

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

UŞAQLARDA ŞƏKƏRLİ DİABETİN GENETİK, İMMUNOLOJİ, KLİNİK ASPEKTLƏRİ VƏ TERAPEVTİK YANAŞMANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

İxtisas: 3220.01- Pediatriya

3216.01 -Endokrinologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Gündüz Əhməd oğlu Əhmədov**

Elmlər doktoru
elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2021

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. İstər böyüklərdə və istərsə də uşaqlarda şəkərli diabet endokrin xəstəlikləri arasında birinci yeri tutur və son illər isə sayı durmadan artmaqdadır¹. Buda öz əksini Beynəlxalq Diabet Federasiyasının, Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının və başqa etibarlı beynəlxalq təşkilatların illik hesabatlarında tapır². Xəstəliyin aktual olaraq qalması onun ildən ilə sürətlə artmasındadır. Şəkərli diabet xəstəliyinin sürətlə artımına səbəb müxtəlif ətraf mühit faktorları və genetik faktorlarla əlaqədar ola bilər³. Bir sıra elmi tədqiqatlarda müxtəlif etioloji faktorların xəstəliyin yaranmasına tam təsiri öyrənilməmişdir. Burada müxtəlif bakteriya və viruslarında rolu vardır⁴. Xəstəlik virusların immun sistemə təsiri nəticəsində də yarana bilər⁵. Lakin burada genetik faktorlarında da rolu vardır ki, bu faktorlar hər bir populyasiyada müxtəlif ola bilər⁶. Tip 1 şəkərli diabetin HLA, CTLA-4, insulin-23HphI, PTPN22 və s. genlərlə əlaqəsi olması Avropa və Asiya xalqlarında geniş şəkildə araşdırılmış, lakin belə tədqiqatlar bizim populyasiyada aparılmamışdır. Hər bir populyasiya üçün onun özünə məxsus olan xüsusi allellər və haplotiplər qrupu növcüddür və onların bizim populyasiyada ətraflı öyrənilməsi elmi maraq doğurmaqla yanaşı praktik əhəmiyyəti də vardır.

-
1. Əliyev, T.Ə., Mirzəzadə A.Ə. "Endokrinologiya". Dərslik /-Bakı: "Maarif" nəşriyyatı, -1993. -328 s.
 2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (9th ed.) / -Brussels: International Diabetes Federation, -2019, -168 p.
 3. Steck, A.K. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years / A.K.Steck, T.K.Armstrong, S.R.Babu [et al.] // Diabetes, -2011. Mar; №60(3), -p.1045-1049.
 4. Huang, Y. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes / Y. Huang, S. Li, J. Hu, H. Ruan //Diabetes Res Clin Pract [et all], -2018. Jul; 141: -p.256-263.
 5. Qurbanov Y.Z., Qanyaradıcı və endokrin sistemi xəstəliklərinin propedevtikası. Dərslik. /-Bakı: -A zərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, ATU, CBS Nəşriyyatı, -2016. Cild 4, -325 s.
 6. Hummel, S., Ziegler, A.G. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies // Am. J. Clin. Nutr., -2011. Dec; № 94 (6 Suppl), -p.1821S-1823S.

Bu genetik amillərin təhlili gələcəkdə bizim populyasiyada şəkərli diabet üçün risk yaradan genetik allellərin aşkar olunmasına səbəb olar və bununla da xəstəliyin profilaktikasını aparmağa imkan verir.

Uşaqlar arasında xəstəliyin yaranmasına təkan verən müxtəlif bakteriya və virusların araşdırılması da maraqlıdır və son illər bu yönündə olan tədqiqatların sayı artmaqdadır. Bizim populyasiyada genlərlə mikroorqanizmlər arasında olan əlaqə hələ öyrənilməyib və buna görə də aktuallığını saxlayır.

Şəkərli diabetin rastgəlməsi və bu xəstəlikdən letallıq müxtəlif ölkələrdə bir-birindən fərqlidir⁷. Hətta ölkə daxilində də xəstəliyin rastgəlməsində də fərqlər vardır⁸. Xəstəliyin klinik formalarının ayrı-ayrı ölkələrdə rastgəlmə tezliyinin müxtəlif olması elmə hələ tam məlum deyildir. Uşaqlar arasında da şəkərli diabetin (ŞD) klinik formaları müxtəlif olur. Onlar arasında əsasən tip 1 şəkərli diabetin (T1ŞD) autoimmün forması üstünlük təşkil edir⁹. Uşaqlarda şəkərli diabet bütün ölkələrdə səhiyyə qarşısında duran əsas problemlərindən biri sayılır. Bu xəstəliyin artım tempi hər bir ölkə səhiyyəsi orqanları qarşısında standartlaşmış yardımın təşkil olunmasını tələb edir¹⁰. Hal-hazırda T1ŞD bütün ölkələrdə də sürətlə artır¹¹. Şəkərli diabetin klinik formalarının gedişatı da müxtəlif xarakter daşıyır¹².

-
7. Алиева, Т.Т. Заболеваеть сахарным диабетом Азербайджане, странах СНГ и странах Европы // -Bakı:Metabolizm jurnalı, -2008. cild 9, № 2,-s.10-12.
 8. Алиева, Т.Т. Распространенность сахарного диабета среди районов Азербайджана по данным официальной статистики // -Bakı: Azərbaycan təbabətinin müasir nəliyyətləri, -2008. № 3, -c.182-185.
 9. Мəммədhəsəнов, R.M. Şəkərli diabet. Dərslik. / R.M. Мəммədhəsəнов. -Bakı; Təbib, -2017. -319 s.
 10. Науменко, С.А., Динамика заболеваемости сахарным диабетом 1 типа и ее прогноз в разных возрастных группах детей Калининградской области / С.Л. Науменко, Т.Л. Кураева [и др.] // -Москва: Сахарный диабет, -2005. № 4, -с. 52-55.
 11. Demirbilek, H., Ozbek, M.N., Baran, R.T. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the south-eastern region of the country: a regional report // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol., -2013. 5, -p. 98-103.
 12. Green, A. EURODIAB (EUROpe and DIABetes): The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988–1999. Europe and Diabetes // Diabetologia, -2001. № 44, suppl 3, -p.B1–B2.

Xəstəliyin ən çox rast gələn tipləri hətta kiçik yaşlarda belə təsadüf edir¹³.

