.2 ± 1.1 | - | - |
| Pas 45 muajsh | - | - | - |
| Pas 48 muajsh | 10.1 ± 6.4 | - | - |
| Pas 51 muajsh | 20.7 ± - | - | - |
| Pas 54 muajsh | 11.4 ± - | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të FT4-ës përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikon 4.3.



Grafiku 4.3 Niveli mesatar i FT4-ës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku 4.3 mund të evidentohet se ecuria e FT4-ës përgjatë kohës është në trend rritës tek fëmijët diabetikë me KAD krahasuar me fëmijët diabetikë pa KAD.

4.4.5 Ecuria e TPO-së në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 25 paraqet ecurinë e vlerave të TPO-së në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikiisht domethënëse përse i përket vlerave mesatare të TPO-së midis fëmijëve

diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

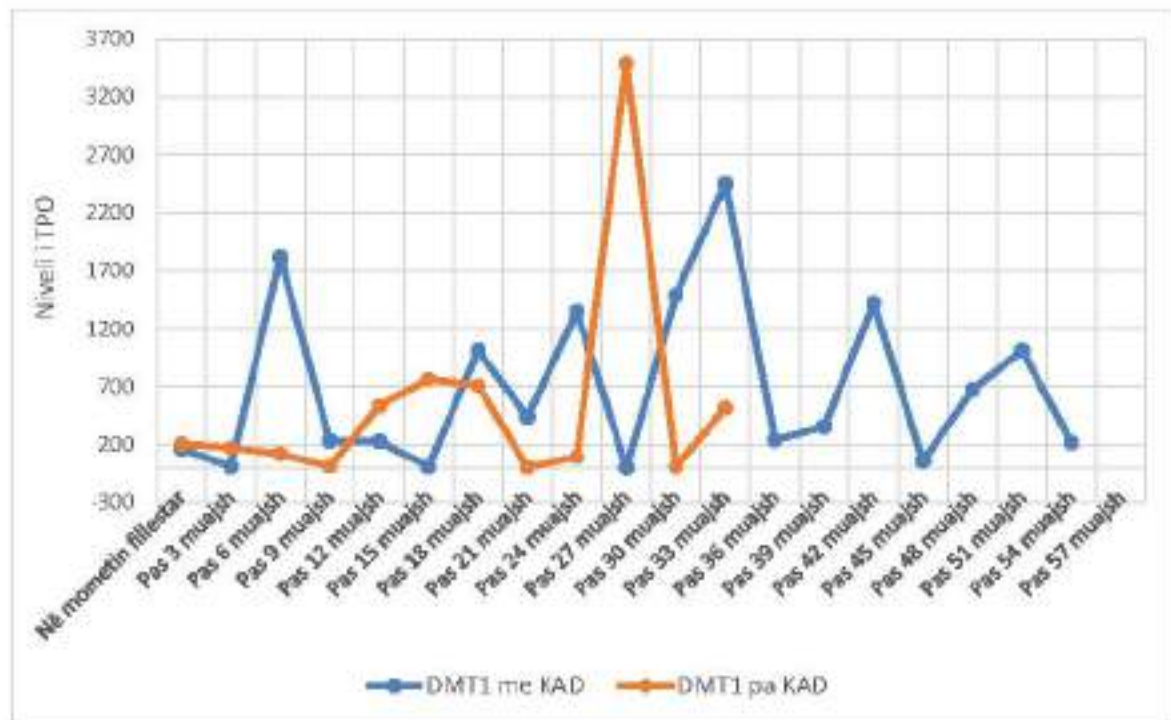
Tabela 4.25. Krahasimi i vlerave të TPO-së në kohë, sipas llojit të DMT1

| TPO | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|-----------------------|----------------------------|---------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 166.9 ± 802.5 ¹ | 207.0 ± 425.8 | 0.224 ² |
| Pas 3 muajsh | 8.8 ± 4.4 | 171.0 ± 84.8 | 0.053 |
| Pas 6 muajsh | 1818 ± 3631 | 120.3 ± 149.3 | 0.806 |
| Pas 9 muajsh | 230.9 ± 478.2 | 10.4 ± 12.4 | 0.245 |
| Pas 12 muajsh | 226.9 ± 788.0 | 534.2 ± 661.3 | 0.117 |
| Pas 15 muajsh | 9.7 ± 8.9 | 765.1 ± 1137 | 0.392 |
| Pas 18 muajsh | 1011 ± 1798 | 709.4 ± 935.7 | 0.230 |
| Pas 21 muajsh | 440.3 ± 869.9 | 2.3 ± - | 0.617 |
| Pas 24 muajsh | 1345 ± 2234 | 93.2 ± 154.1 | 0.647 |
| Pas 27 muajsh | 2.6 ± - | 3489 ± 4449 | 0.221 |
| Pas 30 muajsh | 1487 ± 2989 | 5.7 ± - | 0.127 |
| Pas 33 muajsh | 2450 ± 4229 | 517.5 ± 413.6 | 0.564 |
| Pas 36 muajsh | 238.9 ± 318.7 | - | - |
| Pas 39 muajsh | 353.0 ± 579.4 | - | - |
| Pas 42 muajsh | 1424 ± 2461 | - | - |
| Pas 45 muajsh | 57.0 ± - | - | - |
| Pas 48 muajsh | 675.0 ± - | - | - |
| Pas 51 muajsh | 1012 ± - | - | - |
| Pas 54 muajsh | 216.5 ± 189.4 | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të TPO-së përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikon në vijim.

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Ëhitney për dy mostra të pavarura.



Grafiku 4.4. Nivelit mesatar të TPO-së midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku mund të evidentohet se ecuria e TPO-së përgjatë kohës është relativisht e ngjashme si tek fëmijët diabetikë me KAD ashtu edhe tek fëmijët diabetikë pa KAD.

4.4.6 Ecuria e anti-tiroglobulinës në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.26 paraqet ecurinë e vlerave të anti-tiroglobulinës në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përse i përket vlerave mesatare të anti-tiroglobulinës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

Tabela 4.26. Krahasimi i vlerave të anti-tiroglobulinës në kohë, sipas llojit të DMT1

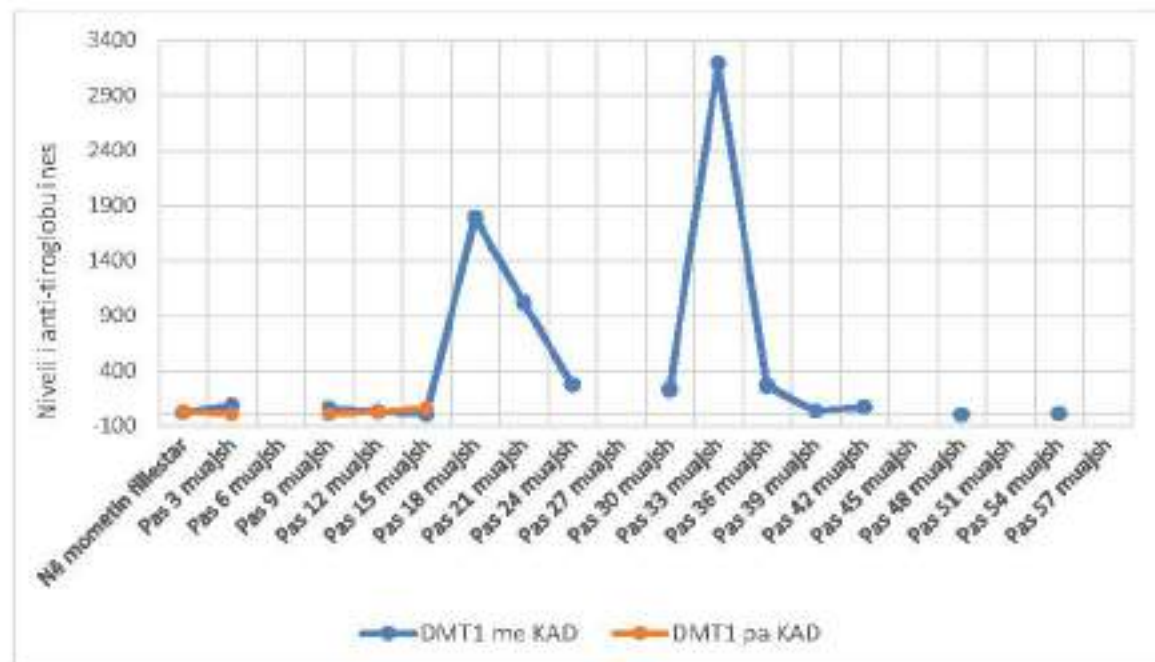
| Anti-tiroglobulina | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|-----------------------|-------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 22.2 ± 8.8 ¹ | 32.4 ± 48.4 | 0.885 ² |
| Pas 3 muajsh | 85.0 ± - | 5.6 ± - | 0.317 |
| Pas 6 muajsh | - | - | - |
| Pas 9 muajsh | 59.9 ± 92.1 | 8.1 ± - | 0.655 |

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Ëhitney për dy mostra të pavarura.

| | | | |
|---------------|---------------|-------------|-------|
| Pas 12 muajsh | 27.4 ± 14.3 | 25.2 ± 4.9 | 0.643 |
| Pas 15 muajsh | 1.5 ± 1.9 | 60.1 ± 47.5 | 0.121 |
| Pas 18 muajsh | 1795 ± 2538 | - | - |
| Pas 21 muajsh | 1022 ± 1431 | - | - |
| Pas 24 muajsh | 274.8 ± 428.8 | - | - |
| Pas 27 muajsh | - | - | - |
| Pas 30 muajsh | 224.6 ± 317.4 | - | - |
| Pas 33 muajsh | 3197 ± - | - | - |
| Pas 36 muajsh | 261.3 ± 227.0 | - | - |
| Pas 39 muajsh | 33.9 ± - | - | - |
| Pas 42 muajsh | 70.8 ± - | - | - |
| Pas 45 muajsh | - | - | - |
| Pas 48 muajsh | 1.1 ± - | - | - |
| Pas 51 muajsh | - | - | - |
| Pas 54 muajsh | 10.9 ± - | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të anti-tiroglobulinës përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikon në vijim.



Grafiku 4.5 Niveli mesatar i anti-tiroglobulinës midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku mund të evidentohet se të dhënat lidhur me ecurinë e anti-tiroglobulinës

përgjatë kohës janë relativisht të pakta, duke mos lejuar interpretimin e arsyeshëm të tyre.

4.4.7 Ecuria e TG-IgA në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.27 paraqet ecurinë e vlerave të TG-IgA në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përsa i përket vlerave mesatare të TG-IgA midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

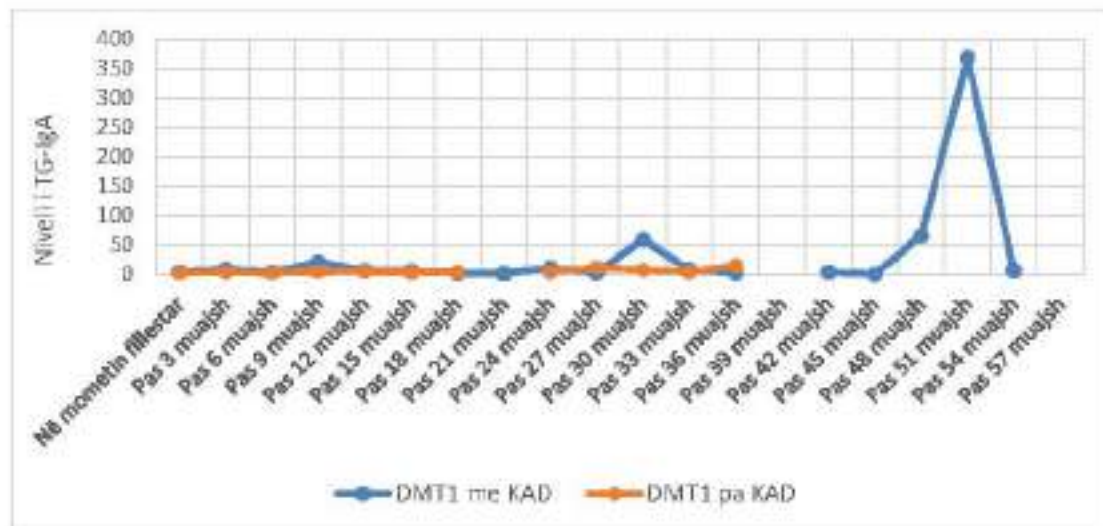
Tabela 4.27. Krahasimi i vlerave të TG-IgA në kohë, sipas llojit të DMT1

| TG-IgA | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|-----------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në momentin fillestar | 3.8 ± 3.7 ¹ | 2.4 ± 1.8 | 0.066 ² |
| Pas 3 muajsh | 8.6 ± 8.4 | 3.4 ± 0.7 | 0.564 |
| Pas 6 muajsh | 3.8 ± 3.2 | 2.1 ± 1.4 | 0.368 |
| Pas 9 muajsh | 21.3 ± 25.9 | 4.6 ± 1.5 | 0.248 |
| Pas 12 muajsh | 6.8 ± 9.3 | 4.9 ± 1.6 | 0.582 |
| Pas 15 muajsh | 5.4 ± 7.7 | 2.9 ± 0.8 | 0.439 |
| Pas 18 muajsh | 2.6 ± 1.5 | 3.7 ± 3.7 | 0.816 |
| Pas 21 muajsh | 1.4 ± 0.9 | - | - |
| Pas 24 muajsh | 11.1 ± 13.4 | 4.2 ± 1.5 | 0.796 |
| Pas 27 muajsh | 2.8 ± 1.6 | 11.8 ± - | 0.221 |
| Pas 30 muajsh | 59.7 ± 118.8 | 7.7 ± - | 0.770 |
| Pas 33 muajsh | 7.7 ± 13.7 | 4.1 ± 0.2 | 0.245 |
| Pas 36 muajsh | 3.1 ± 1.5 | 15.0 ± - | 0.116 |
| Pas 39 muajsh | - | - | - |
| Pas 42 muajsh | 3.3 ± 1.7 | - | - |
| Pas 45 muajsh | 0.3 ± - | - | - |
| Pas 48 muajsh | 66.0 ± 123.9 | - | - |
| Pas 51 muajsh | 368.0 ± - | - | - |
| Pas 54 muajsh | 6.5 ± 5.5 | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të TG-IgA përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikon në vijim.

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Whitney për dy mostra të pavarura.



Grafiku 4.6 Niveli mesatar i TG-IgA midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku mund të evidentohet se ecuria e TG-IgA përgjatë kohës është relativisht e ngjashme si tek fëmijët diabetikë me KAD ashtu edhe tek fëmijët diabetikë pa KAD. Gjithsesi, mungesa e të dhënave nuk lejon përfitim të një panorame të qartë dhe krahasimin e duhur të të dy grupeve të studimit lidhur me ecurinë e këtij parametri.

4.4.8 Ecuria e anti-TG-IgG në kohë sipas grupeve të studimit

Tabela 4.28 paraqet ecurinë e vlerave të anti-TG-IgG në pika kohore të ndryshme, midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD. Sic mund të vihet re, nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse përse i përket vlerave mesatare të TG-IgA midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD në pika të ndryshme kohore pas vendosjes së diagnozës.

Tabela 4.28. Krahasimi i vlerave të anti-TG-IgG në kohë, sipas llojit të DMT1

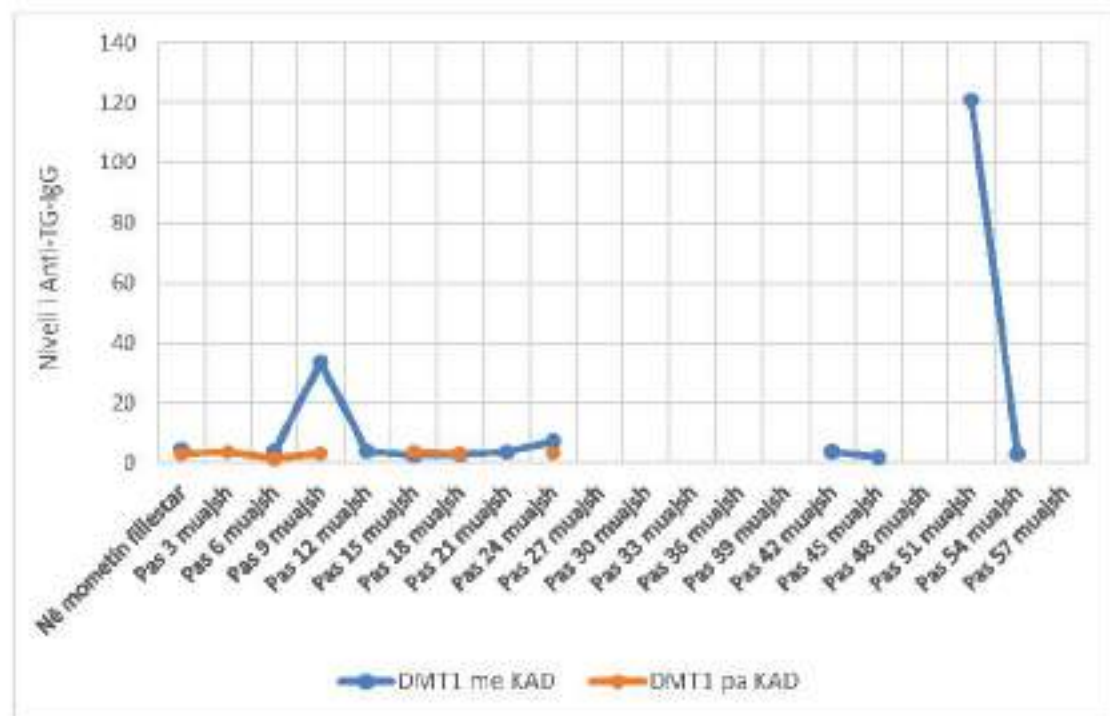
| Anti-TG-IgG | Lloji i diabetit tip 1 | | Vlera e P-së |
|----------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| | DMT1 me KAD | DMT1 pa KAD | |
| Në mometin fillestar | 4.4 ± 5.2 ¹ | 2.9 ± 2.5 | 0.082 ² |
| Pas 3 muajsh | - | 3.6 ± 0.2 | - |
| Pas 6 muajsh | 3.8 ± 1.5 | 1.2 ± - | 0.157 |
| Pas 9 muajsh | 33.4 ± 40.9 | 3.0 ± - | 0.221 |
| Pas 12 muajsh | 3.8 ± 2.9 | - | - |
| Pas 15 muajsh | 2.4 ± 1.3 | 3.6 ± - | 0.655 |
| Pas 18 muajsh | 2.7 ± 0.8 | 3.0 ± 0.7 | 0.557 |
| Pas 21 muajsh | 3.5 ± 1.4 | - | - |

¹ Vlera mesatare ± deviacioni standard.

² Vlera e domethënies statistikore sipas testit jo parametrik Mann-Ëhitney për dy mostra të pavarura.

| | | | |
|----------------------|------------|---------|-------|
| Pas 24 muajsh | 7.2 ± 11.1 | 3.1 ± - | 1.000 |
| Pas 27 muajsh | - | - | - |
| Pas 30 muajsh | - | - | - |
| Pas 33 muajsh | - | - | - |
| Pas 36 muajsh | - | - | - |
| Pas 39 muajsh | - | - | - |
| Pas 42 muajsh | 3.7 ± 0.3 | - | - |
| Pas 45 muajsh | 1.6 ± - | - | - |
| Pas 48 muajsh | - | - | - |
| Pas 51 muajsh | 121.0 ± - | - | - |
| Pas 54 muajsh | 2.9 ± - | - | - |
| Pas 57 muajsh | - | - | - |

Vlerat mesatare të anti-TG-IgG përgjatë kohës tek fëmijët diabetikë me dhe pa KAD paraqiten në Grafikon në vijim.



Grafiku 4.7 Niveli mesatar i anti-TG-IgG midis fëmijëve diabetikë me dhe pa KAD, përgjatë kohës

Nga Grafiku 4.7 mund të evidentohet se të dhënat lidhur me ecurinë e anti-TG-IgG përgjatë kohës janë relativisht të pakta, duke mos lejuar interpretimin e arsyeshëm të tyre.

4.5 FAKTORËT E LIDHUR ME PRANINË E KAD TEK FËMIJËT ME DMT1

4.5.1 Lidhja e KAD me gjininë, moshën dhe vendbanimin

Tabela 4.29 paraqet lidhjen midis pranisë së KAD dhe gjinisë dhe moshës së fëmijëve diabetikë në studim. Mund të vihet re që femrat kanë 2.24 herë më shumë gjasa për të qënë të prekura nga KAD krahasuar me meshkujt dhe ky ndryshim është domethënës nga ana statistikore ($P=0.025$).

Përsa i përket moshës, vihet re se fëmijët 0-4 vjeç kanë rreth 3 herë më shumë gjasa që të preken nga KAD krahasuar me fëmijët 10-14 vjeç dhe edhe ky ndryshim është statistikiisht domethënës ($P=0.038$). Kur mosha trajtohet si variabël numerik (mosha në vite) atëherë vihet re se për çdo rritje të moshës me 1 vit, gjasat e pranisë së KAD zvogëlohen me 0.126 herë dhe ky ndryshim është domethënës nga ana statistikore ($P=0.016$).

Tabela 4.29. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | OR ¹ | 95% CI ² | | Vlera e P-së ³ |
|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|
| | | Kufiri i poshtëm | Kufiri i sipërm | |
| Gjinia | | | | |
| • Mashkull | 1.0 (referencë) | - | - | 0.025 |
| • Femër | 2.24 | 1.11 | 4.54 | |
| Grup-mosha | | | | 0.088 (2) |
| 0-4 vjeç | 2.97 | 1.06 | 8.32 | 0.038 |
| 5-9 vjeç | 1.71 | 0.80 | 3.62 | 0.164 |
| 10-14 vjeç | 1.0 (referencë) | - | - | - |
| Mosha (vite) | -0.126 ⁴ | | | 0.016 |
| Vendbanimi | | | | |
| Urban | 1.32 | 0.61 | 2.84 | 0.484 |
| Rural | 1.0 (referencë) | - | - | |

Nga ana tjetër, lidhja midis pranisë së KAD dhe vendbanimit të fëmijëve me diabet në

¹ Raporti i gjasave (OR) të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë kundrejt mungesës së saj, sipas procedurës së Regresionit Logjistik Binar

² Intervali i besimit 95% (95% CI) për OR.

³ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

⁴ Vlera e koeficientit B sipas testit të Regresionit Logjistik Binar, kur variabli i pavarur është numerik.

studim nuk rezultoi statistikisht domethënëse ($P>0.05$), sidoqoftë, duket se fëmijët në zonat urbane kanë më shumë gjasa për të shfaqur KAD krahasuar me fëmijët në zonat rurale.

4.5.2 Lidhja e KAD me kohëzgjatjen e shenjave dhe simptomave

Tabela 4.30 paraqet lidhjen midis pranisë së KAD dhe kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave të fëmijëve diabetikë në studim. Mund të vihet re që për çdo ditë shtesë të pranisë së shenjave dhe simptomave gjasat e pranisë së KAD rriten me 0.015 herë; sidoqoftë kjo lidhje e dobët nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore ($P>0.05$)

Tabela 4.30. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe kohëzgjatjes së shenjave dhe simptomave – Koefficienti B nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | Koefficienti B¹ | Vlera e P-së² |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Kohëzgjatja e shenjave dhe simptomave (ditë) | 0.015 †† | 0.179 |

4.5.3 Lidhja e KAD me historinë familjare për diabet dhe infeksionet paraprirëse

Tabela 4.31 paraqet lidhjen e pranisë së KAD me historinë familjare për diabet dhe infeksioneve paraprirëse të fëmijëve diabetikë në studim. Mund të vihet re që historia familjare për diabet tip 1 rrit gjasat e pranisë së KAD me 1.52 herë por ky ndryshim nuk është domethënës nga ana statistikore ($P>0.05$).

Nga ana tjetër, historia familjare për diabet tip 2 duket se ka rol mbrojtës për praninë e KAD duke qënë se gjasat e pranisë së KAD janë 1.56 herë më të vogla (1/0.64) midis fëmijëve diabetikë me histori familjare për DMT2 krahasuar me fëmijët pa histori familjare për DMT2 por edhe ky ndryshim nuk është domethënës nga ana statistikore ($P>0.05$).

