

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Raičević

**DIJABETES MELITUS TIP 1 KOD DJECE
U CRNOJ GORI: TREND INCIDENCE,
REGIONALNE KARAKTERISTIKE I
KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA**

Doktorska disertacija

Podgorica, 2024. godine

UNIVERSITY OF MONTENEGRO

FACULTY OF MEDICINE

Maja Raičević

**TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN
CHILDREN IN MONTENEGRO:
INCIDENCE TRENDS, REGIONAL
CHARACTERISTICS AND QUALITY OF
LIFE**

Doctoral Dissertation

Podgorica, 2024.

PODACI O DOKTORANDU, MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Doktorand

Ime i prezime: Maja Raičević

Datum rođenja: 13.07.1989. godine

Naziv završenog studijskog programa i godina završetka: Medicina,
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, 2014. godine

Mentor

Prof. dr Mira Samardžić, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore,
Medicinski fakultet

Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata:

- Prof. dr Dragan Laušević, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore,
Medicinski fakultet
- Doc. dr Lidija Banjac, docentkinja, Univerzitet Crne Gore, Medicinski
fakultet
- Prof. dr Mira Samardžić, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore,
Medicinski fakultet

Komisija za ocjenu i odbranu doktorske disertacije:

- Prof. dr Vesna Miranović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore,
Medicinski fakultet

- Prof. dr Mira Samardžić, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet
- Prof. dr Dragan Laušević, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet
- Prof. dr Vera Zdravković, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- Doc. dr Lidija Banjac, docentkinja, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Datum odbrane:

Mojoj porodici

čija je beskrajna ljubav utkana u svaki moj uspjeh.

ZAHVALNICA

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorki i učitelju, prof. dr Miri Samardžić na nesebičnoj ljudskoj i stručnoj pomoći, i ukazanom povjerenju. Njeno znanje i podrška su bili neprocjenjivi u izradi ove doktorske disertacije.

Neizmjernu zahvalnost dugujem i svom prijatelju i kolegi, dr Radetu Vukoviću, koji me je uveo u svijet nauke, bezrezervno podržavao i ohrabrivao na putu izrade ove disertacije i drugih naučno-istraživačkih radova. Zahvalna sam mu za sve dragocjene savjete, izuzetne pružene prilike i što je moj oslonac i inspiracija.

Veliku zahvalnost dugujem i kolektivu Odjeljenja endokrinologije Instituta za bolesti djece Kliničkog Centra Crne Gore i svima koji su učestvovali i bezrezervno mi pomagali u prikupljanju i obradi podataka, naročito mom prijatelju, dr Aleksandru Obradoviću.

Svim ispitanicima, posebno djeci sa dijabetes melitusom tipa 1 i njihovim roditeljima, koji su me inspirisali za ovu studiju i pružili punu podršku, još jedno veliko hvala.

INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naziv studija: Doktorske akademske studije Univerziteta Crne Gore, Medicinski fakultet, Doktorski studijski program Medicina

Naslov doktorske disertacije: Dijabetes melitus tip 1 kod djece u Crnoj Gori: trend incidence, regionalne karakteristike i kvalitet života pacijenata

Datum prijave doktorske teze: 21.04.2021. godine.

Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza: 23.06.2021. godine

Rezime/Izvod iz teze:

Uvod: Dijabetes tipa 1 (T1D) je veliki izazov za javno zdravlje. Tokom godina, uočene su značajne i neobjašnjive varijacije u incidenci T1D širom svijeta, a ažuriranje tih podataka je ključno za adekvatno planiranje zdravstvenih resursa i praćenje bolesti. T1D je bolest koja utiče na sve aspekte života i stoga je usko povezana sa kvalitetom života.

Ciljevi: Ovo istraživanje je imalo za cilj da pruži novije podatke o aktuelnoj incidenci T1D kod djece u Crnoj Gori i da analizira promjene incidence tokom vremena i kako je izloženost različitim faktorima mogla uticati na nju. Štaviše, ova studija je imala za cilj i da procijeni i uporedi kvalitet života s aspekta samih pacijenata ali i njihovih roditelja, i analizira korelaciju sa metaboličkom kontrolom i drugim faktorima, kod učenika osnovnih škola sa T1D.

Metode: Ovom deskriptivnom studijom su obuhvaćena ukupno 582 pacijenta mlađa od 15 godina, kod kojih je dijagnoza novootkrivenog T1D postavljena tokom poslednjih 30 godina. Posmatrane varijable su: pol, datum rođenja i datum početka T1D. Izračunavane su tri vrste stopa incidence, izražene kao novi slučajevi na 100000 osoba: uzrasno-specifična, uzrasno-standardizovana i sirova. Godišnja procentualna promjena (APC), broj koji se posmatra kao konstantna procentualna promjena stope iz prethodne godine, određena je korišćenjem jointpoint regresione analize. Drugi dio ovog istraživanja bila je case-control studija, sprovedena u Crnoj Gori krajem 2021. godine, koja je obuhvatila 87 učenika osnovnih škola sa T1D i 248 njihovih vršnjaka koji su bili odgovarajući po polu. Učenicima su podijeljeni standardizovani upitnici (Peds-QL Generic core 4.0 upitnici za sve učesnike istraživanja i Peds-QL Diabetes Module 3.2 i Peds-QL Family impact Module samo za pacijente). Dobijeni skorovi su upoređivani korišćenjem neparametarskih statističkih testova u odnosu na pol, regiju i sredinu u kojoj žive (grad/selo).

Rezultati: Prosječna godišnja standardizovana incidenca T1D u populaciji Crne Gore tokom cijelog perioda istraživanja od 30 godina iznosila je 15,2/100,000. Nešto veće stope incidence su primijećene kod dječaka u odnosu na djevojčice, a incidenca se povećava sa godinama te je najveća u uzrasnoj grupi od 10 do 14 godina. Prosječna starost pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bila je $8,4 \pm 3,91$ godina. Ako se model posmatra bez jointpointa, APC za ukupnu populaciju iznosila je 3,1 % (1,8–4,4). U drugom delu studije, djeca sa T1D su kvalitet života procijenila lošijim u odnosu na svoje vršnjake, ostvarujući niže skorove u skoro svim domenima. Razlike između pacijenata i njihovih drugara iz odjeljenja su takođe uočene na svim poljima u različitim podgrupama formiranim u odnosu na pol, tip okruženja i u centralnoj regiji. Dalje, duže trajanje bolesti koreliralo je sa višim HbA1c ($p=0,037$) i nižim skorom roditelja na upitniku PedsQoL Diabetes Module ($p=0,011$). Nije primijećena značajna razlika između percepcije kvaliteta života pacijenata i njihovih roditelja/staratelja ($p=0,192$). Učesnici su živjeli u porodici u kojoj je najmanje jedan od roditelja bio nezaposlen u 37,9% slučajeva.

Skoro svaka treća majka je bila nezaposlena i što je u našem istraživanju statistički značajno povezano sa nižim nivoom HbA1c ($p=0,047$). PedsQI 3.2 Diabetes Modul ukupni skor, Tretman I i Menadžment dijabetesa sumirani skor bili su značajno viši kod djece nezaposlenih majki.

Zaključak: Rezultati ove studije sugerišu da je incidenca T1D među djecom u Crnoj Gori ponovo u porastu i stavljaju akcenat na faktore koji bi mogli uticati. Na taj način se pruža uvid koje bi aktivnosti mogle biti prioritet za djecu sa dijabetesom, kao i za planiranje zdravstvene zaštite. Studija ističe da sa dužim trajanjem bolesti djeca sa T1D koja pohađaju osnovnu školu odstupaju od optimalne metaboličke kontrole imaju lošiji kvalitet života od svojih vršnjaka a istovremeno opada kvalitet života njihovih roditelja ili staratelja.

Ključne riječi: dijabetes melitus, učenici, djeca, kvalitet života, incidenca, Crna Gora

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Pedijatrijska endokrinologija

UDK broj:

INFORMATION ON DOCTORAL DISSERTATION

Name of doctoral studies: Doctoral academic studies at the University of Montenegro, Faculty of Medicine, doctoral study program medicine

Doctoral thesis title: Type 1 diabetes mellitus in children in Montenegro: incidence trends, regional characteristics and quality of life

Thesis application date: 21.04.2021.

Thesis acceptance date (UoM Senate session): 23.06.2021.

Abstract/Thesis overview:

Introduction: Dealing with type 1 diabetes (T1D) is a big public health challenge. Through the years, significant and unexplained variations in T1D incidence were observed all around the world, and having an update about it is crucial for adequate healthcare resource planning and monitoring of the disease. T1D is a condition that affects all aspects of life, and thus is closely related to the quality of life itself.

Objectives: The aim of this study was to give an update on the current incidence of pediatric T1D in Montenegro and to analyze incidence changes over time and how the exposure to different factors might have affected it. Furthermore, this study also aimed to evaluate and compare patients self-reported and parent-proxy reported QoL and their correlation with metabolic control and other factors, in elementary school students with T1D.

Methods: This descriptive study included a total of 582 patients younger than 15 years who were newly diagnosed with T1D during the past 30 years. Collected variables

included gender, date of birth, and date of the onset of T1D. Three types of incidence rates, expressed as new cases per 100,000 persons, were calculated: age specific, age standardized, and crude. The annual percentage change (APC), a number assumed as a constant percentage change of the previous year rate, was determined using jointpoint regression analysis. The other part of this study was a case–control study conducted in Montenegro at the end of 2021, which included 87 elementary school students with T1D and 248 of their peers as controls matched by gender. Standardized questionnaires were distributed to participants (Peds-QL Generic core 4.0 questionnaire for all participants and Peds-QL Diabetes Module 3.2 and Peds-QL Family impact Module only for cases). The results of obtained scores were measured and compared using non-parametric statistical methods in relation to gender, region and type of household.

Results: The mean annual standardized age-incidence of T1D in the Montenegro population during the whole study period of 30 years was 15.2/100,000 person-years. Slightly higher incidence rates were observed in male compared to female individuals, and the incidence increased with age, with the highest incidence in the 10–14 age group. The average age at diagnosis was 8.4 ± 3.91 years. If the model is observed as one without jointpoints, the annual percentage change (APC) for total population was 3.1 % (1.8–4.4). In the other part of the study, children with T1D reported lower quality of life comparing to matching controls with lower scores in almost all domains. Differences in the same domains among patients and their classmates were also observed in the different gender subgroups, environment type subgroups and in the central region. Longer duration of the disease correlated with higher HbA1c ($p=0.037$) and lower parental Total Score on the PedsQL Diabetes Module questionnaire ($p=0.011$). Significant difference between patients and their parents/caregivers QoL perception was not observed ($p=0.192$). Participants were living in the families where at least one of the parents was unemployed in 37.9% cases. Almost every third mother was unemployed which was statistically significant in association with lower HbA1c level ($p=0.047$) in our study. PedsQL 3.2 Diabetes Modul Total score, Treatment I and Management Summary Score were significantly higher in children of unemployed mothers.

Conclusion: The results of this study suggest that T1D incidence among Montenegrin children is rising again, and highlight the factors that could affect it. Furthermore, it provides insights to prioritizing actions for children with diabetes care as well as for public healthcare planning. The study highlights that with a longer duration of the disease elementary school children with T1D digress from optimal metabolic control and at the same time quality of life of their parents or caregivers slumps. Elementary school students with T1D have lower QoL than their peers.

Keywords: diabetes mellitus, students, children, quality of life, incidence, Montenegro

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Pediatric Endocrinology

UDC number:

PREDGOVOR

Dijabetes melitus (DM) je bolest metabolizma koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom nastalom kao rezultat poremećaja u stvaranju insulina i/ili njegovom djelovanju. Predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema 21. vijeka. Dovodi do teških komplikacija kao što su bubrežna slabost, oštećenje vida, amputacije donjih ekstremiteta, a značajan je i uzrok smrti, nalazeći se na sedmom mjestu među najčešćim uzročnicima. Prema poslednjim podacima, 2021. godine je procjenjeno da u svijetu od DM boluje oko 537 miliona ljudi, a očekuje se da će do 2045. godine godina broj oboljelih biti značajno veći (oko 783 miliona).

Incidenca i prevalenca dijabetes melitusa tipa 1 (T1D) u svijetu pokazuje trend rasta, a Crna Gora spada u grupu zemalja sa visokom stopom incidence ove bolesti, što su rezultati našeg istraživanja potvrdili. Naime, i dalje je aktuelna hipoteza da je na porast incidence obolijevanja od T1D uticao i SARS-CoV2 virus, izazivač pandemije COVID19. Nije poznato kojim mehanizmom, pokrećući inflamaciju i aktivaciju citokina, SARS-CoV2 virus dovodi do destrukcije ćelija pankreasnih ostrvaca i smanjenog stvaranja insulina. Sledstveno, i jesmo uočili u našem istražvanju da je u prvoj godini COVID pandemije incidenca obolijevanja od T1D kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori bila u porastu, naročito među dječacima, ali se u našoj zemlji pacijenti nisu češće prezentovali kliničkom slikom dijabetesne ketoacidoze (DKA).

DKA je jedna od najozbiljnijih posljedica nedostatka insulina, vodeći je uzrok akutnog morbiditeta i mortaliteta kod djece oboljele od T1D. Pokazali smo da je tokom 30 godina opservacije skoro svaki četvrti pacijent u trenutku postavljanja dijagnoze T1D bio u dekompenzovanom stanju, tj. već razvio DKA, ali nismo zabilježili smrtne slučajeve. Takođe, procentualna učestalost DKA kod pacijenata sa novootkrivenim T1D prema našim rezultatima pokazuje rastući trend.

Ono sa čime se djeca sa T1D svakodnevno suočavaju jesu ograničenja u ishrani, terapija u vidu više supkutanih injekcija, redovno vođenje dnevnika samokontrole, potreba za čestim provjerama nivoa šećera u krvi, a porodica se podredi bolesti i obično postane disfunkcionalna. Sve navedeno utiče na kvalitet života ove djece i članova njihove porodice, što je bilo drugo polje interesovanja u našem istraživanju. Pokazali smo da djeca sa T1D imaju narušeno funkcionisanje u školi u poređenju sa svojim vršnjacima, i da je taj problem veći u centralnoj regiji Crne Gore, i kod djece koja žive na selu, što je značajan rezultat za kreiranje određenih zdravstvenih i edukativnih programa.

Osim toga, naši rezultati su pokazali da je kako vrijeme od postavljanja dijagnoze odmiče potrebno posvećivati sve veću pažnju djeci sa T1D, kao i da je visoka stopa nezaposlenosti među roditeljima, a najčešće majkama djece sa T1D, što je alarm za Crnu Goru ali i druge zemlje u razvoju.

Na kraju, ukazali smo na to da uvođenje modernih tehnologija u terapiju ove hronične bolesti dovodi do bolje metaboličke kontrole ali ne i značajno boljeg kvaliteta živo.

SKRAĆENICE

DM- dijabetes melitus

OGT- test oralnog opterećenja glukozom (eng. oral glucose tolerance test)

GAD65 At- autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65

IAA- autoantitijela na insulin

IA2- autoantitijela na tirozin fosfatazi sličan insulinoma antigen

ZnT8- Cink-transporter 8 autoantitijela specifična za β ćelije pankreasa

T1D- dijabetes melitus tip 1

HLA – humani leukocitni antigeni

IFN γ - inteferon γ

TNF- tumor nekrotični faktor

FASL- FAS ligand

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

DKA- dijabetesna ketoacidoza

ISPAD- Međunarodno udruženje za dijabetes kod djece i adolescenata (eng. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)

SAP-(portabilna insulinska pumpa podržana senzorom (eng. sensor augmented pump)

KGM- kontinuirani glikemijski monitoring

SARS-CoV2 virus- koronavirus 2 vezan za teški akutni respiratorni sindrom (eng. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

COVID-19- bolest izazvana koronavirusom 2019. godine (eng. coronavirus disease of 2019)

EURODIAB- studijska grupa evropskih centara za dijabetes (eng. European Diabetes Centers Study)

MODY- dijabetes koji se ispoljava kod mladih (Maturity onset diabetes of youth)

APC- godišnji procenat promjene (eng. annual percentage of change)

ATPO- tireoperoksidazna antitijela

TgAt- tiroglobulinska antitijela

ACE2- angiotenzin-konvertujući enzim 2

NRP1- neuropilin 1

MMR vakcina- vakcina protiv morbila, zaušaka i rubele (eng. measles, mumps and rubella vaccine)

SADRŽAJ

1. UVOD	2
1.1. Definicija i dijagnoza dijabetes melitus tipa 1.....	2
1.2. Epidemiologija T1D.....	3
1.3. Etiologija i patogeneza T1D.....	6
1.4. Klinička slika T1D.....	7
1.5. Terapija T1D.....	9
1.6. Kvalitet života pacijenata sa T1D.....	11
1.7. COVID-19 pandemija i T1D.....	12
2. CILJEVI	13
3. HIPOTEZE	14
4. MATERIJAL I METODE	15
4.1. Prvi dio istraživanja.....	15
4.2. Drugi dio istraživanja.....	18
5. REZULTATI	21
5.1. Sociodemografske karakteristike i klinička prezentacija pacijenata sa. novo- otkrivenim T1D.....	21
5.2. Incidenca obolijevanja od T1D u Crnoj Gori i njen trend kroz godine.....	32
5.3. Incidenca obolijevanja od T1D u godini COVID-19 pandemije.....	40

5.4. Kvalitet života pacijenata sa T1D.....	41
5.5. Kvalitet života pacijenata sa T1D u odnosu na njihove vršnjake.....	49
6. DISKUSIJA.....	52
6.1. Trend incidence obolijevanja od T1D u Crnoj Gori.....	52
6.2. Uticaj COVID-19 pandemije na obolijevanje djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori.....	54
6.3. Sezonske varijacije u incidenci obolijevanja od T1D.....	55
6.4. Kliničke karakteristike djece uzrasta 0-14 godina sa T1D u Crnoj Gori.....	56
6.5. Regionalne razlike kliničkoj prezentaciji T1D kod djece u Crnoj Gori.....	58
6.6. Uticaj T1D na kvalitet života djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori.....	59
6.7. Uticaj modernih tehnoloških uređaja u liječenju djece sa T1D na njihovu glikemijsku kontrolu i kvalitet života.....	60
6.8. Kvalitet života djece sa T1D u Crnoj Gori u poređenju sa njihovim vršnjacima.....	61
6.9. Ograničenja ove studije.....	63
7. ZAKLJUČCI.....	65
8. LITERATURA.....	67

1. UVOD

1.1. Definicija i dijagnoza dijabetes melitusa tipa 1

Dijabetes melitus (DM) je bolest metabolizma koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom nastalom kao rezultat poremećaja u stvaranju insulina i/ili njegovom djelovanju (1, 2).

Kriterijumi koji moraju biti zadovoljeni da bi se postavila dijagnoza DM su:

- glikemija $\geq 11,1$ mmol/l u bilo kom uzorku krvi,
- glikemija našte $\geq 7,0$ mmol/l,
- glikemija $\geq 11,1$ mmol/l dva sata nakon opterećenja glukozom u OGT (oral glucose tolerance) testu
- ili HbA1C $\geq 6,5\%$ (2).

Za potvrdu dijagnoze potrebno je da jedan od kriterijuma bude zadovoljen u najmanje dva različita uzorka krvi, ili dva kriterijuma u istom uzorku krvi.

Prisustvo najmanje jedne vrste autoantitijela vezanih za dijabetes (autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65- GAD65, autoantitijela na insulin- IAA, autoantitijela na tirozin fosfatazi sličan insulinoma antigen- IA2 ili Cink-transporter 8 autoantitijela specifična za β ćelije pankreasa- ZnT8), u povišenom titru, potvrđuje dijagnozu dijabetes melitusa tipa 1 (T1D) (3).

T1D je forma DM koja se karakteriše destrukcijom β ćelija pankreasa i nedostatkom insulina, i najčešći je oblik DM kod djece i mladih.

Pacijenti sa T1D prolaze kroz tri stadijuma:

- I stadijum- pozitivne najmanje dvije vrste autoantitijela vezanih za dijabetes,
- II stadijum- pozitivne najmanje dvije vrste autoantitijela vezanih za dijabetes uz poremećaj glikoregulacije,

- III stadijum- pozitivne najmanje dvije vrste autoantitijela vezanih za dijabetes uz razvijenu kliničku sliku DM (4).

1.2. Epidemiologija T1D

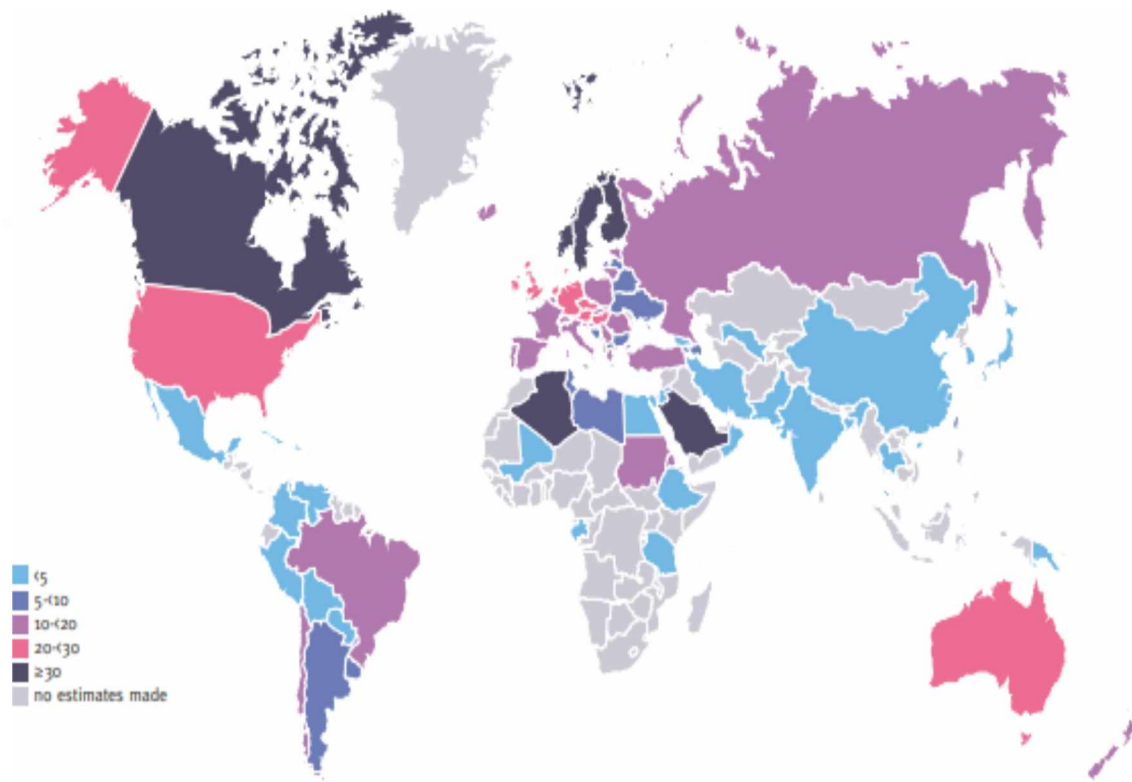
Procijenjeno je da je u 2021. godini širom svijeta bilo 8,4 miliona ljudi oboljelih od T1D, od čega su 1,5 milion činili djeca i mladi (mlađi od 20 godina), a očekuje se da broj oboljelih u 2040. godini bude i do 17,4 miliona. U 2021. godini je čak 35000 ljudi umrlo u prvih 12 mjeseci od pojave simptoma ove hronične bolesti (5).

Značajne i neobjašnjive varijacije incidence obolijevanja od T1D kroz godine su opservirane širom svijeta. Primijećene su i značajne interkontinentalne razlike u incidenci, pa je u Sjevernoj Americi i Evropi registrovana najveća incidenca, a najmanja u Aziji i Južnoj Americi (slika 1) (6).

Pritom, incidenca T1D ima rastući trend u Evropi, a nagli porast se bilježi od 2019. godine (3). Nekoliko autorskih grupa je opisalo ciklične obrasce u “kretanju” trenda incidence obolijevanja od ove hronične bolesti, na svakih 4-6 godina (6-9). U velikoj studiji Pattersona i saradnika, kojom je obuhvaćeno 26 evopskih centara u kojima se liječe djeca sa dijabetesom, među kojima i Klinički centar Crne Gore, rezultati su upućivali da se ciklični obrasci trenda incidence mijenjaju na 4 godine, što je pokazano u svega 4 centra među kojima nije bila Crna Gora (10).