Beynəlxalq Diabet Federasiyasının 2019-cu ilin məlumatına əsasən dünya üzrə 19 yaşa kimi olanlar arasında şəkərli diabetdən əziyyət çəkənlərin sayı 1110100 nəfər təşkil etmiş və 128900 uşaqlarda şəkərli diabet aşkar edilmişdir².

Son illər uşaqlar arasında şəkərli diabetin artım tempi qlobal bir hal almış və bu xəstəliyin illik artım tempi 3% təşkil edir². Tip 1 şəkərli diabetin klinik əlamətlərinin geniş öyrənilməsinə baxmayaraq, bu xəstəliyin digər tipləri barədə məlumat xeyli azdır. Şəkərli diabetin dövlət qeydiyyatında onun tipləri barədə məlumat qeyd edilməyib. Azərbaycan Respublikası üzrə şəkərli diabetli uşaqların sayı 2015-ci ilin sonuna 1100 nəfər (0-14 yaş) olmuşdur. Onların əksəriyyəti Bakıda, digərləri isə rayonlarda yaşayır. Onlar arasında tip 1 şəkərli diabet üstünlük təşkil edir⁹. Statistik məlumatlara əsasən 2019-cu ilin sonuna Azərbaycan Respublikası üzrə ilk dəfə aşkar edilən T1ŞD-li xəstələrin sayı 1295 nəfər olmuşdur¹⁴.

Müasir dövrdə şəkərli diabetin uşaqlar arasında ildən ilə artması ilə yanaşı olaraq, müxtəlif ərəzilərdə rastgəlmə tezliyinin də fərqli olması maraqlı doğurur. Hal-hazırda Azərbaycan Respublikasında şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları, bu populyasiya üçün xəstəliyin genetikası və onun immun sistemi ilə qarşılıqlı əlaqəsi araşdırılmayıb. Təbii ki, şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları aşkar edildikdən sonra ona terapevtik yanaşma da fərqli olacaq. Bununla əlaqədar olaraq elmi tədqiqat işi aktualdır.

Tədqiqatın məqsədi

Uşaqlar arasında şəkərli diabetin genetik, immunoloji və klinik aspektlərini öyrənmək və terapevtik yanaşmanın xüsusiyyətlərini müəyyən etməkdən ibarətdir.

13. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe: [Electronic resource] / Lancet, -2000. № 355, -p.873–876.

14. Azərbaycanda səhiyyə, sosial müdafiə və mənzil şəraiti / Azərbaycan Respublikasının Dövlət Statistika Komitəsi. Statistik məcmuə, –Bakı. -2020. -260 s.

Tədqiqat zamanı qarşıya qoyulan vəzifələr

1. Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabeti olan uşaqlar arasında HLA sisteminin II sinfinin DRB1, DQB1, DQA1 genlərinin, CTLA-4, insulin geni -23HphI və PTPN22 genlərinin öyrənilməsi.
2. Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetə meyilli olan allellərin, haplotiplərin proqnostik məqsədlə aşkarlanması.
3. Şəkərli diabetə meyilli olan genlər ilə xəstəliyin xronik ağırlaşmaları arasındakı əlaqənin öyrənilməsi.
4. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda immun sistemi ilə HLA sisteminin genləri arasındakı əlaqələrin araşdırılması.
5. Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan uşaqlarda bağırsağ mikroflorasının bu xəstəliyə risk faktoru kimi rolunun müəyyən edilməsi.
6. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda lipid profilinin xüsusiyyətləri və onunla HLA sisteminin genlərinin allelləri arasında əlaqəsinin öyrənilməsi.
7. Şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinin öyrənilməsi, onun müxtəlif klinik formalarının aşkar edilməsi və onlara terapeutik yanaşmanın təkmilləşdirilməsi.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar

1. Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda şəkərli diabetin genetik və immunoloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi xəstəliyin klinik gedişatına aydınlıq gətirir.
2. Tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinin öyrənilməsi onun Azərbaycan Respublikası üzrə yayılmasını proqnozlaşdırmağa imkan verir.
3. Şəkərli diabet zamanı HLA sistemi ilə immun sistem arasındakı əlaqənin öyrənilməsi diaqnostik əhəmiyyət daşıyır.
4. Azərbaycan populyasiyasından olan şəkərli diabetli xəstələrdə bağırsağ mikroflorasının öyrənilməsi bu xəstəliyin yaranmasında rolu olan mikroorqanizmlərin risk faktoru kimi aşkar edilməsinə imkan yaradır.

Tədqiqatın elmi yeniliyi

- Sağlam qrupda və şəkərli diabeti olan uşaqlarda elmi tədqiqat işinin vəzifələrində göstərilən molekulyar genetik müayinələri aparmaqla

ilk dəfə olaraq Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetə riski yaradan allellər aşkar olunub. Bu da gələcəkdə tip 1 şəkərli diabetə riski aşkar etmək baxımından böyük əhəmiyyət kəsb edir.

- Genetik və digər müayinə üsulları vasitəsilə uşaqlar arasında şəkərli diabetin klinik formaları aşkarlanıb.
- Şəkərli diabetdə immunoloji və lipid profilindəki dəyişikliklərlə genlər arasındakı əlaqə öyrənilib.
- Şəkərli diabetin yaranmasında bağırsağın mikroflorasının bir risk faktoru kimi rolu öyrənilib və onun genlərlə əlaqəsi araşdırılıb.
- İlk dəfə olaraq Bakı və Abşeron üzrə tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi öyrənilib.
- Şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları ayırd olunduqdan sonra onlara terapevtik yanaşma təkmilləşdirilib.

Elmi işin praktik əhəmiyyəti

- Azərbaycan populyasiyasında HLA sisteminin II sinfinin genlərinin və şəkərli diabetin yaranmasında iştirak edən digər genlərin öyrənilməsi xəstəliyin erkən aşkar edilməsi üçün proqnostik meyar ola bilər.
- Tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinin öyrənilməsi onun Azərbaycan Respublikası üzrə yayılmasını proqnozlaşdırmağa imkan verir.
- Şəkərli diabetin yaranmasına şərait yaradan müəyyən bağırsağın florasının aşkarlanması gələcəkdə sağlam uşaqlarda risk faktoru kimi götürülə bilər.
- Şəkərli diabetin genetik və laborator göstəricilərinin birlikdə öyrənilməsi xəstəliyin müxtəlif klinik formalarının aşkar olunmasına imkan verir.