Historia familjare pozitive për DMT1 ose DMT2 i rrit gjasat e pranisë së KAD me 6 herë kurse historia familjare pozitive edhe për DMT1 edhe për DMT2 i rrit gjasat e pranisë së KAD me 8.73 herë, por edhe këto diferenca nuk arrijnë domethënien statistikore ($P>0.05$).

¹ Vlera e koefficientit B sipas testit të Regresionit Logjistik Binar, kur variabli i pavarur është numerik.

² Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar.

Tabela 4.31. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | OR ¹ | 95% CI | | Vlera e P-së ³ |
|-------------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------------------|
| | | Kufiri poshtëm | Kufiri sipërm | |
| Histori familjare për DMT1 | 1.0 (referencë) | - | - | 0.411 |
| Jo | 1.52 | 0.56 | 4.10 | |
| • Po | | | | |
| Histori familjare për DMT2 | 1.0 (referencë) | - | - | 0.300 |
| Jo | 0.64 | 0.27 | 1.50 | |
| Po | | | | |
| Histori për DMT1 dhe/ose DMT2 | | | | 0.177 (2) |
| Pa histori për DMT1 ose DMT2 | 1.0 (referencë) | - | - | - |
| Histori për DMT1 ose DMT2 | 6.00 | 0.60 | 59.80 | 0.127 |
| Histori për DMT1 ose DMT2 | 8.73 | 0.82 | 92.85 | 0.073 |
| Histori për DMT1 dhe DMT2 | | | | |

4.5.4 Lidhja e KAD me infeksionet virale dhe gjendje të tjera shpërthyesë dhe stresin psiko-social

Tabela 4.32 paraqet lidhjen e pranisë së KAD me infeksionet virale dhe gjendje të tjera shpërthyesë dhe stresin psiko-social të fëmijëve diabetikë në studim. Duket se

¹ Raporti i gjasave (OR) të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë kundrejt mungesës së saj, sipas procedurës së Regresionit Logjistik Binar

² Intervali i besimit 95% (95% CI) për OR.

³ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

infeksionet paraprirëse i rrisin gjasat e pranisë së KAD me rreth 1.58 herë; gjithsesi edhe ky ndryshim nuk arriti domethënien statistikore ($P>0.05$).

Përsa i përket lidhjes së pranisë së KAD me stresin psiko-social, analiza nuk mund të realizohej për shkak të mungesës së të dhënave në njërin grup (asnjë rast me stres psiko-social midis fëmijëve diabetikë pa KAD). Sidoqoftë, duket se stresi psiko-social mund të jetë një faktor rreziku për praninë e KAD tek fëmijët diabetikë (duke qënë se 3.9% e fëmijëve diabetikë me KAD rezultuan me stres psiko-emocional kundrejt 0% tek fëmijët diabetikë pa KAD).

Tabela 4.32. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe variableve të zgjedhur – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | OR ¹ | 95% CI ² | | Vlera e P-së ³ |
|---|-----------------|--|---------------|---------------------------|
| | | Kufiri poshtëm | Kufiri sipërm | |
| Infeksione virale dhe gjendje të tjera shpërthyese | 1.0 (referencë) | - | - | 0.290 |
| Jo | 1.58 | 0.68 | 3.68 | |
| Po | | | | |
| Stresi psiko-social | 1.0 (referencë) | Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për analizë | | |
| Jo | - | | | |
| Po | | | | |

4.5.5 Lidhja e KAD me një sërë paraqitjesh klinike

Tabela 4.33 paraqet lidhjen e pranisë së KAD me disa lloje të paraqitjeve klinike të fëmijëve diabetikë në studim. Duket se enurezis nokturna, dobësia/lodhja/pafuqia dhe të vjellat i rrisin me 16.21 herë, 4.95 herë dhe 4.98 herë, përkatësisht, gjasat e pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe këto ndryshime janë domethënëse nga ana statistikore ($P<0.05$).

Kurse lidhja e KAD me faktorët e tjerë në Tabelën 32 nuk arriti domethënien statistikore ($P>0.05$ në çdo rast).

¹ Raporti i gjasave (OR) të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë kundrejt mungesës së saj, sipas procedurës së Regresionit Logjistik Binar

² Intervali i besimit 95% (95% CI) për OR.

³ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar.

Tabela 4.33. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe paraqitjeve klinike të zgjedhura – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | OR ¹ | 95% CI ² | | Vlera e P-së ³ |
|-------------------------------|-----------------|---|-----------------|---------------------------|
| | | Kufiri i poshtëm | Kufiri i sipërm | |
| Eneurezis nokturna | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.007 |
| Po | 16.21 | 2.13 | 123.35 | |
| Dobësi, lodhje, pafuqi | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.002 |
| Po | 4.95 | 1.83 | 13.40 | |
| Dhimbje koke | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.832 |
| Po | 1.20 | 0.22 | 6.41 | |
| Konstipacion | | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | |
| Jo | | | | |
| Po | | | | |
| Dhimbje abdominale | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.294 |
| Po | 2.02 | 0.54 | 7.52 | |
| Të vjella | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.012 |
| Po | 4.98 | 1.42 | 17.41 | |
| Diarre | | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | |
| Jo | | | | |
| Po | | | | |

Tabela 4.34 paraqet lidhjen e pranisë së KAD me disa lloje të tjera të paraqitjeve klinike të fëmijëve diabetikë në studim. Duket se prania e erës së acetomit dhe përgjumjes e risin me 18.27 herë dhe 25.79 herë, përkatësisht, gjasat e pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe këto ndryshime janë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$). Duhet thënë se edhe distresi respirator kusmaul, rënkimet, dispnea, konfuzioni dhe edema

¹ Raporti i gjasave (OR) të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë kundrejt mungesës së saj, sipas procedurës së Regresionit Logjistik Binar

² Intervali i besimit 95% (95% CI) për OR.

³ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar.

cerebrale/koma duken faktorë parashikues domethënës të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë, por duke qënë së në njërin grup nuk kishte asnjë rast me këto gjendje, atëherë analiza e regresionit logjistik binar ishte e pamundur.

Kurse lidhja e KAD me faktorët e tjerë në Tabelën 33 nuk arriti domethënien statistikore ($P > 0.05$ në çdo rast).

Tabela 4.34. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe paraqitjeve klinike të zgjedhura – Raporti i gjasave (OR) nga testi i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | OR ¹ | 95% CI ² | | Vlera e P-së ³ |
|--|---|---------------------|-----------------|---------------------------|
| | | Kufiri i poshtëm | Kufiri i sipërm | |
| Kandidoza orale | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.144 |
| Po | 2.61 | 0.72 | 9.49 | |
| Vaginit monilia | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.755 |
| Po | 1.44 | 0.15 | 14.21 | |
| Infeksione rekurente të lëkurës, traktit urinar dhe respirator | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.744 |
| Po | 0.78 | 0.18 | 3.42 | |
| Erë acetoni | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | <0.001 |
| Po | 18.27 | 5.34 | 62.54 | |
| Distres respirator kusmaul | | | | |
| Jo | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Po | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Rënkime | | | | |
| Jo | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Po | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Dispne | | | | |
| Jo | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |

¹ Raporti i gjasave (OR) të pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë kundrejt mungesës së saj, sipas procedurës së Regresionit Logjistik Binar

² Intervali i besimit 95% (95% CI) për OR.

³ Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar.

| | | | | |
|-------------------------|---|------|--------|-------|
| Po | | | | |
| Përgjumje | | | | |
| Jo | 1.0 (referencë) | - | - | 0.002 |
| Po | 25.79 | 3.42 | 194.67 | |
| Konfuzion | | | | |
| Jo | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Po | | | | |
| Edemë cerebrale/koma | | | | |
| Jo | Nuk ka të dhënat të mjaftueshme për këtë analizë! | | | |
| Po | | | | |

4.5.6 Lidhja e KAD me parametrat laboratorikë

Tabela 4.35 paraqet lidhjen midis pranisë së KAD dhe disa parametrave laboratorikë të fëmijëve diabetikë në studim. Mund të vihet re që glicemia dhe trigliceridet janë të lidhura pozitivisht me praninë e KAD duke qënë se cdo njësi shtesë e glicemisë i rrit gjasat e KAD me 0.006 herë, kurse cdo njësi shtesë e triglicerideve i rrit gjasat e pranisë së KAD me 0.099 herë dhe këto ndryshime janë domethënëse statistikisht ($P < 0.05$). Ndërkohë, pH dhe HCO₃ janë të lidhura negativisht me praninë e KAD: kështu, një njësi shtesë e pH i ul gjasat e KAD me 78.275 herë kurse një njësi shtesë e HCO₃ i ul gjasat e KAD me 0.312 herë, dhe këto ndryshime janë domethënëse statistikisht ($P < 0.05$).

Lidhjet me parametrat e tjerë laboratorikë rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 4.35. Lidhja midis pranisë së KAD tek fëmijët diabetikë dhe parametrave laboratorikë të zgjedhur – Koefficienti B nga testit i Regresionit Logjistik Binar

| Variabli | Koefficienti B ¹ | Vlera e P-së ² |
|-------------|-----------------------------|---------------------------|
| Glicemia | 0.006 | 0.001 |
| Azotemia | 0.002 | 0.886 |
| Kreatinemia | 0.273 | 0.724 |
| Natremia | -0.038 | 0.205 |
| Kalemia | -0.304 | 0.502 |
| pH | -78.275 | 0.022 |

¹ Vlera e koefficientit B sipas testit të Regresionit Logjistik Binar, kur variabli i pavarur është numerik.

² Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) sipas testit të Regresionit Logjistik Binar.

| | | |
|------------------|--------|-------|
| HCO ₃ | -0.312 | 0.001 |
| C-peptidi | -0.015 | 0.948 |
| GAD65 | -0.015 | 0.200 |
| IA-2 | 0.037 | 0.435 |
| Trigliceride | 0.009 | 0.020 |
| Kolesterol | 0.003 | 0.565 |
| LDL | 0.001 | 0.645 |
| HDL | -0.034 | 0.146 |

KAPITULLI V. DISKUTIMI

Studimi aktual që përfshiu 152 fëmijë me DMT1 të paraqitur pranë Shërbimit të Specialiteteve, Nr 2 në Departamentin Pediatrik gjatë periudhës kohore 1 Janar 2010-31 Dhjetor 2014 është një ndër studimet e pakta që hedhin dritë lidhur me karakteristikat e përgjithshme të fëmijëve me DMT1 dhe karakteristikat klinike të tyre duke ofruar krahasimin e fëmijëve me DMT1 me ketoacidozë diabetikë kundrejt fëmijëve me DMT1 pa ketoacidozë diabetike lidhur me karakteristikat e përgjithshme dhe klinike të tyre. Në dëjimin tonë nuk ka studime të ngjashme të kryera më herët në Shqipëri që të hedhin dritë mbi një sërë aspektesh klinike të fëmijëve me diabet mellitus. Në këtë kontekst, studimi aktual merr një rëndësi edhe më të madhe.

Në vijim paraqitet një përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit aktual, që pasohet nga krahasimi i gjetjeve të studimit tonë me gjetjet e studimeve të tjera të ngjashme në arenën ndërkombëtare.

5.1 PËRMBLEDHJE E GJETJEVE KRYESORE TË STUDIMIT AKTUAL

Studimi aktual përfshiu 152 fëmijë të moshës 0-14 vjeç, të diagnostikuar në mënyrë përfundimtare me DMT1, pranë klinikës sonë. Moshë mesatare e fëmijëve me DMT1 të përfshirë në këtë studim ishte 8.3 vjeç, me një raport gati të barabartë gjinor: 52% meshkuj dhe 48% femra. Tre të katërtat e fëmijëve me DMT1 të përfshirë në studimin aktual banonin në zonat urbane të vendit dhe një e katërta në zonat rurale. Në mënyrë interesante, diagnoza e diabetit mellitus u dyshua vetëm në 82.2% të fëmijëve në momentin e vizitës së parë, dhe më pas të gjithë këta fëmijë u diagnostikuan në mënyrë përfundimtare me DMT1.

Incidenca e DMT1 diagnostikuar për herë të parë, në fëmijët dhe adoleshentët në studim rezultoi 5.02% ndërsa incidenca e KAD në kohën e diagnozës së DMT1 për herë të parë, me rezultori 67.8%.

Përsa i përket muajit të lindjes, sezonit të lindjes së fëmijës dhe sezonit të diagnozës së DMT1, vihet re një përputhje relativisht e mirë, ku shumica e fëmijëve kanë lindur në muajt e ngrohtë (prill-shtator) dhe shumica janë diagnostikuar në stinën e ftohtë. Në një mënyrë të përmbledhur mund të themi se afërsisht një e katërta e fëmijëve kanë lindur në çdo stinë të vitit dhe po afërsisht një e katërta e tyre janë diagnostikuar me DMT1 në çdo stinë të vitit.

Historia familjare për DMT1 ishte e pranishme në 15.8% të fëmijëve me DMT1 kurse historia familjare për DMT2 ishte e pranishme në 17.8% të tyre. Nga ana tjetër, prevalenca e infeksioneve virale shpërthyesë të DMT1 rezultoi 23.7%, kurse prania e faktorëve psikosocial rezultuan në 2.6% e fëmijëve me DMT1. Të gjithë fëmijët me DMT1 janë vaksinuar me përpikmëri sipas kalendarit të vaksinimit.

Koha mesatare nga momenti i fillimit të simptomave deri në momentin e diagnozës së DMT1 ishte 23.35 ditë, duke variuar nga diagnoza e menjëhershme (0 ditë) deri në 90 ditë. Nuk ka diferenca gjinore statistikisht domethënëse lidhur me këtë parametër por ka diferenca moshore domethënëse ku kjo kohë ishte më e gjatë tek fëmijët 5-9 vjeç (28.61 ditë).

Prania e manifestimeve klasike të diabetit mellitus (poliuri, polidipsi, variacioni i oreksit dhe peshës) u evidentua në 99.3%, 99.3%, 100% dhe 98.1% të fëmijëve me DMT1, përkatësisht, pa diferenca statistikisht domethënëse sipas pranisë apo të ketoacidozës.

Nga ana tjetër, prevalenca e paraqitjeve të tjera klinike ishte si vijon: eneurezis nokturna (17.8%), dobësi, lodhje dhe pafuqi (86.8%), dhimbje koke (4.6%), konstipacion (3.3%), dhimbje abdominale (9.9%), të vjella (18.5%), diarre (2.6%), kandidoza orale (11.8%), infeksione të lëkurës apo traktit urinar/respirator (5.3%), erë aceton (38.8%), distres respirator Kusmaul (29.8%), rënkime (23%), dispne (29.6%), përgjumje (24.3%), konfuzion (14.5%) dhe edemë cerebrale/koma (2%). Paraqitje klinike me prevalencë në mënyrë domethënëse më të lartë rezultoi tek fëmijët me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD ishin: eneurezis nokturna (25.2% vs. 2%, përkatësisht), dobësi lodhje dhe pafuqi (93.2% vs. 73.5%, përkatësisht), të vjella (24.5% vs. 6.1%, përkatësisht), erë aceton (54.4% vs. 6.1%, përkatësisht), distres respirator kusmaul (44.1% vs. 0%, përkatësisht), rënkime (34% vs. 0%, përkatësisht), dispne (43.7% vs. 0%, përkatësisht), përgjumje (35% vs. 2%, përkatësisht), dhe konfuzion (21.4% vs. 0%, përkatësisht).

Në përgjithësi, prevalenca e kandidozës orale, distresit respirator Kusmaul, rënkimeve, dispnesë dhe edemës cerebrale/komës ishte në mënyrë domethënëse më e lartë tek fëmijët e moshës 0-4 vjeç, më e ulët tek fëmijët 5-9 vjeç për t'u ulur edhe më tej tek fëmijët 10-14 vjeç, në një trend dukshëm linear negativ të lidhur me moshën.

Në përgjithësi, fëmijët me DMT1 me KAD diagnostikohen më herët sesa fëmijët me DMT1 pa KAD, ndoshta për shkak të klinikës më të shprehur të tyre. Po kështu, proporcioni i femrave është në mënyrë domethënëse më i lartë tek fëmijët me DMT1 me KAD sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD (54.4% vs. 34.7%, përkatësisht). Vlera mesatare e glicemisë, pH-it, HCO₃, dhe triglicerideve është më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD. Lidhur me parametrat e tjerë laboratorikë si azotemia, kreatinemia, natremia, kalemia, C-peptidi, GAD65, IA-2, kolesteroli, LDL dhe HDL, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD dhe pa ndonjë trend të qartë: këto parametra herë ishin më të larta tek fëmijët me DMT1 me KAD dhe herë më të larta tek fëmijët me DMT1 pa KAD. Në studimin tonë rezultoi se 71.26% e pacientëve rezultuan pozitiv për ac.anti GAD65 dhe 86.11% rezultuan pozitiv për ac anti IA2.

Vlera mesatare e kolesterolit dhe LDL-së ishte në mënyrë domethënëse më e lartë tek femrat me DMT1 krahasuar me meshkujt me DMT1. Lidhur me moshën, diferenca statistikisht domethënëse u evidentuan për vlerën mesatare të kreatinemisë (mosha 5-9 vjeç paraqiti vlerën mesatare më të lartë), natremisë (trend linear pozitiv me rritjen e moshës) dhe C-peptidit (mosha 5-9 vjeç paraqiti vlerën mesatare më të lartë).

Graviteti i KAD bazuar në pH venoz u paraqit e rëndë në 32.1% të fëmijëve me DMT1 me KAD, e moderuar në 13.2% të tyre, e lehtë në 24.5% të tyre dhe normale në 30.2% të fëmijëve me DMT1, kurse të gjithë fëmijët me DMT1 pa KAD natyrisht e kishin këtë parametër në vlerë normale ($P < 0.001$). Bazuar në HCO₃ serike, ashpërsia e KAD tek fëmijët me DMT1 me KAD ishte e rëndë në 28.8% të tyre, e moderuar në 28.8% të rasteve, e lehtë në 34.6% të rasteve dhe normale në 7.7% të këtyre fëmijëve.

Përsa i përket faktorëve të lidhur me praninë e KAD tek fëmijët me DMT1 në studim, u evidentuan të dhëna interesante. Kështu, femrat dhe mosha 0-4 vjeç kishin 2.24 herë dhe 2.97 herë më shumë të ngjarë të ishin të prekur nga KAD krahasuar me meshkujt dhe fëmijët 10-14 vjeç, përkatësisht, dhe këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.05$). Po kështu, u evidentua një lidhje negative dhe statistikisht domethënëse midis moshës dhe pranisë së KAD: për çdo vit të rritjes së moshës së fëmijëve, gjasat e pranisë së KAD ulen me 0.126 herë. Lidhur me vendbanimin, nuk u vunë re diferenca domethënëse, por fëmijët që jetojnë në zonat urbane kanë 1.32 herë më shumë të ngjarë të preken nga KAD krahasuar me fëmijët e zonave rurale.

Zgjatja e periudhës me shenja dhe simptoma duket se rrit gjasat e pranisë së KAD, por kjo lidhje nuk rezultoi statistikisht domethënëse. Historia familjare për DMT1 dhe DMT2 nuk rezultoi e lidhur në mënyrë statistikisht domethënëse me praninë e KAD tek fëmijët me DMT1. Sidoqoftë, fëmijët që kanë histori familjare pozitive për DMT1 ose DMT2 kanë 6 herë më shumë të ngjarë të preken nga KAD ($P = 0.127$) kurse fëmijët me histori për DMT1 dhe DMT2 kanë 8.73 herë më shumë të ngjarë të preken nga KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa histori familjare për DMT1 ose DMT2 ($P = 0.073$, në kufi).

Edhe pse prania e infeksioneve virale ose gjendjeve të tjera shpërthyesë i rrit me 1.58 herë gjasat e pranisë së KAD krahasuar me fëmijët pa këto gjendje, kjo diferencë nuk arriti domethënien statistikore.

Prania e enurezis nokturna, dobësisë lodhjes dhe pafuqisë, të vjellave, erës së acetonit, dhe përgjumjes i rrit me 16.21, 4.95, 4.98, 18.27 dhe 25.79 herë gjasat e pranisë së KAD tek fëmijët me DMT1, dhe këto diferenca janë statistikisht domethënëse ($P < 0.05$). Ndërkohë, dhimbja e kokës, dhimbjet abdominale, kandidoza orale, vaginiti monilial, dhe infeksionet rekurente të lëkurës po kështu i rrisin gjasat e pranisë së KAD por këto diferenca nuk arritën domethënien statistikore.

Glicemia, pH, HCO₃ dhe trigliceridet rezultuan të lidhura në mënyrë statistikisht domethënëse me praninë e KAD: çdo njësi rritje e glicemisë i rrit gjasat e pranisë së

KAD me 0.006 herë, çdo njësi rritje e triglicerideve i rrit gjasat e pranisë së KAD me 0.009 herë, kurse lidhja e pranisë së KAD me pH dhe HCO₃ rezultoi negative dhe shumë më e fortë krahasuar me gliceminë dhe trigliceridet: rritja e një njësie të pH-it i ul gjasat e KAD me 78 herë kurse një njësi shtesë e HCO₃ i ul gjasat e pranisë së KAD me 0.312 herë. Lidhja e pranisë së KAD me parametrat e tjerë laboratorikë rezultoi jo domethënëse nga ana statistikore. Shpeshësia e përgjithshme e sëmundjeve autoimune bashkëshoqëruese të DMT1 gjatë periudhës së studimit ishte 25.65% (39/152), prej të cilëve 64.1% (25/152) ishin femra. Në momentin e diagnozës së DMT1 për herë të parë 16.45% (25/152) fëmijë kishin sëmundje autoimune shoqëruese: 52% u prezantuan me KAD, 68% ishin femra dhe 62.5% ishin te grup-moshës 5-9 vjeç. Në momentin e diagnozës midis fëmijëve me SAT 4% e fëmijëve kishin TSH > 5 UI/ml dhe 13.16% fëmijë ishin ac anti-TPO pozitiv, 80% e të cilëve kishin funksion normal të gj.tiroide. Në studimin tonë në momentin e diagnozës së DMT1 bazuar në vlerën e rritur të antikorpeve anti anti-tTG IgA dhe anti-tTG IgG 2.63% shfaqën SC në të njëjtën kohë me diabetin dhe 78.95% e tyre 2.54 vjet pas diagnozës së diabetit ndersa SAT u shfaq 2.19 vitet e para pas diagnozës.

5.2 KRAHASIMI I STUDIMIT TONË ME STUDIMET TË TJERA KOMBËTARE DHE NDËRKOMBËTARE

Sipas të dhënave më të fundit të Federatës Ndërkombëtare të Diabetit (IDF), numri i fëmijëve dhe adoleshentëve që jetojnë me diabet po rritet çdo vit. Në popullatat me origjinë Evropiane, pothuajse të gjithë fëmijët dhe adoleshentët e prekur kanë diabet të tipit 1. Në popullata të tjera, diabeti i tipit 2 është më i zakonshëm (26). Në mbarë botën ka më shumë se 651.7 mijë fëmijë dhe adoleshent < 15 vjeç të diagnostikuar me DMT1 dhe çdo vit diagnostikohen mbi 108,300 raste të reja (26). Siç e kemi përmendur në hyrje të këtij punimi shkencor, ka dallime të mëdha kombëtare dhe rajonale në numrin e fëmijëve dhe adoleshentëve me diabet të tipit 1. Evropa dhe rajonet e Amerikës së Veriut dhe Karaibeve kanë numrin më të madh, duke zënë rreth gjysmën e të gjitha rasteve. Shtetet e Bashkuara, India dhe Brazili, janë vendet me numrin më të madh të fëmijëve dhe adoleshentëve (<20 vjeç) që jetojnë me diabet të tipit 1 (26).

Një studim midis të rinjve nën 20 vjeç të diagnostikuar për herë të parë me diabet gjatë viteve 2002 dhe 2005 në SHBA raportoi një incidencë vjetore të diabetit prej 19.7 rastesh për 100,000 fëmijë nën 10 vjeç dhe 18.6 raste për 100,000 fëmijë të moshës 10-9 vjeç; diabeti tip 1 zinte rreth 70% të diagnozave (610).