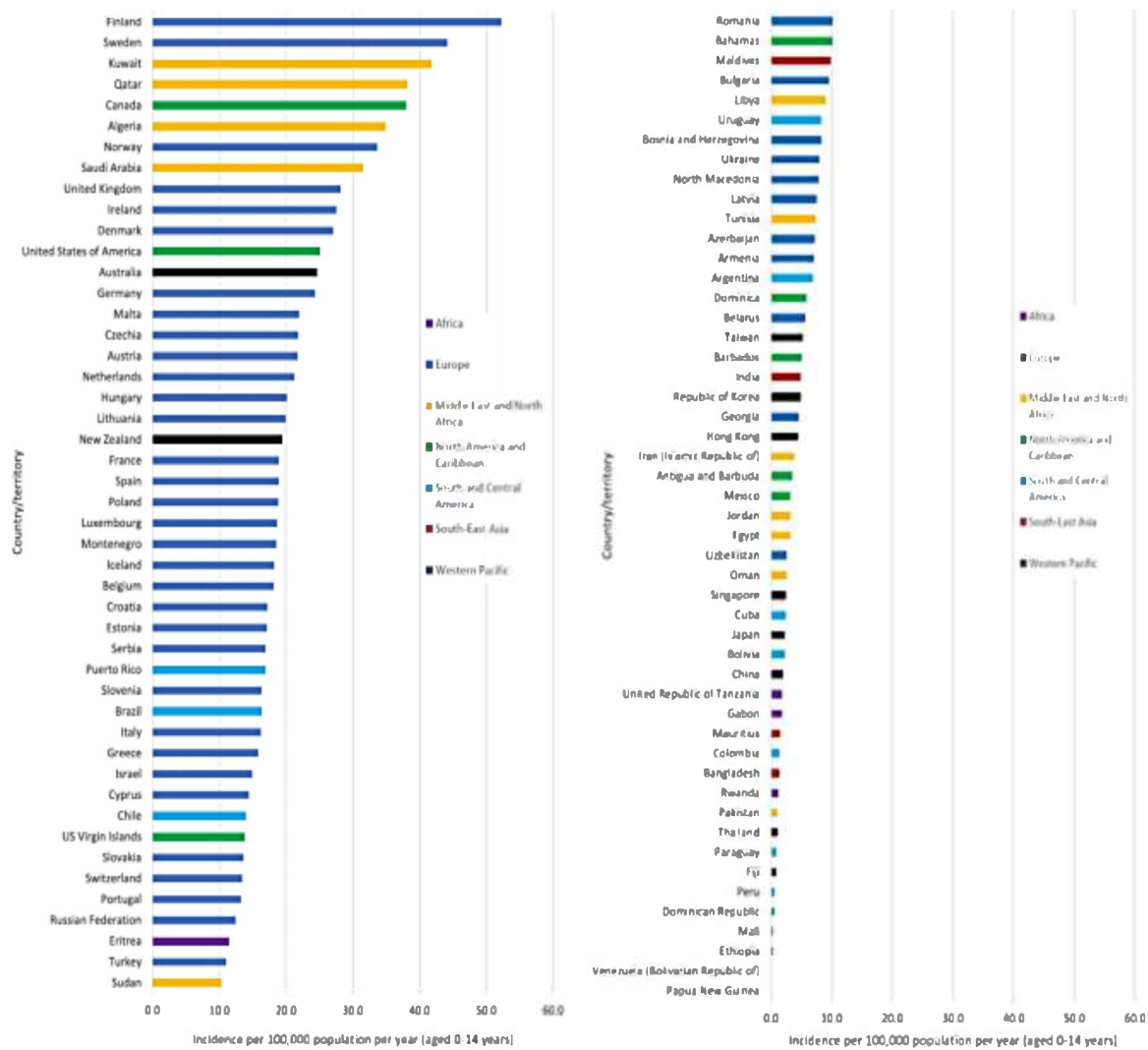
Sjeverno evropske zemlje (Finska, Švedska, Norveška, Velika Britanija i Irska) su na vrhu liste zemalja sa najvećom incidencom T1D (27,5-52,2/100000), ali je incidenca takođe veoma visoka u italijanskoj regiji Sardinije (45,0/100000) koja je lokalizovana na jugozapadu Evrope, što djelimično opovrgava teoriju pada incidence u smjeru sjever-jug (6, 10, 11).

Među zemljama Balkana, najveću incidencu obolijevanja od T1D imaju Crna Gora, Srbija i Hrvatska, dok je manje oboljele djece na 100 000 godišnje u Bosni i Hercegovini i Republici Sjevernoj Makedoniji (6).



Slika 1. Uzasno standardizovane stope incidence T1D (na 100000/godina) kod djece uzrasta 0-14 godina (6)

Prema posljednjem popisu (2011), Crna Gora je zemlja na jugoistoku Evrope, površine 13812 km², sa populacijom od 620145 stanovnika, uključujući 118751 (19%) djece mlađe od 15 godina. Rezultati prethodnih istraživanja klasifikovali su Crnu Goru kao zemlju sa visokom uzrasno standardizovanom stopom incidence T1D (18,5/100000 za period 2009-2013) (7, 12).



Slika 2. Incidence obolijevanja od T1D kod djece mlađe od 15 godina (2, 6)

Sa porastom incidence obolijevanja od T1D dolazi do pomjeranja odnosa polova u pravcu predominacije muškaraca među pacijentima sa novootkrivenim T1D (13).

Neprestano ažuriranje informacija o incidenci ove bolesti je od velikog značaja za adekvatno planiranje zdravstvenih resursa i praćenje ove bolesti, koja se još uvijek ne može prevenirati i itekako zabrinjava. Ipak, prepoznavanje zemalja i područja sa visokom incidencom T1D je u XXI vijeku izuzetno važno i sa aspekta odlaganja kliničkog

ispoljavanja dijabetes melitusa, jer, kako najnovija istraživanja pokazuju, postoji imunološka terapija koja bi potencijalno mogla očuvati β ćelije pankreasa i odložiti početak bolesti (14).

1.3. Etiologija i patogeneza T1D

Etiopatogeneza T1D nije do kraja razjašnjena. Vjeruje se da genetski faktori (prekomjerna ekspresija HLA molekula klase DR4, DQ8 i DQ2) i faktori spoljašnje sredine (virusi, bakterije, toksini, itd.) doprinose pokretanju autoimunog odgovora i destruktiji pankreasnih β ćelija koje proizvode insulin (13). CD4 T limfociti stimulišu B limfocite da proizvode autoantitijela sa visokim afinitetom prema β ćelijama. Takođe, stimulišu CD8+ T ćelije da oslobađaju citokine (IFN γ , TNF, FASL, perforin), i na taj način oštećuju ćelije pankreasa. Istraživači predlažu i CD3 regiju teških lanaca imunoglobulina kao snažan dijabetogeni autoantigen koji može da pokrene T ćelije (15).

Djeca sa haplotipovima HLA molekula klase DR4, DQ8 i DQ2 čine 90-95% djece sa T1D. Ipak, u opštoj populaciji, djeca sa HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 genotipom imaju svega 5% rizik za razvoj T1D (16). Smatra se da osobe koje su heterozigoti za HLA-DRB1*04 i HLA-DRB1*03 nose najveći rizik za razvoj T1D, te čak 50 % njih razvije T1D prije navršene 5 godine. Sa druge strane, opisuju se i HLA genotipovi koji imaju zaštitnu ulogu u razvoju dijabetesa, DRB1*0403 i DRB1*0406 (17). Snažnu, urođenu zaštitu od dijabetesa tipa 1 pružaju i haplotipovi DQA1*0102 i DQB1*0602. Molekul DQ0602 ima ulogu i u zaustavljanju dalje progresije dijabetesa čak i kad su prisutna autoantitijela na pankreasna ostrvca (18).

Interesantno je da veći rizik za obolijevanje od T1D ima dijete čiji je otac obolio od T1D, nego ako je majka oboljela od iste bolesti, za šta ne postoji konkretno objašnjenje (19, 20).

Na značaj faktora sredine u patogenezi T1D upućuje činjenica da kod monozigotnih blizanaca, koji u potpunosti imaju istu genetiku, u svega 23-61% slučajeva

oba blizanca razviju ovu hroničnu bolest. Osim spoljašnjih faktora, na ovo utiče i epigenetika, tačnije metilacija DNK, koja određuje stepen ekspresije gena (15).

Među faktorima spoljašnje sredine kao potencijalni okidači za pokretanje autoimunog procesa navode se virusi (iz porodice enterovirusa), geografski položaj (klimatske karakteristike područja), godišnja doba (najveći broj oboljelih tokom zime), deficit vitamina D, ishrana (izostanak ili nedovoljno dug period dojenja, rano uvođenje kravljeg mlijeka u ishranu), narušena mikrobiota. Ipak rezultati istraživanja su oprečni, pa nijedna od hipoteza nema čvrsto uporište i nije opšteprihvaćena.

U svakom slučaju, djeca koja imaju multipla antitijela za dijabetes (stadijum 1) nose rizik veći od 80-90% da će u narednih 15 godina razviti kliničku sliku dijabetesa (stadijum 3) (16). Na ovom otkriću se zasniva danas popularna ideja o skriningu djece na T1D (određivanjem nivoa antitijela vezanih za T1D). Skrining bi pomogao pravovremeno otkrivanje bolesti, prije pojave akutnih komplikacija a razmatraju se i terapijske intervencije za odlaganje početka bolesti. Aktuelna je hipoteza da bi novija imunološka terapija kod osoba koje su u I ili II stadijumu dijabetesa tipa 1, tj. imaju pozitivna dva ili više autoantitijela vezana za dijabetes mogla uticati na očuvanje β ćelija i odlaganja početka bolesti i do 2 godine, što bi u dječijem uzrastu, kod osoba otkrivenih skriningom, bilo od velikog značaja (21).

1.4. Klinička slika T1D

Tipična klinička slika T1D se karakteriše poliurijom, polidipsijom, polifagijom, gubitkom tjelesne mase i enurezom. Djeca se osjećaju slabo i malaksalo.

Simptomi različito traju, ali najčešće ne duže od dvije nedelje prije nego se postavi dijagnoza. Porodična anamneza može biti pozitivna, ali uglavnom u porodici djece oboljele od T1D nema drugih članova sa ovom bolešću, ali ima oboljelih od nekih drugih autoimunih bolesti (22).

Može se prezentovati u kompenzovanom stanju, ali se često desi (12,8-80% slučajeva) da je prva prepoznata manifestacija T1D dijabetesna ketoacidoza (DKA) (23). DKA predstavlja hiperglikemijsku, akutnu komplikaciju DM.

Za dijagnozu DKA potrebno je da budu zadovoljena tri biohemijska kriterijuma (24):

- 1) hiperglikemija (glukoza $>11,0$ mmol/l),
- 2) venski pH $<7,3$ ili serumski bikarbonati $<15,0$ mmol/l (preporuka najnovijih ISPAD smjernica 2022 je vrijednost serumskih bikarbonata $<18,0$ mmol/l (25)), i
- 3) ketonemija ili ketonurija.

DKA nastaje kao posledica nedostatka insulina ili povišene koncentracije kontraregulatornih hormona (glukagon, kateholamini, kortizol i hormon rasta), što ubrzava katabolizam. Glukoneogeneza i glikogenoliza dovode do povećane koncentracije glukoze u krvi i hiperosmolalnosti. Osmotska diureza je uzrok dehidracije, i u DKA može biti teškog stepena. Lipoliza i ketogeneza rezultuju povećanjem koncentracije ketona u krvi i u urinu i metaboličkom acidozom (26). Kao posljedica nakupljanja ketona i nastanka metaboličke acidoze, razvija se iregularno, duboko disanje (tzv. Kusmaulovo disanje), povraćanje i bol u trbuhu. S obzirom na sve navedeno, DKA mora biti u opsegu diferencijalne dijagnoze kod djece sa sumnjom na poliuriju usljed urinarne infekcije, sa otežanim disanjem usljed sumnjivog astma napada, sa bolom u trbuhu koji može biti posljedica akutne hirurške bolesti.

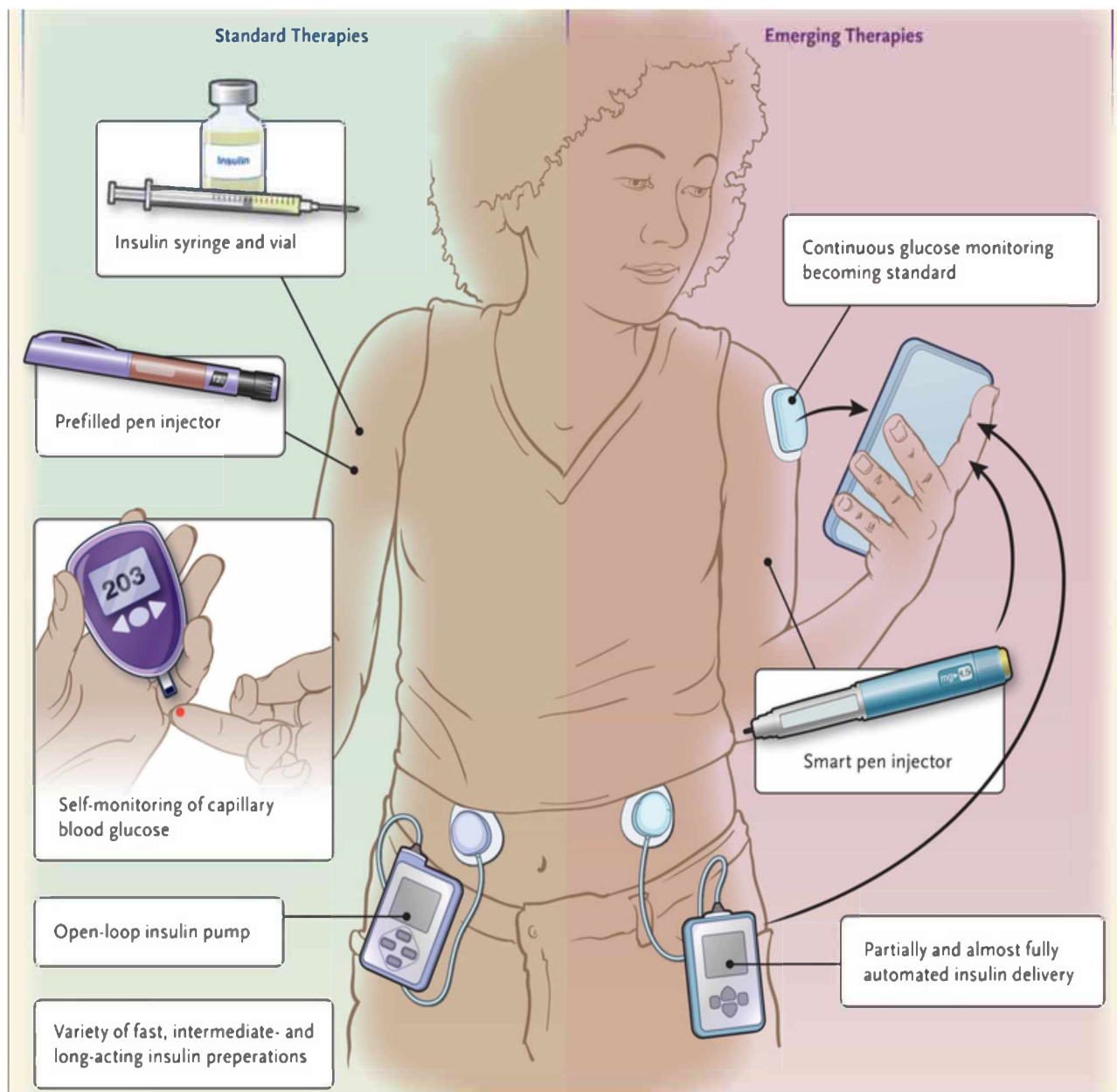
DKA je komplikacija koja, zbog potencijalnog razvoja cerebralnog edema, sepse, šoka, bubrežne slabosti, nosi rizik za mortalitet 0,15% do 0,35% u razvijenim zemljama, a čak 3,4% do 13,4% u zemljama u razvoju (27, 28). Dakle, pravovremeno prepoznavanje i dijagnostikovanje T1D je od velikog značaja, i u tu svrhu se treba kontinuirano prosvjećivati osoblje u vrtićima i školama, ali i cjelokupna populacija.

1.5. Terapija T1D

S obzirom da se u osnovi T1D nalazi destrukcija β ćelija pankreasa, ova grupa pacijenata je zavisna od insulina, pa je glavni terapijski pristup njegova supstitucija. Multiple supkutane injekcije insulina mogu predstavljati kombinaciju brzodjelujućih, srednje-dugodjelujućih i dugodjelujućih regularnih humanih insulina ili insulinskih analoga (29).

Insulinski analozi predstavljaju noviju, modifikovanu verziju insulina, imitiraju fiziološku aktivnost insulina i pozitivno utiču na glikoregulaciju. Zlatni standard kod ove vrste insulinske terapije jeste intenzivirani režim, tj. davanje brzodjelujućih insulina preprandijalno (prije obroka) i dugodjelujućeg insulina prije spavanja. Ipak, ova vrsta insulinske terapije nije pomogla u prevazilaženju brojnih drugih problema poput učestalih hipoglikemija, fenomena zore, itd... Kao rezultat, poslednjih godina aktuelan je režim insulinske terapije putem kontinuirane supkutane infuzije, poznat kao insulinska pumpa (slika 3) (30, 31). Brojna istraživanja ukazuju da ovim režimom terapije pacijenti postižu bolju glikemijsku kontrolu u odnosu na multiple injekcije insulina.

Režim insulinske terapije putem portabilne pumpe podržan senzorom (SAP-sensor augmented pump) je jedan korak bliže ka vještačkom pankreasu (sistem sa dva hormona- insulin i glukagon) koji se smatra terapijom budućnosti. U zemljama širom svijeta dostupna je i unaprijeđena verzija insulinske pumpe koja koristi SmartGuard sistem i automatski mod, pa uz pomoć algoritma i vrijednosti glikemija dobijenih KGM zapisom, sama određuje i otpušta mikroboluse insulina, u cilju održavanja glikemije u željenom opsegu.



Slika 3. Standardna terapija i moderne tehnologije u praćenju i terapiji pacijenata sa T1D (31)

Ipak, prednosti bioničkog pankreasa u odnosu na sve ostale vidove terapije jesu što pacijent nema potrebu da podešava bazale i boluse, niti da broji ugljene hidrate u obroku (32).

1.6. Kvalitet života pacijenata sa T1D

Nakon što se kod djece postavi dijagnoza T1D ona se prirodnim slijedom suočavaju sa brojnim poteškoćama; moraju korigovati svoju ishranu i fizičku aktivnost, više puta tokom dana i noći mjeriti nivo glukoze u krvi, najčešće moraju dobijati više injekcija insulina svakodnevno, a sve sa ciljem da postignu optimalan nivo glikemije i što bolji kvalitet života.

Kvalitet života je važan indikator ishoda njege pacijenata sa dijabetesom, ali je istovremeno i pokazatelj funkcionisanja javnog zdravstva jedne zemlje (33, 34). Pod uticajem je brojnih faktora vezanih za zdravlje, faktora okoline i socijalnih faktora.

Djeca sa T1D se, u poređenju sa njihovim zdravim vršnjacima, mnogo češće bore sa depresijom i anksioznošću, što može biti indukovano insulinskom terapijom i voditi lošoj metaboličkoj kontroli i lošijem kvalitetu života (35, 36). Takođe, podložni su poremećajima u ishrani i poremećajima u porodičnoj dinamici i funkcionisanju (36).

Djeca sa T1D koja pohađaju školu i njihovi roditelji/staratelji nailaze na brojne prepreke tokom boravka u školi, poput nedostupnosti prostora gdje bi mogli čuvati i dobijati insulinsku terapiju, nedostupnosti stručnog kadra koji može voditi brigu o ovoj grupi djece dok borave u školi, neadekvatnosti komunikacije i edukacije školskog osoblja vezano za dijabetes, što se pretpostavlja da pravi razliku u njihovom kvalitetu života u školi u odnosu na vršnjake.

Identifikacija potencijalnih razlika u kvalitetu života je veoma značajna jer pruža mogućnost za intervenciju poput grupne edukacije vršnjaka djece sa dijabetesom, grupnih seansi sa psihologom, pružanje podrške putem socijalnih mreža što se sve pokazalo uspješnim metodama (37, 38).

1.7. COVID-19 pandemija i T1D

Rezultati brojnih objavljenih istraživanja ukazuju na mogućnost da je širenje SARS-CoV2 virusa, uzročnika COVID-19 pandemije, svijetom, imalo značajan negativan uticaj na kvalitet života povezan sa zdravljem kod djece i adolescenata (39, 40). To može biti posljedica zatvaranja škola, distanciranja ljudi, različitih promjena u porodičnom okruženju, sedentarnog načina života, itd (41). Tokom COVID-19 pandemije djeca i adolescenti su se često suočavali sa mentalnim problemima kao što su anksioznost, depresija, stres, usamljenost i osjećaj pritiska (42).

Malo je podataka o tome kako je COVID-19 pandemija uticala na kvalitet života djece sa hroničnim bolestima, kao što je T1D, iako je svijest o riziku koji ova bolest nosi tokom pandemije postojala. Primijećeno je da su pacijenti sa dijabetesom u većem riziku za razvoj teške kliničke slike tokom SARS-CoV2 infekcije, u većem riziku za potrebu za mehaničkom ventilacijom i većem riziku od mortaliteta (43, 44).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su da se za populaciju djece mlađe od 15 godina, u Crnoj Gori:

- utvrdi kumulativna incidenca obolijevanja od T1D za period od 30 godina,
- utvrdi brzina povećanja (ili smanjenja) incidence tj. trend obolijevanja od T1D, po godinama i po petogodišnjim intervalima za period od 30 godina (ispitivanje i sezonskih varijacija),
- uporedi incidenca obolijevanja i klinička prezentacija T1D prema polu, po uzrasnim grupama i geografskim regijama,
- ispita udruženost T1D sa drugim najčešćim autoimunim bolestima u trenutku postavljanja dijagnoze,
- utvrdi incidenca obolijevanja od T1D i učestalosti DKA u trenutku postavljanja dijagnoze, u godini COVID 19 pandemije (mart 2020.-mart 2021. godine),
- procjeni kvalitet života djece sa T1D koja pohađaju osnovnu školu u Crnoj Gori i uporedi sa kvalitetom života zdrave djece istog uzrasta pomoću standardizovanih testova za pedijatrijsku populaciju,
- procjeni kvalitet života djece sa T1D u odnosu na protokole liječenja bolesti, upotrebu modernih tehnoloških uređaja (insulinska pumpa i senzor za mjerenje nivoa glikemije), u odnosu na udruženost T1D sa drugim autoimunim bolestima.

3. HIPOTEZE

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Incidenca obolijevanja od T1D kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori je u porastu,
2. U godini COVID19 pandemije incidenca obolijevanja od T1D kod djece mlađe od 15 godina je veća, i češće se prezentuju DKA,
3. Ciklične varijacije u incidenci obolijevanja od T1D postoje i u Crnoj Gori kod djece mlađe od 15 godina,
4. Djeca oboljela od T1D, koja pohađaju osnovnu školu u Crnoj Gori imaju lošiji kvalitet života u odnosu na svoje zdrave vršnjake.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Prvi dio istraživanja

Prvi dio planiranog istraživanja je deskriptivna studija, izvedena u 3 faze.

U **prvoj fazi** su prikupljeni podaci o djeci oboljeloj od T1D, mlađoj od 15 godina, u Crnoj Gori za period od januara 1992. godine do aprila 2021. godine i podaci o broju stanovnika u Crnoj Gori za isti period. U Crnoj Gori postoji samo jedan centar za dijagnostikovanje, liječenje i praćenje djece sa T1D- Institut za bolesti djece u Podgorici. Kao izvor podataka je korišten Registar za dijabetes, koji postoji u Crnoj Gori (u Institutu za bolesti djece) od 1990. godine, a od 1994. godine se vodi po propozicijama EURODIAB registara, i medicinska dokumentacija (otpusne liste i kartoni oboljele djece) u Institutu za bolesti djece, Kliničkog centra Crne Gore (KCCG). Kao drugi izvor su korišteni podaci Instituta za javno zdravlje Crne Gore, koji su omogućili capture-recapture metodologiju (45). Djeca sa drugim tipovima dijabetesa, kao što su tip 2 ili adultni tip dijabetesa kod mladih (Maturity onset diabetes of youth- MODY) su isključeni iz istraživanja. Takođe, iz istraživanja su izuzeta i djeca koja su strani državljani, te su se slučajno (npr. kao turisti) našli u Crnoj Gori u trenutku postavljanja dijagnoze novootkrivenog T1D.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KCCG.

Podaci o broju stanovnika u Crnoj Gori su preuzeti iz Državnog zavoda za statistiku (Monstat), tj. iz nacionalnih popisa 1991, 2003. i 2011. godine. Zbog dugih intervala između nacionalnih popisa, da bi se dobio broj stanovnika za svaku godinu u periodu od 2000. do 2020. godine, korišten je procijenjeni broj stanovnika. Kako za period između 1991. godine i 1999. godine nema podataka o procjeni stanovništva, a s obzirom da je tih godina došlo do sukoba u regionu i posljedično velike migracije stanovništva, za procjenu stanovništva u ovom periodu je korišćeno modeliranje podataka (predikcija matematičkim modelom- polinomska regresija za imputiranje nedostajućih vrijednosti).