Tədqiqat nəticələrinin praktikaya tətbiq edilməsi

Əldə edilən nəticələr ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikasının “Uşaq Pulmonologiya, Allerqologiya, Endokrinologiya” və Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasının endokrinoloji şöbələrində həkimlərin praktik işində istifadə olunur.

Dissertasiyanın nəzəri əsaslarından və praktik tövsiyyələrindən ATU-nun “II Uşaq xəstəlikləri” kafedrasının rezidentləri və tələbələr təhsil prosesində istifadə edirlər.

Dissertasiya materiallarının aprobeiası

Dissertasiya materialları Türkiyənin İstanbul şəhərində “38th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes” (Türkiyə, İstanbul, 2012, 10-13 Oktyabr), Gürcüstanda “The 19TH ESPE Winter school” (Gürcüstan, Kakereti, 2014-cü il, 20-26 Fevral), İrlandiyanın Dublin şəhərində “53rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Endocrinology” (İrlandiya, Dublin, 2014, 18-20 Sentyabr), Avstriyanın Vyana şəhərində “58th Annual Meeting of European Society for Paediatric Endocrinology” (Avstriya, Vyana, 2019, 19-21 Sentyabr) keçirilən konfranslarında, «Azərbaycan Endokrinoloqlar» (Bakı, 2014-ci il, 31 oktyabr) və «Azərbaycan Pediater Endokrinoloqlar» cəmiyyətlərinin iclaslarında (Bakı, 2017-ci il, 24 yanvar) məruzə edilmişdir. Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi 03.07.2018-ci il tarixində kafedralararası iclasda (16 sayılı iclas), elmi seminarın müzakirəsi isə 13.04.2021-ci il tarixində ATU-da BED 2.27/2 Dissertasiya şurasının elmi seminarında (protokol № 01) keçirilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı

Tədqiqat ATU Tədris Terapevtik Klinikasının nəzdində yerləşən “II Uşaq xəstəlikləri” və Bakı şəhəri 6 sayılı uşaq klinik xəstəxanasının endokrinologiya şöbəsində həyata keçirilmişdir.

Nəşrlər

Dissertasiya materialları əsasında 42 elmi iş (30 məqalə və 12 tezis), 1 dərs vəsaiti, 2 metodik vəsait nəşr olunmuşdur. Dissertasiya mövzusu üzrə beynəlxalq sitatlar bazasına daxil edilmiş (SCIE, Scopus, PubMed/Medline, Thomson Reuters, Biosis Previews, PИИЦ) xarici jurnallarda 14 məqalə nəşr edilmişdir, onlardan 7-si Web of Science Group siyahısına daxildir.

Dissertasiyanın struktur və həcmi

İş 260 səhifədə kompüterdə yığılmış, giriş, ədəbiyyat icmalından, tədqiqatın material və metodlarından və 3 fəsil şəxsi tədqiqatlar, yekun, nəticələr, praktik tövsiyələrdən, 36 vətən və 381 xarici ölkə alimlərin ədəbiyyat göstəricilərindən ibarətdir. Tədqiqat işi 68 cədvəl, 17 şəkillə əyaniləşdirilmişdir. Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrı-ayrılıqda işarələrlə həcmi şəkillər, cədvəllər və ədəbiyyat siyahısı

istisna olmaqla giriş 10473, I fəsil 114245, II fəsil 29202, III fəsil 49841, IV fəsil 32363, V fəsil 84966, yekun hissə 48258, nəticələr 3647, praktik tövsiyələr 970 işarədən ibarətdir. Dissertasiyanın ümumi həcmi isə 373965 işarədən ibarətdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat Azərbaycan Tibb Universitetinin “II Uşaq xəstəlikləri” kafedrasında yerinə yetirilmişdir. Tədqiqat obyektini kimi 1162 nəfər müayinədən keçirilmişdir. Bunlardan şəkərli diabeti olan 644 uşaq, nəzarət qrupunu isə 518 nəfər təşkil etmişdir. Xəstə uşaqların 104-də (şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan xəstələr) DRB1 geni, eyni zamanda həmin uşaqlarda autoanticismlər, onların 48-də CD markerlər, əlavə olaraq müxtəlif illərdə 160 xəstə uşaqda HLA DQB1, DQA1 genləri, CTLA-4, insulin geni -23HpHI, PTPN22, bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olan 30 uşaqda CD-lər, 19 uşaqda bağırsağ mikroflorası təyin edilmiş, 215 uşaq yeni insulin preparatları və 21 uşaq isə insulin pompası istifadə etmişlər. Müxtəlif illərdə Gəncədən 26 uşaq, Bakıdan 27 uşaq müayinə olunmuşdur. Bir neçə il ŞD-lə xəstə olan 70 nəfərdə isə lipidlər təyin edilmişdir. Nəzarət qrupunda 200 nəfər məktəblidə DRB1 geni, Tibb Kolleclərindən 271 nəfərdə HLA və başqa genlər, 15 nəfər praktik sağlam uşaqda CD markerlər, 32 nəfərdə isə bağırsağ mikroflorası təyin edilmişdir. Xəstə uşaqlar 5 aylıqdan 18 yaşa kimi olmuş, onlar ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikası və Bakı şəhəri 6 sayılı uşaq klinik xəstəxanasında stasionar müalicə almış və ya ambulator şəkildə müraciət etmişlər. Şəkərli diabetin diaqnozu düzgün toplanmış anamnezə, klinik laborator və instrumental müayinələrə əsasən qoyulmuşdur. Müayinə proqramının əsasını anamnestic məlumatların analizi, xəstəliyin klinik təzahürləri, laborator və instrumental müayinə üsullarının nəticələri təşkil edib. Sağlam qrupa xəstəxanaya müraciətdən sonra sağlamlığı təsdiq olunmuş uşaqlar, digər qismi isə Bakı şəhəri, Nərimanov rayonunda yerləşən 47 sayılı orta ümumtəhsil məktəbinin şagirdləri və 1 və 2 sayılı Tibb Kolleclərinin tələbələri daxil edilmişdir. ŞD diaqnozu qoyularkən xüsusi anket formasından istifadə olunmuşdur.