Në nivel botëror, ka një variacion shumë të madh të incidencës së DMT1 midis fëmijëve 0-14 vjeç: bazuar në një studim në 57 shtete të botës, rezultoi një diferencë prej më shumë se 350 herësh në nivelet e incidencës së diabetit tip 1 midis viteve 1990 dhe 1999, duke variuar nga 0.1 raste për 100,000 fëmijë në Kinë dhe Venezuelë në 37.8

raste për 100,000 fëmijë në Sardenjë dhe 40.9 raste për 100,000 fëmijë në Finlandë (610), kurse një studim tjetër në 17 shtete raportoi një incidencë prej 52.6 raste për 100,000 fëmijë në Finlandë dhe 10.3 raste për 100,000 fëmijë të moshës nën 15 vjeç në Lituanë midis viteve 1989 dhe 2003 (610).

Në studimin tonë rreth 40% e fëmijëve me diabet ishin 10-14 vjeç dhe po rreth 40% ishin 5-9 vjeç, ndërkohë që vetëm 20% e tyre ishin 0-4 vjeç në momentin e diagnozës së DMT1. Këto gjetje përputhen me të dhënat e literaturës ndërkombëtare. Kështu, në përgjithësi pranohet se koha e instalimit të sëmundjes rritet gjatë fëmijërisë dhe më pas fillon të ulët ndërkohë që individët i drejtohen moshës së rritur; incidenca më e lartë e diabetit vihet re në moshën 10-14 vjeç dhe kjo gjë i dedikohet ndryshimeve të vullshme hormonale në këtë moshë, krahasuar me moshat e tjera (610, 611). Në mënyrë interesante, shpërndarja e fëmijëve me diabet sipas grupmoshës në 8 regjistra të ndryshëm në SHBA, studimi SEARCH dhe EURODIAB raportoi një shpërndarje krejt të ngjashme me atë të studimit tonë: në vitet 1985-1990 rreth 21% e fëmijëve me diabet tip 1 ishin 0-4 vjeç në regjistrin e Filadelfias, 37% ishin 5-9 vjeç dhe 41% ishin 10-14 vjeç (610), edhe në vitet 1990-1994 dhe 1995-1999 shpërndarja e fëmijëve diabetikë sipas moshës mbeti pak a shumë e ngjashme (610). Sipas regjistrit EURODIAB, 24% e fëmijëve me diabet tip 1 ishin 0-4 vjeç, 35% ishin 5-9 vjeç dhe 41% ishin 10-14 vjeç gjatë periudhës 1989-2003 (610), rezultate këto krejt të ngjashme me gjetjet e studimit tonë. Një studim në Francë midis 1299 fëmijëve 0-14 vjeç të diagnostikuar me DMT1 raportoi se 26% e tyre ishin 0-4 vjeç në momentin e diagnozës së DMT1, 34% ishin 5-9 vjeç dhe 40% ishin 10-14 vjeç në momentin e diagnozës (612), gjetje këto krejtësisht të ngjashme me shpërndarjen moshore të DMT1 të evidentuar në studimin tonë.

Gjithashtu, duket se piku i incidencës së DMT1 tek vajzat ndodh 3 vjet më shpejt sesa piku i incidencës së sëmundjes midis djemve (610), kurse një tjetër studim raportoi se midis vajzave piku i incidencës ndodh në moshën 11 vjeç dhe midis djemve në moshën 4 vjeç dhe 13 vjeç (613).

Në studimin tonë u vu re një shpërndarje pothuajse e njëjtë gjinore midis fëmijëve me diabet tip 1. Këto të dhëna mbështeten edhe nga studimet e literaturës ndërkombëtare. Për shembull, një studim raportoi se nivelet e incidencës tek fëmijët 0-14 vjeç nuk paraqesin diferenca gjinore statistikiisht domethënëse (142), duke nënkuptuar se të dyja gjinitë preken praktikisht njësoj nga diabeti tip 1. Po kështu, një tjetër studim që i'u referua të dhënave nga studimi më i detajuar i prevalencës së diabetit tip 1, studimit SEARCH për Diabetin tek të Rinjtë, raportoi se nuk u vërejtën diferenca gjinore në prevalencën e diabetit tip 1 (610).

Në studimin tonë ne nuk vumë re ndonjë tendencë të qartë lidhur me sezonalitetin e lindjes së fëmijëve me DMT1, duke qënë se rreth një e katërta e fëmijëve me DMT1 në studim kanë lindur në secilën stinë. Megjithatë, ka disa ndryshime lidhur me stinën kur është vendosur diagnoza, duke qënë se në vjeshtë u diagnostikuan 32.2% e të gjitha

rasteve me DMT1 të përfshira në studim, në dimër 28.3% e rasteve kurse në verë u diagnostikuan vetëm 13.8% e rasteve; në mënyrë të përmblodhur, rreth 60.5% e rasteve me DMT1 në studimin tonë u diagnostikuan në vjeshtë-dimër kurse 39.5% në periudhën pranverë-verë (shih Tabelën 4).

Sidoqoftë, në literaturën ndërkombëtare janë evidentuar edhe modele stinore të diagnozës së DMT1, e lidhur kjo me rolin e pagogjenezës mjedisore në shfaqjen e DMT1 duke sugjeruar edhe një lidhje midis stinës së lindjes me zhvillimin e DMT1 gjatë fazave të mëvonshme të jetës (149). Trendet e raportuara në arenën ndërkombëtare janë të ndryshme, ku në disa studime është evidentuar një përqindje më e lartë e fëmijëve të diagnostikuar me DMT1 tek fëmijët e lindur në pranverë dhe më të ulëta midis fëmijëve të lindur në vjeshtë kurse trende të kundërta u raportuan në disa shtete të tjera (149, 610). Variacioni i DMT1 sipas muajit apo stinës së lindjes mund të shpjegohet me ndryshimin e niveleve të vitaminës D tek nënat, dhe efekti i Vitaminës D tek qelizat beta të pankreasit dhe qelizat imunitare; kështu mungesa apo pamfjaftueshmëria e Vitaminës D është e lidhur me rritjen e rrezikut të DMT1 kurse marrja e suplementeve të kësaj vitamine e ul këtë rrezik (149). Në përmbljedhje të kësaj çështjeje, është e qartë se ka mospërputhje të rezultateve lidhur me variacionin stinor të diagnozës së DMT1 tek fëmijët të gjeneruara nga studime të kryera në kohë dhe popullata të ndryshme. Megjithatë, të dhënat sugjerojnë se stina e diagnozës së DMT1 ndjek një model pak a shumë të qëndrueshëm midis popullatave ku nivelet e incidencës janë më të larta zakonisht gjatë muajve të ftohtë të vitit (610); sidoqoftë të dhënat mbeten jo përfundimtare.

Përvec modeleve stinore të diagnozës së DMT1 tek fëmijët, me rëndësi është të evidentohet dhe trendi i incidencës së kësaj sëmundjeje në kohë. Të dhënat sugjerojnë për një rritje të incidencës së DMT1 tek fëmijët me kalimin e kohës, rritje kjo që paraqet ritme të ndryshme në kontinente të ndryshme si në Azi, Europë dhe Amerikën e Veriut, ku rritja më e madhe e incidencës u vërejt tek fëmijët 0-4 vjeç, pasuar nga fëmijët 5-9 vjeç dhe fëmijët 10-14 vjeç; megjithatë, në disa kontinentet të tjera, si për shembull në Amerikën Qendrore, incidenca e DMT1 tek fëmijët u ul gjatë viteve 1990-1999 (16, 610). Një studim i kohëve të fundit që shqyrtoi prevalencën e DMT1 midis personave nën 20 vjeç në SHBA gjatë periudhës 2001-2017, raportoi se prevalenca e DMT1 u rrit në mënyrë domethënëse nga 1.48 raste për 1000 të rinj në vitin 2001, në 1.93 rate për 1000 të rinj në vitin 2009 dhe në 2.15 raste për 1000 të rinj në vitin 2017, duke shënuar një rritje prej 45.1% gjatë harkut kohor të gjashtëmbëdhjetë viteve; rritjet më të mëdha u evidentuan midis të bardhëve jo-hispanikë dhe persona me ngjyrë jo-hispanikë, duke evidentuar sërisht komponentin e rëndësishëm gjenetik të DMT1 (614). Studime të tjera kanë raportuar tendenca të ngjashme të rritjes së prevalencës së DMT1 përgjatë kohës tek të rinjtë. Një studim në Hollandë raportoi se prevalenca e DMT1 u rrit nga 1 rast për 1000 të rinj të moshës nën 20 vjeç në vitin 1998 në 1.5 raste për 1000 të rinj të kësaj

grup-moshe në vitin 2011 (615). Një tjetër studim në SHBA raportoi për një rritje të incidencës vjetore të DMT1 prej 1.9% tek të rinjtë nën 20 vjeç, duke paraqitur ritme më të larta rritjeje tek të rinjtë e moshës 10-19 vjeç, ku norma e rritjes vjetore rezultoi 4.8% (616). Një rishikim i literaturës dhe meta-analizë e kohëve të fundit, që përfshiu 193 studime të botuara në të gjithë botën gjatë periudhës 1990-2019, arriti në përfundimin se incidenca dhe prevalenca e DMT1 po rritet në të gjithë botën, duke vënë theksin në problemet për sigurimin e insulinës së nevojshme në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme dhe nevojës për të planifikuar në mënyrë të përshtatshme masat parandaluese të nevojshme (617).

Nga ana tjetër, tendenca për të diagnostikuar një përqindje më të lartë të fëmijëve me DMT1 në muajt e dimrit the pranverës, gjë që u evidentua edhe në studimin tonë, raportohet dhe në arenën ndërkombëtare; kjo shpjegohet me rolin nxitës të infeksioneve në precipitimin e DMT1, edhe pse nuk ka konkluzione përfundimtare lidhur me rolin e infeksioneve specifike në shfaqjen e DMT1 (149). Për shembull, një studim midis fëmijëve 0-14 vjeç në Bullgari raportoi se një pjesë më e madhe e fëmijëve me DMT1 u diagnostikuan gjatë periudhës vjeshtë-dimër (rreth 62.5%) (618), një shifër kjo krejtësisht e ngjashme me gjetjen në studimin tonë ku 60.5% e fëmijëve me DMT1 u diagnostikuan në vjeshtë-dimër. Tendënca të tilla janë raportuar edhe midis të rriturve me DMT1 (619).

Në studimin tonë tre të katërtat e fëmijëve me DMT1 banonin në zonat urbane dhe vetëm një e katërta rezultoi se banonte në zonat rurale. Kjo nënkupton, tërthorazi, një incidencë mjaft më të lartë të DMT1 tek fëmijët e zonave urbane krahasuar me incidencën midis fëmijëve të zonave rurale. Një tendencë e tillë është evidentuar edhe në arenën ndërkombëtare, duke i referuar studimeve të ngjashme të kryera në vendet e Ballkanit (618). Për shembull, një studim midis fëmijëve 0-14 vjeç të diagnostikuar nishtas me DMT1, raportoi se incidenca e DMT1 ishte më e lartë midis fëmijëve që jetonin në zonat urbane sesa midis fëmijëve që jetonin në zonat rurale, për çdo grup-moshë në studim (tek fëmijët 0-4 vjeç: incidenca 4.93 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave urbane dhe 2.47 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave rurale; tek fëmijët 5-9 vjeç: incidenca 7.72 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave urbane dhe 5.11 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave rurale; dhe tek fëmijët 10-14 vjeç: incidenca 10.5 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave urbane dhe 7.82 raste për 100,000 fëmijë tek fëmijët e zonave rurale), pa diferenca statistikisht domethënëse midis vajzave dhe djemve (618). Sidoqoftë, studime të tjera kanë evidentuar tendenca të kundërta: një incidencë më të lartë të DMT1 midis fëmijëve që jetojnë në zonat rurale (620, 621, 622, 623). Studimi në Austri, në mënyrë specifike dhe interesante, sugjeroi se incidenca më e lartë e DMT1 në zonat rurale mund të lidhet me një ekspozim më të ulët të këtyre fëmijëve ndaj faktorëve mjedisorë mbrojtës (623).

Në këtë mënyrë, faktorë statistikisht domethënës rreziku për shfaqjen e DMT1 tek

fëmijët janë moshë, rezidenca urbane dhe viti i diagnozës, ku incidenca e DMT1 rritet me 4.1% çdo vit (618). Faktorë të tjerë lidhen me infeksionet ose viruset, faktorët dietikë të tillë si gluteni, obeziteti në fëmijëri, përmirësimi i sanitetit dhe higjienës të cilat ndikojnë negativisht në zhvillimin e sistemit imunitar i cili kërkon stimulim nga faktorët mjedisorë që të maturohet, etj. (624).

Lidhur me komponentin gjenetik të DMT1, në studimin tonë ne evidentuam që 15.8% e fëmijëve me DMT1 kishin një histori familjare për DMT1, 17.8% kishin një histori familjare për DMT2, 28.3% kishin një histori familjare për DMT1 ose DMT2 dhe 2.6% kishin histori familjare si për DMT1 ashtu edhe për DMT2 (shih Tabelën 5). Komponenti gjenetik i zhvillimit të DMT1 është i njohur dhe i mirë përshkruar në literaturën ndërkombëtare. Për shembull, raportohet se rreziku i zhvillimit të DMT1 tek të afërmit e shkallës së parë është 8 deri në 15 herë më i lartë (324, 625, 626) dhe rreth dy herë më i lartë tek të afërmit e shkallës së dytë, krahasuar me fëmijët që nuk kanë të afërm me diabet (625; 627). Po kështu, sipas literaturës ndërkombëtare, rreth 10-12% e fëmijëve me DMT1 kanë histori familjare për diabet në momentin e diagnozës, dhe kjo përqindje mund të arrijë më shumë se 20% gjatë jetës së tyre (, (35, 347, 627, 628), shifra këto që janë shumë të ngjashme me gjetjet e studimit tonë. Një studim midis 1488 fëmijëve të moshës 0-14 vjeç në Finlandë raportoi se 21.8% e tyre kishin një të afërm të shkallës së parë ose të dytë me diabet tip 1 në momentin e diagnozës (629).

Më tej, literatura sugjeron se baballarët e transmetojnë DMT1 tek pasardhësit e tyre më shpesh sesa nënat (626, 630), edhe këto gjetje të ngjashme me rezultatet e studimit tonë ku 12.5% e fëmijëve me DMT1 kishin babain me DMT1 në kohën e diagnozës dhe vetëm 8.4% e tyre kishin nënën me DMT1.

Komponenti gjenetik është i rëndësishëm pasi duket se DMT1 sporadik dhe DMT1 me komponent gjenetik ndryshojnë lidhur me mekanizmat patogjenetike të tyre, ku fëmijët me DMT1 me komponent gjenetik paraqesin një frekuencë më të lartë të auto-antitropave kundër insulinës (IAA) dhe një numër më të lartë të përgjigjeve pozitive të antitropave krahasuar me rastet me DMT1 sporadik (pa komponent gjenetik); po kështu, gjendja klinike e fëmijëve me DMT1 që ka një komponent gjenetik familjar të sëmundjes ka tendencën të jetë më e lehtë në momentin e diagnozës krahasuar me fëmijët me DMT1 sporadik (628,631). Kështu, studimi midis fëmijëve me DMT1 në Finlandë raportoi se fëmijët me DMT1 sporadik (pa komponent gjenetik) paraqitën ketoacidozë (KAD) dhe përkeqësim të vetëdijës më shpesh krahasuar me fëmijët me DMT1 me komponent gjenetik familjar; po kështu, humbja e peshës së fëmijëve me DMT1 sporadik ishte më e madhe, përqëndrimi i b-hidroksibutiratit dhe përqëndrimi i glukozës plazmatike ishin më të larta kurse pH i gjakut ishte më i ulët tek fëmijët me DMT1 sporadik, dhe të gjitha këto ndryshime ishin statistikisht domethënëse ($P < 0.06$) (629). Kjo mund të shpjegohet me faktin që në familje ku dihet që qarkullon diabeti, prindërit zakonisht janë më të ndërgjegjësuar për këtë sëmundje duke i bërë ata me të

kujdesshëm lidhur me zbulimin dhe evidentimin e simptomave të hershme të sëmundjes tek fëmijët e tyre, dhe duke mundësuar në këtë mënyrë konsultën më të shpejtë me mjekun, vendosjen e hershme të diagnozës dhe fillimin e shpejtë të trajtimit (629). Po kështu, dallimi i shenjave të hiperglicemisë përmes vetë-matjes së këtij parametri mund të kontribuojë në këtë drejtim.

Duket se statusi i gjeneve HLA përcakton ndjeshmërinë e individëve për t'u prekur nga DMT1 duke qënë se 90% e njerëzve me DMT1 autoimun kanë antigjenet HLA-DR3 ose HLA-DR4, krahasuar me vetëm 20% të njerëzve me këto antigjene në popullatën e përgjithshme (632). Tek individët në rrezik për DMT1, domethënë tek individët me gjenin HLA përkatës, haplotipi është përgjegjës për 30% deri 50% të rrezikut gjenetik për DMT1 (633). Më tej, ka të ngjarë që një nxitës i tipit mjedisor, si për shembull një infeksion enteroviral subklinik, mund të bëhet shkak për fillimin e përgjigjes autoimune tek këta persona të ndjeshëm ose të shkaktojë citolizën e qelizave beta të pankreasit duke cuar në një DMT1 të natyrës jo-autoimune (634).

Duke patur parasysh natyrën stinore të hasjes së DMT1, atëherë roli i enteroviruseve dhe infeksioneve të tjera është shqyrtuar dhe studiuar në mënyrë të gjerë në përpjekje për të ndricuar më tej etiologjinë e DMT1 tek fëmijët. Sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor, DMT1 është një erregullim gjenetik autoimun që shkaktohet nga qelizat T CD4⁺ dhe CD8⁺ reaktive të cilat njohin antigjenët pankreatikë, të tillë si insulinën apo enziminë dekarboksilaza e acidit glutamic (GAD), duke shkaktuar si pasojë shkatërrimin e qelizave beta të pankreasit që prodhojnë insulinën (635). Duket se një sërë infeksionesh luajnë rol në shndërrimin e antigjeneve endogjene beta-qelizore në struktura imunogjenike, ku infiltrimi i ishujve të Langerhansit, ku strehohen qelizat beta, nga qeliza T autoreaktive të aktivizuara, konsiderohet si shtytja madhore e progresit të diabetit mellitus tip 1; këtu duket se infeksionet virale mund të luajnë një rol të rëndësishëm (635). Në këtë kontekst, një studim në Finlandë raportoi se fëmijët që zhvilluan autoantitrupa të lidhur me diabetin kishin nivele më të larta të antitrapave kundër enteroviruseve krahasuar me fëmijët në grupin e kontrollit (636). Po kështu, është zbuluar ARN nga enteroviruset në pankreasin e pacientëve me DMT1 gjatë autopsisë (637). Po kështu, DMT1 karakterizohet nga shkatërrimi autoimun i qelizave beta të pankreasit, të ndërmjetësuar nga qelizat T dhe është sugjeruar lidhja midis serokonversionit nga enteroviruset Cocksackie dhe fillimit të DMT1, ose infeksionit viral të qelizave beta të pankreasit dhe inflamacionit të ishujve, dëmtimin e funksionit të tyre dhe rrjedhimisht në DMT1 (75).

Një numër i madh virusesh mendohet se lidhen me zhvillimin e DMT1, duke përfshirë enteroviruses si Coxascie B, rotavirusi, virusi i parotitit (ose shtytave, në gjuhën popullore), citomegalovirusi, virusi i rubeolës, etj. (635). Midis këtyre viruseve, enteroviruset janë ndër më të studiuarit dhe kandidatët më të mundshëm për të shkaktuar DMT1, bazuar në faktin se infeksioni nga enteroviruset është më i shpeshtë

tek vëllezërit/motrat që zhvillojnë DMT1, si dhe rritja e antittrupave kundër enteroviruseve tek nënat shtatzëna fëmijët e të cilëve zhvillojnë DMT1 më vonë në jetë; në disa studime është evidentuar madje se rritja e autoantittrupave tek fëmijët e ndjeshëm gjenetikisht ndodh paralelisht me modelet stinore të infeksioneve nga enteroviruset; domethënë, është zbuluar një lidhje kohore midis shfaqjes së autoantittrupave të parë dhe shenjave të infeksionit nga enteroviruset si midis vëllëzërve/motrave të fëmijëve të prekur nga DMT1 ashtu edhe midis fëmijëve me ndjeshmëri të rritur për DMT1 bazuar në profilin gjenetik (HLA) të tyre (635). Virusi Coxsacie B i tipi 4 (CVB4) është shtami më i shpeshtë i hasur në fëmijët diabetikë dhe pre-diabetikë, duke u zbuluar në gjakun e këtyre pacientëve që në fillimin e sëmundjes ose gjatë kursit të DMT1; po kështu përgjigja qelizore ndaj antigjenëve të CVB-së është e rritur tek pacientët me DMT1 pas instalimit të sëmundjes dhe po kështu, një numër faktesh të tjera janë të disponueshme, duke forcuar më tej mendimin e ekzistencës së një lidhjeje midis infeksioneve enterovirale me zhvillimin e DMT1 (635). Mekanizmat molekularë përmes të cilave enteroviruset shkaktojnë ose nxisin zhvillimin e DMT1 dalin përtej qëllimit të këtij punimi shkencor.

Megjithatë, ka dhe studime që hedhin dyshime lidhur me rolin negativ të infeksioneve enterovirale në shkaktimin e diabetit, bazuar në observimet e një incidence të ulët të DMT1 në shtetet me një status të ulët socioekonomik, që nënkupton një nivel më të lartë të infeksioneve në fëmijëri; niveli vaksinimit të fëmijëve mund të luajë rol gjithashtu (aty ku vaksinimet janë të larta, kjo bën që të ulen infeksionet në fëmijëri duke çuar në ulje të DMT1, dhe anasjelltas) (635). Nga ana tjetër, një numër i madh i pacientëve me DMT1 janë fëmijët e parë në familjet me shumë anëtare, duke sugjeruar një ekspozim më të ulët ndaj infeksioneve; përveç kësaj, ndërkohë që infeksionet kongenitale akuzohen se luajnë rol në zhvillimin e DMT1 tek pasardhësit, përdorimi i antibiotikëve nga nënat gjatë shtatzënisë dhe rrjedhimisht edhe nga fëmijët e tyre, mund të jetë i lidhur me një rrezik më të lartë për DMT1 (635).

Në përmbledhje të kësaj çështjeje, incidenca më e lartë e DMT1 në vendet Perëndimore mund t'i dedkohet fenomenit të "pastërtisë apo higjenes së lartë"; sipas kësaj hipoteze, ulja e niveleve të infeksioneve mund të çojë në rritjen e incidencës së DMT1, duke mos mbështetur kështu rolin sëmundje-shkaktues të viruseve në këtë rast; madje është sugjeruar se ulja e shpeshtësisë së infeksioneve mund të çojë në rritjen e ndjeshmërisë ndaj efekteve të viruseve diabetogjenike (635). Sidoqoftë, edhe pse ka fakte të shumta të depërtimit të indit pankreatik nga viruset tek pacientët me DMT1, ekspozimi ndaj viruseve nuk duket të jetë domosdoshmërisht shkak i DMT1 por përkundrazi mund të jetë i dobishëm në disa raste; në rastin e fundit kjo mund të jetë një shenjë se sistemi imunitar mund të edukohet që të përballet më mirë me crregullimet inflamatorë duke qënë i ekspozuar më shpesh ndaj ngjarjeve inflamatorë gjatë jetës (635). Në përmblyllje të këtij seksioni të diskutimit, mund të pohojmë se ka nevojë për studime të mëtejshme,

duke përdorur dizajne studimi më të forta nga ana metodologjike për të qartësuar më tej rolin e infeksioneve në zhvillimin e DMT1. Deri në momentin që kjo lidhje të saktësohet, rekomandohet që fëmijët me një rrezik gjenetik të rritur për DMT1 të monitorohen rregullisht, por edhe kurdherë që ata preken nga një infeksion viral gjithashtu, pasi kjo qasje mund të ofrojë të dhëna më bindëse lidhur me rolin e agjentëve infektivë në zhvillimin e autoimunitetit (635).