Posmatrane varijable su: pol, datum rođenja, datum postavljanja dijagnoze, uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze, mjesto boravka, porodična anamneza u odnosu na DM i druge autoimune bolesti, tjelesna visina i tjelesna masa djeteta u trenutku postavljanja dijagnoze, inicijalne laboratorijske analize (HbA1c, gasne analize (pH, HCO₃), GAD65 At, IA2 At), klinička prezentacija u trenutku postavljanja dijagnoze (tipična klinička slika dijabetesa ili znaci DKA), rezultat skrininga na prisustvo drugih autoimunih bolesti dječije dobi koje su najčešće udružene sa T1D (Hashimoto tireoiditis (hormoni i At štitaste žlijezde), celijakija (celijačna serologija)).

Druga faza je obuhvatala sređivanje podataka i izračunavanje stopa incidence. Pacijenti su grupisani u odnosu na: pol, uzrast (0-4 godine, 5-9 godina i 10-14 godina), regije (centralna, južna i sjeverna regija), prisustvo DKA (da/ne), težinu DKA (prema pH: <7,1, 7,1-7,19, 7,2-7,3 ili prema HCO₃: <5 mmol/l, 5-10 mmol/l i 10-15 mmol/l) i medijanu HbA1c (ispod i iznad medijane).

Izračunata su tri tipa stopa obolijevanja: sirova, uzrasno-specifična i uzrasno-standardizovana. Sirova stopa je izračunati tako što se broj slučajeva podijelio sa procijenjenim brojem stanovnika i pomnožio sa 100 000. Za ocjenu trendova po dobnim grupama koristi se uzrasno- specifična stopa koja se dobija na isti način kao i sirova samo što se uzimaju u obzir uzrasne razlike (djeca su grupisana u 3 uzrasne kategorije, 0-4, 5-9, 10-14 godina). Za ocjenu trendova na ukupnom nivou i po polu korišćene su uzrasno-standardizovane stope, izračunate uz pomoć populacije svijeta po Segiju (46), predstavljene kao broj novooboljelih na 100000 osoba podijeljenih po polu. Radi praćenja trenda i procjene incidence obolijevanja od tipa 1 dijabetesa po petogodišnjim i desetogodišnjim intervalima, podaci su u jednom segmentu istraživanja prošireni na 1991. godinu.

Za ocjenu trenda po uzrasnim grupama korištene su uzrasno specifične stope koje su računane za navedene 5-godišnje dobne grupe. Za uzrasno specifične i uzrasno standardizovane stope izračunate su i odgovarajuće standardne greške. Za ocjenu trenda po regijama korišćena je stopa standardizovana na ukupnu crnogorsku populaciju. Za

ocjenu trenda po grupama težine DKA, kao i prema medijani HbA1c korišćen je apsolutni broj slučajeva.

U **trećoj fazi** su provjeravane pretpostavke za primjenu odgovarajućeg regresionog modela, sprovedena je joinpoint regresija, u programu Joinpoint dostupnom na sajtu US National Cancer Instituta (v4.9.0.0. March 2021, Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).

Joinpoint regresija je regresiona metoda koja nam omogućava da trend ispitamo u segmentima, po godišnjim i petogodišnjim intervalima, i otkrijemo eventualne tačke u vremenu u kojima se desila promjena u kretanju ispitivane pojave. Za zaključivanje je izabran nivo značajnosti 0,05. Za svaki joinpoint regresioni model je ocijenjena značajnost promjene, godišnji procenat promjene (eng. annual percentage of change – APC, broj koji se posmatra kao konstantna procentualna promjena prošlogodišnje stope) i odgovarajući 95% interval povjerenja (eng. confidence interval – CI) uz pomoć generalnih linearnih modela koji podrazumijevaju Poasonovu raspodjelu (eng. Poisson distribution). Kao zavisna varijabla uzeta je uzrasno specifična stopa i uzrasno standardizovana stopa ili broj slučajeva, a kao nezavisna varijabla uzeta je godina. Za analizu je izabrana Grid-traži metoda (eng. Grid search method). Minimalni broj opservacija za broj tačaka od krajeva vremenske serije do prvog joinpointsa- tačke prekida je podešen na 3, a minimalni broj opservacija između joinpointsa na 4. Joinpoint ili tačka pregiba je tačka u vremenu u kojoj se javila promjena u kretanju trenda. Broj joinpointsa je podešen između 0 i 5. Test permutacije je upotrijebljen da izabere najbolji joinpoint model sa ukupnim nivoom značajnosti od 0,05. Joinpoint regresija omogućava da se za svaki segment ocijeni prosječna godišnja promjena za cijeli posmatrani period kao i ocjena godišnjih promjena za svaki segment posebno koristeći linearni ili log-linearni model. Nakon definisanja ispitivanja pretpostavki i neophodnih parametara za sprovođenje regresije slijedi modelovanje trendova obolijevanja od T1D u ukupnoj populaciji djece, po polu i dobnim grupama, kao i prema regijama u Crnoj Gori i prema grupama navedenih parametara: prisustvu DKA, težini DKA i medijani HbA1c. U slučaju kada su ispitivane grupe bile male, umjesto jointpoint korišćena je metoda Poasonove analize.

4.2. Drugi dio istraživanja

Za drugi dio istraživanja, o kvalitetu života djece oboljele od T1D, korišćena je case-control studija.

Ispitanici su bila djeca oboljela od T1D uzrasta 5-15 godina u Crnoj Gori (učenici osnovnih škola), koja najmanje 6 mjeseci imaju T1D, podijeljena u 3 uzrasne kategorije (5-7, 8-12, 13-15 godina, prema pozicijama standardizovanog upitnika). Rekrutovani su na redovnim kontrolnim pregledima u endokrinološkoj ambulanti Instituta za bolesti djece.

Kontrolnu grupu čine zdrava djeca koja su odgovarajući parnjaci ispitanika u odnosu na pol, uzrast i odjeljenje osnovne škole koju pohađaju. Broj ispitanika u ovoj grupi je planiran da bude trostruko veći u odnosu na grupu djece oboljele od T1D (1:3). Da bi se izbjegla pristrasnost, ispitanici su troje djece odgovarajućeg pola na čije ime se prvo naiđe u dnevniku idući od rednog broja 5 do rednog broja 15.

Roditelji sve djece uključene u istraživanje potpisali su informacioni pristanak za učešće, a istraživanje je započeto po dobijanju odobrenja Etičkog komiteta KCCG, Zavoda za školstvo Crne Gore i Ministarstva prosvjete Crne Gore.

Instrument mjerenja su standardizovani pedijatrijski upitnici čiji su autori Varni i saradnici, a koji su dostupni na web stranici <https://www.pedsq.org/conditions.html>, i mogu se koristiti uz pisani pristanak autora koji je za ovo istraživanje dat.

Peds-QL Generic Core je opšti pedijatrijski upitnik koji se odnosi na 4 domena: fizičko zdravlje (8 pitanja), emocionalno zdravlje (5 pitanja), društvene aktivnosti (5 pitanja) i školske aktivnosti (5 pitanja) (47). Njega su u odgovarajućoj formi, popunili i djeca i roditelji.

Peds-QL Diabetes Modul 3.2 je specifičan upitnik koji se odnosi na 5 domena: dijabetes (15 pitanja), barijere u terapiji (5 pitanja), aderenza terapiji (6 pitanja), brige (2 ili 3 pitanja/zavisno od uzrasta) i komunikacija (4 pitanja) (48).

Peds-QL Family Impact je standardizovani upitnik koji se odnosi na 8 domena: fizičko zdravlje (6 pitanja), emocionalno zdravlje (5 pitanja), društvene aktivnosti (4 pitanja), kognitivno funkcionisanje (5 pitanja), komunikacija (3 pitanja), brige (5 pitanja), dnevne aktivnosti (3 pitanja) i odnosi u porodici (5 pitanja) (49).

Četvrti upitnik je Upitnik za opšte podatke, a odnosi se na: uzrast djeteta, mjesto stanovanja, obrazovanje roditelja, zanimanje i zaposlenost roditelja, bračno stanje roditelja.

Upitnike Peds-QL Diabetes Modul 3.2 i Peds-QL Family Impact nisu popunjavali ispitanici kontrolne grupe. Kod djece uzrasta 5-7 godina upitnike su popunili roditelji za svoju djecu uz pomoć intervjua djece, a ostali ispitanici su upitnike popunili samostalno. Svako pitanje se ocjenjuje sa 0-4 (0-nikada, 1-gotovo nikada, 2-ponekad, 3-često i 4-gotovo uvijek), potom se tim vrijednostima dodaju bodovi (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0) i što više bodova bolji je kvalitet života.

Drugi dio podataka je preuzet iz medicinskih kartona oboljele djece u Institutu za bolesti djece, KCCG. Osim po uzrastu, djeca oboljela od DMT1 su podijeljena i u odnosu na metaboličku kontrolu (HbA1c <7,0%, 7-8%, >8,0%) (a po mogućnosti i u odnosu na udruženost T1D sa drugim autoimunim bolestima, i u odnosu na geografsku regiju). Prikupljeni podaci su statistički obrađeni u SPSS-u, verzija 25.0. Zavisna varijabla je bio skor upitnika, a nezavisne varijable demografski podaci ispitanika i varijable u vezi sa bolešću [pol, uzrast, mjesto stanovanja, obrazovanje roditelja, zaposlenost roditelja, bračni status roditelja, aktualna tjelesna visina i tjelesna masa djeteta sa DMT1, porodična anamneza u odnosu na DM i druge autoimmune bolesti, datum postavljanja dijagnoze, uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze, klinička prezentacija u trenutku postavljanja dijagnoze (tipična klinička slika DM, znaci DKA), rezultat skrininga na Hashimoto tiroiditis (hormoni i At štitaste žlijezde) i celijakiju (celijačna serologija), aktualni HbA1c].

EZR (Easy R) plugin (verzija 1.42) na R Commander-u (verzija 2.6-2) je korišćen za deskriptivnu i analitičku statističku analizu prkupljenih podataka. Za ispitivanje statističke

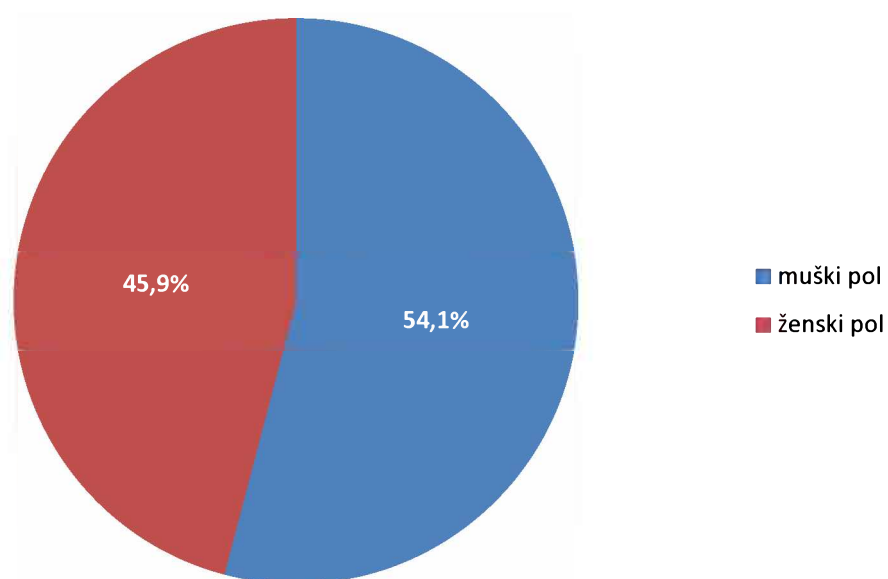
značajnosti razlika u kvalitetu života između grupa korišćen je Mann-Whitney U test (za poređenje medijana, zbog izostanka normalne distribucije). Srednje vrijednosti skorova koje su u osnovi kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom su upoređivane t-testom nezavisnih uzoraka. T-test parova je korišćen i za poređenje izvještaja o kvalitetu života sa aspekta djece i adolescenata i aspekta njihovih roditelja. Za određivanje koeficijenta korelacije odabran je Spearman. Odabrani nivo značajnosti za zaključivanje je $p < 0,05$.

Protokol ove studije je odobren od strane Etičkog Komiteta Kliničkog centra Crne Gore (br. odobrenja 03/01-24708).

5. REZULTATI

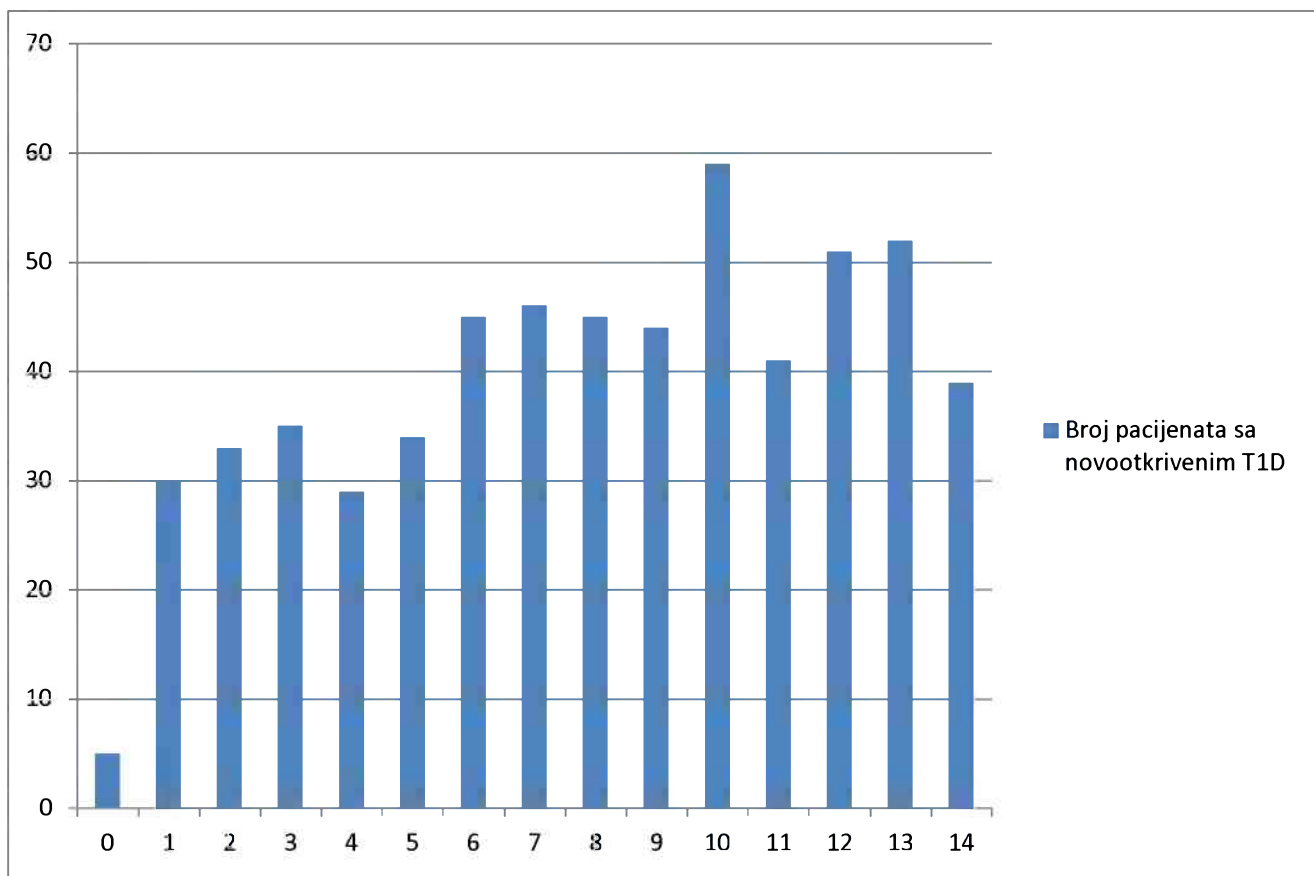
5.1. Sociodemografske karakteristike i klinička prezentacija pacijenata sa novootkrivenim T1D

Ukupno 588 pacijenata sa T1D kod kojih je dijagnoza postavljena u periodu od januara 1992. do aprila 2021. godine je učestvovalo u prvom dijelu ovog istraživanja, od čega su 54,1% (318) činili dječaci, a 45,9% (270) djevojčice (grafikon 1).



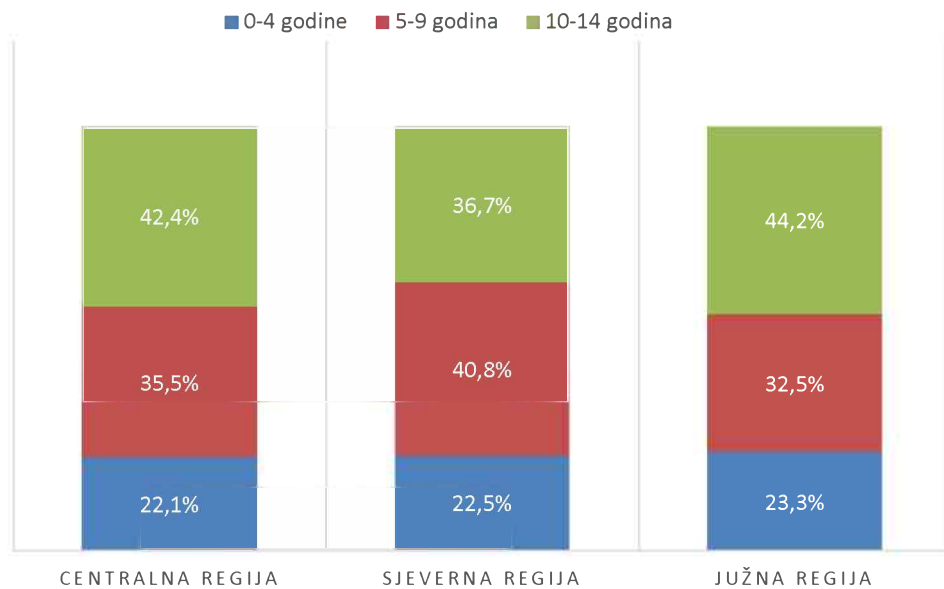
Grafikon 1. Struktura pacijenata koji su učestvovali u prvom dijelu studije u odnosu na pol

Medijana uzrasta u trenutku postavljanja dijagnoze T1D je bila 8,6 godina (IQR 5,5-11,9 godina), a najveći broj djece, je bio uzrasta 10 godina (59 pacijenata, 10%) što je prikazano na grafikonu 2.



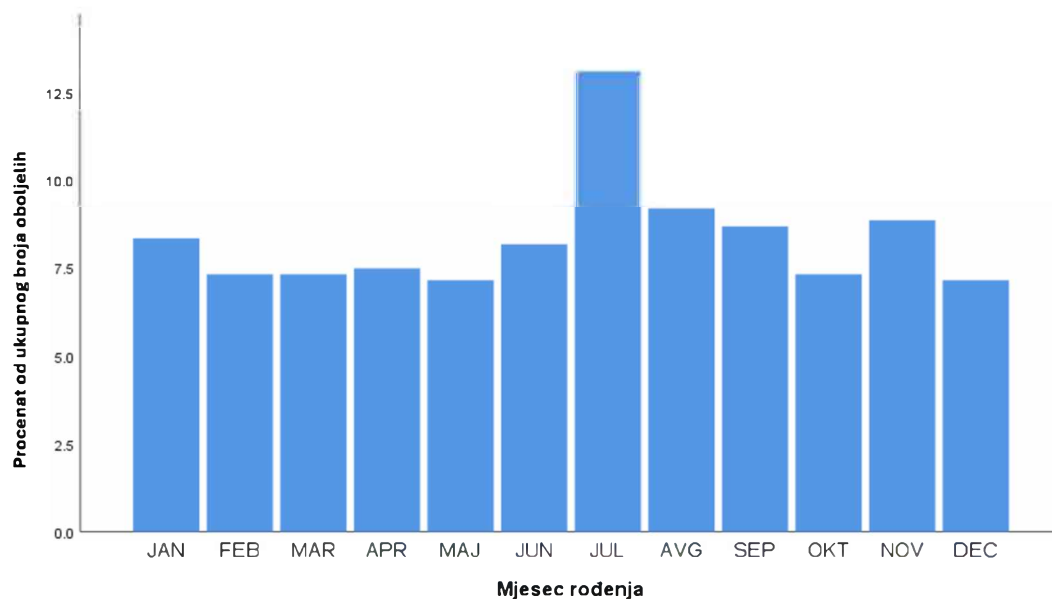
Grafikon 2. Struktura pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom u odnosu na uzrast

Za razliku od centralne i južne regije Crne Gore, u sjevernoj regiji su pacijenti sa novootkrivenim T1D najčešće uzrasta između 5 i 9 godina, ali ovaj podatak nema statističku značajnost ($p=0,53$) (grafikon 3).



Grafikon 3. Struktura pacijenata sa novootkrivenim T1D u centralnoj, sjevernoj i južnoj regiji Crne Gore, prikazana po uzrasnim grupama

Među našim pacijentima 13,1% (77) je rođeno u julu mjesecu (grafikon 4).



Grafikon 4. Prikaz pacijenata obuhvaćenih studijom u odnosu na mjesec rođenja

Sa druge strane, dijagnoza je kod najvećeg broja pacijenata postavljena u zimskim mjesecima, decembru, januaru i martu (Tabela 1). Najmanje pacijenata je dijagnozu novootkrivenog T1D, u opserviranom periodu, dobilo u junu i julu.

Tabela 1. Struktura pacijenata u odnosu na mjesec u godini u kojem je dijagnostikovani T1D za period od januara 1992. godine do aprila 2021. godine

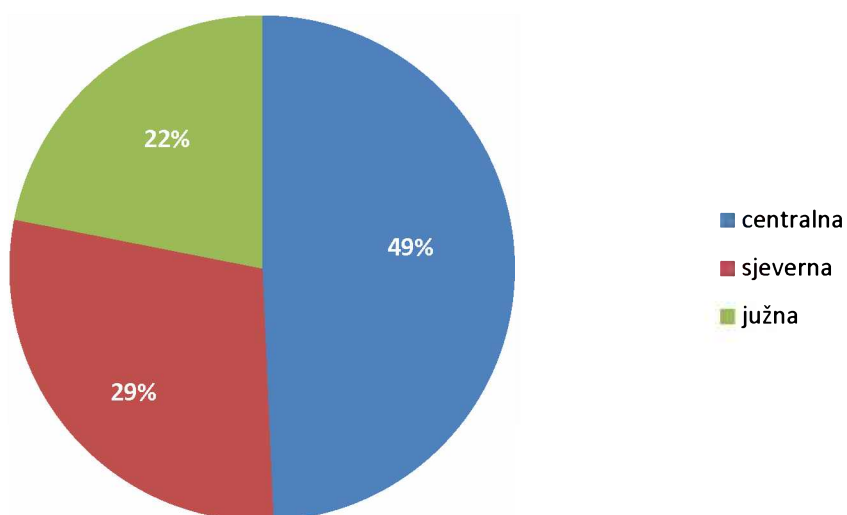
Mjesec	Broj dijagnostikovanih (%)	Mjesec	Broj dijagnostikovanih (%)
Januar	56 (9,5%)	Jul	35 (6,0%)
Februar	50 (8,5%)	Avgust	47 (8,0%)
Mart	60 (10,2%)	Septembar	49 (8,3%)
April	52 (8,8%)	Oktobar	50 (8,5%)
Maj	39 (6,6%)	Novembar	52 (8,8%)
Jun	32 (5,4%)	Decembar	66 (11,2%)

Ispitanici su stratifikovani u odnosu na to koju od tri geografske regije Crne Gore (centralnu, sjevernu ili južnu), tačnije koju od 23 crnogorske opštine, naseljavaju. Najveći broj djece oboljele od T1D u posmatranom periodu je živjelo u centralnoj regiji Crne Gore, 49,3% (290), potom u sjevernoj 28,7% (169) i južnoj regiji 21,9% (grafikon 5) (129).

Gradovi u kojima živi najveći broj pacijenata sa T1D su Podgorica i Nikšić. Prosječna godišnja incidencija T1D kod djece mlađe od 15 godina po crnogorskim opštinama je prikazana u tabeli 2, a u struktura ispitanika u odnosu na regiju u kojoj žive na grafikonu 5.