Tədqiqatın metodları. Şəkərli diabetin diaqnozu uşaq və yeniyetmə diabeti beynəlxalq cəmiyyətinin meyarlarına əsasən qoyulmuş və bu təşkilatın təklif etdiyi təsnifatdan istifadə olunmuşdur¹⁵. Müayinə olunan uşaqlar üçün şəkərli diabetin klinik əlamətləri səciyyəvi olmuşdur. Şəkərli diabetə diaqnoz qoymaq üçün ona xas olan əsas klinik əlamətlər maye çox qəbul etmək, sidiyə test-tez və çoxlu miqdarda getmək, gecələr enurezin olması, bir neçə gün ərzində kəskin arıqlama, tənəffüsdə kəskin aseton iyinin olması və bu əlamətlərin bir neçə gün ərzində başlanması simptomları ilə qiymətləndirilmişdir. Müayinə olunan xəstələr aşağıdakı meyarlara əsasən seçilmişdir: xəstənin yaşı 0-18 yaş arası, ilk dəfə aşkarlanması, bir neçə il xəstə olması, ŞD diaqnozu klinik, laborator müayinələrə əsasən təsdiqlənməsi. Təsnifatdan istifadə edərək klinik əlamətlərin xüsusiyyətlərinə görə ŞD-in tipləri və genetik sindromlarla yanaşı gedən formaları ayırd edilmişdir.

Genetik müayinələr. Müayinə olunan xəstələrin klinik xarakteristikası. Genetik müayinəni aparmaq üçün sırf azərbaycanlı milliyyətdən olan şəxslərdən analiz götürülmüşdür. Bu məqsədlə xüsusi hazırlanmış anketdən istifadə edilmişdir. Həm venoz qandan, həm də tüpürçəkdən DNT-nin ayrılma üsulundan istifadə olunmuşdur. Genetik müayinələr Çexiya Respublikasının Praqa şəhərinin Motol Universitet Klinikasının və Amerika Birləşmiş Ştatlarının Kaliforniya ştatının Oakland Elmi Tədqiqat uşaq klinikasındakı genetik laboratoriyalarında aparılmışdır. Bu məqsədlə analizlər dövlət orqanlarının razılığı alındıqdan sonra poçt vasitəsilə ora göndərilmişdir. Xəstə və praktik sağlam uşaqlarda HLA DQA1, DQB1, DRB1, CTLA-4, insulin - 23HphI, PTPN22 genləri yoxlanılmışdır. Tətbiq edilən immün müayinələr ATU-nun “Klinik allerqologiya və immunologiya” kafedrasının laboratoriyasında öyrənilmişdir. Xəstələrdə genetik müayinə aparmaq üçün xəstə uşaqlardan venoz qandan, sağlam uşaqların bir qrupunda venoz qandan, digər qrupunda isə tüpürçəkdən istifadə olunmuşdur.

15. Craig, M.E. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents / M.E.Craig, C.Jefferies, D.Dabelea, [et al.] // Pediatric Diabetes, -2014. 15 (Suppl. 20), -p.4-17.

Genetik müayinəni aparmaq üçün sırf azərbaycanlı miliyyətindən olan şəxslərdən analiz götürülmüşdür. Bu məqsədlə xüsusi hazırlanmış anketdən istifadə olunmuş, hər bir uşaq üçün şəxsi kart doldurulmuşdur. Xəstələrdə şəxsi kartada xəstəliyin əlamətləri, başlanma vaxtı, qanda ilk dəfə aşkar olunan qlükozanın səviyyəsi, diaqnozun ilk olaraq harada və kim tərəfindən qoyulması, xəstənin pasport məlumatları və laborator müayinələrin nəticələri qeyd olunmuşdur. Tədqiqat aparılan bütün uşaqlar laborator müayinələrdən keçirilmişdir.

İmmun statusun (CD membran markerlərin) öyrənilmə üsulları.

İmmunokompetent hüceyrələrin təsnif olunmuş membran markerlərinin monoklonal anticisimləri (hüceyrə immunitetin göstəriciləri T limfositləri (CD3⁺), T helper (CD4⁺), T supressor (CD8⁺), natural killer (CD16/CD56⁺) və humoral immunitet göstərici olan B limfositləri (CD19⁺)) axın sitometriya üsulu ilə “Epics XL” (BEKMON COULTER, Fransa) cihazında təyin edilmişdir.

Mədəaltı vəziyə qarşı olan autoantisimlərin təyini. ŞD-də əhəmiyyət kəsb edən autoanticisimlərdən GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri təyin edilmişdir. Qlütamata dehidrogenazaya qarşı GAD 65, tirozinfosfatazaya qarşı İA-2 anticisimləri StatFax 2100 immunoferment planşet (Awareness Technology, Inc, ABŞ) və ChemWell 2910 analizatorlarında (Awareness Technology, Inc, ABŞ) immunoferment üsulu ilə təyin edilmişdir. Xəstələrdə eyni zamanda qanda qlükoza, qlikohemoqlobin və C-peptid də yoxlanılmışdır.

Mikrob müxtəlifliyinin analizi. Təzə nəcis nümunələri toplanıldıqdan dərhal sonra növbəti müayinələr üçün soyuducunun dondurucu kamerasında -20 ° C saxlanılmışdır. Mikrobların DNT-ni təyin etmək üçün E.Z.N.A.® (Omega Bio-Tek, Norcross, GA, ABŞ) laborator dəstindən istehsalçının protokoluna əsaslanaraq istifadə olunmuşdur. Bütün nəticələr xüsusi QIIME, versiya 1.17 mikrobioloji 11 kompüter proqramı vasitəsilə hesablanmışdır. Taksonomik vahidlər (OTUS) UPARSE (versiya 7.1) proqramından istifadə olunmaqla qruplaşdırılmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Şəkərli diabetin genetikası ən geniş öyrənilmiş xəstəliklərdən biridir. 40-50% hallarda o HLA sistemi ilə əlaqəli olur. Bu xəstəliyin əsas genetik determinatları DQ və DR genləri sayılır. “DR3” (DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) və “DR4” (DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*03:02/04 və ya DQB1*02) haplotipləri diabet üçün yüksək risk təşkil edirlər. Hər iki haplotip üçün heteroziqot forma ($\text{ŞƏ}=16,59$; 95%, Dİ:13,7-20,1) homoziqot forma (DR3-/DR3, $\text{ŞƏ}=6,32$; 95%, Dİ: 5,12-7,80; DR4/DR4, $\text{ŞƏ}=5,68$; 95%, Dİ: 3,91) ilə müqayisədə daha artıq risklidir. Bir sıra haplotiplər məsələn, DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (“DR2” kimi də adlanır; $\text{ŞƏ}=0,03$; 95%, Dİ: 0,01-0,07) isə qoruyucu xarakter daşıyır. DPB1 allelləri olan DPB1*04:02, DPB1*03:0 və DPB1*02:02 allelləri də diabetə həssas allellərdir. HLA I sinfinin B*39:06 ($\text{ŞƏ}=10,31$; 95%, Dİ:4,21-25,1) alleli də yüksək risk təşkil edir¹⁶.