Përsa i përket infeksioneve virale në vendin tonë, të dhënat nuk janë të disponueshme. Por, të dhënat anekdotike sugjerojnë për një nivel relativisht të ulët higjiene, sidomos në zonat rurale. Kjo nënkupton që enteroviruset janë më të përhapura në zonat rurale. Në dritën e paqartësisë rreth lidhjes së enteroinfeksioneve dhe DMT1, dhe bazuar në faktin që në studimin tonë vetëm 25% e pacientëve diabetikë jetonin në zonat rurale, atëherë rezultoi që ky studim mbështet atë pjesë të literaturës që pohon një rol mbrojtës të infeksioneve enterovirale në zhvillimin e DMT1 tek fëmijët. Sidoqoftë, kjo është vetëm një hipotezë e jona, bazuar thjesht në vëzhgimin e proporcionit të fëmijëve me DMT1 që jetojnë në zonat rurale ndaj totalit të fëmijët me DMT1 në studim, dhe në hamendësimin për një nivel të lartë të enteroinfeksioneve virale në zonat rurale; prandaj, ky supozim nuk mund të merret si i mirëqenë por sidoqoftë, ai hedh një hipotezë interesante e cila vlen të studihet përmes studimeve të tjera në të ardhmen.

Përsa i përket rolit të stresit psiko-social në zhvillimin e DMT1 tek fëmijët, literatura ndërkombëtare sugjeron se mund të ekzistojë një lidhje e tillë. Për shembull, një studim midis 338 fëmijëve me DMT1 të moshës 0-14 vjeç në Suedi dhe 528 kontrolleve, sugjeroi se ngjarjet jetësore midis fëmijëve me DMT1 kishin tendencën të ishin më të rënda ose me ashpërsi më të madhe krahasuar me fëmijët pa DMT1; tek këto ngjarje stresuese jetësore përfshiheshin kërcënimet apo frika për humbjen e anëtarëve të familjes, të tilla si divorc apo vdekje e prindërve, të cilat mund të kenë ndikime të ndryshme në moshë të ndryshme, dhe u evidentua se këto ngjarje stresuese ishin më të shpeshta midis fëmijëve diabetikë sesa midis fëmijëve jo-diabetikë me një rrezik relativ (RR) prej 1.82, i cili thellohej edhe më tej kur kontrollohej efekti konfundues i moshës, gjinisë dhe treguesve sociale të familjes (638). Autorët arritën në përfundimin se ngjarjet stresuese gjatë jetës, që lidhen me kërcënime aktuale ose të mundshme të humbjes së anëtarëve të familjes, janë të lidhura me zhvillimin e DMT1 tek fëmijës e moshës 5-9, duke u sjellur si një faktor rreziku për këtë sëmundje (638). Po kështu, një tjetër studim midis fëmijëve diabetikë të moshës 0-14 vjeç raportoi se numri i ngjarjeve negative stresuese psikosociale (duke përfshirë ngjarjet me përshtatjen e vështirë, devijimet e sjelljes së fëmijëve, dhe funksionim të erregullt dhe kaotik të familjes) 12 muaj para diagnozës së DMT1, ishte më i lartë tek fëmijët diabetikë sesa tek fëmijët pa diabet, për më tepër, autorët raportuan se ngjarjet negative të jetës gjatë dy viteve para diagnozës së DMT1 tek fëmijët e rrisin në mënyrë statistikiisht domethënëse rrezikun e DMT1 (639). Në studimin tonë, ne nuk kishim një grup krahasimi për të analizuar nëse

ngjarjet stresuese psiko-sociale të jetës janë një faktor rreziku për DMT1 tek fëmijët, por stresi psiko-social i lidhur me divorcin apo vdekjen e prindërve u evidentua në 2.6% të fëmijëve me DMT1 në studimin tonë. Për më tepër, në përputhje me studimin në Suedi, ngjarjet stresuese psiko-sociale ishin të pranishme në një përqindje në mënyrë domethënëse më të lartë të fëmijëve me DMT1 të moshës 5-9 vjeç krahasuar me përqindjen përkatëse tek fëmijët e moshës 0-4 dhe 10-14 vjeç, duke konfirmuar në një farë mënyrë gjetjet e studimit në Suedi. Studime të tjera mund të ndërmerren për të verifikuar nëse stresi-psikosocial është një faktor rreziku për DMT1 në vendin tonë.

Lidhur me periudhën kohore nga fillimi i simptomave të sëmundjes deri në diagnozën e DMT1, në studimin tonë ne evidentuam se koha mesatare ishte 23.35 ditë, duke variuar nga 0 ditë (diagnoze e menjëhershme) deri në maksimumin prej 90 ditë (dmth, 3 muaj). Ndërkohë studime të ngjashme kanë raportuar shifra të ndryshme lidhur me kohën midis shfaqjes së simptomave dhe momentin e vendosjes së diagnozës. Kështu, një studim i ndërmarrë midis prindërve të fëmijëve me DMT1 të moshës 1 muajsh deri në 16 vjeç në Angli, raportoi se koha nga simptomat e para deri në momentin e diagnozës varioi nga 2 ditë deri në 315 ditë, me një medianë prej 25 ditësh; në pjesën dërmuese të rasteve kjo kohë ishte përfshinte periudhën nga fillimi i simptomave të sëmundjes deri në perceptimin e nevojës për të kërkuar ndihmë mjekësore (640). Në disa raste, për shkak se simptomat e DMT1 mund të zhvillohen shpejt, diagnoza e DMT1 vendoset nga pediatri apo në shërbimin e urgjencës. Literatura ndërkombëtare sugjeron se periudha e kohës nga fillimi i simptomave deri në diagnozë mund të variojë shumë, duke u luhatur nga pak ditë deri në disa javë apo disa muaj në varësi të nivelit të edukimit të prindërve, faktit të pranisë së anëtarëve të tjerë të familjes apo rrethit familjar me diabet, nivelit të kujdesit shëndetësor, etj. (641). Në rastet kur anëtarë të tjerë të familjes janë të prekur nga diabeti, kjo kohë mund të jetë vetëm pak ditë nëse prindërit janë shumë të kujdesshëm; megjithatë, edhe moshë e pacientit është e rëndësishme pasi pacientët me moshë më të vogël zakonisht paraqiten me simptoma të lehta, të paqarta, duke përfshirë apatinë, rritjen e iritimit, mungesën e rehatisë kurse fëmijët më të rritur zakonisht paraqesin simptomat klasike të sëmundjes si poliuri, polidipsinë dhe humbjen e peshës trupore (641). Nga ana tjetër, është evidentuar se diagnoza e DMT1 mund të vendoset më vonë tek vajzat sesa tek djemtë, për arsye të panjohura (641). Përveç kësaj, fëmijët më të vegjël në moshë kanë më shumë të ngjarë të paraqiten në fazë të rënduara të sëmundjes duke u reflektuar kjo në nivelet më të larta të ketoacidozës (KAD) tek ta krahasuar me fëmijët më të rritur; po kështu, tek fëmijët e vegjël haset një nivel më i rëndë i dehidrimit për shkak të niveleve më të larta të infeksioneve respiratore dhe gastrointestinale në këtë grup, gjë që mund të vonojë diagnozën (641).

Përsa i përket kuadrit klinik të DMT1, shenjat dhe simptomat klasike të sëmundjes u vunë re në pothuajse të gjithë fëmijët në studimin tonë, duke përfshirë poliuri

(99.3%), polidipsinë (99.3%), humbjen e peshës (98.1%) dhe variacioni i oreksit (100%). Këto të dhëna janë në përputhje me raportimet e literaturës ndërkombëtare, e cila pohon se zakonisht fëmijët paraqiten me një histori të poliurisë, polidipsisë dhe humbjes së peshës, që ka zgjatur për ditë, javë dhe muaj me radhë (633, 640, 642, 643). Po kështu, prania e enurezis nokturna, e pranishme tek fëmijët me DMT1 në studimin tonë, raportohet edhe në studime të tjera në arenën ndërkombëtare (612,644).

Lidhur me prevalencën e ketoacidozës diabetike (KAD) tek fëmijët me DMT1 në studimin tonë, ajo rezultoi mjaft e lartë, në nivelin 67.8%. Kjo shifër është më e lartë se nivelet që raportohen në literaturën ndërkombëtare. Për shembull, një studim midis fëmijëve me DMT1 të moshës nga 1 muajsh deri në 16 vjeç raportoi se prevalenca e KAD në momentin e diagnozës ishte 39.8% (640). Një tjetër studim raportoi se rreth një e treta e fëmijëve të diagnostikuar rishtas me DMT1 paraqiten me KAD në momentin e diagnozës, dhe KAD shoqërohet me një nivel relativisht të lartë vdekshmërie prej 0.3%-0.5% pavarësisht trajtimit agresiv (633). Një tjetër studim midis fëmijëve me DMT1 të moshës 0-12 vjeç në Arabinë Saudite raportoi një prevalencë të KAD prej 31.4% tek fëmijët me DMT1 të moshës 0-5 vjeç dhe një prevalencë prej 15.3% tek fëmijët me DMT1 mbi 5 vjeç (641). Një tjetër studim midis 650 kartelave mjekësore të fëmijëve me DMT1 raportoi një prevalencë të KAD prej 15.5% (101/650); 58.4% e episodeve të KAD-it u vërejtën tek fëmijët e diagnostikuar rishtas me diabet dhe 41.6% tek fëmijët me DMT1 të diagnostikuar më parë; gjithashtu, KAD i rëndë u diagnostikua në 18.8% të fëmijëve me KAD, KAD i moderuar në 35.6%, dhe KAD i lehtë në 45.6% të fëmijëve me KAD; shkakun më të shpeshtë të KAD tek fëmijët me diagnozë më të hershme me DMT1 ishte mos respektimi i regjimit të trajtimit (në 52.4% të rasteve) dhe infeksionet akute (në 28.6% të rasteve); ndërkohë, midis fëmijëve me KAD, prevalenca e komplikacioneve të ndryshme ishte si vijon: crregullimet elektrolitike (67.3%), pankreatitik akut (5%), hemorragjia gastrointestinale (1%), dhe edema insulinike (1%) (645). Një tjetër studim në Poloni midis fëmijëve 0-14 vjeç të ndjekur gjatë një periudhe 26 vjeçare nga 1987 deri në vitin 2012, raportoi një prevalencë të KAD prej 22.4% midis fëmijëve të diagnostikuar me DMT1 (646). Një tjetër studim i madh (the SEARCH for Diabetes in Youth Study), i zhvilluar në pesë qendra të studimit në ShBA identifikoi të gjitha rastet e reja (rastet incidente) me diabet midis të rinjve të moshës 0-19 vjeç duke filluar nga viti 2002, dhe ndjekja vazhdoi deri në vitin 2010; midis të rinjve me DMT1 prevalenca e KAD rezultoi 30.2% në vitet 2002-2003, 29.9% në vitet 2004-2005 dhe 31.1% në vitet 2008-2010 (647). Një studim tjetër midis të rinjve me DMT1 raportoi një prevalencë të KAD në momentin e diagnozës prej 35.3% nga të dhënat e studimit "SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH)" dhe 28.7% nga të dhënat e studimit "Registry of Youth Onset Diabetes in India (YDR)" (648). Në mënyrë të ngjashme, një studim midis 186 fëmijëve të diagnostikuar rishtas me DMT1 raportoi një prevalencë të KAD-it prej 33% (644).

Një studim midis 4038 fëmijëve me DMT1 në Australi raportoi se prevalenca e KAD në momentin e diagnozës ishte 37.2%; 26% e këtyre fëmijëve kishin KAD të lehtë dhe 12% kishin KAD të rëndë (649).

Një rishikim sistematik i literaturës i botuar në vitin 2017, me qëllim studimin e incidencës dhe prevalencës së KAD tek adultët me DMT1, në popullatën e përgjithshme, dhe sipas moshës, gjinisë, rajonit gjeografik, etnisë dhe llojit të insulinës së përdorur, raportoi gjetje mjaft interesante; kështu, incidenca e KAD midis pacientëve me DMT1 rezultoi më e lartë në Kinë (263 raste për 1000 person-vite), dhe më e ulët në disa studime në Izrael, SHBA dhe Kanada (0 raste per 1000 person-vite), kurse prevalenca e KAD ishte më e lartë në Kanada (128 raste për 1000 person-vite) dhe më e ulët në një studim në SHBA (10 raste për 1000 person-vite) (650).

Një studim në Francë midis fëmijëve 0-14 vjeç me DMT1 raportoi një prevalencë të KAD prej 43.9%; prevalenca e KAD të rëndë rezultoi 14.8% dhe prevalenca e KAD të moderuar rezultoi 29.1% (612), kurse një studim në Belgjikë tek fëmijët me DMT1 të moshës 0-17 vjeç raportoi një prevalencë të KAD prej 42% (651).

Sidoqoftë, një studim prospektiv midis fëmijëve të moshës nën 16 vjeç të diagnostikuar me DMT1 gjatë periudhës 2009-2018 në një spital të fëmijëve në Kinë, raportoi se prevalenca e KAD-it në momentin e paraqitjes në spital ishte 50.1%, nga të cilët 36% kishin KAD të lehtë, 30% KAD të moderuar dhe 33.9% KAD të rëndë (652). Një tjetër studim evidentoi një prevalencë të lartë të ketoacidozës midis fëmijëve me DMT1 të diagnostikuar gjatë periudhës 1992-2004, në nivelin prej 55.3% në momentin e diagnozës (653).

Lidhur me ashpërsinë e KAD, në studimin tonë rreth 29%-32% e fëmijëve diabetikë me KAD kishin KAD të rëndë, 13%-29% kishin KAD të moderuar dhe 25%-35% kishin KAD të lehtë (Tabela 21), gjetje këto që janë në përputhje me raportimet e literaturës (612, 652, 654)

Bazuar në të dhënat e mësipërme, rezultoi se prevalenca e KAD tek fëmijët me DMT1 në vendin tonë mbetet shumë e lartë, dhe më e lartë se raportimet në literaturën ndërkombëtare, të cilat variojnë nga rreth 15% në maksimumin prej 67% (655). Kjo nënkupton se fëmijët me DMT1 paraqiten tepër vonë pranë shërbimit të kujdesit shëndetësor në Shqipëri, duke u paraqitur në gjendje më të rëndë si pasojë e kësaj vonese, e cila në pjesën më të madhe të saj lidhet me neglizhencën e prindërve apo paditurinë e tyre lidhur me këtë sëmundje. Kjo gjetje është kritike dhe duhet të shërbejë si një alarm për sistemin e kujdesit shëndetësor dhe strukturat e shëndetit publik në vendin tonë, në mënyrë që të merren masat përkatëse për të adresuar në mënyrën e duhur këtë problematikë.

Përsa i përket kuadrit klinik të fëmijëve me KAD, në studimin në Kinë u raportua se fëmijët me KAD kishin në mënyrë domethënëse më shumë të ngjarë të raportorin të vjella, dhimbje abdominale dhe lodhje, krahasuar me fëmijët me DMT1 por pa KAD

(652). Po kështu, një studim midis fëmijëve të moshës 0-14 vjeç të diagnostikuar me DMT1 në Francë, raportoi se prevalenca e të vjellave ishte vetëm 9.3% tek fëmijët me DMT1 pa KAD, por 33.2% tek fëmijët me DMT1 me KAD të moderuar dhe shumë e lartë (78.1%) tek fëmijët me DMT1 me KAD të rëndë (612). Po kështu, një studim në Belgjikë raportoi se prevalenca e lodhjes/pafuqisë ishte në mënyrë domethënëse më e lartë tek fëmijët me DMT1 me KAD (83.8%) sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD (59.1%) (651). Këto të dhëna janë të ngjashme me studimin tonë, ku prevalenca e këtyre gjendjeve është gjithnjë më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD, dhe përsa i përket prevalencës së të vjellave dhe lodhjes/pafuqisë, diferencat janë po ashtu statistikisht domethënëse (të vjellat: 24.5% tek fëmijët me DMT1 me KAD vs. 6.1% tek fëmijët me DMT1 pa KAD, $P=0.007$; lodhja/pafuqia: 93.2% tek fëmijët me DMT1 me KAD vs. 73.5% tek fëmijët me DMT1 pa KAD, $P=0.002$). Nga ana tjetër, prevalenca e konfuzionit apo ndryshimit të vetëdijes rezultoi 12.2% midis fëmijëve me DMT1 me KAD në Arabinë Saudite (653), kurse në studimin tonë ne evidentuam një prevalencë të përgjithshme të kësaj gjendjeje, në nivelin prej 14.5%, në mënyrë domethënëse më e lartë tek fëmijët me DMT1 me KAD (21.4%) sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD (asnjë fëmijë), $P<0.001$. Prevalenca më e lartë e enurezis nokturna midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD, e evidentuar në studimin tonë, raportohet edhe në literaturën ndërkombëtare gjithashtu (612).

Një tjetër studim në Kinë raportoi një kuadër klinikë shumë të rëndë të fëmijëve me DMT1 me ketoacidozë, duke përfshirë: prevalenca e dehidrimit pothuajse 100%, prevalenca e poliurisë pothuajse 90%, prevalenca e distresit respirator rreth 90%, prevalenca e polidipsisë rreth 78%, prevalenca e dobësisë/lodhjes rreth 70%, prevalenca e dhimbjeve abdominale rreth 50%, prevalenca e dëmtimit të vetëdijes rreth 45%, prevalenca e humbjes së peshës rreth 43%, prevalenca e të vjellave rreth 38%, prevalenca enurezis nokturna rreth 19%, prevalenca e erës së acetonit rreth 12%, etj. (656).

Lidhur me vdekjen nga KAD, sic e thamë, ajo mund të shoqërohet me një nivel vdekshmërie nën 1 përqind (355, 656), që është një nivel jo i neglizhueshëm. Një studim në Kinë raportoi një nivel vdekshmërie nga KAD prej 0.04% (657). Edhe studime në vende të zhvilluara kanë raportura një prevalencë të lartë të komas midis fëmijëve me DMT1. Kështu, një studim në Francë midis 1299 fëmijëve të moshës 0-14 vjeç të diagnostikuar me DMT1 raportoi se 5.6% e tyre ose 73 fëmijë zhvilluan koma, 7 prej të cilëve zhvilluan koma të rëndë, kurse humbja e vetëdijes u vu re në 0.3% të pacientëve, me nivele shumë më të larta midis fëmijëve me DMT1 me KAD të moderuar (3.4) dhe sidomos midis fëmijëve me DMT1 me KAD të rëndë (30.2%); megjithatë, vdekshmëria nga KAD tek fëmijët diabetikë rezultoi shumë e ulët në Francë: midis 1299 fëmijëve me DMT1, ndodhën vetëm 2 humbje jete, gjë që

korrespondon me një nivel vdekshmërie prej 0.15% (612). Sidoqoftë, duhet theksuar se niveli i vdekshmërisë nga KAD midis fëmijëve diabetikë është shumë më i lartë midis vendeve në zhvillim, duke variuar nga 6% në 24 % (656).

Në studimin tonë vdekshmëria midis fëmijëve me DMT1 rezultoi 0.66% (1 person, vajzë humbi jetën gjatë periudhës së studimit). Sidoqoftë kjo shifër është e lartë krahasuar me studimin në Francë 0.15% [612] duke patur parasysh madhësinë e popullatës në studim. Implikimet janë që duhet të bëhet c'është e mundur që të ulët niveli i vdekshmërisë nga KAD midis fëmijëve me DMT1 në vendin tonë. Një pjesë e problemit vjen dhe për shkak të paraqitjes shumë të vonuar të fëmijëve me DMT1 pranë sistemit shëndetësor, duke e rritur në këtë mënyrë mundësinë e fatalitetit; prandaj, fushatat e ndërgjegjësimit të përmendura më sipër mund të jenë vecanërisht të vlefshme dhe të dobishme për shoqërinë Shqiptare si një masë shumë efektive për të parandaluar KAD tek fëmijët me DMT1, zbulimin dhe trajtimin e hershëm të kësaj gjendjeje të rrezikshme shëndetësore.

Lidhur me shpërndarjen e KAD sipas moshës së fëmijëve diabetikë, në studimin në Arabinë Saudite 35.5% e fëmijëve me DMT1 me KAD ishin 0-4 vjeç, 31.4% në grup-moshën 5-9 vjeç dhe pjesa tjetër prej 33.1% ishin 10-14 vjeç (653). Një tjetër studim raportoi prevalencën e KAD sipas moshës së fëmijëve me DMT1, në shifrat: 81.4% midis fëmijëve nën 2 vjeç, 53.3% tek fëmijët 2-4 vjeç, 42.7% tek fëmijët 5-9 vjeç dhe 49.3% tek fëmijët 10-15 vjeç (652). Studimi në Belgjikë raportoi se 24.3% e fëmijëve me DMT1 me KAD ishin 0-3 vjeç, 12.2% ishin 4-5 vjeç, 31.1% ishin 6-10 vjeç dhe 32.4% ishin >10 vjeç (651). Rezultate të ngjashme u evidentuan edhe në studimin tonë: 24.3%, 41.7% dhe 34%, përkatësisht. Në përgjithësi, prevalenca e KAD tek personat me DMT1 ulët me rritjen e moshës (650). Në studimin tonë ne nuk gjetëm diferencë moshore statistikisht domethënëse midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD ($P=0.082$), kurse studimi në Belgjikë sugjeroi se proporcioni i fëmijëve 0-5 vjeç është në mënyrë domethënëse më i lartë tek fëmijët me KAD sesa tek ata pa KAD (651).

Në studimin tonë ne evidentuam se prevalenca e KAD ishte më e lartë midis vajzave (76.7%) sesa midis djemve (59.5%) dhe ky ndryshim është statistikisht domethënëse ($P=0.025$). Prevalenca më e lartë e KAD midis vajzave me DMT1 sesa midis djemve me DMT1 raportohet dhe në literaturën ndërkombëtare. Për shembull, një studim i madh i tipit kohort retrospektiv në SHBA që përfshiu të dhënat e më shumë se 263 milion pacientëve Amerikanë nga të 50 shtetet Amerikane që nga viti 1995, arriti të identifikonte të gjitha rastet me DMT1 të të gjitha moshave për periudhën 1 Janar 2007 deri në 31 Dhjetor 2019, duke bërë të mundur, midis të tjerave, llogaritjen e incidencës së KAD-it në këta pacientë; sipas këtij studimi, incidenca e KAD-it gjatë kësaj periudhe rezultoi 48.6 raste për 1000 person-vite tek meshkujt dhe 62.9 raste per 1000 person-vite tek femrat (659). Në studimin midis 311 fëmijëve me DMT1, prevalenca e KAD rezultoi në mënyrë domethënëse më e lartë midis vajzave sesa midis djemve, gjetje kjo që është në

përputhje me gjetjet e studimit tonë ku prevalenca e KAD rezultoi gjithashtu në mënyrë domethënëse më lartë tek vajzat sesa tek djemtë (653). Një rishikim sistematik i literaturës, i botuar kohët e fundit (në vitin 2017), gjithashtu raportoi se prevalenca e KAD është më e lartë midis femrave sesa midis meshkujve, dhe më konkretisht tek femrat prevalenca e KAD rezultoi 55 raste për 1000 person-vite kurse tek meshkujt ishte 40 raste per 1000 person-vite (650), në mënyrë të ngjashme me gjetjet e studimit tonë. Një tjetër studim gjithashtu raportoi se rreziku i ketoacidozës diabetike (KAD) është rreth 1.5 herë më i lartë midis vajzave adoleshente sesa midis djemve; një hipotezë e lidh këtë gjetje me cështje të imazhit trupor të këtyre vajzave që i shtyn ato të anashkalojnë injeksionet e insulinës si një mënyrë për të nxitur humbjen e peshës (660).

Megjithatë, ka edhe studime të cilat nuk kanë gjetur ndonjë diferencë gjinore të KAD tek fëmijët me DMT1 (651,661).

Lidhur me historinë familjare midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD, nuk vihen re diferenca statistikisht domethënëse midis të dy grupeve (shih Tabelën 17), në përputhje me raportimet e literaturës ndërkombëtare (652).