Tabela 2. Prosječna godišnja incidencija u uzrastu 0-14 godina, po cmogorskim opštinama

Mjesto boravka	Broj (n)	Prosječna godišnja stopa incidencije na 100000	Mjesto boravka	Broj (n)	Prosječna godišnja stopa incidencije na 100000
Andrijevića	3	11,1	Nikšić	82	19,2
Bar	34	14,6	Plav	6	7,1
Berane	39	17,5	Pljevlja	32	19,2
Bijelo Polje	39	12,1	Plužine	3	17,1
Budva	20	19,8	Podgorica	172	15,6
Cetinje	20	23,1	Rožaje	27	13,9
Danilovgrad	16	15,8	Šavnik	2	14,0
Herceg Novi	26	15,9	Tivat	19	25,5
Kolašin	6	13,4	Ulcinj	5	15,8
Kotor	24	20,4	Žabljak	5	9,6
Mojkovac	8	12,9			



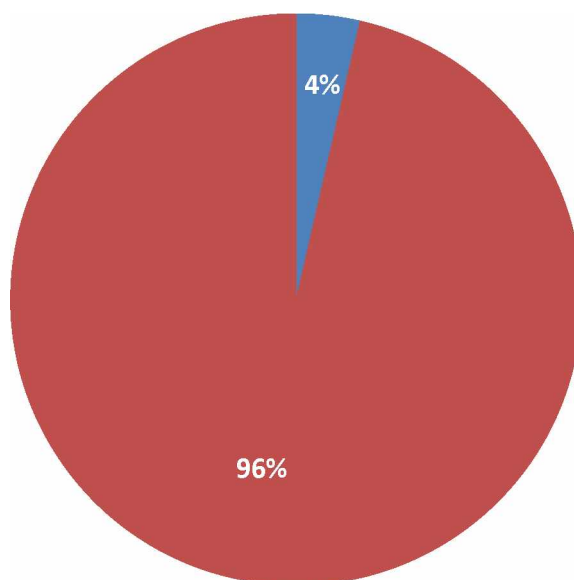
Grafikon 5. Procentualni prikaz pacijenata u odnosu na regiju Crne Gore u kojoj žive

Pozitivnu porodičnu anamnezu vezano za dijabetes melitus ili druge autoimune bolesti imalo je 41,5% (239) pacijenata.

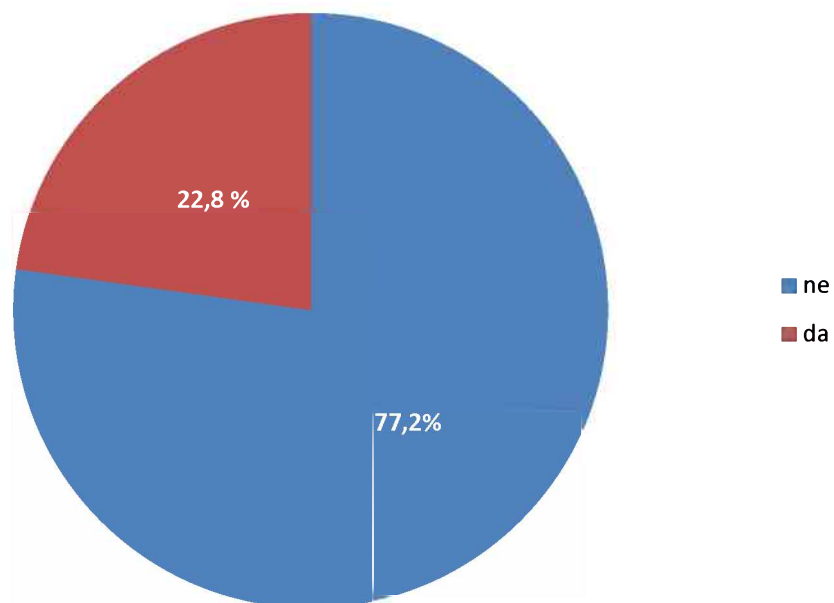
Prosječna vrijednost HbA1c kod djece sa novootkrivenim T1D je bila 11,2% ($\pm 2,7$). Istovremeno, tipična klinička slika T1D je registrovana kod 96,4% (461) pacijenata (grafikon 6).

U trenutku postavljanja dijagnoze, kliničkom slikom DKA su se prezentovala 92 pacijenta dok je na osnovu laboratorijskih analiza DKA ipak imalo 109 (22,8%) pacijenata (grafikon 7), od čega 43,6% (48) u blagoj, 26,4% (29) u umjereno teškoj i 30,0% (33) u teškoj formi DKA (grafikon 8).

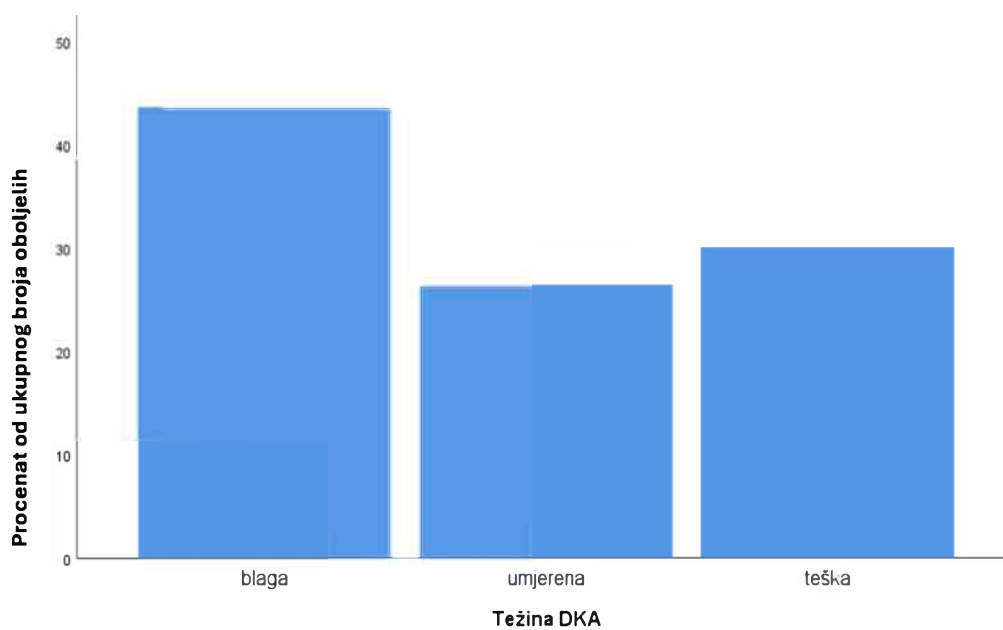
■ odsustvo tipičnih simptoma T1D ■ klasična klinička prezentacija T1D



Grafikon 6. Prikaz pacijenata u odnosu kliničku prezentaciju T1D u trenutku postavljanja dijagnoze



Grafikon 7. Prikaz pacijenata u odnosu na prisustvo DKA u trenutku postavljanja dijagnoze T1D



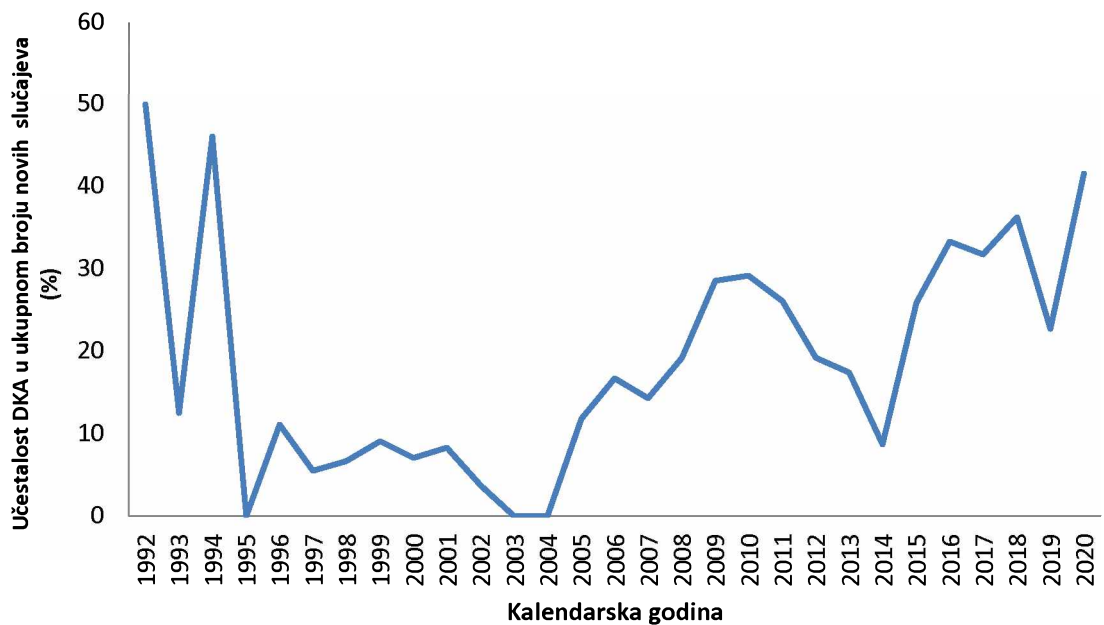
Grafikon 8. Prikaz strukture pacijenata u odnosu na težinu kliničke slike DKA u trenutku postavljanja dijagnoze T1D

Učestalost DKA u trenutku postavljanja dijagnoze T1D, što je odraz kasnog prepoznavanja novog pacijenta sa T1D, se nije statistički značajno razlikovala u grupama pacijenata formiranim u odnosu na pol (Chi-square=0,11, p=0,916), u odnosu na uzrast (Chi-square=0,79, p=0,675), niti u odnosu na geografsku regiju u kojoj pacijenti žive (Chi-square=2,22, p=0,329) (Tabela 3) u posmatranom periodu.

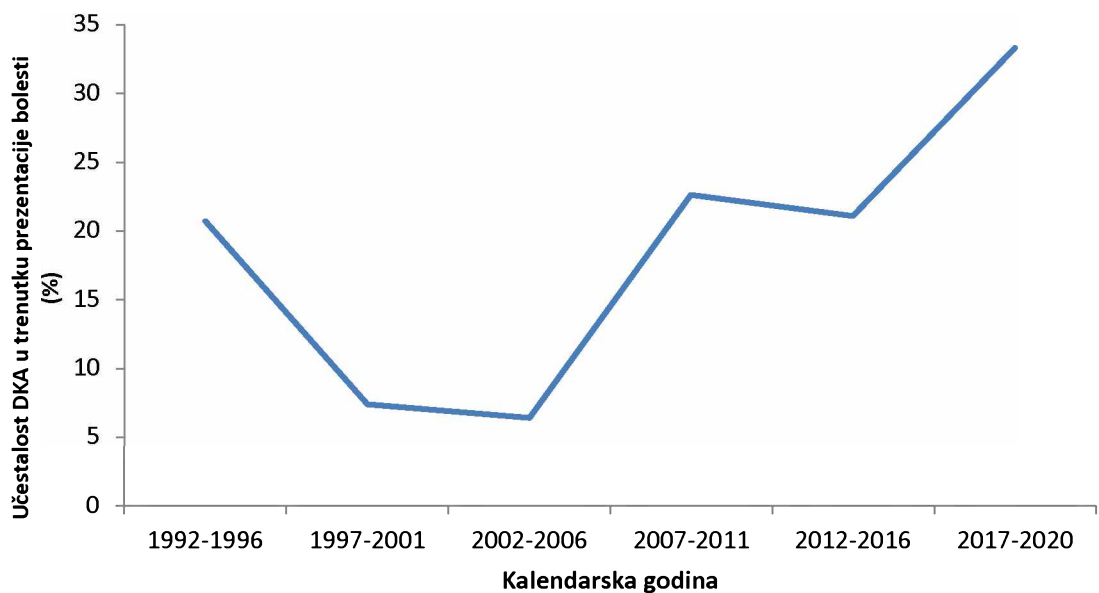
Tabela 3. Struktura ispitanika u odnosu na kliničku prezentaciju T1D u trenutku postavljanja dijagnoze po grupama formiranim u odnosu na pol uzrast i regiju u kojoj žive

		Učestalost DKA u trenutku prezentacije T1D % (n)	Prosječna stopa incidencije DKA na 100000
Pol	Muški	23,0% (60)	3,2
	Ženski	22,6% (49)	2,8
Regija	Centralna	22,9% (54)	3,1
	Sjeverna	26,9% (36)	3,1
	Južna	17,6% (19)	2,5
Uzrast	0-4	20,4% (21)	
	5-9	24,9% (43)	
	10-14	22,3% (45)	

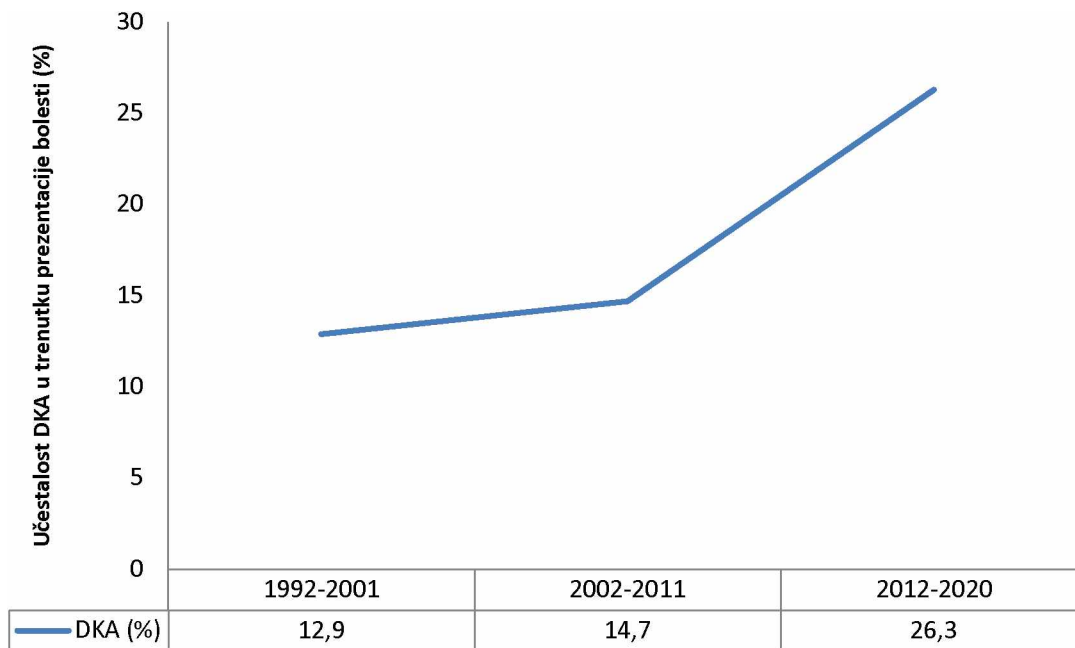
Na grafikonu 9 je prikazana procentualna učestalost DKA kod pacijenata sa novootkrivenim T1D po godinama, a na grafikonima 10 i 11, po petogodišnjim i desetogodišnjim intervalima (pri čemu je poslednji interval četvorogodišnji ili devetogodišnji).



Grafikon 9. Učestalost DKA u ukupnom broju oboljelih (u procentima) po godinama, u periodu 1992-2020. godine

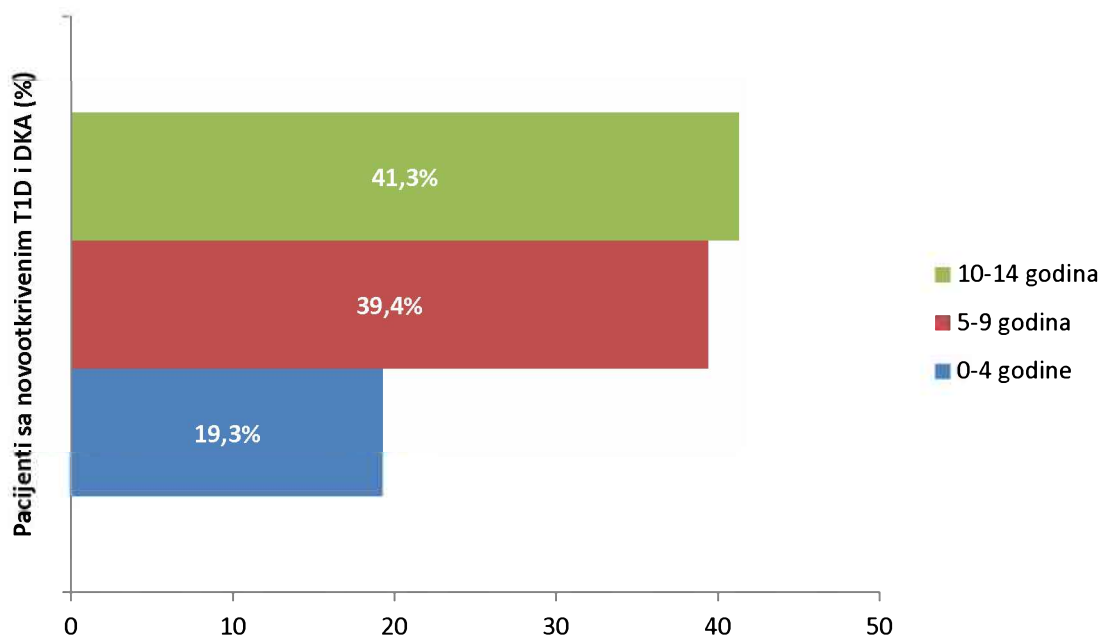


Grafikon 10. Učestalost prezentacije DKA u ukupnom broju oboljelih (u procentima) u petogodišnjim intervalima, u periodu 1992-2020. godine



Grafikon 11. Učestalost prezentacije DKA u ukupnom broju oboljelih (u procentima) u desetogodišnjim intervalima, u periodu 1992-2020. godine

Već je ranije navedeno da je najveći broj slučajeva novootkrivenog T1D registrovan u grupi djece uzrasta 10-14 godina, a istog uzrasta je bio i najveći broj djece koja su se prezentovala kliničkom slikom DKA (grafikon 12). DKA se gotovo sa jednakom učestalošću javljala kao njih kao i kod djece mlađe od 5 godina (22,3% naprema 20,4%, (Chi-square=0,03, p=0,863).



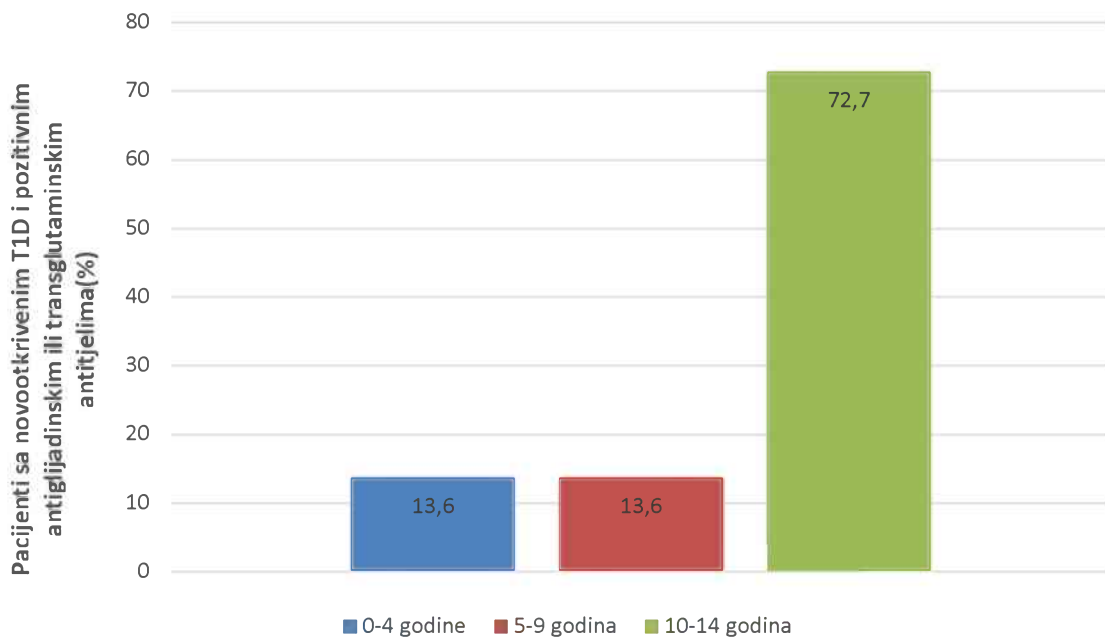
Grafikon 12. Struktura pacijenata koji su se prezentovali kliničkom slikom DKA u trenutku postavljanja dijagnoze T1D u odnosu na uzrast

Antitijela za dijabetes se u Institutu za bolesti djece rutinski određuju kod pacijenata sa novootkrivenim T1D u trenutku postavljanja dijagnoze od 2016. godine. Kod 82 pacijenta koja su obuhvaćena ovim istraživanjem su određivana antitijela za dijabetes, GAD65 ili IA2, pri čemu su kod 81,7% (67) bila pozitivna.

Antitijela za Hashimoto tireoiditis, ATPO i TgAt su kontrolisana kod 146 ispitanika, i u 19,2% (28) su bila pozitivna.

Transglutaminska antitijela i antiglijadinska antitijela, koja se koriste kao skrining na celijakiju su bila pozitivna kod djece sa novootkrivenim dijabetesom u trenutku postavljanja dijagnoze kod 18,3% (22) pacijenata kod kojih je skrining rađen (ukupno 120).

Najveći broj djece sa povišenim titrom transglutaminskih i/ili antiglijadinskih antitijela je bio uzrasta 10-14 godina u trenutku postavljanja dijagnoze (grafikon 13).



Grafikon 13. Struktura pacijenata koji su u trenutku postavljanja dijagnoze T1D imali pozitivna antiglijadinska ili transglutaminska antitijela, u odnosu na uzrast

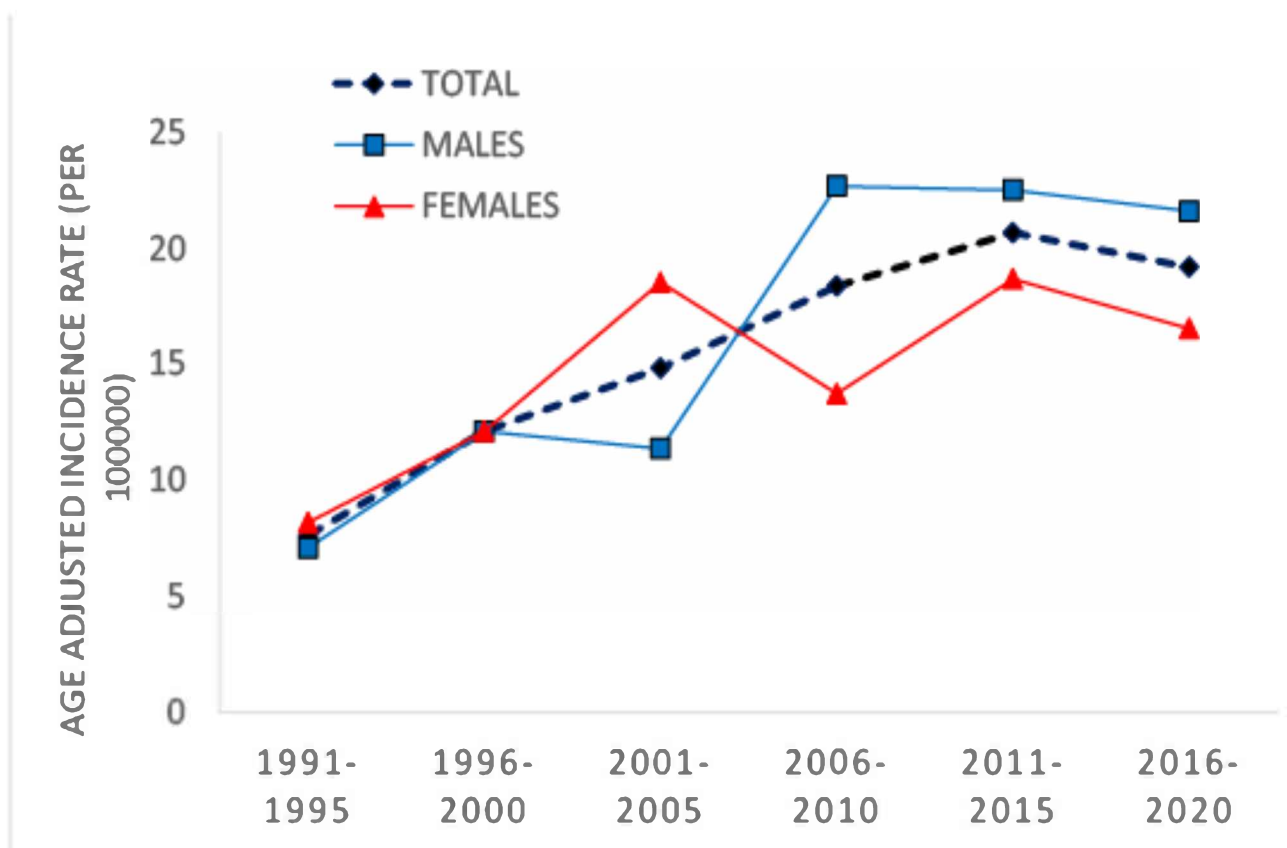
5.2. Incidenca obolijevanja od T1D u Crnoj Gori i njen trend kroz godine

Prosječna godišnja standardizovana stopa incidence T1D kod djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori, tokom 30 godina opserviranih u ovom istraživanju, je 15,2/100000 godišnje (Tabela 4).