Apardığımız tədqiqatın vəzifələrindən biri tip 1 şəkərli diabetlə HLA-nın genləri arasındakı əlaqəni araşdırmaqdan və müqayisə etməkdən ibarət olmuşdur.

Populyasiyalarda HLA-nın polimorfik genlərinin allelləri müxtəlif variantlarda rast gəlinir. HLA-nın diabetdə öyrənilməsi HLA ilə diabet arasındakı əlaqəni təyin etməyə imkan verir, xəstəliyin proqnozu, differensial diaqnostikası, müalicə taktikasının seçilməsi üçün imkanlar yaradır. Bir çox ölkələrdə tip 1 şəkərli diabetdə genetik səbəbləri araşdırmaq məqsədilə elmi tədqiqat işi aparılmışdır. Tədqiqatda Azərbaycandan (104 xəstə, 200 sağlam), Banqladeşdən (100 xəstə, 155 sağlam), Malidən (100 xəstə, 200 sağlam), Pakistandan (100 xəstə, 200 sağlam), Haitidən (80 xəstə, 20 sağlam) və Sudandan (60 xəstə, 206 sağlam) olan uşaqlarda HLA DRB1 geni təyin edilmişdir. Nəzarət qrupunda tüpürçəkdə, xəstə qrupda isə qanda HLA DRB1 geni təyin edilmişdir. Genetik müayinələr Oakland Tədqiqat İnstitutunun uşaq xəstəxanasında, Oakland, Kaliforniya ştatında, ABŞ-da təyin edilmişdir.

16. Noble, J.A., Valdes, A.M. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes // Curr. Diab. Rep., -2011. Dec; №11(6), -p. 533-542.

Analizlər hər bir ölkədə götürülmüş və genetik müayinə məqsədilə həmin instituta göndərilmişdir.

Azərbaycan: Analizlərin nəticələrindən belə məlum olmuşdur ki, bizim populyasiyada həm Avropa, həm də Asiyadan olan allellər mövcuddur. Şəkərli diabetə yüksək riski DRB1*03:01, DRB1*04:02, DRB1*04:05, DRB1*09:01 allelləri, qoruyucu xüsusiyyətə isə DRB1*15:01 (Avropa) və DRB1*15:02 (Asiya), DRB1*11:01 allelləri malikdir.

Banqladeş: Burada da həm Asiya, həm də Avropa allelləri mövcuddur. ŞD-ə risk kimi burada DRB1*04:01 və DRB1*11:01 allelləri iştirak edir. Azərbaycan populyasiyasından fərqli olaraq burada DRB1*03:01 allelli ŞD-ə risk təşkil etmir. Maraqlıdır ki, burada müayinə olunan allellərdən heç biri qoruyucu xüsusiyyətə malik olmamışdır. DR2 geninin 5 müxtəlif allellinin burada rastgəlməsinə baxmayaraq onlardan heç biri şəkərli diabetlə əlaqəsi yoxdur. Haiti: Bu populyasida 80 xəstədə və 20 nəzarət qrupunda müayinə aparılmışdır. Nümunələrin az olması müəyyən nəticələrə gəlməyə tam imkan vermir. Lakin bu populyasida diabetə risk kimi DRB1*09:01 alleli aşkar edilmişdir. Mali: Bu populyasiya üçün isə yalnız DRB1*04:05 allelli xəstəliyə risk təşkil edir. Pakistan: Bu populyasiyada da həm Asiya, həm də Avropa allelləri mövcuddur. Bizim populyasiyada olduğu kimi Pakistan populyasiyasında DRB1*03:01 və DRB1*04:01 allelləri ŞD-ə əlaqədardır.

DRB1*04:03 allelli isə qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. DRB1*15:01 (Avropa), DRB1*15:02 (Asiya), DRB1*11:01 allelləri qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. Avropalılarda rastgəlen qoruyucu DRB1*14:01 allelindən fərqli olaraq DRB1*14:04 alleli burada şəkərli diabetə nisbətən meyillidir.

Azərbaycan populyasiyasının yuxarıda yoxlanılan ölkələrin populyasiyaları ilə müqayisə edildikdə belə məlum olur ki, bizim populyasiyaya daha yaxın Sudan və Pakistan populyasiyalarıdır. Sudan populyasiyasında bizdə olduğu kimi DRB1*03:01 və DRB1*04:05 allelləri ŞD-ə meyilli allellərdir. Nəzərə almaq lazımdır ki, həm Sudan, həm də Pakistan müsəlman ölkələridir. Azərbaycandan ($p=1,16 \times 10^{-25}$) və Pakistandan ($p = 8,55 \times 10^{-11}$) olan xəstələr arasında

HLA DRB1 geni ilə xəstəlik arasında sıx əlaqə olduğu halda Mali ($p=0,0002$) və Banqladeşdən ($p=0,028$) olan xəstələr arasında bu əlaqə zəifdir.

Həm Azərbaycan, həm də Pakistan populyasiyası üçün DR2 allellərindən olan DRB1*1501 və DRB1*1502 sıx qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. DR2 allel qrupuna *1501, *1502, *1503, *1504, *1505, *1507, *1601, *1602, *1604 allelləri daxildir.

Bizim populyasiyanı İranda yaşayan azərbaycanlılar ilə müqayisə etdikdə belə məlum olmuşdur ki, onlarda HLA DR3-DQ2 haplotiplərinin daha tez-tez rast gəlməsi T1ŞD-ə olan riski artırır. İranda yaşayan azərbaycanlılarda DRB1*0301 (82,5% ilə 11,3%), DQA1*0501 (82,5% ilə 36,3%), DQB1*0201 (81,3% ilə 35%) allelləri sağlam şəxslərlə müqayisədə daha yüksək riskə malikdirlər¹⁷.