Lidhur me kuadrin klinik, duket se prevalenca e të vjellave, lodhjes/dobësisë, enurezis nokturna dhe dhimbjeve abdominale janë është më e shpeshtë midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët pa KAD; prandaj është e rëndësishme që si prindërit ashtu edhe stafi shëndetësor të jetë i ndërgjegjshëm lidhur me simptomat tipike dhe më pak të zakonshme të DMT1 tek fëmijët, duke qënë se njohja e hershme e sëmundjes con në një diagnozë më të shpejtë në kohë, e cila nga ana tjetër minimizon rrezikun e zhvillimit të ketoacidozës diabetike tek këta fëmijë (652). Në këtë kontekst, për të rritur ndërgjegjësimin rreth simptomave të DMT1 dhe komplikacioneve të ndryshme akute të kësaj sëmundjeje, janë rekomanduar fushata ndërgjegjësuese dhe/ose edukuese për komunitetin, prindërit dhe stafin shëndetësor, për të parandaluar KAD-in (662, 663, 664). Fushata të tilla kanë rezultuar efektive në uljen e konsiderueshme të incidencës së KAD-it në momentin e diagnozës së DMT1 tek fëmijët e prekur (663,665). Strategjia kyce për një fushatë të suksesshme në këtë drejtim duket se është bashkëpunimi i ngushtë midis familjes, mësuesve dhe profesionistëve të kujdesit shëndetësor, dhe vecanërisht të profesionistëve që punojnë në kujdesin shëndetësor parësor duke përfshirë pediatrit e familjes, etj.

Përsa i përket krahasimit të parametrave të ndryshëm laboratorikë midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD, të dhënat e studimit tonë evidentuan disa parametra të cilët ndryshonin në mënyrë domethënëse midis këtyre grupeve. Në mënyrë të ngjashme me studimin tonë, ku vlera mesatare e bikarbonateve (HCO_3) ishte në mënyrë domethënëse më e lartë midis fëmijëve pa KAD (vlera mesatare 19.9) sesa tek fëmijët me KAD (vlera mesatare 8.7), $P < 0.001$, një studim midis fëmijëve të diagnostikuar rishtas me DMT1 gjatë një penudhe 10-vjeçare në Kinë raportoi se niveli mesatar i HCO_3 ishte 10.9 mmol/l tek fëmijët me DMT1 me KAD dhe 21.1 mmol/l tek fëmijët

me DMT1 pa KAD, $P < 0.001$ (652). Po kështu, studimi në Belgjikë raportoi se vlera mesatare e HCO_3 ishte 7.9 mmol/l tek fëmijët me DMT1 me KAD dhe 22.5 mmol/l tek fëmijët me DMT1 pa KAD, $P < 0.001$ (651).

Po kështu, studimi në Kinë raportoi se vlera mesatare e pH tek fëmijët me DMT1 me KAD ishte në mënyrë domethënëse më e ulët sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD (vlera mesatare e pH: 7.22 dhe 7.39, përkatësisht, $P < 0.001$) (652). Në mënyrë të ngjashme, studimi në Belgjikë raportoi një vlerë mesatare të pH-it në mënyrë statistikisht domethënëse më të ulët midis fëmijëve me KAD (vlera mesatare e pH: 7.17) sesa tek fëmijët pa KAD (vlera mesatare e pH: 7.37), $P < 0.001$ (651). Kjo gjetje është krejtësisht e ngjashme me studimin tonë ku vlerat mesatare të pH-it midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD ishin, përkatësisht, 7.2 dhe 7.4 ($P < 0.001$).

Lidhur me hemoglobinën e glukozuar, të dhënat e studimit midis fëmijëve me DMT1 në Kinë raportuan një vlerë mesatare të ngjashme të këtij parametri tek fëmijët me DMT1 me dhe pa KAD (12.57% dhe 12.37%, përkatësisht, $P = 0.210$), pa ndryshime statistikisht domethënëse midis të dy grupeve (652). Po kështu, studimi në Francë raportoi se niveli i HbA1C tek fëmijët me DMT1 pa KAD ishte 11.3%, kurse tek fëmijët me DMT1 me KAD të modëruar ishte 12.1% dhe po kaq (12.1%) ishte edhe tek fëmijët me DMT1 me KAD të rëndë (612). Këto gjetje janë krejtësisht e ngjashme dhe e krahasueshme me vlerat mesatare në studimin tonë (11.9% dhe 11.1%, përkatësisht, $P = 0.195$). Ndërkohë, studimi në Belgjikë raportoi se vlera mesatare e HbA1c tek fëmijët me KAD ishte 11.8% kurse tek fëmijët pa KAD ishte 11%, $P < 0.001$, duke sugjeruar një kontroll më të disfavorshëm të sëmundjes tek fëmijët me DMT1 me ketoacidozë (651), në mënyrë të ngjashme me raportimin e një studimi tjetër (niveli mesatar i HbA1C 9.9% tek fëmijët me KAD dhe 8.5% tek fëmijët pa KAD, $P < 0.001$) (666).

Në studimin tonë rezultoi se 71.26% e pacientëve rezultuan pozitiv për ac.anti GAD65 dhe 86.11% rezultuan pozitiv për ac anti IA2. Dhe nuk rezultoi statistikisht domethënëse midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD. Këto gjetje në studimin janë plotësisht të ngjashme ato të raportuara në literaturën ndërkombëtare. [671]

Përsa i përket ecurisë në kohë të HbA1c tek fëmijët me DMT1 me dhe pa KAD, pas vendosjes së diagnozës, në studimin tonë ne evidentuam një përmirësim të qartë të këtij parametri tek fëmijët pa KAD duke filluar 3 muaj pas diagnozës dhe, pavarësisht luhatjeve, pas muajit të 12 e në vazhdim vlera e këtij treguesi ulet në mënyrë monotone dhe mbetet mjaft e ulët edhe 5 vjet më pas, duke dëshmuar një kontroll të mirë të glicemisë; ndërkohë, tek fëmijët me KAD ky parametër mbetet në nivele shumë të larta gjatë të gjithë kohës, edhe 5 vjet pas vendosjes së diagnozës, duke dëshmuar për një kontroll më të disfavorshëm të glicemisë tek këta pacientë. Që këtë, është e qartë se prania e KAD-it në momentin e diagnozës së DMT1 shoqërohet me një përkeqësim të kontrollit të glicemisë përgjatë kohës. Një gjetje e tillë mbështetet dhe nga studimet e

realizuara në shtetet të tjera, ku vërehet një ulje e nivelit të HbA1c gjatë vitit të parë pas diagnozës, dhe më pas vërehet një rritje e nivelit të këtij parametri (666, 667). Sipas raportimeve të literaturës ndërkombëtare, efekti negativ i KAD-it në kontrollin e glicemisë është i pavarur nga faktorët demografikë, socioekonomikë dhe faktorët e lidhur me trajtimin (666). Kështu, një studim raportoi se për çdo vit shtesë të jetuar me diabet, të rinjtë me KAD kishin nivele të HbA1c 0.18 njësi më të larta krahasuar me të rinjtë me DMT1 pa KAD, $P < 0.001$; kjo lidhje ishte e pavarur nga moshja në diagnozë, gjinia, etnia, të ardhurat familjare, statusi i siguracioneve shëndetësore, regjimet insulinike dhe aktivitetet e monitorimit të nivelit të glukozës, qendrës së studimit dhe kohëzgjatjes së diabetit në vlerësimin fillestar (666). Studimi gjithashtu raportoi se nivelet e HbA1c ishin më të ulëta tek të rinjtë e familjeve me të ardhura të larta, ata që kishin siguracione shëndetësore private, dhe tek meshkujt, nga ana tjetër, studiuesit evidentuan se nivelet e HbA1c rriteshin me uljen e shpeshtësisë së testimi të glukozës në momentin fillestar të vlerësimit dhe mbetën të larta gjatë të gjithë kohës së ndjekjes; po kështu, nivelet e HbA1c ishin 0.15 njësi më të ulëta tek të rinjtë që përdornin një pompë krahasuar me ata që injektonin insulinën dhe nivelet e HbA1c ishin 0.18 njësi më të ulëta për çdo 1 ng/mL rritje të peptidit C në momentin fillestar të vlerësimit, pas kontrollit të gjendjes së KAD në momentin e diagnozës (666). Është e qartë se prania e KAD-it në momentin e diagnozës së DMT1 nuk është vetëm një komplikacion akut por gjithashtu është një faktor rreziku për përkeqësimin afat-gjatë të kontrollit glicemik. Kontrolli i mirë glicemik është shumë i rëndësishëm për pacientët me DMT1, dhe sidomos tek pacientët me DMT1 me KAD. Shumë studime kanë evidentuar rolin e kontrollit të dobët glicemik në zhvillimin e komplikacioneve kronike të lidhura me diabetin: kontrolli i dobët glicemik kontribuon në praninë e këtyre komplikacioneve në fazat e hershme të sëmundjes dhe vazhdimin e tyre edhe përgjatë shumë viteve në vijim (666). Kështu, nivelet e larta të HbA1c-së në pesë vitet e para të instalimit të DMT1 në fëmijëri është një faktor rreziku për mikroalbuminurinë dhe retinopatinë gjatë fazës adulte të jetës dhe madje edhe ndryshimet minimale të nivelit të HbA1c-së mund të përkthehen në reduktime të ndjeshme të rrezikut për zhvillimin e këtyre ngjarjeve (666). Studimet ndërkombëtare sugjerojnë se vlera mesatare e pH-it dhe HCO₃-it lidhen në mënyrë inverse me ashpërsinë e KAD-it, pra sa më e ashpër është ketoacidoza diabetike aq më shumë ulët vlera mesatare e pH-it dhe bikarbonateve, kurse lidhja midis ashpërsisë së KAD-it dhe nivelit të HbA1C-së nuk paraqet ndonjë trend të qartë (652). Lidhur me ketonurinë dhe glukozurinë, në studimin tonë ne evidentuam që numri i episodeve të këtyre ngjarjeve shëndetësore është në mënyrë domethënëse më i lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD. Këto gjetje konfirmohen dhe nga literatura ndërkombëtare. Për shembull, studimi në Francë midis 1299 fëmijëve të moshës 0-14 vjeç të diagnostikuar me DMT1 raportoi se prevalenca e ketonurisë ishte 83.6% tek fëmijët me DMT1 pa KAD por variante midis 98%-99% tek

fëmijët me DMT1 me KAD të moderuar dhe të rëndë (612). Në mënyrë të ngjashme, studimi në Belgjikë raportoi se prevalenca e ketonurisë ishte 98.5% tek fëmijët me DMT1 me KAD kundrejt një prevalence prej 74.5% tek fëmijët me DMT1 pa KAD, dhe ky ndryshim ishte statistikiisht domethënëse ($P < 0.001$) (651).

Lidhur me nivelin e C-peptidit, në studimin tonë ne nuk evidentuam diferencë statistikiisht domethënëse të këtij parametri midis fëmijëve me DMT1 me dhe pa KAD, kurse në studimin në Belgjikë vlera mesatare e këtij parametri laboratorik rezultoi në mënyrë domethënëse më e lartë tek fëmijët me DMT1 pa KAD sesa tek fëmijët me DMT1 me KAD ($0.4 \mu\text{g/L}$ vs. $0.2 \mu\text{g/L}$, përkatësisht, $P < 0.001$) (651) dhe po tendenca të ngjashme u raportuan edhe nga një studim tjetër midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD (666).

Gjithashtu, në studimin tonë ne evidentuam se niveli i glicemisë është në mënyrë statistikiisht domethënëse më i lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD, një gjetje kjo që mbështetet nga studimet në arenën ndërkombëtare. Për shembull, në studimin në Francë midis 1299 fëmijëve të moshës 0-14 vjeç të diagnostikuar me DMT1 u raportua se vlera mesatare e glicemisë ishte 23.9 mmol/L tek fëmijët me DMT1 pa KAD, duke u rritur në 29.8 mmol/L tek fëmijët me DMT1 me KAD të moderuar dhe rritej edhe më tej, në nivelin 32.7 mmol/L , tek fëmijët me DMT1 me KAD të rëndë (612). Në mënyrë të ngjashme, studimi në Belgjikë raportoi një nivel glicemie në mënyrë statistikiisht domethënëse më të lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD (niveli mesatar i glicemisë: 540 mg/dL) sesa tek fëmijët me DMT1 pa KAD (niveli mesatar i glicemisë: 478 mg/dL), $P = 0.001$ (651).

Në përfundim, duhet theksuar se parandalimi i KAD tek fëmijët e prekur nga diabeti mellitus tip 1 duhet të jetë një prioritet për sistemin shëndetësor të vendit tonë. Me rëndësi është që të aplikohen në mënyrë korrekte kriteret për diagnostikimin e ketoacidozës diabetike, pasi kjo është një pikë kyçe për llogaritjen dhe raportimin e saktë të kësaj gjendjeje shëndetësore të rëndësishme midis fëmijëve diabetikë, duke siguruar dhe krahasueshmërinë e mirë të të dhënave tona me ato të raportuara në arenën ndërkombëtare. Prevalenca shumë e lartë e ketoacidozës diabetike midis fëmijëve me DMT1 në studimin tonë me shumë gjasa justifikon ndërmarrjen e fushatave të shëndetit publik me qëllim parandalimin e KAD-it në momentin e diagnozës së DMT1, duke ndjekur shembullin e fushatave të ngjashme të ndërmarra në shtete të tjera të Evropës, si për shembull në Itali (668), sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor. Në mënyrë të ngjashme me rastin e Italisë, ku prevalenca e lartë e enurezis nokturna, poliurisë dhe polidipsisë u bën shkas për fillimin e fushatave ndërgjegjësuese, të dhënat shqetësuese të evidentuara në studimin tonë (99.3% prevalenca e poliurisë, 99.3% prevalenca e polidipsisë, rreth 20% prevalenca e enurezis nokturna) mund të shërbejnë si një pikënisje për fillimin e ndërmarrjes së fushatave të tilla ndërgjegjësuese. Përveç kësaj, edhe prania e shenjave dhe simptomave të tjera të tilla si dhimbjet abdominale,

humbja e vetëdijes, konfuzioni, të vjellat, distresi respirator, etj.) duhet të njihen mirë nga stafi i kujdesit shëndetësor që mund të jenë pjesë e kuadrit klinik të DMT1 në mënyrë që të shmanget diagnozat e gabuara të cilat mund të vonojnë diagnozën e DMT1 dhe fillimin e menjëhershëm të trajtimit të përshtatshëm, pasi këto shënja dhe simptoma janë tregues të ashpërsisë së sëmundjes dhe të një urgjence të madhe mjekësore. Mesazhi duhet të jetë i qartë, sidomos për profesionistët e kujdesit shëndetësor që trajtojnë këta fëmijë: sa më shpjet të vendoset diagnoza, aq më e ulët do të jetë shpeshtësia e ketoacidozës diabetike tek këta fëmijë.

Shpeshtësia e përgjithshme e sëmundjeve autoimune bashkëshoqëruese të DMT1 gjatë periudhës së studimit ishte 25.65% (39/152), prej të cilëve 64.1% (25/152) ishin femra (tabela 22). Të dhënat tona ishin të ngjashme me të dhënat e literaturës ndërkombëtare. [672-674] Në momentin e diagnozës së DMT1 për herë të parë 16.45% (25/152) fëmijë kishin sëmundje autoimune shoqëruese: 21/152 (13.81%) fëmijë kishin sëmundje autoimune të gj.tiroides dhe 4/152 (2.63%) SC. Prej këtyre 52% u prezantuan me KAD; 68% ishin femra. Sipas grup-moshës specifike; 2/24 ishin te grup moshë 0-4 vjeç; 15/24 te grup moshes 5-9 vjeç; dhe 9/24 te grup moshës 10-15 vjeç. Në momentin e diagnozës midis fëmijëve me sëmundje autoimune të tiroides 11/22 u prezantuan me KAD, 4% e femijeve kishin TSH > 5 UI/ml dhe 13.16% fëmijë ishin ac anti-TPO pozitiv, 80% e të cilëve kishin funksion normal të gj.tiroide. Këto të dhëna ishin të ngjashme me të dhënat e literaturës. [675] Prej tyre 15/21 ishin vajza dhe 5/21 ishin djem.

Shpeshtësia e lartë e SC në fëmijët me DMT1 është raportuar gjerësisht në literaturën ndërkombëtare. Në përgjithësi DMT1 në 90% të rasteve diagnostikohet përpara SC. [510] Në studimin tonë në momentin e diagnozës së DMT1 bazuar në vlerën e ritur të antikorpeve anti anti-tTG IgA dhe anti-tTG IgG u diagnostikuan 4 paciente (2.63%); 2 vajza dhe 2 djem; 1 (6.6%) prej të cilëve, mosha 1.4 vjeç i parapriu diagnozës së DMT1 me 4 muaj. Gjatë periudhës së studimit zhvilluan sëmundje autoimune bashkëshoqëruese SAT dhe SC 12 fëmijë; 8 fëmijë zhvilluan SC dhe 4 SAT. Sëmundja e SC u shfaq në 2.54 vitet e para të diagnozës. Po kështu edhe SAT u shfaq 2.19 vitet e para pas diagnozës. Të dhënat e studimit rezultuan të ngjashme me të dhënat e literaturës.[478,676] Midis fëmijëve në studim vetë 1 subjekt shfaqti SAT dhe SC; Hashimoto 1.023 vjet edhe SC 4.11 vjet pas diagnozës së DMT1. Fëmijët dhe adoleshentët diagnostikuar me DMT1 në 62% të rasteve shfaqin antikorpet e SC brënda 2 viteve të para të shfaqjes së diabetit dhe në 79% të rasteve brënda 5 viteve të para pas diagnozës së DMT1 dhe më pak pas kësaj periudhe (509). Të dhëna të ngjashme rezultuan edhe në studimin tonë ku 2.63% shfaqën SC u diagnostikuan në të njëjtën kohë me diabetin dhe 78.95% e tyre 2.54 vjet pas diagnozës së diabetit. Ndërmjet fëmijëve me ac anti-tTG IgA positive, 2 prej fëmijëve që i nënshtuan biopsisë rezultuan 1 march 0 dhe 1 march M3a.

Vlerat mesatare në momentin e diagnostikimit të TSH (p=0.693), FT4-ës (p= 0.829);

TPO-së ($p=0.224$); dhe anti-tiroglobulinës ($p=0.885$) dhe gjatë ecurinë në pika kohore të ndryshme midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD nuk ka ndryshime statis tikiisht domethënëse. Po kështu, edhe vlerat mesatare të antikorpeve anti transglutaminazë indore TG-IgA ($p=0.066$) dhe anti-TG-IgG ($p=0.082$) midis fëmijëve me DMT1 me KAD dhe pa KAD si në momentin e diagnostikimit dhe gjatë ecurinë në pika kohore të ndryshme nuk u gjetën ndryshime statistikisht domethënëse. Së fundmi, gjatë periudhës së studimit nuk u shfaqën sëmundje autoimmune të tjera krahas SAT dhe SC.

Në bazë të eksperiencave të shteteve të tjera, fushatat ndërgjegjësues duhet që të përfshijnë si familjet ashtu edhe profesionistët e kujdesit shëndetësor, në mënyrë që të dy palët të jenë në gjendje të zbulojnë herët shenjat dhe simptomat e sëmundjes si dhe të veprojnë në mënyrë të shpejtë me shfaqjen e hershme të tyre. Lidhur me këtë pikë, është e rëndësishme të bëhet e qartë se mbështetja tek ekzaminimet laboratorike të mostrave biologjike për të vendosur herët diagnozën e DMT1 nuk janë të rekomanduara pasi të dhënat sugjerojnë se këto ekzaminime, në fakt, mund të vonojnë trajtimin e DMT1 duke u shndërruar në një faktor rreziku për praninë e KAD në momentin e diagnozës së DMT1 (173, 669, 670). Megjithatë, një test i thjeshtë dhe i shpejtë i pranisë së glukozës në urinë ose në gjak është një tregues i qartë i nevojës për ta dërguar fëmijën në spitalin më të afërt dhe pa humbur asnjë minutë kohë. Fushatat ndërgjegjësues natyrisht duhet të vlerësohen me kujdes lidhur me faktorët që mund të ndikojnë në suksesin e tyre. Këtu mund t'i referohemi studimeve që sugjerojnë se për menaxhimin e KAD-it janë të rëndësishme edhe faktorë të ndryshëm socio-ekonomikë dhe faktorë që kanë të bëjnë me menaxhimin klinik të sëmundjes, sic e evidentuam më herët gjatë këtij punimi shkencor, dhe pikërisht këta faktorë mund të shënjestrohen nga ndërhyrje të ndryshme për të mundësuar reduktimin e kontrollit të dobët të glicemisë tek këta pacientë, bazuar në faktet shkencore që sugjerojnë ndikimin përkeqësues të këtyre faktorëve psikosocialë që lidhen me kontrollin e dobët glicemik tek të rinjtë me DMT1.

KAPITULLI VI. KONKLUSIONE

Duke u bazuar në gjetjet tona dhe diskutimin e rezultateve, konkluzionet e studimit aktual mund të përmbliidhen si vijon:

- Moshë mesatare e fëmijëve të diagnostikuar për herë të parë me DMT1 është 8.3 vjeç dhe tre të katërtat e fëmijëve me DMT1 banojnë në zonat urbane.
- Gati dy në dhjetë fëmijë të diagnostikuar përfundimisht me DMT1, fillimisht nuk dyshohen se janë të prekur nga kjo sëmundje, kjo është një gjetje që mund të ketë implikime të rëndësishme për personelin e kujdesit shëndetësor.
- Më shumë se dy në tre (67.8%) fëmijë paraqesin ketoacidozë diabetike në momentin e diagnozës së DMT1, duke nënkuptuar një mungesë të qartë të ndërgjegjësimit të familjeve dhe stafit të kujdesit shëndetësor lidhur me shenjat e hershme të këtij komplikacioni. Edhe kjo gjetje mund të ketë implikime të rëndësishme, duke patur parasysh rrezikun që paraqet prania e KAD-it në ecurinë e mëtejshme të fëmijëve me DMT1.
- Rreth 1 në 5-6 fëmijë me DMT1 kanë histori familjare pozitive për DMT1 ose DMT2 kurse prevalenca e infeksioneve virale shpërthyesë midis fëmijëve me DMT1 është rreth 24%.
- Mesatarisht kalojnë rreth 23 ditë për të diagnostikuar diabetin mellitus tip 1 tek fëmijët e prekur nga kjo sëmundje.
- Rreth 6 në 10 fëmijët me DMT1 diagnostikohen në stinën e vjeshtës dhe dimrit dhe pjesa tjetër prej 39.5% diagnostikohen me DMT1 në pranverë-verë.
- Triada klasike e diabetit është e pranishme në pothuajse të gjithë fëmijët me DMT1 dhe kjo gjetje ka gjithashtu implikime të rëndësishme për familjet e fëmijëve me DMT1 dhe profesionistët e kujdesit shëndetësor gjithashtu.
- Pacientët pediatrikë me DMT1 mund të shfaqin një tablo të pasur klinike, ku dominojnë prania e lodhjes dhe pafuqisë në pothuajse 90% të tyre, distresi respirator, rënkimet, dispnea, përgjumja, të vjellat, etj.
- Prania e KAD shoqërohet me një kuadër klinik më të pafavorshëm krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD lidhur me eneruezis nokturna, dobësinë/lodhjen, të vjellat, erës së acetonit, distresit respirator, rënkimeve, dispnesë, përgjumjes dhe konfuzionit.
- Prevalenca e kandidozës orale, distresit respirator kusmaul, rënkimeve, dispnesë dhe edemës cerebrale/komës ulet me rritjen e moshës së fëmijëve me DMT1.
- Mesatarisht, fëmijët me DMT1 kanë përjetuar rreth 2.7 episode glukozurie dhe 2.8 episode ketonurie deri në momentin e diagnozës fillestare të DMT1.
- Prevalenca e KAD-it është më e lartë tek vajzat.