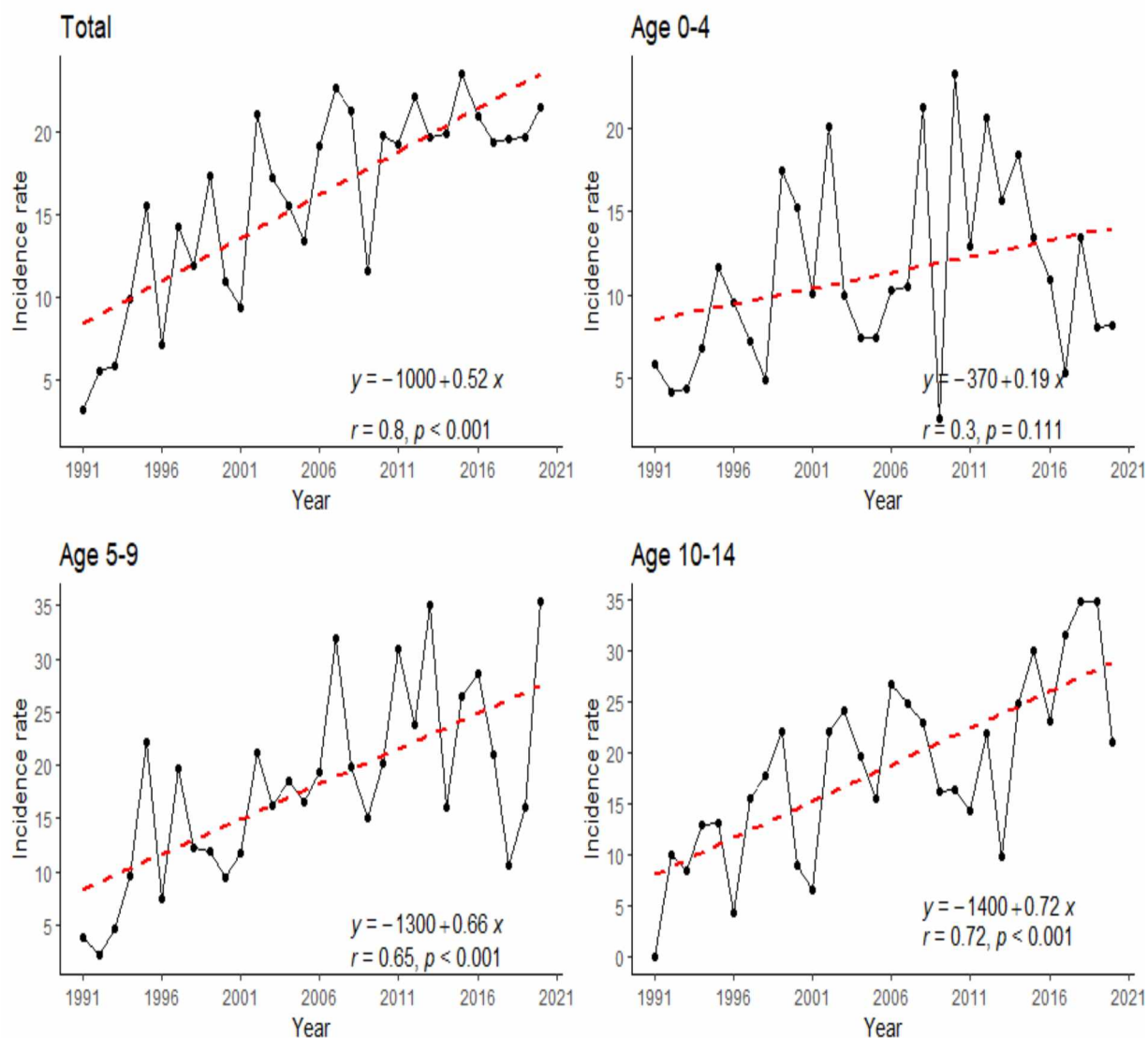
Tabela 4. Broj slučajeva, prosječna godišnja incidenca, uzrasno specifična incidenca i uzrasno standardizovana incidenca T1D u Crnoj Gori u periodu 1991-2020. godine

	Broj slučajeva	Prosječna godišnja uzrasno specifična stopa incidence (95% CI) na 100 000	Uzrasno standardizovana incidenca na 100 000
Ukupno			
(0-14)	582	15,6 (1,44-4,69)	15,2
0-4	133	11,1 (0,93-1,31)	
5-9	214	17,5 (1,52-2,00)	
10-14	235	18,0 (1,58-2,05)	
Dječaci			
Ukupno (0-14)	317	16,4 (1,46-1,83)	15,9
0-4	70	11,2 (0,87-1,41)	
5-9	113	17,9 (1,47-2,15)	
10-14	134	19,8 (1,66-2,35)	
Djevojčice			
Ukupno (0-14)	265	14,8 (1,30-1,66)	14,4
0-4	63	10,9 (0,84-1,39)	
5-9	101	17,1 (1,39-2,08)	
10-14	101	16,1 (1,31-1,95)	

Blago veće stope incidence su registrovane kod pacijenata muškog u poređenju sa ženskim polom (grafikon 14). Takođe, sa porastom godina se bilježi porast incidence, tako da je najveća incidenca registrovana u grupi pacijenata uzrasta između 10 i 14 godina (grafikon 15).



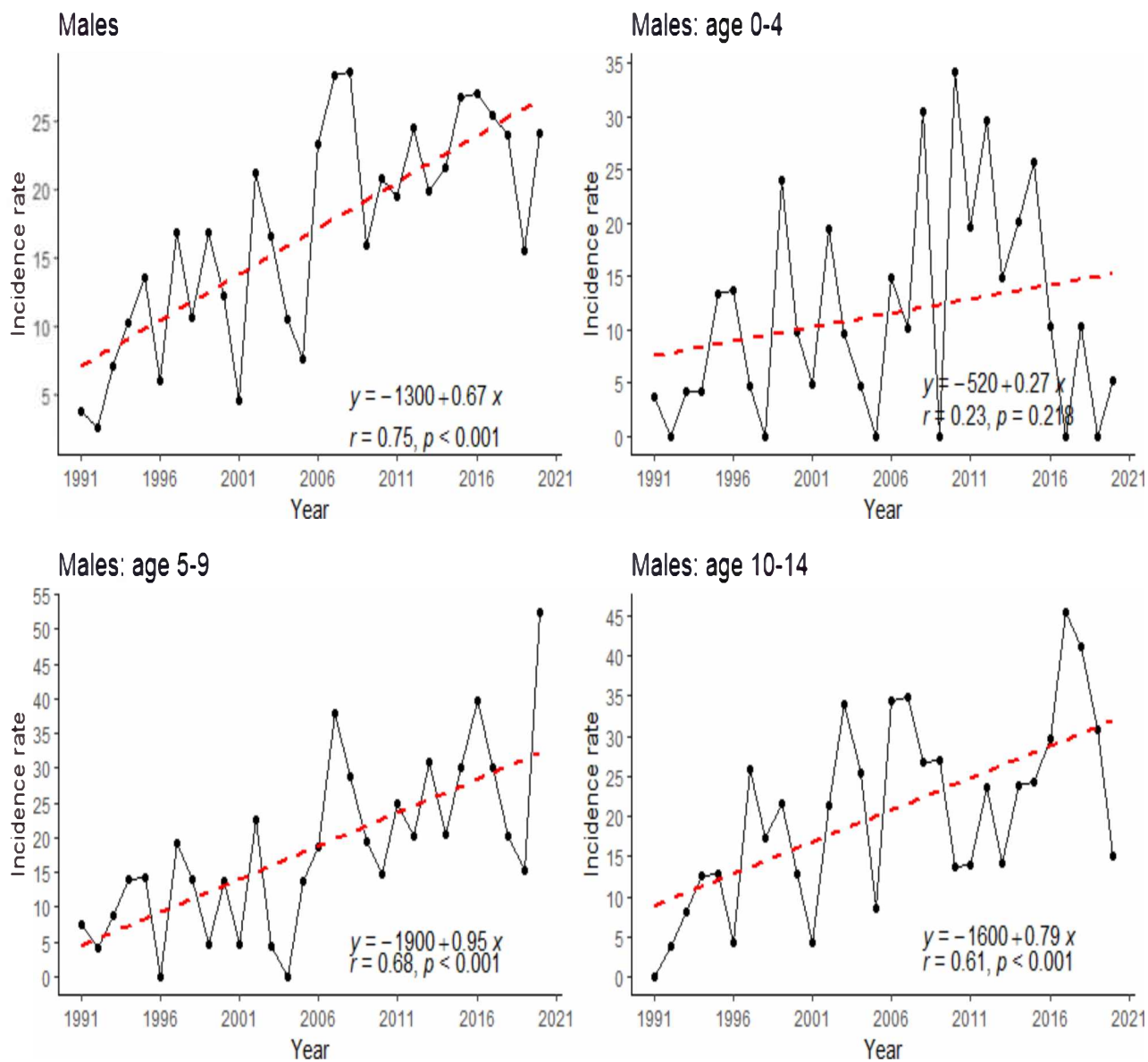
Grafikon 14. Trend uzrasno specifične stope incidence (na 100000), Cma Gora, 1991-2020



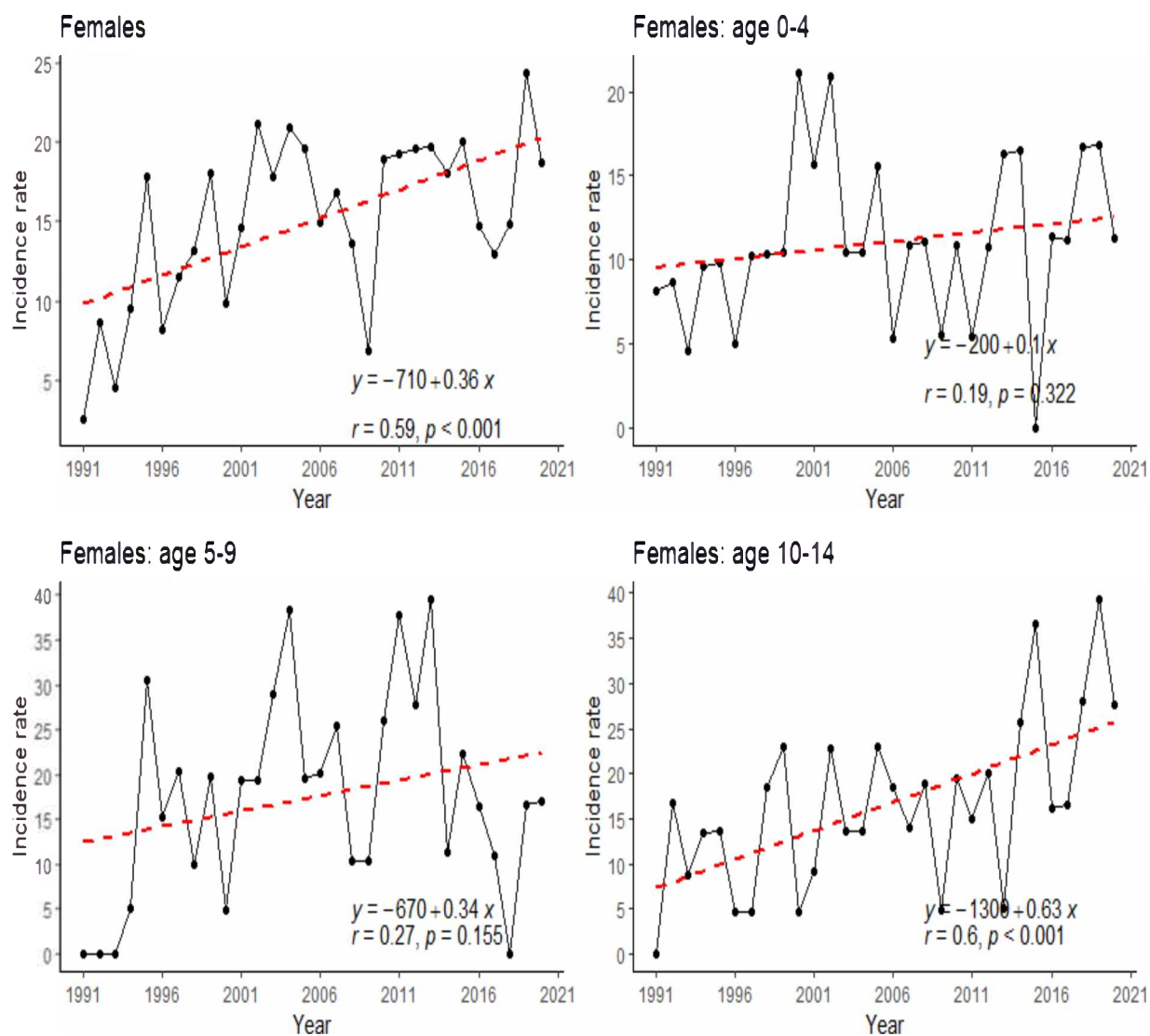
Grafikon 15. Trendovi sirove stope incidence T1D u različitim uzrasnim grupama

Uzrasno-specifične stope i sirove stope registrovane u grupama formiranim u odnosu na pol za cjelokupni posmatrani period su prikazane u tabeli 4 i grafikonima 16 i 17, dok su uzrasno-standardizovane stope incidence za petogodišnje periode prikazane u tabeli 5.

Iste trendove smo pratili i prikazali u rodno različitim grupama.



Grafikon 16. Trendovi sirove stope incidence T1D u različitim uzrasnim grupama kod dječaka



Grafikon 17. Trendovi sirove stope incidence T1D u različitim uzrasnim grupama kod djevojčica

Tabela 5. Uzasno standardizovana stopa incidence T1D kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori- poređenje petogodišnjih perioda

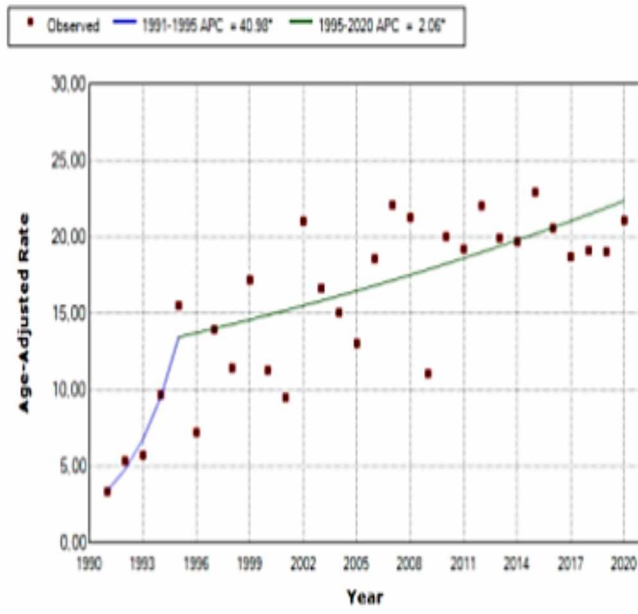
Uzasno std. stopa incidence (na 100 000/god)	Ukupno	Dječaci	Djevojčice
1991-1995	7,6	7,1	8,1
1996-2000	12,1	12,1	12,1
2001-2005	14,8	11,4	18,5
2006-2010	18,4	22,7	13,7
2011-2015	20,7	22,5	18,7
2016-2020	19,2	21,6	16,5
Cjelokupni period	15,2	15,9	14,4

Što se tiče porasta incidence, ako se model posmatra kao da je bez jointpoint-a, APC za ukupnu populaciju je 3,1% (1,8-4,4); za osobe muškog pola 3,8% (2,1-5,5); a za osobe ženskog pola 2,1% (0,6-3,5) za posmatrani tridesetogodišnji period.

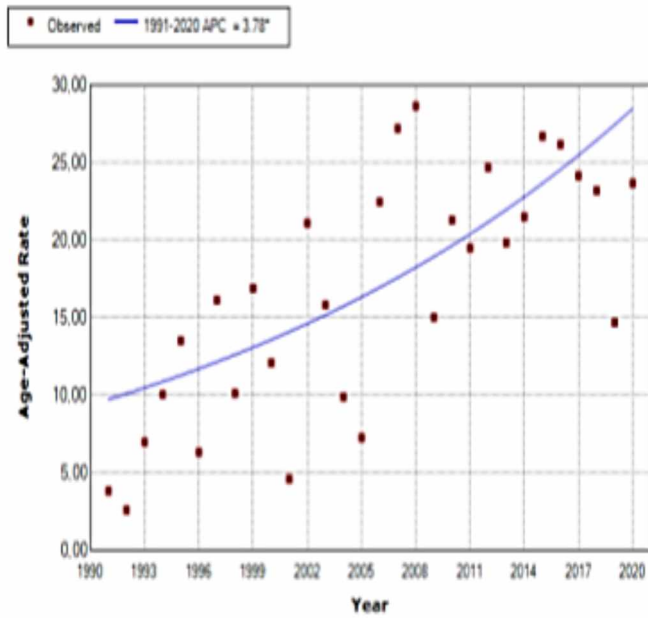
Međutim, u modelu koji prikazuje oba pola, dobijena je jedna značajna tačka spajanja: za period 1991-1995. godine APC iznosi 40,96%, dok je u periodu 1995-2020. godine APC 20,06%.

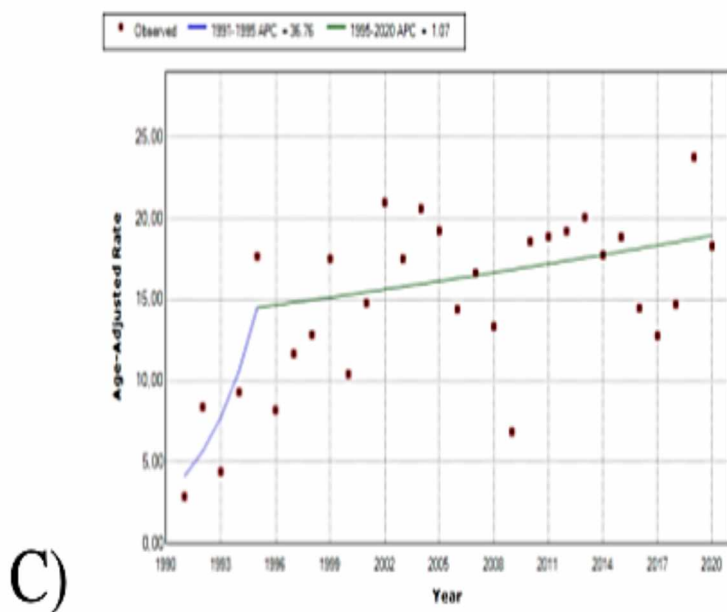
Kod ženskih osoba takođe postoji jedna značajna tačka, jointpoint, jer APC za period 1991-1995. godine iznosi 36,76%, dok je za period 1995–2020. godine APC 1,07%. Svaki segment je prikazan pojedinačno na grafikonu 18.

A)



B)





Grafikon 18. Jointpoint regresiona analiza: trend standardizovane stope incidence T1D u različitim polnim grupama, A) u ukupnom broju pacijenata, B) kod dječaka i C) kod djevojčica

5.3. Incidenca obolijevanja od T1D u prvoj godini COVID19 pandemije

U 2020. godini, prvoj godini COVID-19 pandemije, u poređenju sa 2019. godinom, incidenca je porasla sa 19,7/100000 na 21,5/100000 ($p=0,99$), pri čemu je najveći porast registrovan u grupi djece uzrasta 5-9 godina (tabela 6), što nalikuje varijacijama koje su u prethodne 3 decenije, u određenim vremenskim periodima, opservirane u različitim uzrasnim i rodnim grupama. Ako posmatramo preciznije, prvih 12 kalendarskih mjeseci COVID pandemije u Crnoj Gori, dijagnoza novootkrivenog T1D je postavljena kod 30 pacijenata. U istom periodu, među našim pacijentima nije bilo statistički značajno veće učestalosti kasnog prepoznavanja T1D, tj. u stanju DKA, u odnosu na prethodne godine (22,8 % vs 21,9%, Chi-square=0,005, $p=0,946$). Takođe, statistički značajne razlike u učestalosti DKA u trenutku postavljenja dijagnoze

novootkrivenog T1D nije bilo ni u poređenju 2020. sa 2019. godinom (22,7 % vs 41,7%, Chi-square=0,491, p=0,483).

Tabela 6. Sirova stopa incidence T1D u Crnoj Gori u poslednjih pet godina, u različitim uzrasnim grupama

Sirova stopa incidence (na 100000 osoba/godina)	Uzrasne grupe (godine)			
	0-4	5-9	10-14	Ukupno
2016	10,9	28,6	23,1	21,0
2017	5,4	21,0	31,6	19,4
2018	13,4	10,6	34,9	19,6
2019	8,1	16,0	34,9	19,7
2020	8,2	35,4	21,1	21,5

5.4. Kvalitet života pacijenata sa T1D

U drugom dijelu istraživanja, upitnike o kvalitetu života je popunilo ukupno 87 djece sa T1D i isti broj njihovih roditelja ili stratelja. Većina pacijenata je bila muškog pola (62,1%), naseljavali su urbanizovani dio zemlje, tj. živjeli su u gradskoj sredini (73,6%), sa medijanom uzrasta 12,4 godine (IQR 10,4-13,4) (Tabela 7).

Takođe, učesnici su živjeli u porodicama gdje barem jedan od roditelja nezaposlen u 37,9% slučajeva.

Tabela 7. Prikaz socio-demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata

Pol	muški % (n)	62,1 (54)				
	ženski % (n)	37,9 (33)				
Medijana uzrasta u godinama (IQR)		12,4 (10,4-13,4)				
Distribucija u odnosu na regiju u kojoj žive	centralna regija % (n)	48,3 (42)				
	sjeverna regija % (n)	23,0 (20)				
	južna regija % (n)	28,7 (25)				
Distribucija u odnosu na tip zajednice u kojoj žive	grad % (n)	73,6 (64)				
	selo % (n)	26,4 (23)				
Medijana trajanja T1D u mjesecima (IQR)		48 (22,5-83,5)				
Medijana uzrasta na početku bolesti u godinama (mjesecima)		7,5 (90)				
Prosječna vrijednost HbA1c na početku bolesti % (SD)		11,1 (2,6)				
Prosječni HbA1c % (SD)		7,4 (1,72)				
Udružene autoimune bolesti	da	20,7 (18)	ne	21,8 (19)		
	nepoznato	57,5 (50)				
Zaposlenost roditelja						
Majka % (n)	da	65,5 (57)	ne	32,2 (28)	nepoznat podatak	2,3 (2)
Otac % (n)	da	77,0 (67)	ne	17,2 (15)	nepoznat podatak	5,7 (5)
Oba roditelja zaposlena % (n)	da	54,0 (47)	ne	37,9 (33)	nepoznat podatak	8,0 (7)

Medijana trajanja bolesti u ovoj grupi je bila 4 godine, i većina pacijenata je bila na režimu multiplih injekcija insulina (92%). U našem istraživanju, djevojčice su imale značajno bolju metaboličku kontrolu u odnosu na dječake ($W=329,5$, $p=0,009$) (Tabela 8).

Tabela 8. Prikaz kliničkih karakteristika pacijenata

Upotreba senzora za KGM senzora % (n)	da	81,6 (71)	Medijana HbA1c % (IQR) u odnosu na upotrebu senzora za KGM	6,8 (6,4-7,7)
	ne	18,4 (16)		8,1 (7,1-9,6)
Insulinska pumpa	da	8,0 (7)	Medijana HbA1c % (IQR) u odnosu na upotrebu insulinske pumpe	6,6 (6,3-7,4)
	ne	92,0 (80)		7 (6,4-8,0)
Metabolička kontrola		ukupno	dječaci	djevojčice
dobra % (n)		50,6 (44)	44,4 (24)	60,6 (20)
srednja % (n)		26,4 (23)	35,2 (19)	12,1 (4)
loša % (n)		23,0 (20)	20,4 (11)	27,3 (9)

Na osnovu odgovora djece sa T1D na pitanja iz Peds-QL Dijabetes Modula 3.2 upitnika, medijana skora njihovog kvaliteta života vezanog za dijabetes je bila 73,9 (IQR 64,4-82,0).

Najveće poteškoće su pacijenti imali u domenu “Brige” (medijana skora 58,3, IQR 50,0-75,0), a potom u domenu “Tretman I” (barijere u terapiji) (medijana 70,0, IQR 60,0-85,0). Samo 33,7% pacijenata sa T1D u našoj studiji je izjavilo da im nikad, u poslednjih mjesec dana pred anketiranje, nije bilo teško da čine sve što je potrebno kako bi vodili računa o svojoj bolesti.

Skoro svaki treći pacijent (33,7%) je izjavio da se, u istom periodu, najmanje jednom osjetio neprijatno zbog toga što ima dijabetes. Dalje, samo 34,9% pacijenata je izjavilo da se nikad nisu osjetili slabo, 54,7% da nikada nije imalo glavobolje, a većina je izjavila da je s vremena na vrijeme osjetilo glad, žeđ, da im “pada” ili “raste šećer” (Tabela 9).