Ərəblər arasında T1ŞD-in yaranmasında HLA-nın rolu barədə aparılan elmi işlərdən birində göstərilib ki, HLA DRB1*03:01 və *04:05 (şanslar əmsalı müvafiq olaraq 7,76 və 7,52) allelləri risk təşkil edir. Eyni zamanda DRB1*04:01 və *04:02 allelləri də diabetə meyillik yaradır. Qoruyucu effektini isə DRB1*10:01, *13:01, *15:02 və *16:01 allelləri daşıyır. Göründüyü kimi Azərbaycan populyasiyasında diabetə risk yaradan DRB1*03:01 və *04:05 allelləri ərəblərdə də rast gəlir¹⁸. Beləliklə, öyrənilən populyasiyalarda DRB1 allelləri çox fərqli şəkildə müşahidə olunur. DR3 və DR4 haplotipləri diabetlə əlaqədardır və onlar geniş intervalda rast gəlir. Bəzi allellər (məsələn, DRB1*11:01) müxtəlif populyasiyalarda bir-birinə əks xüsusiyyətə malikdirdirlər. DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, A, B, C genlərinin gələcəkdə tam öyrənilməsi haplotiplər barədə fikir yürütməyə imkan verəcək. Nəzərə almaq lazımdır ki, coğrafi kiçik ərazidə müxtəlif millətlərin olması səhv nəticələrə səbəb ola bilər.

17. Rabbani, A. HLA DRB, DQA, and DQB alleles and haplotypes in Iranian patients with diabetes mellitus type I / A.Rabbani, F.Abbasi, M.Taghvaei [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2013. Aug; №14 (5), -p.366-371.

18. Hamzeh, A.R., Nair, P., Al Ali, M.T. The profile of HLA DRB1 alleles in Arabs with type 1 diabetes; meta-analyses // *Tissue Antigens*, -2015. Dec; №12, -p.12-19.

Tədqiqatımızda hər iki qrupu toplayarkən eyni millətdən olmasına cəhd olunmuşdur, lakin buna baxmayaraq qarışıq millətlərdən olan şəxslər də təsadüfən müayinə oluna bilər. Sovet dövründə yaşayan bir xalq kimi çox güman ki, azərbaycanlıların geni digər sovet xalqlarının geni ilə qarışıb. Bu əsasən sağlam qrupun toplanmasına daha çox aiddir. Bu qrupda rus milliyəti ilə qarışıq da ola bilər. Lakin aparılan müayinələrin nəticələrinə əsasən nəzarət qrupunda HLA DQB1*0304 alleli az rast gəlir. Şərqi slavyanlarında (ruslar) DQB1*0304 alleli (2,4%) Azərbaycan populyasiyası (0,7%) ilə müqayisədə daha çox rast gəlir. Eyni zamanda CTLA-4 geni ilə də assosiasiya olunmur. Bu bir daha onu sübut edir ki, nəzarət qrupu yalnız azərbaycanlılardan ibarət olmuşdur.

Müayinə məqsədilə Azərbaycan populyasiyasından olan 160 nəfər şəkərli diabeti olan uşaqlarda və 271 nəfər sağlam şəxsə HLA DQ geninin allelləri, HLA DRB1*04 subtipləri öyrənilmişdir. 160 nəfər xəstənin 50,6%-ni (n=81) oğlanlar, 49,4%-ni isə (n=79) qızlar təşkil etmişdir. Müayinəyə 18 yaşına kimi olan şəkərli diabetli xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin orta yaş dövrü 9,1 yaş olmuşdur. Onlar 0-4 (n=18), 5-9 (n=63), 10-14 (n=72), 15-18 (n=7) yaş qruplarına bölünmüşlər. Genetik tezlikləri qiymətləndirmək məqsədilə uşaqlarda yaş qrupları belə bölünmüşdür. HLA DQB1, DQA1 və DRB1*04 polimeraza zəncir reaksiyası üsulu ilə təyin edilmişdir. HLA DQA1-in 01-06 allelləri, HLA DQB1-in isə 02, 0301-4, 0401-2, 0501-3, 0601-3, 0604-9 allelləri təyin edilmişdir. HLA DRB1*04 subtipin isə DRB1*0401-8 allelləri müayinə olunmuşdur. HLA DQB1 və HLA DQA1-in allellərinin tezliyi aşağıdakı 1-ci cədvəldə verilmişdir.

Tədqiqatımızın nəticəsində DQB1 geninin DQB1*02, *0302, *0304 alleli diabetə risk, DQB1*0301, *0503 alleli, *0601 *0602 allelləri şəkərli diabetə qoruyucu allellər kimi aşkar edilmişdir. DQA1 geni üçün isə DQA1*3 alleli diabetə risk, DQA1*01 alleli isə qoruyucu allel kimi aşkar edilmişdir.

Sonrakı mərhələdə isə tip 1 şəkərli diabetə risk kimi DQB1*02-DQA1*05 haplotipi (DQ 2.5 haplotipi) və DQB1*0302-DQA1 *03 haplotipi (DQ8 haplotipi) öyrənilmişdir.

Cədvəl 1.