- Në përgjithësi, fëmijët me DMT1 me KAD diagnostikohen më herët sesa fëmijët me DMT1 pa KAD, ndoshta për shkak të klinikës më të shprehur të tyre.
- Numri mesatar i episodeve të glukozurisë dhe ketonurisë, si dhe vlera mesatare e glicemisë, pH-it, HCO₃, dhe triglicerideve është më e lartë midis fëmijëve me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD.
- Diferenca statistikisht domethënëse u evidentuan për vlerën mesatare të kreatinemisë (mosha 5-9 vjeç paraqiti vlerën mesatare më të lartë), natremisë (trend linear pozitiv me rritjen e moshës) dhe C-peptidit (mosha 5-9 vjeç paraqiti vlerën mesatare më të lartë).
- Midis fëmijëve me DMT1 me KAD, prevalenca e KAD të rëndë rezultoi 38.6%, prevalenca e KAD të moderuar rezultoi 15.9% dhe prevalenca e KAD të lehtë rezultoi 29.5%, bazuar në pH venoz; kurse bazuar në nivelin e HCO₃ serike, prevalencat përkatëse janë: 34.9%, 34.9% dhe 27.9%.
- Gjinia femër dhe mosha 0-4 vjeç janë të lidhur me rritjen domethënëse të gjasave për praninë e KAD tek fëmijët me DMT1. Po kështu, gjasat e KAD-it rriten në mënyrë domethënëse tek fëmijët me DMT1 që paraqesin enurezis nokturna, dobësi/lodhje, të vjella, erë aceton, dhe përgjumje.
- Gjasat e KAD-it rriten në mënyrë domethënëse me rritjen e numrit të episodeve të ketonurisë dhe glukozurisë, dhe rritjen e nivelit të glicemisë, triglicerideve; një lidhje negative u vërejt me nivelin e pH-it dhe HCO₃.
- Ecuria e HbA_{1c} në kohë është më e pafavorshme tek fëmijët me DMT1 me KAD krahasuar me fëmijët me DMT1 pa KAD.
- Niveli i vdekshmërisë nga KAD midis fëmijëve me DMT1 në studimin tonë është 2.9%.
- Shpeshtesia e autoantikorpave anti ishullor rezultoi pozitiv 71.26% për ac.anti GAD65 dhe 86.11% për ac.anti IA2.
- Shpeshtesia e sëmundjeve autoimune, bashkëshoqëruese, në momentin e diagnostikimit të DMT1 për herë të parë dhe gjatë monitorimit të tij rezultoi: 24.34% (37/152), prej te cilave 16.45% rezultuan me sëmundje autoimune të gj.tiroide dhe 7.89% me sëmundjen celiake. Gjinia femerore rezultoi me e prekur, 64.1%. rrishtja për të zhvilluar SAT CD është më e madh brenda 2-3 viteve të para pas diagnostikimit të DMT1

KAPITULLI VII. REKOMANDIME

Bazuar në rezultatet dhe konkluzionet e këtij punimi shkencor, ne rekomandojmë si vijon:

- Diagnoza e DMT1 duhet të dyshohet gjithnjë tek fëmijët e vegjël, kur shenjat dhe simptomat klasike të diabetit janë të pranishme. Ky rekomandim merr një rëndësi edhe më të madhe në kontekstin kur incidenca e DMT1 tek moshat e vogla është në rritje. Vëmendja e shtuar ndaj diagnozës potenciale të DMT1 do të mundësonte kapjen e hershme të sëmundjes edhe në rreth 20% të fëmijëve me DMT1 ku diabeti nuk dyshohet fillimisht.
- Prevalenca shumë e lartë e KAD midis fëmijëve me DMT1 sugjeron nevojën për ndërgjegjësimin e familjes lidhur me simptomat tipike dhe ato më pak të zakonshme të DMT1 tek fëmijët; diagnoza më e shpejtë mund të minimizojë rrezikun e zhvillimit të ketoacidozës dhe komplikacioneve të lidhura me të.
- Prania tek fëmijët e shenjave dhe/ose simptomave të tilla si lodhja/dobësia, distresi respirator, rënkimet, dispnea, përgjumja, dhe/ose të vjellat duhet të shërbejë si një sinjal alarmi për profesionistët e kujdesit shëndetësor në drejtim të përfshirjes së DMT1 në listën e diagnozave potenciale tek këta fëmijë; dështimi për ta bërë këtë mund të vonojë diagnozën e DMT1 dhe të rrisë rrezikun e zhvillimit të ketoacidozës diabetike.
- Prania e enurezis nokturna, dobësisë/lodhjes, të vjellave, erës së acetonit, distresit respirator, rënkimeve, dispnesë, përgjumjes dhe konfuzionit duhet të zgjojë vëmendjen e profesionistëve të kujdesit shëndetësor lidhur me praninë potenciale të KAD-it në terrenin e fëmijëve të prekur nga DMT1.
- Profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të kenë parasysh faktin që ketoacidoza diabetike ka më shumë gjasa të shfaqet tek vajzat sesa tek djemtë si dhe tek fëmijët 0-4 vjeç krahasuar me fëmijët e moshave më të rritura.
- Strategjia kyçe për një fushatë të suksesshme ndërgjegjësimi është bashkëpunimi i ngushtë midis familjes, mësuesve dhe profesionistëve të kujdesit shëndetësor, dhe vecanërisht të profesionistëve që punojnë në kujdesin shëndetësor parësor duke përfshirë pediatrit e familjes, etj.
- Duke qënë se ecuria e parametrave laboratorikë të pacientëve me DMT1 me KAD është më e disfavorshme sesa tek fëmijët pa KAD, nevoja për zbulimin e hershëm të DMT1 dhe parandalimit të instalimit të ketoacidozës diabetike bëhet edhe më e rëndësishme.
- Është e rëndësishme që të hetohen në detaje rastet e diagnozës së vomuar të DMT1, duke i'u referuar rasteve kur koha e diagnozës është mbi kohën mesatare të diagnozës; kjo do të mund të identifikonte faktorët përgjegjës për këtë

diagnozë të vonuar dhe rrjedhimisht propozimin e masave për shmangien e këtij fenomeni.

- Studime të tjera më të thelluara mund të ndërmerren në Shqipëri për të eksploruar diagnozën më të shpeshtë të DMT1 gjatë stinëve të ftohta të vitit, dhe duke e lidhur potencialisht me prevalencën e infeksioneve virale, në mënyrë të ngjashme me studimet në arenën ndërkombëtare. Kjo do të shërbente për ndricimin më të mirë të faktorëve të lidhur me DMT1 tek fëmijët në vendin tonë dhe marrjen e masave përkatëse.
- Bazuar në nivelin e lartë të vdekshmërisë nga KAD midis fëmijëve diabetikë në studimin tonë, rrjedh se duhet të bëhet c'është e mundur që të ulët ky nivel vdekshmërie. Midis masave që mund të merren, ndërgjegjësimi i prindërve mund të jetë një pikë kyçe që mund të çojë në diagnozë të hershme dhe trajtim të përshtatshëm. Natyrisht, rritja e kapaciteteve diagnostikuese dhe trajtuese është një nevojë e padiskutueshme.

REFERENCAI

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999. Geneva, World Health Organization.
2. American Diabetes Association Diabetes Care 2015 Jan; 38(Supplement 1): S8-S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
3. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358 :221 –229,2001
5. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010; 464:1293.
6. Karl E Minges, Robin Whittemore, Margaret Grey. Overweight and obesity in youth with type 1 diabetes. *Annu Rev Nurs Res.* 2013;31:47-69. doi: 10.1891/0739-6686.31.47.
7. P Raghupathy. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Apr;19(Suppl 1):S55-7. doi: 10.4103/2230-8210.155403.
8. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatric Diabetes* 2000; 1:88–117.
9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039–1057.
10. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28:S37–S42.
11. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(7):511).
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37, S14-S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
13. Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 8–16.
14. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 606–615.
15. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2015.

16. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
17. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37:1113–9.
18. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992;339(8798):905-9
19. Davis TM, Stratton IM, Fox CJ, et al. U.K. Prospective Diabetes Study 22. Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20 (9): 1435-1441
20. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1994. No. 844
21. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 4th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2009.
22. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2013.
23. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2015.
24. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2017
25. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2019
26. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2021
27. Karvonen M, Viik-Kajander M, Meltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000 Oct; 23(10): 1516-26.
28. Yin-ling Chen,^{1,3} Yong-cheng Huang,¹ Yong-chao Qiao,² Wei Ling,¹ Yan-hong Pan,^{1,3} Li-jun Geng,^{1,3} Jian-long Xiao,^{1,3} Xiao-xi Zhang,^{1,3} and Hai-lu Zhao^{1,2,3} Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. *Sci Rep*. Oct 9 2017; 7: 12810.
29. Gale EA. The rise of childhood type I Diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51 (12): 3353–61
30. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB Jr, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 118:1510.

31. Ilonen J, Reijonen H, Green A et al. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225–230
32. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676–681).
33. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A sixfold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005; 37(1):67–72
34. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R: A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: World Health Organization DiaMond Project Group. *Diabetologia* 36:883–892, 1993.
35. Dahlquist G, Mustonen L: Childhood onset diabetes: time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol* 23:1234–1241, 1994;
36. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Podar T, Brigis G, Urbonaite B, Kohtamäki K, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, Reunanen A: Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic Sea during 1983–1992. *Diabetologia* 40:187–192, 1977)
37. Helgason T, Danielsen R, Thorsson AV: Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970–1989. *Diabetologia* 35:880–883, 1992).
38. Mary A. M. Rogers, Catherine Kim, Tanima Banerjee & Joyce M. Lee. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Medicine* (2017) 15:199 DOI 10.1186/s12916-017-0958-6
39. Waldhör T, Schober E, Karimian-Teherani D, et al. Regional differences and temporal incidence trend of Type 1 diabetes mellitus in Austria from 1989 to 1999: a nationwide study. *Diabetologia* 2000; 43:1449;
40. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, et al. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999; 42:1055
41. Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care* 1998; 21:525.
42. Liese AD, Lawson A, Song HR, et al. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions. *Health Place* 2010; 16:547.
43. Songini, M., Manru, C., Targhetta, C. et al. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological

- data. *Acta Diabetol* 54, 9–17 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0909-2>.
44. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:381.
 45. Elliott RB, Martin JM. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat?. *Diabetologia*. 1984 Apr; 26(4):297-9.
 46. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ*. 1990 May 19; 300(6735):1302-6.
 47. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA* 1996; 276:609.
 48. Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H, Räsänen L, Aro A, Knip M, Ilonen J, Akerblom HK. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes*. 2000 Jun; 49(6):912-7
 49. Tsabouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014 Mar;14:16-26.
 50. Elliott RB, Harris DP, Hill JP, et al. Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia* 1999; 42:292.
 51. Bertrand-Harb C, Ivanova IV, Dalgalarondo M, Haertlé T. Evolution of β -lactoglobulin and α -lactalbumin content during yoghurt fermentation. *International Dairy Journal*. 2003;13:39-45.
 52. Wang S, Zhu H, Lu C, Kang Z, Luo Y, Feng L, et al. Fermented milk supplemented with probiotics and prebiotics can effectively alter the intestinal microbiota and immunity of host animals. *J Dairy Sci*. 2012 Sep;95:4813-2.
 53. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, Gleed A, Jacobs DB, Larson G, Lustig RH, Manninen AH, McFarlane SL, Morrison K, Nielsen JV, Ravnskov U, Roth KS, Silvestre R, Sowers JR, Sundberg R, Volek JS, Westman EC, Wood RJ, Wortman J, Vernon MC. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)*. 2008 Apr 8; 5():9.
 54. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american

- diabetes association. *Diabetes Care*. 2004 Sep; 27(9):2266-71 .
55. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290:1713.
 56. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr* 2013; 167:808.
 57. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293:2343.
 58. Krishna Mohan I, Das UN. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition* 2001; 17:126.
 59. Kleemann R, Scott FW, Wörz-Pagenstert U, et al. Impact of dietary fat on Th1/Th2 cytokine gene expression in the pancreas and gut of diabetes-prone BB rats. *J Autoimmun* 1998; 11:97.
 60. Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1128.
 61. Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298:1420.
 62. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, et al. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* 1997; 40:550.
 63. Staples JA, Ponsonby AL, Lim LL, McMichael AJ. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environmental Health Perspectives*. 2003; 111(4): 518-523.
 64. Pozzilli P, Manfredi S, Crinò A, Picardi A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 680-683.
 65. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis Child*. 2008; 93: 512-517.
 66. Köppen, Wladimir (1884). The thermal zones of the earth according to the duration of hot, moderate and cold periods and to the impact of heat on the organic world]. *Meteorologische Zeitschrift* (published 2011). 20(3): 35-360. Bibcode:2011MetZe..20..351K. doi:10.1127/0941-2948/2011/105.

67. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997; 40:53.
68. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300:1173.
69. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses--some recent developments. *Diabetologia* 1993; 36:687.
70. Schoenwolf GC. Larsen's Human Embryology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2008.
71. Taurianine S, Oikarinen S, Oikarinen M, Hyöty. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2011; 33(1): 45-55.
72. Mikulecký M, Michalkova D, Petrovičová A. Coxsackie infection and births of future diabetic children: year, seasonality and secularity. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2000; 13: 523-527.
73. Khetsuriani N, LaMonte-Fowlkes A, Oberste MS, Pallansch MA. Enterovirus Surveillance – United States, 1970-2005. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5508a1.htm>. Accessed April 25, 2011
74. Wagenknecht LW, Roseman JM, Herman WH. Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *American Journal of Epidemiology*. 1991; 133(10): 1024-1031.
75. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:5115.
76. King ML, Shaikh A, Bidwell D, et al. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983; 1:1397.
77. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44:652.
78. Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, Pitkaniemi J, et al. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes*. 2002; 51: 2568-2571.
79. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM: a population-based case-control study. *Diabetes*. 1995; 44: 408-413.
80. Salminen K, Sadeharju K, Lönnrot M, Vähäsalo, et al. Enterovirus infections are associated with the induction of β -cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *Journal of Medical Virology*. 2003; 69: 91-98.

81. Sadeharju K, Hämäläinen AM, Knip M, Lönnrot M, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type 1 diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol*. 2003; 132: 271-277.
82. Jefferies, C. et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci. Rep.* 5, 10358 (2015)
83. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89:283.
84. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94:2125.
85. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978; 1:57.
86. Hyöty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:1353.
87. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, et al. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1021.
88. Dyrberg T, Schwimmbeck PL, Oldstone MB. Inhibition of diabetes in BB rats by virus infection. *J Clin Invest* 1988; 81:928.
89. Like AA, Guberski DL, Butler L. Influence of environmental viral agents on frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/Wor rats. *Diabetes* 1991; 40:259.
90. Oldstone MB. Prevention of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection. *Science* 1988; 239:500.
91. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1398.
92. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1698.
93. Dahlquist G, Bennich SS, Kallen B (1996) Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type 1) diabetes: population based case-control study. *BMJ* 313:1174-1177
94. Stene LC, Magnus P, Lie RT, et al. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322:889.
95. Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood Type 1 diabetes: a UK regional retrospective cohort study. *Diabet*

- Med 2005;22(2):200-6.
96. Sunnik Z, Drevinek P, Lanska V, Malcova H, Vavrínek J, Cínek O. Higher maternal age at delivery, and lower birth orders are associated with increased risk of childhood type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(6):294-7.
 97. Dahlquist GG, Pundziute-Lycká A, Nyström L, et al. Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: a population-based register study. *Diabetologia* 2005; 48:1114.
 98. Blom L, Dahlquist G, Nyström L, Sandström A. The Swedish Childhood Diabetes Study—social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989; 32:7-13
 99. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2865.
 100. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:914.
 101. Blom L, Persson LA, Dahlquist G (1992) A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 35:528-533
 102. Dahlquist G (1995) Environmental risk factors in human type 1 diabetes—an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev* 11:37-46
 103. LaPorte R, Matsushima M, Chang Y-F. Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group: *Diabetes in America*. 2nd ed. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995:37-46
 104. Mimura G. Present status and future view of the genetics of diabetes in Japan. In: Mimura G, Baba S, Goto W, Kobberling J, eds. *Clinical Genetics of Diabetes Mellitus*, International Congress Series 597. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:13-18.
 105. Kitagawa T, Fugita H, Hibi I. A comparative study of the epidemiology of IDDM in between Japan, Norway, Israel, and the United States. *Acta Paediatr Jpn* 1984; 26:275-281.
 106. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47(4):614-621.
 107. Fleeger F, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL. Age, sex, and season of onset of childhood diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979; 63:374-379.

108. Adams F., The seasonal variation in the onset of acute diabetes. The age and sex factors in 1000 diabetic patients. *Arch Intern Med*, 1926. 37: p:861-864.
109. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differs from that in the general population. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156: 631-636.
110. Nilsson L, Björkstén B, Hattevig G, Kjellman B, Sigrs N, Kjellman NM. Season of birth as a predictor of atopic manifestations. *Arch. Dis. Child*. 1997; 76: 341-344.
111. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 1989; 19: 643-648.
112. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(5):645-7.
113. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995;38(7):823-30.
114. Michalkova DM, Cernay J, Dankova A, Rusnak M, Fandakova K. Incidence and prevalence of childhood diabetes in Slovakia (1985-1992). Slovak Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Diabetes Care* 1995;18(3):315-20.
115. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B, et al. Seasonal variation in the incidence of Type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabet Med* 1999;16(9):736-43.
116. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, Dabelea D, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. Youth. *Diabetes Care*. 2009; 32(11): 2010-2015
117. Laron Z, Lewy H, Wilderman I et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 381-384.
118. Grover V, Lipton RB, Selove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(3):289-96.
119. Mikulecký M, Minárik P, Michalková D. Insulin gene profile cycles with season of birth of future diabetic children and their relatives. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2004; 17(5): 727-730.

120. Moory JA, Helms PJ, Jelliffe I, Smail P. Seasonality of type 1 D.M. in children and its modification by weekends and holidays: retrospective study. *Arch Dis Child.* 2004; 89 (10): 970 – 3.
121. Rothwell PM, Gutnikov SA, McKinney PA, et al. Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. *BMJ.* 1999;319: 887-888.
122. Samuelsson U, Johansson C, Ludvigsson J. Month of birth and risk of developing insulin dependent diabetes in south east Sweden. *Arch Dis Child* 1999; 81:143-6.
123. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 2009;26(7):673-8.
124. Songini M, Casu A, The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*; 2001; 14: 781-783
125. Kordonouri O, Shuga N, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur J Pediatr.* 2001; 161: 291-292.
126. Neu A, Kehrer M, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 2000; 13: 1081-1085.
127. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood Type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B67-74.
128. Vaiserman AM, Carstense B, Voitenko VP, Tronko MD, et al. Seasonality of birth in children and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes in Ukraine. *Diabetologia.* 2007; 50: 32-35.
129. Mikulecký M, Michalková D, Hlava P. Seasonality of births of Slovak IDDM children. *Diabetologia*; 1999: 42 (Suppl 1): A86/314.
130. Ursic-Bratina N, Battelino T, Kkžišnik C, Laron-Kenet T, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.*2001; 14(1): 47-52.
131. Kida K, Mimura G, Ito T, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. *Diabetic Medicine.*2000; 17:

- 59-63.
132. Laron Z, Shami I, Nitzan-Kaluski D, Ashkenazi I. Month of birth and subsequent development of type 1 diabetes (IDDM). *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 1999; 12(3): 397-402.
 133. Jongbloet PH, Groenewoud HM, Hirasing RA, Van Buuren S. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in the Netherlands. *Diabetes Care*. 1998; 21(1): 190-191.
 134. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2003; 16(5): 779-782.
 135. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778.
 136. Haynes A, Bower C, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA. Continued increase in the incidence of childhood Type 1 diabetes in a population-based Australian sample (1985-2002). *Diabetologia*. 2004 May; 47(5):866-70.
 137. Stipancic G, et al. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2008;80:122-7. doi: 10.1016/j.diabres.2007.10.019.
 138. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997;13(4):275-91.
 139. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3.
 140. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371:1777.
 141. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 86-93.
 142. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 342-349.
 143. Australian Bureau of Statistics. Australian Standard Classification of Cultural and Ethnic Groups (2000-2001). [http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/free.nsf/0/CAFD9A578C421AEFCA256C0F000ID603/\\$File/12490_2000-01.pdf](http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/free.nsf/0/CAFD9A578C421AEFCA256C0F000ID603/$File/12490_2000-01.pdf). Accessed April 25, 2011.

144. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, et al. The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 2002;45(6):783-91.
145. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
146. Durnuty P, Ruiz F, Garcia de los Rios M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
147. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
148. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004;47(3):377-84.
149. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):481-497.
150. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–2033.
151. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 21–25.
152. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0-14 years in the period from 1982 to 2005. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 307–312.
153. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2:S102
154. MacDonald MJ: Lower frequency of diabetes among hospitalised Negro than white children: theoretical implications. *Acta Genet Med Gemellol* 24:119–125, 1975
155. MacDonald MJ: Hypothesis: the frequencies of juvenile diabetes in American blacks and Caucasians are consistent with dominant inheritance. *Diabetes* 29:110–114, 1980
156. Reitnauer PJ, Go RCP, Acton RT, Murphy CC, Budowle B, Barger BO, Roseman JM: Evidence for genetic admixture as a determinant in the

- occurrence of insulin-dependent diabetes mellitus in U.S. blacks. *Diabetes* 31:532–537, 1982
157. Chakraborty R, Kamboh MI, Nwankwo M, Ferrell RE: Caucasian genes in American blacks: new data. *Am J Hum Genet* 50:145–155, 1992
158. Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest* 2006; 116:3258.
159. Pflueger M, Seppänen-Laakso T, Suortti T, Hyötyläinen T, Achenbach P, Bonifacio E, Orešič M, Ziegler AG. Age- and islet autoimmunity-associated differences in amino acid and lipid metabolites in children at risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011 Nov; 60(11):2740-7.
160. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. Relationships between fasting plasma glucose and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:222
161. Barker JM, McFann K, Harrison LC, et al. Pre-type 1 diabetes dysmetabolism: maximal sensitivity achieved with both oral and intravenous glucose tolerance testing. *J Pediatr* 2007; 150:31.
162. Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, et al. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia* 1987; 30:698.
163. Shamis I, Gordon O, Albag Y, Goldsand G, Laron Z: Ethnic differences in the incidence of childhood IDDM in Israel (1965–1993). *Diabetes Care* 20:504–508, 1997.
164. Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, et al. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care* 2004; 27:885).
165. Ehehalt S, Popovic P, Muntoni S, Willasch A, Hub R, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):613-7.
166. Ikegami H, Ogihara T. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996;43(6):605-13.
167. Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. Report of The National Heart, Lung, and Blood Institute—National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases working group on cardiovascular complications of type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;111:3489–93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529651
168. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318.
169. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin*

- Invest. 2005 May; 115(5):1111-9.
170. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial disparities in diabetes mortality among persons aged 1-19 years--United States, 1979-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:1184.
 171. Lipton R, Good G, Mikhailov T, et al. Ethnic differences in mortality from insulin-dependent diabetes mellitus among people less than 25 years of age. *Pediatrics* 1999; 103:952.
 172. Levitsky L. Death from diabetes (DM) in hospitalized children (1970-1988). *Pediatr Res* 1991; 29:A195
 173. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, et al. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42:591.
 174. J. Scibilia, D. Finegold, and J. Dorman, "Why do children with diabetes die?" *Acta Endocrinologica*, vol. 113, no. 279, pp. 326-333, 1986.
 175. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):641-654
 176. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005 May; 115(5):1111-9.
 177. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes mellitus in children, In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*, 17th ed. WP Saunders Company in USA. 2004; Chapter 583: p.1947-1967.
 178. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care* 2007; 30:503.
 179. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310:427.
 180. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92:737.
 181. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1066.
 182. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13:795.
 183. Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014; 57: 57-62.
 184. Zhao Z, Sun C, Wang C et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-

- 2011, *Acta Diabetol* 2014; Apr 29. [Epub ahead of print] (PMID: 24777734).
185. Lin WH, Wang MC, Wang WM et al. Incidence of and mortality from type 1 diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e86172.
186. Inkampe AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28: 811–814.
187. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011; 54: 508–515.
188. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr* 2009; 155: 190-3 e1.
189. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985-2010). *Diabetes Care* 2012; 35: 2300–2302.
190. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One* 2012; 7: e32640.
191. Bruno G, Maule M, Biggeni A et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013; 62: 3542–3546.
192. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013; 36: 1597–1603.
193. Tran F, Stone M, Huang CY et al. Population based incidence of diabetes in Australian youth aged 10-18 yr: increase in type 1 diabetes but not type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; Mar 17. doi: 10.1111/pedi.12131.
194. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic White youth in the United States, 2002-2009. *Diabetes* 2014; Jun 4. pii: DB_131891. [Epub ahead of print].
195. Christopher C. Patterson, Valma Harjutsalo, Anders Green. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar; 62(3):408-417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3.
196. 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: 420–425.
197. Furlanos S, Varney MD, Tait BD et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
198. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985–2010). *Diabetes Care* 2012; 35: 2300–2302.
199. McNally RJ, Court S, James PW et al (2010) Cyclical variation in type 1 childhood diabetes. *Epidemiology* 21(6):914–915. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f38f3f>
200. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277):221-9
201. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991; 8:800
202. Bonifacio E, Ziegler AG. Advances in the prediction and natural history of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep; 39(3):513-25.
203. Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP. Relationship of beta-cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes: follow-up of the Seattle Family Study. *Diabetes* 1999; 48:170.
204. McCulloch DK, Klaff LJ, Kahn SE, et al. Nonprogression of subclinical beta-cell dysfunction among first-degree relatives of IDDM patients. 5-yr follow-up of the Seattle Family Study. *Diabetes* 1990; 39:549.
205. Bärmeier H, McCulloch DK, Neifing JL, et al. Risk for developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and the presence of islet 64K antibodies. *Diabetologia* 1991; 34:727.
206. Tarn AC, Thomas JM, Dean BM, et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 1:845.
207. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, Borner-Weir S, King GL. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010 Nov; 59(11):2846-53.
208. Gregg BE, Moore PC, Demozay D, Hall BA, Li M, Husain A, Wright AJ, Atkinson MA, Rhodes CJ. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(9):3197-206.
209. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus:

- a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*. 1986 May; 29(5):267-74.
210. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965;14(10):619-33.
211. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:1074.
212. Foulis AK, Stewart JA. The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia*. 1984 Jun; 26(6):456-61.
213. Willecox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb; 155(2):173-81.
214. Michels AW, Eisenbarth GS. Immune intervention in type 1 diabetes. *Semin Immunol*. 2011 Jun; 23(3):214-9.
215. Peakman M, Leslie RD, Alviggi L, et al. Persistent activation of CD8+ T-cells characterizes prediabetic twins. *Diabetes Care* 1996; 19:1177.
216. In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets*. 2011 Jul-Aug; 3(4):131-8.
217. Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Nov; 3(11):758-68.
218. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:25-33.
219. Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human type 1 diabetes. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:746-53.
220. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, et al. How does type 1 diabetes develop?: the notion of homicide or beta-cell suicide revisited. *Diabetes*. 2011;60:1370-79.
221. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jul; 10(7):501-13.
222. Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, Atkinson MA, Kaddis JS. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 2012 Dec 12; 308(22):2337-9.
223. Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, Turvey SE, Jackson R, Benoist C, Mathis D, Weissleder R. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients. *J Clin Invest*. 2011 Jan; 121(1):442-5.