Tabela 9. Izvještaj pacijenata o učestalosti tegoba vezanih za dijabetes, tokom poslednjih mjesec dana prije istraživanja (N=87)

Učestalost tegoba	Nikad	Gotovo nikad	Ponekad	Često	Gotovo uvijek
	%				
Osjećaj gladi	12,8	10,5	48,8	19,8	8,1
Osjećaj žeđi	23,2	29,1	41,9	5,8	0
Učestalo mokrenje	45,3	32,6	17,4	3,5	1,2
Bol u stomaku	39,6	29,1	26,7	2,3	2,3
Glavobolja	54,7	26,7	14,0	3,4	1,2
Nagon na povraćanje	73,3	17,4	7,0	2,3	0
“Nizak šećer”	4,7	9,3	67,4	18,6	0
“Visok šećer”	4,7	9,3	67,4	18,6	0
Osjećaj umora	32,5	29,1	29,1	7,0	2,3
Drhtavica	44,2	19,8	20,8	14,0	1,2
Preznojavanje	52,3	23,3	22,1	0	2,3
Vrtoglavica	62,8	23,3	10,4	2,3	1,2
Osjećaj slabosti, malaksalost	34,9	29,1	25,6	8,1	2,3
Nemiran san	70,9	18,6	4,7	2,3	3,5
Osjećaj razdražljivosti	27,9	18,6	40,7	8,1	4,7

Ukupni skor koji su na upitniku PedsQL Diabetes Module 3.2 ostvarili dječaci bio je 73,44 ($\pm 11,76$), a djevojčice 73,08 ($\pm 12,18$). U svakom slučaju, nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između grupa formiranih u odnosu na pol ($t=0,13794$, $df=84$, $p=0,8906$).

Djeca koja žive u porodicama gdje je najmanje jedan roditelj nezaposlen imala su ukupni skor na PedsQL Diabetes Modul upitniku $76,20 \pm 11,02$, dok su djeca u porodicama sa oba zaposlena roditelja imala skor $70,13 \pm 11,74$, što ukazuje na značajno lošiji kvalitet života kod onih gdje oba roditelja rade ($t=-2,3258$, $df=77$, $p=0,023$). Razlika između ove

dvije grupe djece je primijećena i u skorovima Tretman I ($76,82 \pm 17,97$ vs $68,37 \pm 16,90$, $t=-2,1339$, $df=77$, $p=0,036$), što se odnosi na barijere u terapiji, i Tretman II ($87,63 \pm 13,76$ vs $76,27 \pm 13,97$, $W=380,5$, $p=0,000$), što se odnosi na adherencu terapiji, pošto su ovi skorovi bili značajno viši kod djece sa najmanje jednim nezaposlenim roditeljem/starateljem.

Skoro svaka treća majka je bila nezaposlena što je koreliralo sa nivoom HbA1c, u smislu da je nezaposlenost majke vodila nižoj vrijednosti HbA1c (Spearmanov koeficijent korelacije $0,216$, $p=0,047$) (Tabela 7). PedsQI 3.2 Diabetes Modul ukupni skor, Tretman I i Dijabetes menadžment sumirani skor su bili značajno viši kod djece nezaposlenih majki (Tabela 10).

Tabela 10. Skorovi PedsQL Diabetes Modula 3.2 u odnosu na status zaposlenosti majki pacijenata

	Djeca zaposlenih majki Prosjek (SD)	Djeca nezaposlenih majki Prosjek (SD)	t-test parova (DF=82)	p vrijednost
PedsQL 3.2 Diabetes Modul				
Tretman I	69,5 (17,6)	78,2 (17,2)	$t=-2,144$	0,035
Dijabetes menadžment sumirani skor*	71,3 (14,4)	79,8 (13,2)	$t=-2,611$	0,011
Ukupni skor	71,4 (12,2)	77,1 (10,6)	$t=-2,084$	0,040

* Tretman I + Tretman II + Brige + Komunikacija

Duže trajanje bolesti koreliralo je sa višim vrijednostima HbA1c (Spearmanov koeficijent korelacije $0,225$, $p=0,037$), a istovremeno i sa nižim ukupnim skorom roditelja na PedsQI Diabetes Modul 3.2 upitniku (Spearmanov koeficijent korelacije $-0,272$, $p=0,011$) (Tabela 7, Tabela 11).

U podgrupi od 37 pacijenata, kod kojih je dijagnoza novootkrivenog T1D postavljena u posljednjih 5 godina i rađen je skrining na celijačnu bolest i autoimuni tiroiditis, 48,6% (18) je bilo pozitivno (Tabela 7). Prisustvo druge autoimune bolesti kod pacijenata sa T1D u našoj studiji nije uticalo na njihovu percepciju kvaliteta života ($t=0,41121$, $df=34$, $p=0,683$).

Značajne razlike u percepciji kvaliteta života između djece i njihovih roditelja/staratelja nisu opservirane ($t=1,3155$, $df=85$, $p=0,192$) (Tabela 11). Stepen obrazovanja roditelja nije korelirao sa kvalitetom života njihove djece, niti majke (Spearmanov koeficijent korelacije $-0,049$, $p=0,658$), niti oca (Spearmanov koeficijent korelacije $0,121$ $p=0,284$) (Tabela 7, Tabela 11).

Tabela 11. Poređenje skorova roditelja i djece na PedsQL Diabetes Modulu 3.2

	Djeca Prosjek (SD)	Roditelji Prosjek (SD)	t-test parova (DF=85)	p
PedsQL 3.2 Diabetes Modul				
Simptomi dijabetesa	72,0 (13,3)	72,3 (13,2)	$t=-0,2792$	0,7808
Tretman I	72,3 (17,8)	71,3 (21,1)	$t=0,5718$	0,569
Tretman II	81,4 (14,8)	77,6 (16,8)	$t=2,8433$	$p < 0,01$
Brige	59,6 (24,0)	58,6 (23,7)	$t=0,51264$	0,6095
Komunikacija	77,6 (19,0)	76,6 (20,7)	$t=0,4402$	0,6609
Simptomi dijabetesa sumirani skor	72,0 (13,3)	72,2 (13,1)	$t=-0,1399$	0,889
Dijabetes menadžment sumirani skor*	74,0 (14,4)	72,4 (16,1)	$t=1,315$	0,192
Ukupni skor	73,3 (11,9)	72,0 (13,5)	$t=1,3155$	0,1919

* Tretman I + Tretman II + Brige + Komunikacija

U trenutku sprovođenja ispitivanja, 81,6% ispitanika je imalo uređaj za KGM uz niže vrijednosti HbA1c ($W=329,5$, $p=0,009$), što ukazuje na značajnu korelaciju između

uređaja za KGM i metaboličke kontrole, tako da su pacijenti sa KGM imali bolju metaboličku kontrolu nego pacijenti bez uređaja (Spearmanov koeficijent korelacije 0,296, $p=0,005$) (Tabela 8).

Njihovi roditelji su imali značajno niže skorove na polju emocionalnog funkcionisanja (PedsQL Family Impact skor emocionalnog zdravlja, $W=287,5$, $p=0,002$) što je prikazano u Tabeli 12.

Tabela 12. PedsQL Family Impact Modul skorovi u grupama formiranim u odnosu na različite načine monitoringa glikemije

PedsQL Family Impact modul	Ukupno Medijana (IQR)	Sa uređajem za KGM Medijana (IQR)	Bez uređaja za KGM Medijana (IQR)
Fizičko funkcionisanje	70,8 (51,2-87,5)	70,8 (41,7-83,3)	83,3 (63,5-95,8)
Emocionalno funkcionisanje	65,0 (48,8-85,0)	60,0 (45,0-80,0)	82,5 (71,3-98,8)
Funkcionisanje u društvu	87,5 (68,8-100)	84,4 (68,7-100)	100 (87,5-100)
Kognitivno funkcionisanje	85,0 (65,0-100)	82,5 (65,0-100)	95,0 (70,0-100)
Komunikacija	83,3 (66,7-100)	83,3 (64,6-93,7)	91,7 (66,7-100)
Brige	60,0 (43,8-80,0)	60,0 (43,7-95,0)	72,5 (41,3-91,3)
Dnevne aktivnosti	75,0 (50,0-85,4)	75,0 (50,0-83,3)	83,3 (66,7-97,9)
Odnosi u porodici	90,0 (75,0-100)	90,0 (73,8-100)	90,0 (77,5-100)
Ukupni skor	74,3 (61,1-85,1)	72,9 (60,2-82,3)	81,3 (69,3-92,4)
Ukupni skor HRQL roditelja*	73,1 (61,3-87,8)	72,5 (59,4-83,7)	84,4 (66,3-96,3)
Ukupni skor porodičnog funkcionisanja**	81,2 (71,1-93,8)	81,2 (64,9-90,6)	87,5 (75,8-96,9)

* Fizičko zdravlje + Emocionalno zdravlje + Društvene aktivnosti + Kognitivno funkcionisanje;

** Dnevne aktivnosti + Odnosi u porodici

Činjenica da je većina pacijenata bila na terapiji multiplim injekcijama insulina je pozitivno uticala na kvalitet života porodica pacijenata, jer je njihov ukupni skor na PedsQL Family Impact upitniku bio značajno veći u odnosu na porodice pacijenata koji su bili na terapiji insulinskom pumpom ($t=-2,846$, $df=84$, $p=0,006$) (Tabela 13). Značajna razlika u vrijednosti HbA1c u zavisnosti od primjene insulinske pumpe nije registrovana kod naših pacijenata (Tabela 7).

Tabela 13. PedsQL Family Impact Modul skorovi u grupama formiranim u odnosu na različite terapijske režime

PedsQL Family Impact modul	Ukupno Medijana (IQR)	Terapija insulinskom pumpom Medijana (IQR)	Terapija multiplim injekcijama insulina Medijana (IQR)
Fizičko funkcionisanje	70,8 (51,2-87,5)	50,0 (41,7-54,2)	70,8 (54,2-91,7)
Emocionalno funkcionisanje	65,0 (48,8-85,0)	50,0 (40,0-60,0)	70,0 (50,0-85,0)
Funkcionisanje u društvu	87,5 (68,8-100)	56,3 (43,8-75,0)	87,5 (75,0-100,0)
Kognitivno funkcionisanje	85,0 (65,0-100)	55,0 (50,0-80,0)	90,0 (70,0-100)
Komunikacija	83,3 (66,7-100)	66,7 (41,7-75,0)	83,3 (66,7-100)
Brige	60,0 (43,8-80,0)	45,0 (35,0-50,0)	65,0 (45,0-80,0)
Dnevne aktivnosti	75,0 (50,0-85,4)	58,3 (33,3-75,0)	75,0 (58,3-91,7)
Odnosi u porodici	90,0 (75,0-100)	75,0 (60,0-80,0)	90,0 (75,0-100)
Ukupni skor	74,3 (61,1-85,1)	54,2 (49,3-65,3)	75,0 (61,8-86,1)
Ukupni skor HRQL roditelja*	73,1 (61,3-87,8)	52,5 (43,8-56,3)	75,0 (62,5-88,8)
Ukupni skor porodičnog funkcionisanja**	81,2 (71,1-93,8)	68,8 (56,3-75,0)	84,4 (71,9-93,8)

* Fizičko zdravlje + Emocionalno zdravlje + Društvene aktivnosti + Kognitivno funkcionisanje;

** Dnevne aktivnosti + Odnosi u porodici

5.5. Kvalitet života pacijenata sa T1D u odnosu na njihove vršnjake

S obzirom da u pojedinim seoskim školama nije bilo dovoljno đaka u istom odjeljenju, ili čak razredu, kontrolna grupa je bila manja (248) nego što je to planirano ($87 \times 3 = 261$). Medijana uzrasta je bila 12,4 godine. Među učesnicima u ovom dijelu istraživanja 61,2% su činili dječaci. U centralnoj regiji Crne Gore je živjelo njih 48,1%, pretežno u gradskoj sredini (77,3%) (Tabela 14).

Tabela 14. Prikaz socio-demografskih karakteristika učesnika

	Pacijenti (n=87)	Kontrolna grupa (n=248)	Ukupno (n=335)
Dječaci %	62,1	60,9	61,2
Djevojčice %	37,9	39,1	38,8
Grad %	73,6	78,6	77,3
Selo %	26,4	21,4	22,7
Centralna regija %	48,3	48,0	48,1
Sjeverna regija %	23,0	21,8	22,1
Južna regija %	28,7	30,2	29,9
Medijana uzrasta u godinama (IQR)	12,41 (10,4-13,4)	12,1 (10,7-13,1)	12,2 (10,6-13,1)

Djeca sa T1D smatraju svoj život manje kvalitetnim vezano za zdravlje u poređenju sa djecom iz kontrolne grupe (Tabela 15). Značajno manje skorove su imali u domenu emocionalnog funkcionisanja i funkcionisanja u školi, kao i ukupni skor psihosocijalnog zdravlja. Razlike u istim domenima između pacijenata i njihovih vršnjaka iz odjeljenja su takođe opservirani u različitim podgrupama pacijenata formiranim u odnosu na pol, okolinu u kojoj žive i u centralnoj regiji.

Najniža medijana skora je zabilježena u domenu funkcionisanja u školi, kod djece koja žive na selu, među dječacima sa T1D, i u centralnoj regiji zemlje (Tabela 15).

Tabela 15. Medijane (IQR) različitih skorova u odnosu na sociodemografske karakteristike učesnika i obolijevanje od T1D

		Fizičko funkcionisanje	Emocionalno funkcionisanje	Funkcionisanje u društvu	Funkcionisanje u školi	Psihosocijalno zdravlje	Fizičko zdravlje	Ukupni skor
T1D Status	Pacijent	90,6 (81,3-100)	80 (62,5-90)	100 (85-100)	75 (65-85)	81,7 (72,5-90)	90,6 (81,3-100)	85,9 (76,1-91,3)
	Kontrola	93,7 (87,5-100)	85 (75-95)	100 (90-100)	90 (80-100)	90,8 (83,3-96,7)	93,8 (87,5-100)	91,3 (84,8-95,7)
	Test*	W = 9211 (p=0,039)	W = 7904 (p<0,001)	W = 9874,5 (p=0,194)	W = 4711 (p<0,001)	W = 5835 (p<0,001)	W = 9307,5 (p=0,0532)	W = 6653 (p<0,001)
Dječaci	Pacijent	90,6 (81,3-100)	80 (65-90)	100 (90-100)	70 (60-85)	80,8 (73,3-90)	90,6 (81,3-100)	86,4 (76,1-91,3)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	90 (80-100)	100 (90-100)	90 (85-100)	91,7 (85-96,7)	93,8 (87,5-100)	91,3 (86,4-96,7)
	Test*	W = 3642,5 (0,238)	W = 2908,5 (p=0,001)	W = 3886 (p=0,575)	W = 1563 (p<0,001)	W = 2015,5 (p<0,001)	W = 3700,5 (p=0,307)	W = 2411,5 (p<0,001)
Djevojčice	Pacijent	87,5 (81,3-96,9)	80 (60-90)	95 (85-100)	80 (65-85)	85 (71,7-90)	87,5 (81,3-96,9)	85,9 (75-91,3)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	85 (70-95)	100 (90-100)	90 (80-100)	90 (81,7-96,7)	93,8 (87,5-100)	91,3 (82,6-95,7)
	Test*	W = 1267,5 (p=0,071)	W = 1208 (p=0,035)	W = 1376,5 (p=0,183)	W = 860 (p<0,001)	W = 973 (p<0,001)	W = 1267,5 (p=0,071)	W = 1034,5 (p=0,002)
Grad	Pacijent	87,5 (81,3-100)	80 (60-90)	100 (85-100)	77,5 (65-85)	80,8 (72,9-90)	87,5 (81,3-100)	85,3 (75,8-91,3)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	85 (75-95)	100 (90-100)	90 (80-100)	90 (84,2-96,7)	93,8 (87,5-100)	91,3 (85,3-95,6)
	Test*	W = 5055 (p=0,021)	W = 4550 (p=0,001)	W = 5560,5 (p=0,150)	W = 2752,5 (p<0,001)	W = 3278,5 (p<0,001)	W = 5135 (p=0,031)	W = 3744 (p<0,001)
Selo	Pacijent	93,8 (84,4-100)	80 (70-90)	100 (92,5-100)	65 (60-82,5)	83,3 (73,3-88,3)	93,8 (84,4-100)	87 (79,3-90,8)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	90 (80-100)	100 (90-100)	90 (80-100)	91,7 (83,3-96,7)	93,8 (87,5-100)	92,4 (82,6-97,8)
	Test*	W = 580,5 (p=0,742)	W = 431,5 (p=0,041)	W = 593,5 (p=0,843)	W = 268,5 (p<0,001)	W = 367 (p=0,006)	W = 580,5 (p=0,742)	W = 412,5 (p=0,026)
Centralna	Pacijent	87,5 (81,3-99,2)	77,5 (60-90)	100 (90-100)	70 (65-85)	80 (71,7-87,9)	87,5 (81,3-99,2)	82,6 (76,1-91,3)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	85 (75-95)	100 (90-100)	90 (80-100)	90 (81,7-96,7)	93,8 (87,5-100)	91,3 (83,7-95,7)
	Test*	W = 2069 (p=0,093)	W = 1758,5 (p=0,004)	W = 2322,5 (p=0,453)	W = 1175 (p<0,001)	W = 1361,5 (p<0,001)	W = 2063,5 (p=0,089)	W = 1498 (p<0,001)
Sjeverna regija	Pacijent	93,8 (87,3-100)	90 (68,8-90)	97,5 (85-100)	80 (63,8-86,3)	86,7 (76,7-90)	95,3 (87,5-100)	88,6 (82,3-91,8)
	Kontrola	93,8 (87,5-96,9)	92,5 (80-100)	100 (95-100)	95 (85-100)	94,2 (86,7-96,7)	93,8 (87,5-95,9)	94 (86,4-97,6)
	Test*	W = 555,5 (p=0,853)	W = 382 (p=0,052)	W = 424,5 (p=0,1)	W = 212,5 (p<0,001)	W = 256,5 (p<0,001)	W = 581 (p=0,617)	W = 340 (p=0,015)
Južna	Pacijent	90,6 (81,3-100)	85 (60-90)	100 (85-100)	80 (65-85)	83,3 (73,3-90)	90,6 (81,3-100)	85,9 (75-91,3)
	Kontrola	93,8 (87,5-100)	85 (75-100)	95 (90-100)	90 (85-100)	90 (85-95)	93,8 (87,5-100)	91,3 (87-95,1)

Test*	W = 720 (p=0,078)	W = 728 (p=0,093)	W = 924,5 (p=0,915)	W = 372 (p<0,001)	W = 536 (p=0,001)	W = 720 (p=0,078)	W = 579 (p=0,004)
-------	----------------------	----------------------	------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

U našoj studiji, djeca iz kontrolne grupe, koja žive u sjevernoj ili južnoj regiji Crne Gore, nisu imala bolje emocionalno funkcionisanje u odnosu na svoje vršnjake sa dijabetesom.

Nevezano za to da li je u pitanju pacijent ili odgovarajuća kontrola, kod učesnika je skor fizičkog funkcionisanja opadao sa starijim uzrastom (Tabela 16). Ova negativna korelacija je kao umjerena registrovana kod djevojčica, a kod djece koja žive u gradu je slaba.

Tabela 16. Korelacija između Skora fizičkog funkcionisanja i uzrasta, u odnosu na pol i mjesto boravka

	ρ^*	p vrijednost
Ukupno	-0,14	0,009
Dječaci	0,04	0,576
Djevojčice	-0,37	p<0,001
Grad	-0,13	0,031
Selo	-0,16	0,177

6. DISKUSIJA

6.1. Trend incidence obolijevanja od T1D u Crnoj Gori

Rezultati ovog istraživanja, nacionalne epidemiološke studije kojom su obuhvaćena djeca mlađa od 15 godina, pokazali su da je Crna Gora zemlja sa visokom incidencom obolijevanja od T1D (u opsegu 10,0-19,9/100000) (50, 51).

Prethodno su podatke o incidenci T1D u Crnoj Gori objavili Patterson i saradnici, u svojoj multicentričnoj studiji, a naši rezultati ukazuju da je incidenca čak veća (10). Ako posmatramo period od posljednjih 15 godina, incidenca T1D u Crnoj Gori se može definisati kao veoma visoka među dječacima mlađim od 15 godina (21,6-22,7/100000). S obzirom na to i trend koji incidenca T1D u populaciji djece uzrasta 0-14 godina ima, jasno je da je nadzor nad ovom bolešću od velikog značaja, naročito za adekvatno planiranje i raspodjelu resursa u zdravstvu.

U poređenju sa zemljama u okruženju, incidenca T1D u Crnoj Gori je slična kao u Srbiji (14,3/100000 za period 2007-2017), Sloveniji (16,3/100000 za period 2009-2013) i Hrvatskoj (17,2/100000 za period 2004-2012), ali je značajno veća u odnosu na Republiku Srpsku- entitet Bosne i Hercegovine (11,0/100000 za period 2001-2016), Makedoniju (7,7/100000 za period 2009-2013) i Bosnu i Hercegovinu- region Tuzle (6,9/100000 za period 1990-1998), koje imaju veći porast incidence u posljednjim godinama u odnosu na prethodne zemlje (možda zbog prethodnog slabog odziva po pitanju prijavljivanja pacijenata sa T1D) (10, 52-55).

Tokom tridesetogodišnjeg praćenja incidenca je prosječno rasla 3,1% godišnje, ali djeluje da je posljednjih godina rast usporen. Takođe, primijećeno je da je najveći godišnji porast incidence zabilježen nakon prvog petogodišnjeg intervala posmatranog perioda (1991-1995. godine), ali je tada najvjerovatnije bilo i najviše propusta u vođenju registra za dijabetes, što može biti uzrok ovog, prelomnog momenta, tj. značajno većeg godišnjeg porasta incidence. Takođe, tek 1993. godine dolazi do centralizacije sistema, tj. liječenja djece sa novootkrivenim dijabetesom u Institutu za bolesti djece, a prethodno su se liječili

i u drugim pedijatrijskim zdravstvenim centrima. U literaturi opisan sporiji rast incidence u periodu između 2004. i 2008. godine, u našoj zemlji nije opserviran, kao ni ciklične varijacije incidence u 5-ogodišnjim intervalima (10).

Slično kao širom Evrope, dijagnoza T1D se dominantno postavlja kod djece uzrasta 10 do 14 godina, ali su pacijenti u Crnoj Gori u trenutku postavljanja dijagnoze nešto mlađi (10, 56, 57). To može biti rezultat visoke stope gojaznosti među djecom ili niske stope imunizacije, što će biti diskutovano dalje u tekstu.

Nasuprot mnogim studijama, mi nismo uočili najveći porast incidence kod dječaka mlađih od 5 godina, ali je kod nas primijećen manji porast kod djevojčica uzrasta 0-4 godine nego u drugim uzrasnim/rodnim podgrupama (10, 58). U 2020. godini, najveći porast incidence je primijećen među djecom uzrasta 5-9 godina.

Značajne varijacije u incidenci T1D kroz godine su i dalje neobjašnjive. Iako genetika, stil života i socio-ekonomski faktori igraju značajnu ulogu u razvoju T1D, rezultati većine studija ukazuju da su faktori okoline ključni (59-61). Akcenat je na smanjenoj učestalosti infektivnih bolesti, povećanom obuhvatu stanovništva vakcinacijom i promjena u ishrani i upotrebi suplemenata.

Shodno hipotezi akceleracije, gojaznost kod djece značajno utiče na razvoj i incidencu svih tipova dijabetesa, uključujući i T1D (62). U oba slučaja, i kod gojaznosti i kod T1D, leptin, resistin i autoimunost β ćelija su povišeni, ali još uvijek nije jasan mehanizam kako tačno gojaznost ubrzava ili izaziva T1D (63). Poznato je da je 2013. godine svako četvrto dijete školskog uzrasta u Crnoj Gori imalo prekomjernu tjelesnu masu, i da je broj dječaka sa prekomjernom tjelesnom masom bio duplo veći u poređenju sa djevojčicama (64). Od tada, veliki broj stanovnika je iz ruralnih regija migrirao u urbane djelove Crne Gore, mnogo ljudi je počelo da živi sedentarnim načinom života, da unosi "brzu hranu" bogatu kalorijama što se očekuje da je dovelo do porasta stope gojaznosti i održalo porast incidence T1D. Ipak, indeks tjelesne mase nismo razmatrali kao varijablu u ovom istraživanju, što je jedno od ograničenja za dalju diskusiju.

6.2. Uticaj COVID19 pandemije na obolijevanje djece mlađe od 15 godina od T1D u Crnoj Gori

Kao i zemlje širom svijeta, Crna Gora je bila pogođena COVID19 pandemijom izazvanom SARS-CoV-2 virusom, od kako je prvi slučaj potvrđen 17. marta 2020. godine. Istovremeno, već više od 50 godina, virusi se smatraju potencijalnim okidačima za autoimune bolesti kao što je T1D (65, 66).