**Şəkərli diabetli xəstələrdə və sağlam şəxslərdə
HLA DQB1 və HLA DQA1- allellərinin fenotipik tezliyi**

Allel	Xəstələr (%) n=160	Nəzarət qrupu (%) n =271	Şanslar əmsalı (etibarlılıq intervalı)	p
HLA DQB1*				
02	116 (72,5)	76 (28,0)	6,8 (4,4-10,5)	<10 ⁻¹⁰
0301	14 (8,8)	121 (44,6)	0,12 (0,07-0,22)	<10 ⁻¹⁰
0302	86 (53,8)	63 (23,2)	3,8 (2,5-5,8)	3x10 ⁻⁹
0303	2 (1,3)	11 (4,1)	0,30 (0,07-1,37)	0,88
0304	12 (7,5)	2 (0,7)	10,9 (2,4-49)	0,005
0401	2 (1,3)	1 (0,4)	3,4 (0,31-38,0)	1,00
0402	0 (0,0)	11 (4,1)	0,14 (0,02-1,05)	0,11
0501	14 (8,8)	38 (14,0)	0,59 (0,31-1,1)	0,88
0502	11 (6,9)	30 (11,1)	0,59 (0,29-1,2)	0,96
0503	0 (0,0)	19 (7,0)	0,08 (0,01-0,59)	0,002
0601	7 (4,4)	40 (14,8)	0,26 (0,12-0,61)	0,020
0602	1 (0,6)	31 (11,4)	0,05 (0,01-0,36)	0,0011
0603	9 (5,6)	26 (9,6)	0,56 (0,26-1,2)	0,96
0604	5 (3,1)	20 (7,4)	0,40 (0,15-1,1)	0,79
HLA DQA1				
01	43 (26,9)	170 (62,7)	0,22 (0,14-0,33)	<10 ⁻¹⁰
02	16 (10,0)	38 (14,0)	0,68 (0,37-1,3)	0,87
03	105 (65,6)	97 (35,8)	3,4 (2,3-5,2)	2x<10 ⁻⁸
04	0 (0,0)	2 (0,7)	0,56 (0,06-5,42)	0,99
05	105 (65,6)	144 (53,1)	1,7 (1,1-2,5)	0,086
06	0 (0,0)	2 (0,7)	0,56 (0,06-5,4)	0,99

DQB1*02-DQA1*05 haplotipi üçün şanslar əmsalı 6,64 (95% etibarlılıq intervalı 4,28-10,31), DQB1 *0302-DQA1*03 haplotipi üçün isə şanslar əmsalı 3,92 (95% etibarlılıq intervalı 2,57-5,397) təşkil etmişdir. DQB1*02-DQA1 *05 /DQB1*0302-DQA1*03 (DQ 2.5/DQ8) heteroziqotluğu üçün riskin şanslar əmsalı isə 15,38 (95%

etibarlılıq intervalı 7,06-33,5) olmuşdur. DQ 2.5 və DQ8 haplotiplərinin aşkar edilməməsi qoruyucu xüsusiyyətə malikdir və burada şanslar əmsalı 0,13 (95% etibarlılıq intervalı 0,08-0,22) təşkil etmişdir. DQB1*02 alleli DQA1*05 alleli ilə birlikdə rast gəldikdə (DQB1*02- DQA1*05 haplotipi və ya DQ2.5 haplotipi) diabetə risk təşkil edir. Bu haplotip Avropa populyasiyası üçün ümumi bir riskdir. DQ 2.5 haplotipi müayinə olunan xəstələrin 74% xromosomunda, 17% sağlam qrupda rast gəlmişdir (şanslar əmsalı 6,3, 95% etibarlılıq intervalı 4,3-9,2). Lakin DQB1*02-DQA1*02 haplotipi (DQ2.2 haplotipi) isə hər iki qrup arasında fərq dürüstlüyü aşkar edilməmişdir (9,4% xəstələrdə, 11% sağlam qrupda rast gəlmişdir), şanslar əmsalı 0,84, 95% etibarlılıq intervalı isə 0,44-1,6 təşkil etmişdir. DQB1*02-DQA1*03 haplotipi (DQ2.3 haplotipi) üçün şanslar əmsalı 2,3, 95% etibarlılıq intervalı 0,79-6,7 olmuşdur. DQB1*02-DQA1*03 haplotipi xəstə uşaqlarda 5,0%, sağlam qrupda isə 2,2% aşkar edilmişdir. DQB1*0302-DQA1*03 haplotipi (DQ8) olanlarda DRB1*04 subtipinin 0401-0408 allelləri öyrənilmişdir. DQB1*0302-DQA1*03 haplotipi olan 86 nəfər tip 1 şəkərli diabetli olan uşaq və 62 sağlam müqayisə olunmuşdur. Araşdırma nəticəsində belə məlum olmuşdur ki, DRB1*0403 alleli qoruyucu xüsusiyyətə malik olmuşdur (şanslar əmsalı 0,04, etibarlılıq intervalı 0,01-0,35). DRB1*0402 və DRB1*0405 allelləri diabetli xəstələrdə daha tez-tez rast gəlməsinə baxmayaraq fərq dürüstlüyü qeydə alınmamışdır.

Yaşlar arasında da bu genlər arasında əlaqə olmamışdır. Lakin DQB1*0302 üçün $p=0,21$, DQB1*02, $p=0,28$, DQB1*02/DQB1*0302 heterozioqotluğu üçün $p=0,28$ qeydə alınmışdır.

Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında ilk dəfə olaraq HLA-nın II sinfinin genləri ilə diabet arasındakı əlaqə öyrənilmişdir və belə məlum olmuşdur ki, HLA DQ2 haplotipi azərbaycanlılarda da şəkərli diabetə görə risklidir. Qeyri-adi olaraq bu populyasiya üçün HLA DQB1*0304 alleli də başqa populyasiyalardan fərqli olaraq ŞD-ə risk təşkil edir ($\text{ŞƏ}=10,9$; 95%, Dİ: 2,4-49). Tip 1 şəkərli diabet üçün qoruyucu allellər kimi DQB1*0301, DQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602 allelləri aşkar edilmişdir. DQB1*0603 alleli isə az rast gəlmiş və neytral allel kimi aşkar edilmişdir. DQB1*02, DQB1*0302

və DQB1*0304 allelləri isə T1ŞD-ə risk kimi müəyyən edilmişdir. DQA1 genini təhlil edərkən müəyyən olmuşdur ki, DQA1*01 qoruyucu, DQA1*03 isə diabetə riskli alleldir. DQA1*05 alleli isə neytral karakter daşıyıcıdır.