224. Rothe H, Jenkins NA, Copeland NG, Kolb H. Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expression of a novel cytokine, IGIF, which is located near Idd2. *J Clin Invest* 1997; 99:469.
225. Almawi WY, Tamim H, Azar ST. Clinical review 103: T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1497.
226. Bluestone JA, Tang Q. Therapeutic vaccination using CD4+CD25+ antigen-specific regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 Suppl 2:14622.
227. Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl:56.
228. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014; 46:812.
229. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345:1036.
230. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun* 1997; 10:257.
231. Di Lorenzo TP, Peakman M, Roep BO. Translational mini-review series on type 1 diabetes: Systematic analysis of T cell epitopes in autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol* 2007; 148:1.
232. Peakman M, Stevens EJ, Lohmann T, et al. Naturally processed and presented epitopes of the islet cell autoantigen IA-2 eluted from HLA-DR4. *J Clin Invest* 1999; 104:1449.
233. Allen JS, Pang K, Skowera A, et al. Plasmacytoid dendritic cells are proportionally expanded at diagnosis of type 1 diabetes and enhance islet autoantigen presentation to T-cells through immune complex capture. *Diabetes* 2009; 58:138.
234. Ko IY, Jun HS, Kim GS, Yoon JW. Studies on autoimmunity for initiation of beta-cell destruction. X. Delayed expression of a membrane-bound islet cell-specific 38 kDa autoantigen that precedes insulinitis and diabetes in the diabetes-prone BB rat. *Diabetologia* 1994; 37:460.
235. Jolicœur C, Hanahan D, Smith KM. T-cell tolerance toward a transgenic beta-cell antigen and transcription of endogenous pancreatic genes in thymus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:6707.
236. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A Jr, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat*

- Genet 1997; 15:293.
237. Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS, et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells. *Science* 2008; 321:843.
 238. Nitta T, Murata S, Ueno T, et al. Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Adv Immunol* 2008; 99:59.
 239. Hanahan D. Peripheral-antigen-expressing cells in thymic medulla: factors in self-tolerance and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:656.
 240. DeVoss JJ, Anderson MS. Lessons on immune tolerance from the monogenic disease APS1. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17:193.
 241. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 2005; 435:220.
 242. Palumbo MO, Levi D, Chentoufi AA, Polychronakos C. Isolation and characterization of proinsulin-producing medullary thymic epithelial cell clones. *Diabetes* 2006; 55:2595.
 243. Fan Y, Rudert WA, Grupillo M, et al. Thymus-specific deletion of insulin induces autoimmune diabetes. *EMBO J* 2009; 28:2812.
 244. Sabater L, Ferrer-Francesch X, Sospedra M, et al. Insulin alleles and autoimmune regulator (AIRE) gene expression both influence insulin expression in the thymus. *J Autoimmun* 2005; 25:312.
 245. Pietropaolo M, Castaño L, Babu S, et al. Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J Clin Invest* 1993; 92:359.
 246. Karges W, Pietropaolo M, Ackerley CA, Dosch HM. Gene expression of islet cell antigen p69 in human, mouse, and rat. *Diabetes* 1996; 45:513.
 247. Song A, Winer S, Tsui H, et al. Deviation of islet autoreactivity to cryptic epitopes protects NOD mice from diabetes. *Eur J Immunol* 2003; 33:546.
 248. Mathews CE, Pietropaolo SL, Pietropaolo M. Reduced thymic expression of islet antigen contributes to loss of self-tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005:412.
 249. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet* 1997; 15:289.
 250. Dogra RS, Vaidyanathan P, Prabakar KR, et al. Alternative splicing of G6PC2, the gene coding for the islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP), results in differential expression in human thymus and spleen compared with pancreas. *Diabetologia* 2006; 49:953.
 251. Bonner SM, Pietropaolo SL, Fan Y, et al. Sequence variation in promoter of Ica1 gene, which encodes protein implicated in type 1 diabetes, causes transcription factor autoimmune regulator (AIRE) to increase its binding

- and down-regulate expression. *J Biol Chem* 2012; 287:17882.
252. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:1646–1654.
253. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31:747.
254. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93.
255. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995;311(7010):913-7.
256. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type 1 diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002;45(1):21-35.
257. Aly TA, Baschal EE, Jahromi MM, Fernando MS, Babu SR, Fingerlin TE, Kretowski A, Erlich HA, Fain PR, Rewers MJ, Eisenbarth GS. Analysis of single nucleotide polymorphisms identifies major type 1A diabetes locus telomeric of the major histocompatibility complex. *Diabetes*. 2008;57:770–776
258. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1134–1148.
259. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, Bingley PJ. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4037–4043.
260. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, Lane JA, Lavant E, Rappner R, Leuey A, Concannon P, Mychaleckyj JC, Erlich HA. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Type 1 Diabetes Genetics Consortium*. *Diabetes*. 2010 Nov; 59(11):2972-9.
261. Galbraith W, Wagner MC, Chao J, Abaza M, Ernst LA, Nederlof MA, et al. (1991). "Imaging cytometry by multiparameter fluorescence". *Cytometry*. 12 (7): 579–96. doi:10.1002/cyto.990120702. PMID 1782829.
262. Gorus FK. Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Belgian Diabetes Registry*. *Diabetes Metab Rev* 997;13(4):247-249.
263. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med* 2015; 42:42.

264. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 2006; 38:617.
265. Thomson G, et al. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue antigens*. 2007;70:110–127.
266. Choo SY (2008). "The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications". *Yonsei Medical Journal*. 48 (1): 11–23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11. PMC 2628004. PMID 17326240.
267. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85:1315.
268. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes* 1994; 43:87.
269. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 2004;140(11):882-6.
270. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, Mychaleckyj JC, Todd JA, Bonella P, Fear AL, Lavant E, Louey A, Moonsamy P. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Type 1 Diabetes Genetics Consortium*. *Diabetes*. 2008 Apr; 57(4):1084-92.
271. Pawelec G, Buhring HJ. Expression of MHC class II epitopes on human T lymphocyte clones. *Cell Immunol*. 1990;127:520–526.
272. Cruz TD, Valdes AM, Santiago A, Frazer de Llado T, Raffel LJ, Zeidler A, Rotter JJ, Erlich HA, Rewers M, Bugawan T, Noble JA. DPB1 alleles are associated with type 1 diabetes susceptibility in multiple ethnic groups. *Diabetes*. 2004;53:2158–2163.
273. Al-Hussein KA, Rama NR, Ahmad M, Rozemuller E, Tilanus MG. HLA-DPB1*0401 is associated with dominant protection against type 1 diabetes in the general Saudi population and in subjects with a high-risk DR/DQ haplotype. *Eur J Immunogenet*. 2003;30:115–119.
274. Cucca F, Dudbridge F, Loddo M, Mulargia AP, Lampis R, Angius E, De Virgiliis S, Koeleman BP, Bain SC, Barnett AH, Gilchrist F, Cordell H, Welsh K, Todd JA. The HLA-DPB1--associated component of the IDDM1 and its relationship to the major loci HLA-DQB1, -DQA1, and -DRB1. *Diabetes*. 2001;50:1200–1205.

275. Noble JA, Valdes AM, Thomson G, Erlich HA. The HLA class II locus DPB1 can influence susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49:121–125
276. Nishimaki K, Kawamura T, Inada H, Yagawa K, Nose Y, Nabeya N, Isshiki G, Tatsumi N, Niihira S. HLA DPB1*0201 gene confers disease susceptibility in Japanese with childhood onset Type I diabetes, independent of HLA-DR and DQ genotypes. *Elsevier-Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000;47:49–55.
277. Erlich HA, Rotter JI, Chang JD, Shaw SD, Raffel LJ, Klitz W, Bugawan TL, Zeidler A. Association of HLA-DPB1*0301 with insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-Americans. *Diabetes*. 1996;45:610–614.
278. Balducci-Silano PL, Layrisse ZE. HLA-DP and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus in an ethnically mixed population. Associations with other HLA-alleles. *J Autoimmun*. 1995;8:425–437.
279. Baisch JM, Capra JD. Analysis o HLA genotypes susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus: association maps telomeric to HLA-DP. *Scand J Immunol*. 1992;36:331–340.
280. Johansson S, Lie BA, Pociot F, Nerup J, Cambon-Thomsen A, Kockum I, Thorsby E, Undlien DE. HLA associations in type 1 diabetes: DPB1 alleles may act as markers of other HLA-complex susceptibility genes. *Tissue Antigens*. 2003;61:344–351.
281. Lie BA, Akselsen HE, Joner G, Dahl-Jorgensen K, Ronningen KS, Thorsby E, Undlien DE. HLA associations in insulin-dependent diabetes mellitus: no independent association to particular DP genes. *Hum Immunol*. 1997;55:170–175.
282. Mbanya JC, Sobngwi E, Mbanya DN. HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 and DPB1 susceptibility alleles in Cameroonian type 1 diabetes patients and controls. *Eur J Immunogenet*. 2001;28:459–462.
283. Zintzaras E, Gernenis AE. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: meta-analysis. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:187–192.
284. Dorman JS, LaPorte RE, Stone RA, Trucco M. Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7370.
285. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371:130.
286. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet*. 2011 Oct 18; 12(11):781-92.

287. Cooper JD, Howson JM, Smyth D, Walker NM, Stevens H, Yang JH, She JX, Eisenbarth GS, Rewers M, Todd JA, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Ne-rup J, Nierras C, Pociot F, Rich SS. Confirmation of novel type 1 diabetes risk loci in families. *Diabetologia*. 2012;55(4):996–1000.
288. Todd JA, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(7):857–864.n
289. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 2008; 40:1399.
290. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*. 2010 Apr 23; 32(4):468-78.
291. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2954–2956.
292. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* (Lon-don, England). 2014;383(9911):69–82.
293. Lan MS, Wasserfall C, Maclaren NK, Notkirs AL. IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(13):6367-70.
294. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(43):17040-5.
295. Winer S, Tsui H, Lau A, et al. Autoimmune islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not beta-cell exclusive. *Nat Med* 2003; 9:198.
296. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, et al. On the appearance of islet associ-ated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 1993; 36:402.
297. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, et al. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114:589.
298. Alleva DG, Crowe PD, Jin L, et al. A disease-associated cellular immune response in type 1 diabetics to an immunodominant epitope of insulin. *J Clin Invest* 2001; 107:173.
299. Wong FS, Karttunen J, Dumont C, et al. Identification of an MHC class I-restricted autoantigen in type 1 diabetes by screening an organ-specific cDNA library. *Nat Med* 1999; 5:1026.
300. Moriyama H, Abiru N, Paronen J, et al. Evidence for a primary islet auto-antigen (preproinsulin I) for insulinitis and diabetes in the nonobese diabetic

- mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10376.
301. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Vejjola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012 Jul; 55(7):1926-36.
 302. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, Hering BJ, Hafler DA. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature*. 2005 May 12; 435(7039):224-8.
 303. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347(6289):151-6.
 304. Jaeckel E, Klein L, Martin-Orozco N, von Boehmer H. Normal incidence of diabetes in NOD mice tolerant to glutamic acid decarboxylase. *J Exp Med* 2003; 197:1635.
 305. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:208.
 306. Hawa M, Rowe R, Lan MS, et al. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46:1270.
 307. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45:926.
 308. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4712.
 309. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25:415.
 310. Oresic M, et al. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med*. 2008 Dec 22; 205(13):2975-84.
 311. Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2.
 312. Soleimanpour SA, Stoffers DA. The pancreatic beta cell and type 1 diabetes: innocent bystander or active participant? *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(7):324-331.
 313. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in

- diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2(7892):1279-83.
314. Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, et al. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia* 1999; 42:181.
315. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, et al. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:97.
316. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
317. Dorman JS, Steenkiste AR, O’Leary LA, McCarthy BJ, Lorenzen T, Foley TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 17–22.
318. El Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995; 44: 295–299.
319. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren L et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia* 1998; 41: 666–673.
320. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*. 311:149 (1984).
321. Guo SW, Tuomilehto J. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol* 2002; 23:323.
322. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia* 1995; 38:975.
323. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008; 359:2849.
324. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009; 52: 1820–1828.
325. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2012; 36: 348–354.
326. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes* 2014; 63: 1041–1047.
327. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1

- diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
328. Dorman JS, McCarthy BJ, O'Leary LA, Koehler AN. Risk factors for insulin-dependent diabetes. In: *Diabetes in America*, 2nd, Aubert R (Ed), Diane Pub Co., 1995. p.165.
329. Pietropaolo M, Becker DJ. Type 1 diabetes intervention trials. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:2.
330. Kimpimäki T, Kupila A, Hamalainen AM, Kukko M, Kulmala P, Savola K, et al. The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4782-8.
331. Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jul; 55(7):1937-43.
332. Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, et al. Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38:1320.
333. Bingley PJ. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies, and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives: the ICARUS data set. Islet Cell Antibody Register Users Study. *Diabetes* 1996; 45:1720.
334. Pietropaolo M, Becker DJ, LaPorte RE, et al. Progression to insulin-requiring diabetes in seronegative prediabetic subjects: the role of two HLA-DQ high-risk haplotypes. *Diabetologia* 2002; 45:66.
335. Neifing JL, Greenbaum CJ, Kahn SE, et al. Prospective evaluation of beta-cell function in insulin autoantibody-positive relatives of insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42:482.
336. Dean BM, Becker F, McNally JM, et al. Insulin autoantibodies in the pre-diabetic period: correlation with islet cell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:339.
337. Srikanta S, Ricker AT, McCulloch DK, et al. Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction, and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35:139.
338. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999; 48:460.
339. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, et al. Stratification of type 1 diabetes

- risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 2004; 53:384.
340. Morran MP, Casu A, Arena VC, et al. Humoral autoimmunity against the extracellular domain of the neuroendocrine autoantigen IA-2 heightens the risk of type 1 diabetes. *Endocrinology* 2010; 151:2528.
341. Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, et al. 64,000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990; 335:1357.
342. Aanstoot HJ, Sigurdsson E, Jaffe M, et al. Value of antibodies to GAD65 combined with islet cell cytoplasmic antibodies for predicting IDDM in a childhood population. *Diabetologia* 1994; 37:917.
343. Spinas GA, Snorgaard O, Hartling SG, et al. Elevated proinsulin levels related to islet cell antibodies in first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15:632.
344. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553
345. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148:366.
346. Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 44–47
347. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75.
348. Gonzalez, G.C., Capel, I., Rodriguez-Espinosa, J., et al. (2007) Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. *Diabetes Care*, 30, 1611-1612. doi:10.2337/dc07-1292
349. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:238.
350. Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child* 1997; 76:118.
351. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005; 24:531.
352. Szypowska, A. & Skórka, A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* 12, 302–306 (2011).
353. Dungan DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JJ: European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 113:e133–e140, 2004

354. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB; DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children—frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003 Jun;4(2):77-81.
355. Usher-Smith, J. A., Thompson, M., Ereole, A. & Walter, F. M. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 55, 2878–2894 (2012).
356. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP (2008) Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 9:197–201
357. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M (2006) “The honeymoon phase” in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 7:101–107.
358. Fernandez Castaner M, Montana E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1996;22:349-55.
359. Fernandez Castañer M, González J, Carrera MJ et al (1997) The influence of clinical presentation and metabolic control of insulin dependent diabetes in the evolution of residual insulin secretion. A prospective study at five years. *Medicina Clinica* 109:328–332.
360. Rewers A, Brown A, Rewers M. Diabetic ketoacidosis at diagnosis predicts poorer glycemic control in the initial course of type 1 diabetes. Abstract presented at the Pediatric Society Meeting, Toronto, 2007.
361. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2511.
362. Liss DS, Waller DA, Kernard BD, McIntire D, Capra P, Stephens J (1998) Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 37:536–544
363. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: Do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes* 2014; 15:277.
364. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:154.
365. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants,

- children and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150–1159.
366. Dungan DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89:188.
367. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21:80.
368. Kovacs IH, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27:2485.
369. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Kehrler M, Hub R, Ranke MB. Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children—epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatr Diabetes* 2001;2:147-53.
370. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343:d4092.
371. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, and Wood J, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr* 2013; 162:330.
372. Edge JA, Roy Y, Bergomi A, et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:11.
373. Edge JA, Ford-Adams ME, Dungan DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318.
374. Rosenbloom, A. L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 13, 22–33 (1990).
375. Lokulo-Sodipe, K., Moon, R. J., Edge, J. A. & Davies, J. H. Identifying targets to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in the UK. *Arch. Dis. Child.* 99, 438–442 (2014).
376. Curtis JR, To T, Muirhead S, et al. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25:1591.
377. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric Glasgow coma scale in children with blunt head trauma. *Acad Emerg Med* 2005; 12:814.
378. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141:793.
379. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity

- in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:4.
380. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-866.
381. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
382. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S11.
383. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
384. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011; 34:1628.
385. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47:153.
386. Maria E. Craig, Andrew Hattersley, Kim C. Donaghue. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 1-2. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x>
387. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-1974
Google ScholarCrossref
388. Keen H, Jarrett RJ. Environmental factors and genetic interactions. In: Creutzfeld W, Kobberling J, Neel JV, eds. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Berlin: Springer-Verlag, 1976:203-214
389. Macaluso CJ, Bauer UE, Deeb LC, et al. Type 2 diabetes mellitus among Florida children and adolescents, 1994 through 1998. *Public Health Rep* 2002; 117:373-379.
390. Kaminski BM, Klingensmith GJ, Beck RW, et al. Body mass index at the time of diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children. *J Pediatr* 2013; 162:736.
391. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136:664.

392. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:159.
393. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1326–1332.
394. Klingensmith GJ, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010; 33:1970.
395. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy, Nabab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/6/e102>), 2001.
396. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:525–530.
397. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, Rasouli B, Rosengren A, Tuomi T, Åsvold BO, Carlsson S. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018 Jun; 61(6):1333-1343
398. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May; 91(5):1654-9.
399. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R, Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(1):104-8.
400. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab care*. 2009;32 (Suppl 1):S62–S67.
401. Liese AD, D'Agostino RB, Jr, Hamman RF, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *peds*. 2006;118:1510–1518. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
402. Pietropaolo M, Eisenbarth GS. Autoantibodies in human diabetes. *Curr Dir Autoimmun* 2001; 4:252.
403. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183.
404. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31

- Suppl 1:S55-60.
405. Knip M. Can we predict type 1 diabetes in the general population? *Diabetes Care* 2002;25(3):623-5.
 406. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277):221-9
 407. Rosenbloom AL. Hot topic. Fetal growth, adrenocortical function, and the risk for type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2000; 1:150-154
 408. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes care* 1999; 22:345-354.
 409. Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in children. *American Association for Clinical Chemistry. Diagn Endocrinol, Immunol Metabolism* 2000; 18:143-153.
 410. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, et al. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2:S99.
 411. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ. Age of Islet Autoantibody Appearance and Mean Levels of Insulin, but Not GAD or IA-2 Autoantibodies, Predict Age of Diagnosis of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1397.
 412. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:422.
 413. Ramesh SC, Marshall I. Clinical Suspicion of Maturity Onset of Diabetes of the Young in Pediatric Patients Diagnosed with Diabetes Mellitus. *Indian J Pediatr* 2011; Dec 10.
 414. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343:d6044.
 415. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:693.
 416. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4:285.
 417. Butler AE, Galasso R, Meier JJ, Basu R, Rizza RA, Butler PC. Modestly increased beta cell apoptosis but no increased beta cell replication in recent-onset type 1 diabetic patients who died of diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2007;50(11):2323-31.
 418. Molbak AG, Christau B, Mamer B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 1994;11(7):650-5.
 419. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*

- 1989;320(14):881-6.
420. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):110-3.
421. Winter We, Maclaren NK, Riley wJ, ClarkeDw, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316:285–291.
422. Banerji MA, Chaiken RL, Juey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult with black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: flatbush diabetes. *Diabetes* 1994; 43:741–745.
423. International Diabetes Federation. *The Diabetes Atlas. Third Edition*. Brussels: International Diabetes Federation; 2006
424. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: consensus conference report. *Diabetes Care* 2000; 23:381–389.
425. Howson JM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, ADBW-END Study Group, Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011;60:2645–2653
426. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes. *Action LADA 9. BMC Endocr Disord*. 2015;15:1.
427. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov; 13(11):674-686.
428. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003 Sep; 4(3):233-41.
429. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999; 48:150–157.
430. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E. High titer of auto-antibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. Diabetes Care*. 2007 Apr; 30(4):932-8.
431. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Schernthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD, Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad

- clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013 Apr; 36(4):908-13.
432. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One*. 2015; 10:e0131837.
433. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350:1288–1293.
434. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study) *Diabetes Care*. 2002;25:995–1001.
435. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004;53:3193–3200.
436. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment. Results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care*. 2009;32:245–250.
437. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2011;34:66–70.
438. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013;62:543–550.
439. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014; 383:1084–1094.
440. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 May; 57(5):1433-7.
441. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, Groop L, Tuomi T. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010 Sep; 33(9):2062-4.
442. Haller K, Kisand K, Pisarev H, Salur L, Laisk T, Nemvalts V, Uibo R. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2