U tom duhu, neki autori su pisali o porastu incidence novootkrivenog T1D tokom prve godine COVID-19 pandemije (67-70). Tropizam SARS-CoV2 virusa ka pankreatičnim β ćelijama se, kao se pretpostavlja, zasniva na njihovim receptorima za angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE2) i neuropilin 1 (NRP1) receptorima, te virus-receptor interakcije vode ka oštećenju ćelija i ugrožavaju normalnu insulinsku sekreciju. Pritom, povišen nivo glukoze u krvi “stimuliše” replikaciju virusa i progresiju oštećenja (71-73). Nasuprot ovome, a djelimično u skladu sa našim rezultatima, Mamedi i saradnici su opisali krivulju incidence kao dvogrbi talas, sa padom incidence u prvom talasu COVID19 pandemije, što je i Kostopoulou objavio (74, 75). To može biti vezano za činjenicu da se T1D ispoljava nekoliko mjeseci nakon djetetovog kontakta sa virusom koji je okidač bolesti, u ovom slučaju SARS-CoV2 virusom. Sa druge strane, ako posmatramo pandemiju i striktno zatvaranje (“lockdown”) u prvim mjesecima kao stres, to takođe može biti trigger za razvoj T1D, i onda bi se očekivao porast incidence i ranije (76).

Najveći porast incidence u prvoj godini COVID pandemije je registrovan kod djece starije od 5 ali mlađe od 10 godina, što su takođe registrovali istraživači u italijanskoj regiji Kalabrija (57). Ipak, sličan pik u porastu incidence kao u prvoj godini COVID pandemije, registrovali smo u 2016. godini (Tabela 6), što može biti rezultat značajnog pada stope vakcinacije MMR (measles-mumps-rubella) vakcinom, među djecom u Crnoj Gori te godine (2015. godine- pokrivenost cijele zemlje 93,5%... 98,0% u glavnom gradu, 2016. godine- pokrivenost cijele zemlje 86,4%... 73,0% u glavnom gradu, 2017. godine- pokrivenost cijele zemlje 92,2%... 97,7% u glavnom gradu) (77-82). U godinama koje su

slijedile, pokušala se uvesti obaveza posjedovanja potvrde o imunizaciji za dijete koje se želi upisati u vrtić u Crnoj Gori, što je poboljšalo pokrivenost imunizacijom u našoj zemlji.

Takođe, kako velike studije i metaanalize pokazuju, akutna komplikacija T1D, koja je istovremeno i životno ugrožavajuće stanje, je tokom COVID19 pandemije imala veću učestalost u kliničkoj prezentaciji djece sa T1D u trenutku postavljanja dijagnoze (83, 84). Među našim pacijentima to nije bio slučaj, odnosno značajne razlike u učestalosti DKA nisu registrovane.

6.3. Sezonske varijacije u incidenci obolijevanja od T1D

Interesantno je da je većina pacijenata uzrasta 0-14 godina koji su u periodu između januara 1992. i aprila 2021. godine dobili dijagnozu novootkrivenog dijabetesa u Crnoj Gori, rođeno u julu mjesecu. Još ranije je postavljena hipoteza da su djeca sa T1D rođena dominantno u sezoni proljeće-ljeto (85). Pretpostavlja se da je ovaj sezonski karakter rezultat virusnih infekcija od kojih obolijevaju trudnice tokom jeseni i zimi, kada se pokreće autoimuni proces kod fetusa (86). Sa druge strane, u ljetnjim mjesecima se rađaju novorođenčad koja imaju manju tjelesnu masu, a češći je i zastoj u rastu, što doprinosi razvoju insulinske rezistencije i dijabetesa (87). Nasuprot tome, u istraživanju sprovedenom u Švedskoj, jednoj od zemalja sa najvećom insidencijom obolijevanja od T1D, pokazano je da djeca rođena mala za gestaciono doba imaju potencijalno manji rizik za obolijevanje od ove bolesti, dok veći rizik nose djeca rođena velika za gestaciono doba (88). Sve u svemu, zbog nepotpunosti podataka za pacijente sa T1D u Crnoj Gori, mi nismo mogli razmatrati tjelesnu masu na rođenju kao varijablu, što ograničava dalju diskusiju.

Istovremeno, dijagnoza novootkrivenog T1D je kod djece u Crnoj Gori najčešće postavljena u zimskim mjesecima, a ovaj sezonski obrazac obolijevanja u korist zime je prisutan u zemljama širom svijeta i poznat od ranije (56, 85). Opet, i to se objašnjava

većom učestalošću infekcija na nižim temperaturama, ali i većim aerozagadenjem koje bi hipotetički moglo voditi oksidativnom stresu i biti trigger za autoimuni proces (89, 90).

6.4. Kliničke karakteristike djece uzrasta 0-14 godina sa T1D u Crnoj Gori

Prosječan uzrast u trenutku obolijevanja od T1D u Crnoj Gori je u prethodne 3 decenije bio oko 8,5 godina, što je prilično rano po podacima EURODIAB studije (91). Pik obolijevanja kod djevojčica je u ovoj studiji opisan u uzrastu između 10 i 14 godina, dok je u našoj grupi djevojčica pik u uzrastu između 5 i 9 godina. Ovaj fenomen za sada ne može biti objašnjen konkretnim faktorom sredine, niti polnim karakteristikama, shodno činjenici da se radi uglavnom o djevojčicama prepubertetskog uzrasta. Za dječake su rezultati konzistentni, i kod njih se T1D klinički manifestuje najčešće u uzrastu 10-14 godina.

Crna Gora, kako je prethodno prikazano, u odnosu na zemlje u okruženju ima istu ili veću incidencu obolijevanja od T1D među djecom mlađom od 15 godina, ali je učestalost DKA na prezentaciji bolesti najmanja (Srbija 31,5%, Hrvatska 36,4%, Slovenija 40,3%, Bosna i Hercegovina 48,0%) (52, 92-94). Kod manje od jedne četvrtine pacijenata je dijagnoza novootkrivenog T1D postavljena "kasno", tj. u trenutku kada su već razvili akutnu komplikaciju dijabetesa, DKA. Ipak, procentualna zastupljenost DKA kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom pokazuje rastući trend od 2018. godine, što je jako značajan podatak sa stanovišta zdravstvenog prosvijećivanja. Kampanje na temu podizanja svijesti o klasičnoj kliničkoj slici T1D, i prepoznavanju poliurije, polidipsije, enureze i gubitka u tjelesnoj masi kao znak za provjeru nivoa šećera u krvi, su širom svijeta urodile plodom (95, 96). Ove kampanje nisu usmjerene samo na pedijatre, već i medicinske sestre, roditelje, osoblje zaposleno u školama i vrtićima, kao i opštu populaciju.

U našem istraživanju skoro svaki drugi pacijent je u užoj porodici imao osobu sa dijabetes melitusom ili nekom drugom autoimunom bolešću. Možda je sa strane pacijenta

to bio faktor koji je podigao svijest o T1D i simptomima bolesti, te doveo do pravovremenog prepoznavanja.

Učestalost DKA kao prve prepoznate manifestacije dijabetesa se u svijetu kreće u opsegu između 12,8% i 80%, pri čemu je najmanja u Švedskoj a najveća u Ujedinjenim Arapskim Emiratima (23). Činjenica da je incidenca obolijevanja od T1D u Švedskoj jako visoka, a incidenca DKA mala, to upućuje na činjenicu da je razvijena svijest o ovoj bolesti, te da se na vrijeme prepoznaje. Kampanje na temu podizanja svijesti o DKA su takođe značajno uticale na smanjenje učestalosti ove komplikacije kod djece i pravovremeno prepoznavanje klasičnih simptoma T1D (96).

U našem istraživanju, svaki treći pacijent sa DKA se prezentovao teškom formom. Iako je ranije pokazano da se kod najmlađih pacijenata sa T1D (<4 godine) dijagnoza češće postavi u stanju kada su već razvili DKA, u odnosu na druge uzrasne grupe, to u našoj grupi pacijenata nije bio slučaj (97).

Kao što je u uvodu opisano, DKA je komplikacija koja je najčešći uzrok mortaliteta od T1D u dječijem i adolescentnom uzrastu, ali, na sreću, tokom perioda opservacije u Crnoj Gori nije registrovan nijedan smrtni slučaj kao posljedica DKA u trenutku postavljanja dijagnoze.

Naši rezultati takođe naglašavaju da se DKA ne mora klinički manifestovati, jer su kod 17 pacijenata na prisustvo ove akutne komplikacije upućivale samo biohemijske analize. Ovo je važan rezultat jer skreće pažnju na to da je kod svih novootkrivenih pacijenata sa T1D, u sklopu inicijalne obrade, neophodno uraditi gasne analize i pravovremeno započeti liječenje.

Procjenjuje se da otprilike svako četvrto dijete sa T1D ima udruženu autoimunu bolest (98). Multicentrična studija sprovedena u Njemačkoj i Austriji je pokazala da je skrining na antitijela za celijačnu bolest i tiroidna antitijela pozitivan kod 10-15% pacijenata sa T1D (99). U Institutu za bolesti djece, KCCG, pacijenti poslednjih 5-6 godina

podliježu skriningu na autoimuni tiroiditis i celijakiju odmah po postavljanju dijagnoze T1D, i već tada su antitijela bila prisutna u povišenom titru kod svakog petog pacijenta.

Isto tako, za razliku od drugih studija koje su ispitivale kvalitet života pacijenata sa T1D koji istovremeno imaju i neku drugu autoimunu bolest, naši rezultati ukazuju da udružena autoimuna bolest ne utiče značajno na naše pacijente, tj. izostaje efekat te druge bolesti na kvalitet života pacijenata sa T1D (100, 101).

6.5. Regionalne razlike u kliničkoj prezentaciji T1D kod djece u Crnoj Gori

Što se tiče regionalne rasprostranjenosti oboljele djece, najveći broj novootkrivenih pacijenata živi u centralnoj regiji Crne Gore, što je i očekivano jer je najnaseljenija. Podgorica i Nikšić su gradovi sa najvećim brojem djece mlađe od 15 godina sa T1D.

Pokazali smo da se dijagnoza T1D u sjevernoj regiji postavlja kod djece u mlađem uzrastu u odnosu na južnu i centralnu regiju, ali nismo dokazali statističku značajnost ovog podatka.

Dalje, iako je zdravstvena zaštita najdostupnija u centralnoj regiji Crne Gore, učestalost DKA u trenutku postavljanja dijagnoze nije statistički značajno veća u drugim regijama naše zemlje

Ljekari i opšta populacija imponuju jednako edukovani da pravovremeno prepoznaju bolest i klasične simptome poput poliurije, polidipsije i gubitka u tjelesnoj masi.

Dakle, edukaciju o T1D i prevenciju DKA treba sprovoditi ravnomjerno u svim regijama, širom države, tj. nisu potrebne dodatne mjere u sjevernoj ili južnoj regiji.

6.6. Uticaj T1D na kvalitet života djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori

U drugom delu naše studije, koji se bavi kvalitetom života pacijenata sa T1D, među učesnicima je aktuelna metabolička kontrola u suštini bila umjerena (HbA1c 7,4%). Kako se istraživanje sprovodilo u periodu COVID-19 pandemije, za metaboličku kontrolu naših pacijenata se može reći da je u prosjeku više nego zadovoljavajuća, slična kao kod djece i adolescenata u drugim zemljama Evrope (102-104). Dobro je poznato da je hronična bolest povezana sa gubitkom motivacije tokom vremena, što može objasniti pogoršanje metaboličke kontrole sa dužim trajanjem bolesti (105).

Djeca sa T1D koja pohađaju osnovnu školu u Crnoj Gori imaju najviše poteškoća sa brigama oko svoje bolesti i barijerama u terapiji. Skoro svako treće dijete se barem jednom u vremenskom periodu mjesec dana pred istraživanje osjetilo neprijatno zbog svoje bolesti. To su polja na kojima ova djeca moraju dobiti značajnu podršku stručnjaka i zajednice.

Kako je i ranije pokazano u Crnoj Gori (106), razlike u kvalitetu života vezanom za zdravlje među djecom različitih polova nema, nasuprot brojnim studijama koje su naglasile bolje skorove kod dječaka (107-109).

Kao determinante kvaliteta života vezane za dijabetes prepoznali smo zaposlenost roditelja. Djeca sa T1D čiji barem jedan roditelj nije zaposlen imala su značajno bolji kvalitet života u odnosu na svoje vršnjake sa T1D čija su oba roditelja imala posao. Ovo je veoma važan rezultat zato što može biti uzrok visoke stope nezaposlenosti među roditeljima djece sa dijabetesom koja pohađaju osnovnu školu. Nemamo podatke o tome da li su roditelji djece sa dijabetesom i prije postavljanja dijagnoze bili nezaposleni ali se pretpostavlja da zbrinjavanje T1D shvataju kao posao sa punim radnim vremenom, pa najčešće napuštaju svoj posao, posebno majke (110). Štaviše, u Crnoj Gori je prisutan model zdravstvenog osiguranja koji podrazumijeva potpunu pokrivenost, tj. liječenje T1D je gotovo besplatno, što roditeljima olakšava donošenje odluke o prekidu radnog odnosa. Ovo zahtijeva više pažnje u narednom periodu.

Istovremeno, naši rezultati ukazuju i na to da roditelji djece sa T1D zahtijevaju više pažnje, i kontinuiranu podršku, jer smatraju da njihova djeca imaju sve lošiji kvalitet života kako vrijeme odmiče.

Uzevši u obzir podatak da roditelji ocjenjuju kvalitet života svoje djece nižim skorovima, mi smo to ispitali u našoj grupi pacijenata, ali nisu opservirane velike razlike u odgovorima djece i njihovih staratelja (105, 106, 111).

Generalno se pretpostavlja da roditelji sa većim stepenom obrazovanja mogu bolje da razumiju i vode T1D, ali to nije bio slučaj u našem istraživanju (108, 112, 113).

6.7. Uticaj modernih tehnoloških uređaja u liječenju djece sa T1D na njihovu glikemijsku kontrolu i kvalitet života

Iako su Stromberg i saradnici pokazali da kontinuirani monitoring glikemije ne utiče značajno na metaboličku kontrolu kod djece i mladih sa T1D, naši pacijenti sa uređajima za KGM su imali niži HbA1c, tj. bolju glikemijsku kontrolu (114). Ipak, njihovi roditelji su prijavili da često osjećaju anksioznost ili tugu, ljutnju, frustraciju, osjećaju se bespomoćno ili beznadežno. Razlog može ležati u čestim alarmima, nepoklapanju između vrijednosti mjerenih uređajem za KGM i glukometrom, ili u činjenici da im je pružena mogućnost da prečesto mjere glikemije (115). Edukacijom pacijenata sa novootkrivenim T1D, koja se organizuje sa sestrom edukatorom za dijabetes prilikom prve hospitalizacije pacijenta, nije obuhvaćena upotreba uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze. Takođe, pacijenti i njihovi roditelji se psihološki ne pripremaju za situaciju da će imati skoro potpuni uvid u glikemije, što prepoznajemo kao slabost programa edukacije, te se planiraju izmjene u edukativnom materijalu i programu.

Život u zemlji u razvoju za dijete sa T1D, za sada, znači da su najdostupniji režim terapije multiple injekcije insulina, a insulinske pumpe su rezervisane samo za mali broj pacijenata. Shodno navedenom, očekuje se olakšanje i pozitivan uticaj na kvalitet života

porodice djeteta sa T1D koje je na terapiji insulinskom pumpom, ali u našem istraživanju ovaj režim terapije je donio više briga. To je suprotno u odnosu na rezultate mnogih autora koji su, štaviše, pokazali i bolju metaboličku kontrolu kod pacijenata koji koriste insulinsku pumpu, što nije bio statistički značajan rezultat u našem istraživanju (114, 116, 117). Objašnjenje se može tražiti i u modelu insulinske pumpe koji je našim pacijentima u trenutku istraživanja bio dominantno na raspolaganju, u odnosu na zemlje u okruženju i svijetu, a koji ima mnoge nedostatke. Na primjer, nema mogućnost predviđanja trenda glikemija i automatske obustave isporučivanja insulina u slučaju predviđanja hipoglikemije, niti korekcije hiperglikemija mikrobolusima insulina, što napredni modeli ovog uređaja pružaju.

Dakle, uvođenje modernih tehnologija u tokove zbrinjavanja pacijenata sa dijabetesom, predstavlja značajan napredak, jer je dovelo do poboljšanja metaboličke kontrole i kvaliteta života pacijenata sa T1D, i istovremeno prilike da se smanji učestalost osjećaja da im “pada” ili “raste šećer”, ali ovi uređaji moraju postati dostupni i pacijentima koji žive u zemljama u razvoju (107, 117).

6.8. Kvalitet života djece sa T1D u Crnoj Gori u poređenju sa njihovim vršnjacima

Rezultati ove studije takođe ukazuju da djeca sa T1D u Crnoj Gori imaju lošiji kvalitet života u odnosu na svoje vršnjake koji ne boluju od ove bolesti, što je opisano i ranije (106, 118, 119). Slično istraživanje je sprovedeno u našoj zemlji prije skoro jednu deceniju, i učenici sa T1D su i tada imali manje skorove u domenu funkcionisanja u školi u poređenju sa kontrolnom grupom, ali smo mi registrovali i značajne razlike u njihovom emocionalnom funkcionisanju i psihosocijalnom zdravlju (106). Naši rezultati su konzistentni sa zaključcima Bekele i saradnika, koji su sprovedli istraživanje 5 mjeseci ranije u odnosu na našu studiju, i tom prilikom je anketirano 379 pacijenata uzrasta 5-18 godina. Opservirali su takođe niže skorove na polju emocionalnog i funkcionisanja u školi, ali adekvatno socijalno funkcionisanje (112).

Najveći skorovi u domenu socijalnog funkcionisanja u našoj studiji bi mogli biti rezultat povratka učenika u škole nakon COVID-19 izolacije (perioda lockdown-a) i “online” održavanja nastave, s obzirom da smo podatke prikupljali između dva pika COVID-19 infekcije u Crnoj Gori, u relativno “stabilnom” epidemiološkom periodu, i neposredno prije zabilježenog najvećeg broja oboljelih, krajem 2021. i početkom 2022. godine (120).

Niže medijane skorova emocionalnog funkcionisanja se mogu pripisati pubertetu, životnom periodu učenika u kojem se bore da postanu nezavisni i počnu samostalno da brinu o svojoj bolesti i zabrinuti su zbog hroničnih komplikacija dijabetesa (118). Lošiji kvalitet života vezan za dijabetes je vjerovatno posljedica nametnutih zahtjeva na koje moraju odgovoriti kako bi održali optimalnu metaboličku kontrolu.

Značajno niži skorovi u domenu “brige” pokazuju da su učenici osnovnih škola sa T1D, iako veoma mladi, duboko zabrinuti za svoje zdravlje. Imaju poteškoće u funkcionisanju u školi, naročito ukoliko žive na selu. Sve navedeno stavlja akcenat na potrebu ove djece za psihološkom podrškom.

Zapravo, od ranije je poznato da djeca sa T1D imaju narušeno funkcionisanje u školi u poređenju sa svojim vršnjacima, ali smo mi identifikovali da je problem veći u centralnoj regiji Crne Gore, i kod djece koja žive na selu (106, 118, 119). Razlog je, pretpostavljamo, to što se djeca iz centralne regije Crne Gore i ona koja žive na selu suočavaju sa stigmom većeg stepena. Ovaj problem nije kvantifikovan, ali na redovnim pregledima u endokrinološkoj ambulanti djeca sa T1D to navode kao razlog zbog kojeg nisu zainteresovani da koriste uređaje moderne tehnologije.

S obzirom na sve navedeno, potrebno je preduzeti aktivnosti na podizanju svijesti o dijabetesu u školama, edukovati osoblje i učenike, naročito u centralnoj regiji Crne Gore i među onima koji žive na selu, kako bi se kod djece sa T1D podiglo samopouzdanje. U tom smislu, moguće je organizovati radionice o dijabetesu za vršnjake iz razreda i školsko osoblje, sa ciljem da se ojača njihova veza sa pacijentima i njihovim roditeljima. Tokom COVID-19 pandemije, online edukacija je pozitivno uticala na poboljšanje kvaliteta života

pacijenata sa dijabetesom što bi trebalo pažljivo razmotriti kao važnu stavku u potencijalnim budućim krizama (113).

Za razliku od ranije opisanog, u našem istraživanju pacijenti nisu imali više problema sa fizičkim zdravljem. Ipak, primijećeno je među učesnicima u našoj studiji da je, tokom COVID-19 pandemije, fizičko zdravlje koreliralo sa uzrastom kod djevojčica, što upućuje na potrebu da se veća pažnja obrati na učenice viših razreda.

Skoro 2/3 pacijenata u našoj studiji je izjavilo da se osjećalo slabo, malaksalo tokom posljednjih mjesec dana pred anketiranje, za šta nismo sigurni da li je posljedica njihove hronične bolesti ili je u pitanju simptom COVID19 infekcije, s obzirom da nam nije poznat COVID status pacijenata u studiji.

Jedna od malobrojnih studija na temu kvaliteta života kod djece sa T1D tokom lockdown-a usljed COVID19 pandemije, pokazala je da ne postoje značajne razlike u kvalitetu života sa gledišta djece i njihovih roditelja kada se uporede periodi prije i odmah nakon lockdown-a (121). Sa druge strane, odrasli sa T1D su, 18 mjeseci nakon izbijanja pandemije izazvane SARS-CoV2 virusom, prijavili pogoršanje u načinu života, dobijanje u tjelesnoj masi i narušen kvalitet sna (122). Štaviše, Welling i saradnici su istraživali uticaj COVID pandemijom uzrokovanog lockdown-a na poremećaje ishrane, fizičku aktivnost i kvalitet života veoma gojaznih pacijenata, i takođe registrovali pogoršanje (123). Nažalost, mi nismo uzeli u obzir ove varijable kada smo planirali studiju.

6.9. Ograničenja ove studije

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prije svega, nedostatak preciznih podataka o broju stanovnika u periodu između 1991. i 1999. godine, što smo prebrodili procjenjujući i predviđajući ga uz pomoć matematičkog modela (polinomska regresija).

Druga ograničenja ove studije su nedostatak podataka o socioekonomskom statusu porodica koje su učestvovala u istraživanju, ali ni o statusu zaposlenosti roditelja djece koja su činila kontrolnu grupu.

Dalje, ograničenja naše i sličnih studija su i mali broj ispitanika, ali i činjenica da, procjenjujući kvalitet života djece sa T1D, nismo uzeli u obzir adherencu bezglutenskoj dijeti kod pacijenata sa celijakijom, kao i potrebu za supstitucionom terapijom kod pacijenata sa Hashimoto tiroiditisom, što bi moglo značajno uticati na njihov kvalitet života (124).

Shodno tome da nismo procjenjivali kvalitet života naših pacijenata i kontrola neposredno prije početka COVID-19 pandemije, ne možemo donositi adekvatne zaključke o uticaju pandemije. Uzimajući u obzir da su redovne posjete ljekaru postajale značajno rjeđe, i da su pacijenti izbjegavali dolazak u bolnicu, najčešće zbog straha od infekcije, to je moglo doprinijeti nezadovoljavajućem kvalitetu života kod pacijenata sa T1D. Naši rezultati bi takođe bili reprezentativniji ako bismo imali uvid u psihološku evaluaciju učesnika u studiji.

Ostalo je nepoznato da li su djeca koja su činila kontrolnu grupu u drugom dijelu istraživanja bolovala od neke druge akutne ili hronične bolesti u trenutku kada su prikupljeni podaci za našu studiju, a nije bio poznat ni njihov COVID status. Ipak, u trenutku sprovođenja studije su pohađala školu, tako da smo skoro sigurni da nisu imali tegobe koje bi ih ometale u svakodnevnim aktivnostima.