- diabetes group. *Tissue Antigens*. 2007 Feb; 69(2):121-7.
443. Van der Auwera BJ, Vande alle CL, Schuit FC, Winnock F, De Leeuw IH, Van Imschoot S, Lamberigts G, Gorus FK. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. The Belgian Diabetes Registry. *Clin Exp Immunol*. 1997 Oct; 110(1):98-103.
444. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460-1467.
445. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5-S10.
446. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, Mauricio D, Nordwall M, Van der Schueren B, Mandrup-Poulsen T, Scherbaum WA, Weets I, Gorus FK, Warcham N, Leslie RD, Pozzilli P. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Mar; 16(3):262-7.
447. Taro Maruyama¹, Terumichi Nakagawa, Akira Kasuga, Mitsuru Murata. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Nov;27(8): 971-4. doi: 10.1002/dmrr.1238.
448. A Falorni¹, G Gambelunghe, F Forini, G Kassi, A Cosentino, P Candeloro, G B Bolli, P Brunetti, F Calcinaro. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):309-16. doi: 10.1210/jcem.85.1.6301.
449. M. Landin-Olsson, J. P. Palmer, Å. Lemmarks, L. Blom, G. Sundkvist, L. Nyström & G. Dahlquist. Predictive value of islet cell and insulin autoantibodies for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based study of newly-diagnosed diabetic and matched control children. *Diabetologia* volume 35, pages1068-1073 (1992)
450. Leo K Niskanen, MD;Tiinamaija Tuomi, MD;Jukka Karjalainen, MD;Leif C Groop, MD;Matti I J Uusitupa, MD. GAD Antibodies in NIDDM: Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18(12):1557-1565. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.12.1557>.
451. Van Den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Netherlands Journal of Medicine*. 2009;67(11):376-387.
452. Barker J. M. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening *Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism. 2006;91(4):1210–1217. doi: 10.1210/jc.2005-1679.
453. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014
454. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 T1DM (T1DM) *Autoimmunity Reviews.* 2015;14(9):781–797. doi: 10.1016/j.au-trev.2015.05.002.
455. Pociot F., McDermott M. F. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity.* 2002;3(5):235–249. doi: 10.1038/sj.gene.6363875Q
456. Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol* 2004; 65:640.
457. Allen, S.; Huber, J. & Devendra, D. (2008). Prevalence of organ-specific autoantibodies in childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.*, Vol.1150, pp. 260-262
458. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010.
459. Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia* 2013; 56: 1735–1742.
460. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 646–659.
461. Sumnik Z, Kolouskova S, Malcova H et al. High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 9–12. 41.
462. Mohn A, Di Michele S, Faricelli R, Martinotti S, Chiarelli F. Increased frequency of subclinical hypothyroidism and thyroid-associated antibodies in siblings of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 717–718.
463. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002 Aug; 25(8):1346-50.
464. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, Karavanaki K. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents

- with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2009; 114(4):214-20.
465. Peczyńska J., Urban M., Glowinska-Olszewska B., Florys B. Prevalence of thyroid diseases in children and adolescents with diabetes type 1. *Ped Endocrinology.* 2006;5(1):33-38.
466. Diana T, Daiber A, Oelze M, Neumann S, Olivo PD, Kanitz M, et al. . Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2018) 103(10):3668-77. 10.1210/je.2018-00509
467. Kordonouri, O., Charpentier, N. and Hartmann, R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatric Diabetes* 2011; 12, 31-33. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00666.x
468. Kalicka-Kasperczyk, A., Działkowiak, H., Bratnik-Mikuta, A., et al. Thyroid peroxidase antibodies and thyroid disease in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes. *Przegląd Lekarski* 2002; 59, 509-513.
469. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88(7):2983-92. 10.1210/jc.2002-021845
470. Sumnik Z, Drevínek P, Snajderová M, et al. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:851.
471. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27.
472. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* (2016) 15(7):644-8. 10.1016/j.autrev.2016.02.017
473. R Kadiyala¹, R Peter, O E Okosieme. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul;64(8):1130-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
474. Montovani, R.M., Montovani, L.M. and Dias, V.M. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2007, 20, 669- 675.
475. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71:201.
476. Bonifacio E, Mayr A, Knopff A, Ziegler AG. Endocrine autoimmunity in families with type 1 diabetes: frequent appearance of thyroid autoimmunity during late childhood and adolescence. *Diabetologia* 2009; 52:185.

477. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child*. 2005 Apr; 90(4):411-4.
478. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet-Med* 2014; 31: 126–135.
479. Elizabeth N Pearce¹, Alan P Farwell, Lewis E Braverman. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194.
480. Katahira M, Maeda H, Tosaki T, Segawa S. The human leukocyte antigen class II gene has different contributions to autoimmune type 1 diabetes with or without autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85:293.
481. Flesch BK, Matheis N, Alt T, et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E177.
482. Denzer C, Karges B, Nake A et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 601–608.
483. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R., Tumini S., Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2002;19(1):70–73. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00635.x.
484. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011;10(4061):1–7.
485. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, et al. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:299.
486. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190.
487. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity*. 2008;41(1):46–54. doi: 10.1080/08916930701619466.
488. Mitrou P., Raptis S. A., Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocrine Reviews*. 2010;31(5):663–679. doi: 10.1210/er.2009-0046.
489. American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2017; 40:S105.
490. Joseph J, Saroha V, Payne H, et al. Thyroid function at diagnosis of type 1

- diabetes. *Arch Dis Child* 2011; 96:777.
491. Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, et al. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105:218.
492. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 2010;59:3174–3180.
493. Brown, RS. (2007). Euthyroid autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to treat or not to treat?. *Pediatr Diabetes*, Vol.8, No.4, pp. 177-179
494. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574–1575.
495. Kordonouri, O.; Maguire, AM.; Krip, M.; Schober, E.; Lorini, R.; Holl, RW. & Donaghue, KC. (2009). Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, Vol.12, No.10, pp. 204-210
496. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–2426.
497. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:226–245.
498. Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol*. 2012 Jul; 34(4):479-96.
499. Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes Metab*. 2007 Dec; 33(6):453-8
500. Mahmud, F.H., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: p. 275-286.
501. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57–67.
502. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:297–301.
503. Volta U, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol*

- Hepatol. 2011;5:479–487.
504. Walker-Smith JA, Vines R, Grigor W. Coeliac disease and diabetes. *Lancet*. 1969;2:650.
505. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170–2175.
506. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 354–359.
507. Salardi S, Volta U, Zucchini S et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 612–614.
508. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158: 589–93.e2.
509. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012; 29: e286–e289.
510. Holmes GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med*. 2001 Mar; 18(3):169-77.
511. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136:e170.
512. Sharaiha RZ, Lebwohl B, Reimers L, Bhagat G, Green PH, Neugut AI. Increasing incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma in the United States, 1973-2008. *Cancer*. 2012;118:3786–3792.
513. Simre K, Uibo O, Peet A, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis* 2016; 48:1296.
514. Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Vetrano S, Casale C, Anania MC, Porowska B, Vergari M, Schiaffini R, Gargiulo P. Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of coeliac disease in patients affected by type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol*. 2005;142:111–115.
515. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr*. 2004;145:790–795.
516. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects

- with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy) *Endocrine*. 2013;43:108–111.
517. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27:1294.
518. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546.
519. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul; 2(7):a007690.
520. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012 Oct; 22(4):639-60.
521. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767.
522. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721.
523. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101:2333–2340.
524. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*. 2011;342:d35.
525. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469–477.
526. Lavant EH, Carlson JA. A new automated human leukocyte antigen genotyping strategy to identify DR-DQ risk alleles for celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1489–1495.
527. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1053–1067.
528. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91:39–43.
529. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–810.
530. Rewers M, Eisenbarth GS. Autoimmunity: Celiac disease in T1DM-the

- need to look long term. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Nov 8; 8(1):7-8.
531. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, von Blomberg BM, Mulder CJ, Simsek S. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med.* 2013 Jul; 24(5):456-60.
532. Dezsofi A, Szebeni B, Hermann CS, Kapitány A, Veres G, Sipka S, Körner A, Madácsy L, Korponay-Szabó I, Rajczy K, Arató A. Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Sep; 47(3):283-7.
533. Koелеman BP, Lie BA, Undlien DE, Dudbridge F, Thorsby E, de Vries RR, Cucca F, Roep BO, Giphart MJ, Todd JA. Genotype effects and epistasis in type 1 diabetes and HLA-DQ trans dimer associations with disease. *Genes Immun.* 2004 Aug; 5(5):381-8.
534. Hermann R, Turpeinen H, Laine AP, Veijola R, Krip M, Simell O, Sipilä I, Akerblom HK, Ilonen J. HLA DR-DQ-encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families. *Tissue Antigens.* 2003 Aug; 62(2):162-9.
535. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2012 Jul; 34(4):567-80.
536. P. Narendran, E. Estella, S. Fourlanos. Immunology of type 1 diabetes. *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 98, Issue 8, August 2005, Pages 547–556, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci088>
537. Holmes GK. Potential and latent coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1057–1060.
538. Mackinder M, Allison G, Svolos V, Buchanan E, Johnston A, Cardigan T, Laird N, Duncan H, Fraser K, Edwards CA, et al. Nutritional status, growth and disease management in children with single and dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:99
539. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2002;25:1117–1122.
540. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, Chiarelli F. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:37–40.
541. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders

- and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002;23:464–483.
542. Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1379.
543. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Taylor J, Emery LM, Taki I, Vanyi S, Liu E, Hoffenberg EJ. Impact of celiac autoimmunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;150:461–466.
544. Simmons KM, McFann K, Taki I, et al. Reduced Bone Mineral Density Is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2016; 169:44.
545. Camarica ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncone R, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 2012;38:10.
546. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care.* 2003 Jun; 26(6):1932-9.
547. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306–308.
548. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:2520–2524.
549. Porter JA, MacKenzie K, Darlow B, Day AS. Looking for coeliac disease in children with type 1 diabetes mellitus. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:811–816.
550. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's "Standards of Medical Care in Diabetes" from 2005 to 2014. *Diabetes Care.* 2015 Jan; 38(1):6-8.
551. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:161285.
552. International Diabetes Federation. The global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Available from: <http://www.idf.org/global-idfispad-guideline-diabetes-childhood-and-adolescence>.
553. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–160.
554. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May. 108(5):656-76; quiz 677.

555. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:171-176
556. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002
557. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:3-14.
558. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, Mozer-Glassberg Y, Shalitin S, et al. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1314-1320.
559. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care*. 2006;29:2452-2456
560. Abid N, McGlone O, Cardwell C, et al. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:322.
561. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 680-684.
562. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Murray JA: Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac-disease. *Gastroenterology* 2009, 137(1):88-93, 0036-5521.
563. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2002;25:1117-1122.
564. Sud S, Marcon M, Assor E, et al. Quality of life in children with diabetes and celiac disease: minimal impact of the 'double diagnosis'. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:163.
565. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul; 86(7):2909-22.
566. Fichna M, Fichna P, Gryczyńska M, Walkowiak J, Zurawek M, Sowinski. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with

- Addison's disease. *Endocrine*. 2010 Apr; 37(2):349-60.
567. Peterson P, Salmi H, Hyöty H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 37-42
568. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236-241.
569. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2015 Sep; 14(9):781-97.
570. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan; 90(1):128-34.
571. Thomas, JB.; Petrovsky, N. & Ambler JR. (2004). Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diab Vol. 5*, pp. 207-211
572. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, Nelson JC, Gottlieb PA, Rewers M, Eisenbarth GS. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005 Apr; 28(4):850-5.
573. Baker P, Fain P, Kahles H et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the type 1 diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1573-E1578.
574. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014 Mar; 170(3):367-73.
575. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev*. 2011; 20():161-72.
576. Betterle, C.; Volpato, M.; Rees Smith, B.; Furmaniak, J.; Chen, S.; Zanchetta, R.; Greggio, N.; Pedini, B.; Boscaro, M. & Presotto F. (1997). Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 82, No. 3, pp 939-942
577. Brewer, KW.; Parziale, WS. & Eisenbarth GS. (1997). Screening patients with insulin dependent diabetes mellitus for adrenal insufficiency. *N Engl J Med Vol. 237*, pag. 202
578. Marks SD, Girgis R, Couch RM. Screening for adrenal antibodies in children with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease. *Diabetes Care*.

- 2003 Nov; 26(11):3187-8.
579. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000 Apr; 76(894):230-2.
580. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 207-210.
581. Ta'ieb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007 Feb; 20(1):27-35.
582. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan; 6(3):138-42.
583. Van Hatterm S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 772, 774, 776-777.
584. Frisoli M.L., Essien K., Harris J.E. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu. Rev. Immunol.* 2020;38:621-648. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531.
585. Spritz R.A., Andersen G.H.L. Genetics of vitiligo. *Dermatol. Clin.* 2017;35:245-255. doi: 10.1016/j.det.2016.11.013.
586. Li Z., Ren J., Niu X., Xu Q., Wang X., Liu Y., Xiao S. Meta-analysis of the association between vitiligo and human leukocyte antigen-A. *BioMed. Res. Int.* 2016:1-13. doi: 10.1155/2016/5412806.
587. Auburger G, Gispert S, Lahut S, Omür O, Damrath E, Heck M, Başak N. 2q24 locus association with type 1 diabetes: SH2B3 or ATXN2? *World J Diabetes*. 2014 Jun 15; 5(3):316-27.
588. Kemp E. H., Waterman E. A., Weetman A. P. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity*. 2001;34(1):65-77.
589. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT. Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2009 Sep; 161(3):654-9.
590. Shaikh SB, Haji IM, Doddamani P, Rahman M. A Study of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) in Patients with Type1 Diabetes Mellitus (T1DM) Followed Up at a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb; 8(2):70-2.
591. Gawkrödger DJ. Vitiligo: what general physicians need to know. *Clin Med (Lond)*. 2009 Oct; 9(5):408-9.
592. Wolff K., Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrist B. A., Paller A. S., Leffell D. J. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th. Vol. 1. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2007.
593. Lotti T., Gori A., Zanieri F., Colucci R., Moretti S. Vitiligo: new and

- emerging treatments. *Dermatologic Therapy*. 2008;21(2):110–117. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00178.x
594. Szczerko O., Boon H. S. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. *BMC Dermatology*. 2008;8, article 2doi: 10.1186/1471-5945-8-2.
595. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Rapini R. *Dermatology*. 2nd. Vol. 1. Philadelphia, Pa, USA: Mosby/Elsevier; 2008.
596. Forschner T., Buchholtz S., Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy—evidence-based analysis of the literature. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2007;5(6):467–475. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06280.x.
597. Grimes P. E. New insights and new therapies in vitiligo. *The Journal of the American Medical Association*. 2005;293(6):730–735. doi: 10.1001/jama.293.6.730.
598. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 34–40.
599. D'Elia MM, Bergman MP, Amedei A, Appelmelk BJ, & Del Prete G. (2004). *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Microbes Infect*, Vol. 6, No.15, pp. 1395-401
600. De Block, CE., De Leeuw, IH. & Van Gaal, LF. (2008). Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol.93, No.2, pp. 363-371.
601. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann*. 1980 Apr; 9(4):154-62.
602. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004 May 13; 350(20):2068-79.
603. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20(1):140-6.
604. Grzywa M. Type 1 T1DM a relevant-significant component polyglandular autoimmune. *Diabetologia Polska*. 2005;12:271–274.
605. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 270–277.
606. Oda JM, Hirata BK, Guembarovski RL, Watanabe MA. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J Genet* 2013; 92: 163–171.
607. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web

- of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:708.
608. De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *Br J Dermatol* 1999; 141: 593–594.
609. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 783–791.
610. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Dec;41(4):679-94
611. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355(9207):873-6
612. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, Letaltec C, Levy-Marchal C, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Cahané M, Robert JJ; AJD Study Group. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab.* 2014 Apr;40(2):137-42
613. Dahlquist G, Gustavsson KH, Holmgren G, Hägglöf B, Larsson Y, Nilsson KO, Samuelsson G, Sterky G, Thalme B, Wall S. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age. A prospective study 1977-1980. *Acta Paediatr Scand.* 1982 Jan;71(1):7-14
614. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Dolan L, Dabelea D, Pettitt DJ, Liese AD; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA.* 2021 Aug 24;326(8):717-727
615. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, Knibbe CA, Herings RM, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK. Increasing trends in the incidence and prevalence rates of type 1 diabetes among children and adolescents in the Netherlands. *Pediatr Diabetes.* 2016 Feb;17(1):44-52
616. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, Imperatore G, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Hamman RF, Saydah S, Wagenknecht LE. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 14;69(6):161-165
617. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020 Mar 30;10(2):98-115
618. Tzaneva V, Iotova V, Yotov Y. Significant urban/rural differences in the

- incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus among Bulgarian children (1982-1998). *Pediatr Diabetes*. 2001 Sep;2(3):103-8
619. Ostman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Sundkvist G, Nyström L. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):386-94
620. Waugh NR. Insulin-dependent diabetes in a Scottish region: incidence and urban/rural differences. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40: 240-243
621. Patterson C, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. *Diabetologia* 1996; 39: 1063-1069
622. du Prel JB, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Socioeconomic conditions and type 1 diabetes in childhood in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabetologia*. 2007 Apr;50(4):720-8
623. Thomas W, Birgit R, Edith S; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Changing geographical distribution of diabetes mellitus type 1 incidence in Austrian children 1989-2005. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(3):213-8
624. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Haubrich S, Rabi DM. The Challenges of Identifying Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: In Search of the Holy Grail. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Dec 9;13:4885-4895
625. Weires MB, Tausch B, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, Cannon-Albright LA. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:634-640
626. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes* 2006;55:1517-1524
627. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991;40:831-836
628. Leberthal Y, de Vries L, Phillip M, Lazar L. Familial type 1 diabetes mellitus - gender distribution and age at onset of diabetes distinguish between parent-offspring and sib-pair subgroups. *Pediatr Diabetes* 2010;11:403-411
629. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):348-54
630. Alhonen S, Korhonen S, Tapanainen P, Knip M, Veijola R. Extended family history of diabetes and autoimmune diseases in children with and

- without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:115–117
631. O’Leary LA, Dorman JS, LaPorte RE, et al. Familial and sporadic insulin-dependent diabetes: evidence for heterogeneous etiologies? *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14:183–190
632. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002;45:605–622
633. Los E, Wilt AS. Diabetes Mellitus Type 1 In Children. (Updated 2021 Aug 5). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. E disponueshme nw: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441918/>
634. Cosgrove M. Do stressful life events cause type 1 diabetes? *Occupational Medicine*, 2004;54:250-254
635. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008;57(11):2863-2871
636. Sadeharju K, Lönnrot M, Kimpimäki T, Savola K, Erkkilä S, Kalliokoski T, Savolainen P, Koskela P, Ilonen J, Simell O, Knip M, Hyöty H. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic auto-antibody-positive children. *Diabetologia*. 2001 Jul;44(7):818-23
637. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, Roivainen M. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia*. 2004 Feb;47(2):225-39
638. Hägglöf B, Blom L, Dahlquist G, Lönnberg G, Sahlin B. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia*. 1991 Aug;34(8):579-83
639. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S, Hägglöf B. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care*. 1995 Oct;18(10):1323-9
640. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Zhu H, Sharp SJ, Walter FM. The pathway to diagnosis of type 1 diabetes in children: a questionnaire study. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006470
641. Al-Fifi SH. The relation of age to the severity of Type I diabetes in children. *J Family Community Med*. 2010;17(2):87-90
642. Kamal Alanani NM, Alsulaimani AA. Epidemiological pattern of newly diagnosed children with type 1 diabetes mellitus, Taif, Saudi Arabia. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct 9;2013:421569
643. Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, Dong G, Huang K, Wu W, Ullah R, Jin B, Lin H, Derraik JGB, Fu J. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at

- Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 27;12:653519
644. Olak-Bialoń B, Deja G, Jarosz-Chobot P, Buczkowska EO. Ocena występowania i analiza wybranych czynników ryzyka kwasicy ketonowej w momencie ujawnienia cukrzycy typu 1 (The occurrence and analysis of chosen risk factors of DKA among children with new onset of DMT1). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2007;13(2):85-90. Polish
645. Pietrzak I, Mianowska B, Zmysłowska A, Fendler W, Młynarski W, Szadkowska A. Epidemiologia i obraz kliniczny cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 (Epidemiology and clinical course of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;19(4):137-42. Polish
646. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, Starzyk JB. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr*. 2015 Oct;174(10):1319-24
647. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. (a) Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945
648. Praveen PA, Hockett CW, Ong TC, Amutha A, Isom SP, Jensen ET, Mohan V, Dabelea DA, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dolan LM, Kahn MG, Madhu SV, Tandon N. Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: Results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries. *Pediatr Diabetes*. 2021 Feb;22(1):40-46
649. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1484-8.e1
650. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2017 Aug 1;7(7):e016587. Erratum in: *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(8):e016587corr1
651. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and

- immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. 2019 Aug;20(5):584-593
652. Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, Dong G, Huang K, Wu W, Ullah R, Jin B, Lin H, Derraik JGB, Fu J. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 27;12:653519
653. Habib HS. Frequency and clinical characteristics of ketoacidosis at onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Northwest Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2005 Dec;26(12):1936-9
654. Pietrzak I, Mianowska B, Zmysłowska A, Fendler W, Młynarski W, Szadkowska A. Epidemiologia i obraz kliniczny cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 (Epidemiology and clinical course of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;19(4):137-42. Polish
655. Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB ACEStudy Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027–33)
656. Onyiriuka AN, Ifebi E. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Dec 19;12(1):47
657. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ* (2018) 360:j5295
658. Jawaid A, Sohaila A, Mohammad N, Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country - an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Feb 25;32(2):115-119
659. Li L, Andrews EB, Li X, Doder Z, Zalmover E, Sharma K, Oliveira JH, Juhaeri J, Wu C. Incidence of diabetic ketoacidosis and its trends in patients with type 1 diabetes mellitus identified using a U.S. claims database, 2007-2019. *J Diabetes Complications*. 2021 Jul;35(7):107932
660. Tonolo G. Sex-Gender Awareness in Diabetes. *Diabetology*. 2021; 2(2):117-122
661. Chumięcki M, Prokopowicz Z, Deja R, Jarosz-Chobot P. Ocena stanu klinicznego i częstości występowania kwasicy ketonowej u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (Frequency and clinical manifestation of

- diabetic ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2013;19(4):143-7. Polish
662. Derraik JGB, Cutfield WS, Maessen SE, Hofman PL, Kenealy T, Gunn AJ, et al. A brief campaign to prevent diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: The NO-DKA Study. *Pediatr Diabetes* (2018) 19:1257–62)
663. Holder M, Eehalt S. Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes–The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes* (2020) 21:1227–31
664. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* (2012) 13:647–51
665. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* (1999) 22:7–9
666. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, Rewers A, Dabelea D. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes.* 2019 Mar;20(2):172-179
667. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngsøe L, Rida H, Andersen ML, Lauridsen MH, Hertz B, Birkebæk NH, Olsen B, Mortensen HB, Svensson J, Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013 May;56(5):995-1003
668. Iovane B, Cangelosi AM, Bonaccini I, Di Mauro D, Scarabello C, Panigari A, Tiri A, Mastroianni C, Fainardi V, Dodi I, Vanelli M. Diabetic ketoacidosis at the onset of Type 1 diabetes in young children Is it time to launch a tailored campaign for DKA prevention in children <5 years? *Acta Biomed.* 2018 Jan 8;89(1):67-71
669. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr* 2010;156:472–7
670. Szypowska, A. & Skórka, A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* 2011;12, 302–306
671. Catherine Pihoker,, Lisa K. Gilliam,, Christiane S. Hampe,, Åke Lernmark. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes* 2005;54(suppl_2):S52–S61. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S52
672. Jonsdóttir B, Andersson C, Carlsson A, Delli A, Forsander G, Ludvigsson

- J, Marcus C, Samuelsson U, Ortqvist E, Lemmark A, Ivarsson SA, Larsson HE; Better Diabetes Diagnosis (BDD) study group. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia*. 2013 Aug;56(8):1735-42.
673. Rodrigues R, Gonçalves FT, Jorge PT. Prevalence of thyroid dysfunction and antithyroid antibodies in type 1 diabetic mellitus patients and their first-degree relatives. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Aug;52(6):985-93.
674. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, Kanariou M, Karayianni C. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res*. 2009;71(4):201-6.
675. Alves C, Santos LS, Toralles MB. Association of type 1 diabetes mellitus and autoimmune disorders in Brazilian children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 May-Jun;20(3):381-6.
676. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2010-2.