7. ZAKLJUČCI:

- ❖ Uzasno standardizovana stopa incidence obolijevanja od T1D kod djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori je u prosjeku 15,2/100000 godišnje, pri čemu je i dalje u porastu
- ❖ Dijagnoza se najčešće postavlja kod djece u uzrastu 10-14 godina
- ❖ Ciklične varijacije u incidenci obolijevanja od T1D kod djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori se ne uočavaju, ali je izražen sezonski karakter (dijagnoza se pretežno postavlja u zimskim mjesecima (decembar- mart))
- ❖ U prvoj godini COVID pandemije incidenca obolijevanja od T1D kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori je bila u porastu, naročito među dječacima, ali se u našoj zemlji pacijenti nisu češće prezentovali kliničkom slikom dijabetesne ketoacidoze
- ❖ Klasične simptome dijabetes melitusa u trenutku postavljanja dijagnoze su imali skoro svi pacijenti, a gotovo svaki četvrti pacijent je dijagnostikovao u momentu kada je već razvio akutnu komplikaciju dijabetesa, dijabetesnu ketoacidozu
- ❖ Skrining na autoimune bolesti koje su najčešće udružene sa T1D, celijakiju i autoimuni tiroiditis, je već u trenutku postavljanja dijagnoze kod djece u Crnoj Gori pozitivan kod svakog petog pacijenta
- ❖ Djeca oboljela od T1D, koja pohađaju osnovnu školu u Crnoj Gori, imaju lošiji kvalitet života u odnosu na svoje vršnjake

- ❖ Djeca sa T1D imaju otežano funkcionisanje u školi u poređenju sa svojim vršnjacima, a taj problem je veći u centralnoj regiji Crne Gore, i kod djece koja žive na selu
- ❖ Svako treće dijete sa T1D u Crnoj Gori je izjavilo da se samo u poslednjih mjesec dana osjetilo neprijatno zbog svoje bolesti
- ❖ Djeca sa T1D koja nose uređaj za kontinuirani monitoring glukoze imaju bolju glikemijsku kontrolu ali ne i bolji kvalitet života
- ❖ Sa dužim trajanjem bolesti, učenici osnovnih škola koji imaju T1D se udaljavaju od optimalne metaboličke kontrole, a istovremeno kvalitet života njihovih roditelja ili staratelja opada
- ❖ Nezaposlenost roditelja je pozitivno uticala na kvalitet života učenika sa T1D u Crnoj Gori, ali je stopa nezaposlenosti zabrinjavajuća, naročito među majkama
- ❖ Potrebno je više obratiti pažnju na djecu sa T1D u Crnoj Gori ali i njihove roditelje/staratelje, i to sve više kako odmiče vrijeme od postavljanja dijagnoze
- ❖ Potrebno je preduzeti aktivnosti na polju edukacije o dijabetes melitusu i modernim tehnologijama koje su nam aktuelno ili će tek postati dostupne, na podizanju svijesti o T1D u školama, edukovati i osoblje i učenike, naročito u centralnoj regiji Crne Gore i među onima koji žive na selu

8. LITERATURA

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(12):3-12.
2. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1160-74. doi: 10.1111/pedi.13454.
3. Michels A, Zhang L, Khadra A, Kushner JA, Redondo MJ, Pietropaolo M. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:465-84.
4. 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(10): 1964-74.
5. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, Donaghue KC; International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group, Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, Rai P, Ogle GD. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct;10(10):741-60. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
6. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation© International Diabetes Federation, 2021; 2021. Dostupno na <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (poslednja posjeta 11. novembra 2023. godine)
7. Staines A, Bodansky HJ, Lilley HE, Stephenson C, McNally RJ, Cartwright RA (1993) The epidemiology of diabetes mellitus in the United Kingdom: the Yorkshire Regional

Childhood Diabetes Register. *Diabetologia* 36(12):1282–7. doi.org/10.1007/BF00400806.

8. McNally RJ, Court S, James PW et al. Cyclical variation in type 1 childhood diabetes. *Epidemiology*. 2010. 21(6):914–5. doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f38f3f .

9. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA (2012) Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985–2010). *Diabetes Care* 35(11):2300–2302. <https://doi.org/10.2337/dc12-0205>

10. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. 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;62(3):408-17.

11. Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol*. 2017;54(1):9-17.

12. Samardžić M, Martinović M, Nedović-Vuković M, Popović-Samardžić M. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in Montenegro: a shift toward younger age at disease onset. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):63-8.

13. 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.

14. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Oct 18. doi: 10.1056/NEJMoa2308743. Epub ahead of print. PMID: 37861217.

15. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, Donner T, Hamad ARA. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*. 2020 Jan 15;11(1):13-25. doi: 10.4239/wjd.v11.i1.13.
16. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll KA, Jacobsen L, Craig ME, Haller MJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1175-1187. doi: 10.1111/pedi.13410.
17. Kelly MA, Rayner ML, Mijovic CH, Barnett AH. Molecular aspects of type 1 diabetes. *Mol Pathol*. 2003 Feb;56(1):1-10. doi: 10.1136/mp.56.1.1.
18. Simmons KM, Mitchell AM, Alkanani AA, McDaniel KA, Baschal EE, Armstrong T, Pyle L, Yu L, Michels AW. Failed Genetic Protection: Type 1 Diabetes in the Presence of *HLA-DQB1*06:02*. *Diabetes*. 2020 Aug;69(8):1763-1769. doi: 10.2337/db20-0038.
19. 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*. 1984;311(3):149–52. doi: 10.1056/NEJM198407193110304.
20. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes*. 2006;55(5):1517–24. doi: 10.2337/db05-1296.
21. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603–13.
22. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005 Jun;6(2):75-8. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00110.x.
23. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children:

a systematic review. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2878-94. doi: 10.1007/s00125-012-2690-2.

24. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:155-177. doi: 10.1111/pedi.12701.

25. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JJ, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406.

26. Becker DJ, Drash AL, Escobar O. Diabetes ketoacidosis. U: Lifshitz F, ur. *Pediatric Endocrinology*, New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, INC. 2003; 669-82.

27. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World Journal of Diabetes*. 2014;5(6):932-8. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.932.

28. Musoma SN, Omar A, Mutai BC, Laigong P. Outcomes of Children and Adolescents Admitted with Diabetic Ketoacidosis at Kenyatta National Hospital (KNH), Kenya. *J Diabetes Res*. 2020 Oct 20;2020:8987403. doi: 10.1155/2020/8987403.

29. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, Fairchild J, Jarosz-Chobot P, Ng SM, Paterson M, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1277-1296. doi: 10.1111/pedi.13442.

30. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, Reddy L, Biester T, Galderisi A, van Dyk JC, Hilliard ME, Berget C, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1406-1431. doi: 10.1111/pedi.13421.

31. Sperling MA, Laffel LM. Current Management of Glycemia in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1155-1164. doi: 10.1056/NEJMcp2112175. PMID: 35320645.
32. Ng SM, Day H, Grundman JB, Ahmad PO, Raicevic M, Dziki T, Katkat N, Jacob A, Clemente MF, Alsaffar H, Elhenawy YI, Abdelmeguid Y, Dovc K. ISPAD Annual Conference 2022 highlights. *Pediatric diabetes*, 2022, 23.8: 1151-6.
33. Golden MP. Incorporation of Quality-of-Life Considerations Into Intensive Diabetes Management Protocols in Adolescents. *Diabetes Care.* 1998;21(6):885-6.
34. Hennessy CH, Moriarty DG, Zack MM, Scherr PA, Brackbill R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. *Public Health Rep.* 1994;109(5):665-72.
35. Zahed G, Shakiba M, Seifi K. The Prevalence of Psychological Disorders among Children with Diabetes Aged 5-12 Years Old Referred to the Endocrinology Clinic of Mofid Hospital, Tehran, Iran in 2014-2015. *Iran J Child Neurol.* 2018 Summer;12(3):101-12.
36. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, McDarby V, Zhao X, Hapunda G, Delamater AM, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1373-1389. doi: 10.1111/pedi.13428.
37. Greco P, Pendley JS, McDonell K, Reeves G. A peer group intervention for adolescents with type 1 diabetes and their best friends. *J Pediatr Psychol.* 2001 Dec;26(8):485-90. doi: 10.1093/jpepsy/26.8.485. PMID: 11700333.
38. Titoria R, Amed S, Tang TS. Peer Support Interventions on Digital Platforms for Children With Type 1 Diabetes and Their Caregivers. *Diabetes Spectr.* 2022 Feb 15;35(1):26-32. doi: 10.2337/ds21-0081. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35308148; PMCID: PMC8914597.

39. Shen Y, Zhu W, Lu L, Lu F, Kan K, Bao Y, Zhou J, Jia W. Contribution of structured self-monitoring of blood glucose to self-efficacy in poorly controlled diabetes patients in China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3067. doi: 10.1002/dmrr.3067.
40. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Villafaina S, Murillo-Garcia Á, Pérez-Gómez J. Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review. *IJERPH*. 2021;18(9):4563.
41. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med*. 2020;9(1):19.
42. López-Ruiz V-R, Alfaro-Navarro JL, Huete-Alcocer N, Nevado-Peña D. Psychological and Social Vulnerability in Spaniards; Quality of Life in the Face of COVID-19: Age and Gender Results. *IJERPH*. 2022;19(16):10269.
43. Theberath M, Bauer D, Chen W, Salinas M, Mohabbat AB, Yang J, Chon TY, Bauer BA, Wahner-Roedler DL. Effects of COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents: A systematic review of survey studies. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221086712. doi: 10.1177/20503121221086712.
44. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
45. Chao A. et al. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Statistics in medicine*, 2001, 20:20: 3123-57.
46. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Tohoku University School of Public Health (1960).
47. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12.

48. Varni JW, Delamater AM, Hood KK, Raymond JK, Chang NT, Driscoll KA, et al. PedsQL 3.2 Diabetes Module for Children, Adolescents, and Young Adults: Reliability and Validity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2064-71.
49. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. The PedsQL Family Impact Module: preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 27;2:55. doi: 10.1186/1477-7525-2-55.
50. 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;10(2):98-115.
51. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.
52. Vukovic R, Jesic MD, Vorgucin I, Stankovic S, Folic N, Milenkovic T, et al. First report on the nationwide incidence of type 1 diabetes and ketoacidosis at onset in children in Serbia: a multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1155-62.
53. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia--2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):448-53.
54. Bratina NU, Tahirović H, Battelino T, Krzisnik C. Incidence of childhood-onset Type I diabetes in Slovenia and the Tuzia region (Bosnia and Herzegovina) in the period 1990-1998. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B27-31.
55. Radujkovic Bukara G, Miljkovic V, Ljuboja O, Lakic S. Evidence for the increase in the incidence of type 1 diabetes in children aged 0-14 years in the Republika Srpska, 2001-2016. *Central Eur J Paed*. (2018) 14:61–7. doi: 10.5457/p2005-114.200.
56. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.

57. Passanisi S, Salzano G, Aloe M, Bombaci B, Citriniti F, De Berardinis F, et al. Increasing trend of type 1 diabetes incidence in the pediatric population of the Calabria region in 2019-2021. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):66.
58. Chobot A, Polanska J, Brandt A, Deja G, Glowinska-Olszewska B, Pilecki O, et al. Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabet Med.* 2017;34(9):1252-8.
59. Lukács K, Pánczél P, Hosszúfalusi N. [Environmental factors and epidemiology of childhood type 1 diabetes]. *Orv Hetil.* 2021;162(1):13-22.
60. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2340-8.
61. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész 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(9680):2027-33.
62. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(7):914-22.
63. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody Production in Obesity: Is There Evidence for a Link Between Obesity and Autoimmunity? *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):245-54.
64. Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, Samardzic M, et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. *Eur J Public Health.* 2015;25(5):833-9.
65. Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J.* 1969;3(5671):627-30.
66. Isaacs SR, Foskett DB, Maxwell AJ, Ward EJ, Faulkner CL, Luo JYX, et al. Viruses and Type 1 Diabetes: From Enteroviruses to the Virome. *Microorganisms.* 2021;9(7).

67. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e170-e1.
68. Caruso P, Longo M, Esposito K, Maiorino MI. Type 1 diabetes triggered by covid-19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108219.
69. Rahmati M, Keshvari M, Mirmasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022.
70. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jun 1;6(6):e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281. PMID: 37389869.
71. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(1):11-30.
72. Pranata R, Henrina J, Raffaello WM, Lawrensia S, Huang I. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism*. 2021;121:154814.
73. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856-60.
74. Mamei C, Scaramuzza A, Macedoni M, Marano G, Frontino G, Luconi E, et al. Type 1 diabetes onset in Lombardy region, Italy, during the COVID-19 pandemic: The double-wave occurrence. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101067.
75. Kostopoulou E, Eliopoulou MI, Rojas Gil AP, Chrysis D. Impact of COVID-19 on new-onset type 1 diabetes mellitus - A one-year prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(19):5928-35.

76. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care*. 2020;43(11):e172-e3.
77. Health Statistical Yearbook 2015 of Montenegro. Podgorica: Institute for Public Health of Montenegro; 2017.
78. Health Statistical Yearbook 2016 of Montenegro. Podgorica: Institute for Public Health of Montenegro; 2018.
79. Health Statistical Yearbook 2017 of Montenegro. Podgorica, Montenegro: Institute for Public Health of Montenegro; 2019.
80. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007682.
81. Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Nakajima Y, Nakanishi K, Kajio H, et al. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Associated With Significant Elevation of Mumps Titers. *Endocr J* (2008) 55:561–4. doi: 10.1507/endocrj.K07E-126.
82. Burgess MA, Forrest JM. Congenital Rubella and Diabetes Mellitus. *Diabetologia* (2009) 52:369–70.
83. Elgenidy A, Awad AK, Saad K, Atef M, El-Leithy HH, Obiedallah AA, Hammad EM, Ahmad FA, Ali AM, Dailah HG, Elhoufey A, Taha SF. Incidence of diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic: a meta-analysis of 124,597 children with diabetes. *Pediatr Res*. 2023 Apr;93(5):1149-1160. doi: 10.1038/s41390-022-02241-2.
84. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2321281.
85. Kostopoulou E, Papachatzi E, Skiadopoulos S, Rojas Gil AP, Dimitriou G, Spiliotis BE, Varvarigou A. Seasonal variation and epidemiological parameters in children from Greece

with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Pediatr Res*. 2021 Feb;89(3):574-578. doi: 10.1038/s41390-020-0899-1.

86. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ, Libman I, White N, Craig M. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J*. 2005 Jun;7(6):381-4. PMID: 15984382.

87. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 May 3;15:73. doi: 10.1186/s12933-016-0389-2.

88. Lindell N, Bladh M, Carlsson A, Josefsson A, Aakesson K, Samuelsson U. Size for gestational age affects the risk for type 1 diabetes in children and adolescents: a Swedish national case-control study. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):1113-1120. doi: 10.1007/s00125-021-05381-y.

89. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, Vazeou A, Sioofy-Khojine A, Bozas E, Muir P, Honkanen H, Ilonen J, Knip M, Keskinen P, Saha MT, Huhtala H, Stanway G, Bartsocas C, Ludvigsson J, Taylor K, Hyöty H; VirDiab Study Group. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):655-62. doi: 10.2337/db13-0620.

90. Gawda A, Majka G, Nowak B, Marcinkiewicz J. Air pollution, oxidative stress, and exacerbation of autoimmune diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(3):305-312. doi: 10.5114/ceji.2017.70975.

91. Svensson J, Ibfelt EH, Carstensen B, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, Rami-Merhar B, Feltbower RG, Castell C, Konrad D, Gillespie K, Jarosz-Chobot P, Marčiulionytė D, Rosenbauer J, Bratina N, Ionescu-Tirgoviste C, Gorus F, Kocova M, de Beaufort C, Patterson CC. Age-period-cohort modelling of type 1 diabetes incidence rates among children included in the EURODIAB 25-year follow-up study. *Acta Diabetol*. 2023 Jan;60(1):73-82. doi: 10.1007/s00592-022-01977-x.

92. Stipancic G, Sepec MP, Sabolic LL, Radica A, Skrabic V, Severinski S, Tiljak MK. Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9-10):665-70. doi: 10.1515/jpem.2011.231.
93. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, Gesuita R, Gregory JW, Hanas R, Hofer SE, Holl RW, Jefferies C, Joner G, King BR, Mayer-Davis EJ, Peña AS, Rami-Merhar B, Schierloh U, Skrivarhaug T, Sumnik Z, Svensson J, Warner JT, Bratina N, Dabelea D. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1530-1541. doi: 10.1007/s00125-020-05152-1.
94. Tahirovic H, Toromanovic A, Bacaj D, Hasanovic E. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in Bosnia and Herzegovina: frequency and clinical presentation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Oct;20(10):1137-40. doi: 10.1515/jpem.2007.20.10.1137.
95. Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):e12. doi: 10.2337/dc07-0059. PMID: 17392527.
96. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 May;175:108838. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108838.
97. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):472-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.001.
98. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, Holl RW, Betz S, Mahmud FH. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1451-1467. doi: 10.1111/pedi.13445.

99. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, Schober E, Grabert M, Holl RW; DPV-Wiss Study Group. 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 Dec;9(6):546-53. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00435.x.
100. Bakker SF, Pouwer F, Tushuizen ME, Hoogma RP, Mulder CJ, Simsek S. Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Diabet Med*. 2013;30(7):835-9.
101. Spirkova A, Dusatkova P, Peckova M, Kolouskova S, Snajderova M, Obermannova B, et al. Treated Autoimmune Thyroid Disease Is Associated with a Decreased Quality of Life among Young Persons with Type 1 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:185859.
102. Duarte V, Mota B, Ferreira S, Costa C, Correia CC. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in type 1 diabetes. *Arch Pediatr*. 2022 Jan;29(1):27-29. doi: 10.1016/j.arcped.2021.11.008. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34955306; PMCID: PMC8660259.
103. Hammersen J, Tittel SR, Khodaverdi S, Reschke F, Flury M, Menzel U, Mönkemöller K, Meissner T, Karges B, Holl RW. Metabolic control during the first two years of the COVID-19 pandemic in pediatric patients with type 1 diabetes: results from the German DPV initiative. *Acta Diabetol*. 2023 Jun;60(6):757-766. doi: 10.1007/s00592-023-02050-x. Epub 2023 Mar 4.
104. Predieri B, Leo F, Candia F, Lucaccioni L, Madeo SF, Pugliese M, Vivaccia V, Bruzzi P, Iughetti L. Glycemic Control Improvement in Italian Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Followed Through Telemedicine During Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 7;11:595735. doi: 10.3389/fendo.2020.595735.

105. Khemakhem R, Dridi Y, Hamza M, Ben Hamouda A, Khlayfia Z, Ouerda H, et al. Living with type 1 diabetes mellitus: How does the condition affect children's and adolescents' quality of life? *Arch Pediatr*. 2020;27(1):24-8.
106. Samardzic M, Tahirovic H, Popovic N, Popovic-Samardzic M. Health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from Montenegro: relationship to metabolic control. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(6):663-8.
107. Babiker, A; Al Aqeel, B; Marie, S; Omer, H; Bahabri, A; Al Shaikh, A; et al. Quality of Life and Glycemic Control in Saudi Children with Type 1 Diabetes at Different Developmental Age Groups. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:1179551421990678.
108. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, et al. Factors Associated With Diabetes-Specific Health-Related Quality of Life in Youth With Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1002-9.
109. Dluzniak-Golaska K, Szostak-Wegierek D, Panczyk M, Szypowska A, Sinska B. May gender influence the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes? *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1589-97.
110. Herbert LJ, Wall K, Monaghan M, Streisand R. Parent Employment and School/Daycare Decisions among Parents of Young Children with Type 1 Diabetes. *Child Health Care*. 2017;46(2):170-80.
111. Shapira A, Harrington KR, Goethals ER, Volkening LK, Laffel LM. Health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: Associations with multiple comorbidities and mental health conditions. *Diabet Med*. 2021;38(10):e14617.
112. Bekele BT, Demie TG, Worku F. Health-Related Quality-of-Life and Associated Factors Among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Pediatric Health Med Ther*. 2022;13:243-56.

113. Rochmah N, Faizi M, Hisbiyah Y, Triastuti IW, Wicaksono G, Endaryanto A, Soetjipto. Quality of Life Differences in Pre- and Post-Educational Treatment in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jun 28;14:2905-2911. doi: 10.2147/DMSO.S313575.
114. Stromberg SE, Boone DM, Healy A, Feldman M, Grishman EK, Faith MA. Social self-efficacy associated with HbA1c through physical activity and diabetes quality of life: A serial mediation study. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(7):1081-91.
115. Rusak E, Ogarek N, Wolicka K, Mrowka A, Seget S, Kuznik M, et al. The Quality of Life and Satisfaction with Continuous Glucose Monitoring Therapy in Children under 7 Years of Age with T1D Using the rtCGM System Integrated with Insulin Pump-A Caregivers Point of View. *Sensors (Basel).* 2021;21(11).
116. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(4 Pt 1):291-6.
117. Al Shaikh A, Al Zahrani AM, Qari YH, AbuAlnasr AA, Alhawsawi WK, Alshehri KA, et al. Quality of Life in Children With Diabetes Treated With Insulin Pump Compared With Multiple Daily Injections in Tertiary Care Center. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2020;13:1179551420959077.
118. Abdul-Rasoul M, AlOtaibi F, Abdulla A, Rahme Z, AlShawaf F. Quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2013;22(4):379-84.
119. Kalyva E, Malakonaki E, Eiser C, Mamoulakis D. Health-related quality of life (HRQoL) of children with type 1 diabetes mellitus (T1DM): self and parental perceptions. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(1):34-40.
120. Our World in Data. Available at <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2021-07-01..2022-03-01&facet=none&picker>

Sort=desc&pickerMetric=new_cases_smoothed_per_million&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~MNE (accessed on 23rd September 2022)

121. Predieri, B. Health-related quality of life and metabolic control in young patients with type 1 diabetes and in their parents before and after the COVID-19 lockdown. *Pediatric Diabetes*. 2021;22:44-5.

122. Erthal, IN; Alessi, J; Teixeira, JB; Jaeger, EH; de Oliveira, GB; Scherer, G; et al. Lifestyle pattern changes, eating disorders, and sleep quality in diabetes: how are the effects of 18 months of COVID-19 pandemic being felt? *Acta Diabetol*. 2022;59(10):1265-74.

123. Welling, MS; Abawi, O; van den Eynde, E; van Rossum, EFC; Halberstadt, J; Brandsma, AE; et al. Impact of the COVID-19 Pandemic and Related Lockdown Measures on Lifestyle Behaviors and Well-Being in Children and Adolescents with Severe Obesity. *Obes Facts*. 2022;15(2):186-96.

124. Nunes-Silva JG, Nunes VS, Schwartz RP, Mlss Trecco S, Evazian D, Correa-Giannella ML, et al. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutr Diabetes*. 2017;7(1):e239.

BIOGRAFIJA

Maja Raičević je rođena 13.07.1989. godine u Podgorici, gdje je završila osnovnu školu i gimnaziju, obje kao nosilac diplome „Luča A“. Diplomirala je u redovnom roku, maja 2014. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, sa prosječnom ocjenom 8,25. Tokom studija je bila učesnik programa razmjene studenata IFMSA (Kursk, Rusija, 2012. godine), a uzela je učešće i u nekoliko akreditovanih ljetnjih škola medicine.

Nakon pripravničkog staža, jula 2015. godine, je započela radni angažman u Institutu za bolesti djece, u Kliničkom centru Crne Gore. Specijalistički ispit je položila jula 2020. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, odličnim uspjehom. U daljem toku je bila zaposlena kao pedijatar na Odjeljenju endokrinologije Instituta za bolesti djece. Subspecijalizaciju iz oblasti endokrinologije je upisala novembra 2021. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a subspecijalistički ispit je položila aprila 2023. godine. U međuvremenu je pohađala školu nauke u organizaciji Međunarodnog udruženja za dijabetes kod djece i adolescenata (ISPAD) u Pragu 2022. godine (*ISPAD Science School*), kao i zimsku školu i školu za dijabetes, gojaznost i metabolizam, u organizaciji Evropskog udruženja za pedijatrijsku endokrinologiju (ESPE) (*ESPE Winter School 2023 i ESPE DOM School 2022*).

Dobitnik je stipendije Allan Drash, zahvaljujući kojoj se 2024. godine usavršavala u oblasti pedijatrijske dijabetologije i endokrinologije na prestižnoj klinici CHOP, u Filadelfiji, u Sjedinjenim Američkim Državama.

Član je Udruženja endokrinologa Crne Gore, Evropskog udruženja za pedijatrijsku endokrinologiju (ESPE- European Society for Paediatric Endocrinology), i Međunarodnog udruženja za dijabetes kod djece i adolescenata (ISPAD- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes).

Objavila je više naučnih radova u eminentnim časopisima indeksiranim u međunarodnim bazama i recezent je u referentnim medicinskim časopisima. Uzela je učešće u nekoliko međunarodnih naučnoistraživačkih projekata, sa naučnicima iz prestižnih svjetskih i evropskih centara. Osim maternjeg jezika aktivno se služi engleskim i italijanskim jezikom, a poznavalac je i njemačkog i španskog jezika.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: dr Maja Raičević

Broj indeksa/upisa: 9/14

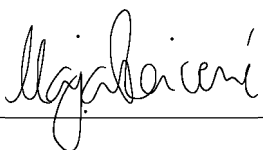
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Dijabetes melitus tip 1 kod djece u Crnoj Gori: trend incidence, regionalne karakteristike i kvalitet života pacijenata

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini ni u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedio/la autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima.

Potpis doktoranda



U Podgorici, 17.07.2024. god

Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: dr Maja Raičević

Broj indeksa/upisa: 9/14

Studijski program: Doktorski studijski program Medicina, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore

Naslov rada: **Dijabetes melitus tip 1 kod djece u Crnoj Gori: trend incidence, regionalne karakteristike i kvalitet života pacijenata**

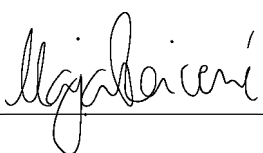
Mentor: Prof. dr Mira Samardžić

Potpisani/a: Maja Raičević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/a za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti kao što su ime i prezime, godina i mjesta rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada.

Potpis doktoranda



U Podgorici, 17.07.2024. god

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Dijabetes melitus tip 1 kod djece u Crnoj Gori: trend incidence, regionalne karakteristike i kvalitet života pacijenata

koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučila:

1. Autorstvo

2. Autorstvo – nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jedno od šest ponuđenih licenci, kratak opis licence dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda,



U Podgorici, 17.07.2024.