Bir sıra Avropa populyasiyası üçün şəkərli diabetlə HLA DQB1*02-DQA1*05 haplotipi (DQ2.3 haplotipi) sıx assosiasiya olunur. Müxtəlif millətlər üçün isə DQB1 allellərinin rast gəlməsi isə müxtəlifdir. Lakin Azərbaycan populyasiyası üçün bəzi DQB1 allellərinin xüsusiyyətləri özünəməxsus karakter daşıyır, belə ki DQB1*0304 diabetə risk kimi, DQB1*0601 allelinin isə qoruyucu xüsusiyyət daşıyır. DQB1*0601 alleli sağlam şəxslərin 15%-də rast gəlir və bu bir sıra Asiya və İran xalqları üçün səciyyəvidir. DQ8 haplotipi olanlarda DRB1*04 subtiplərinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, DRB1*0403 alleli ŞD-də qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. DRB1*0403 allelinin DRB1*0406 alleli ilə birlikdə rast gəlməsi qoruyucu effekti daha da artırır. Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında diabetə görə yüksək riskə malik olan DQB1*0302-DQA1*03/DQB1*02-DQA1*05 (DQ8/DQ2.5) haplotipidir. Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq aparılan tədqiqatın vəzifələrindən biri də Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda HLA DQ2, DQ8 haplotiplərinə görə diabetik riski araşdırmaqdan ibarət olmuşdur. Genetik müayinə məqsədilə şəkərli diabeti olan 160 uşaq müayinədən keçirilmişdir. Haplotipləri öyrənmək üçün nəzarət qrupunu 271 nəfər təşkil etmişdir. Xəstələr isə 0-18 yaşlar arasında olmuş, orta yaş dövrü 9,1 yaş təşkil etmişdir. Bütün xəstələrdə T1ŞD aşkar edilmişdir. Müayinə olunan xəstələrin 1,9%-də (n=3) diabetik retinopatiya, 2,5%-də (n=4) nefropatiya, 4,4%-də (n=7) neyropatiya aşkar edilmişdir. Anket məlumatlarına əsasən xəstələrin ailələrinin 7,5%-də (n=12) T1ŞD, 31,2%-də (n=50) T2ŞD qeydə alınmışdır. 0-4 yaş qrupunda HLA DQ2 “müsbət” olanlar 11,0% (n=7), “mənfi” olanlar 11,0% (n=11), 5-9 yaş qrupunda HLA DQ2 “müsbət” olanlar 48,0% (n=30), “mənfi” olanlar 34,0% (n=33), 10-14 yaş qrupunda HLA DQ2 “müsbət” olanlar 38,0% (n=24), “mənfi” olanlar 50,0% (n=48), 15-18 yaş qrupunda HLA DQ2 “müsbət” olanlar 3,0% (n=2), “mənfi” olanlar 5,0% (n=5) aşkar edilmişdir. Cəmi isə HLA DQ2 “müsbət” olanlar 39,4% (n=63), “mənfi”

olanlar 60,0% (n=97) olmuşdur. 5-9 yaşlar arasında DQ2 haplotipi daha çox aşkar edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, şəkərli diabetin manifestasiya dövrü də məhz bu yaşlar arasında olur.

Beləliklə, tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA DQ ilə diabet arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. HLA DQ2 haplotipi sağlam qrupun 18,8%-də (n=51) şəkərli diabeti olan uşaqlarda isə HLA DQ2 haplotipi 39,4% (n=63) aşkar edilmişdir və bu göstəricilər arasındakı fərq dürüstlük təşkil edir ($p<0,02$). Xəstələrin əksəriyyətində DQA1 *0501 və DQB1 *0201 (DQ2) allelləri aşkar edilmişdir ($p<0,05$). HLA DQ allelləri ilə ailədə diabetin müxtəlif tiplərinin olması, diabetin manifestasiya ilə yaş arasındakı korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir. Ailədə tip 1 diabetin olması ilə diabetin manifestasiya dövrü arasında isə mənfi korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=-0,21$, $p<0,05$). Bu onu bir daha onu göstərir ki, şəkərli diabet daha kiçik yaşlarda rast gəlinir. Müayinə olunan xəstə uşaqların 53,7%-də (n=86) HLA DQ8 haplotipi, nəzarət qrupunda isə 22,4 %-də (n=62) ($p<0,0001$), 31,9%-də (n=51) HLA DQ2/8 haplotipi, nəzarət qrupunda isə 2,8%-də (n=8) ($p<0,0001$) aşkar edilmişdir. HLA DQ8 haplotipini öyrənmək üçün şəkərli diabeti olan qız və oğlanlar 0-4, 5-9, 10-14, 15-18 yaş qruplarına bölünmüşlər. 0-4 yaş qrupunda HLA DQ8 “müsbət” olanlar 66,6% (n=12), “mənfi” olanlar 33,4% (n=6), 5-9 yaş qrupunda HLA DQ8 “müsbət” olanlar 55,5% (n=35), “mənfi” olanlar 44,5% (n=28), 10-14 yaş qrupunda HLA DQ8 “müsbət” olanlar 50,0% (n=36), “mənfi” olanlar 50,0% (n=36), 15-18 yaş qrupunda HLA DQ8 “müsbət” olanlar 42,8% (n=3), “mənfi” olanlar 57,2% (n=4) aşkar edilmişdir. Beləliklə, göründüyü kimi HLA DQ8 haplotipi üzrə yaşlar arasında dürüstlük qeydə alınmamışdır, demək olar ki, bütün yaşlar üzrə eyni sayda haplotip rast gəlinir. 0-4 yaş qrupunda HLA DQ2/8 “müsbət” olanlar 50,0% (n=9), “mənfi” olanlar 50,0% (n=9), 5-9 yaş qrupunda HLA DQ2/8 “müsbət” olanlar 71,4% (n=45), “mənfi” olanlar 28,6% (n=18), 10-14 yaş qrupunda HLA DQ2/8 “müsbət” olanlar 69,4% (n=50), “mənfi” olanlar 30,6% (n=22), 15-18 yaş qrupunda HLA DQ2/8 “müsbət” olanlar 72,4% (n=5), “mənfi” olanlar 27,6% (n=2) aşkar edilmişdir. Cədvəldən göründüyü kimi HLA DQ8 haplotipindən fərqli olaraq 5-9 yaş və 10-14 yaşlar arasında dürüstlük

əmsalı daha yüksəkdir ($p < 0,0001$). HLA DQ 8 xəstələrdə 53,8% ($n=160$), sağlamlarda isə 22,9% ($n=271$) aşkar edilib. HLA DQ 2/8 xəstələrdə 31,9% ($n=160$), sağlamlarda isə 3,0% ($n=271$) qeyd olunmuşdur. DQ8 və DQ2/8 haplotiplərinin müqayisəli təhlili aparılmışdır. Xəstələrdə ($n=160$) DQ8 haplotipi olanlar 86 dəfə (53,8%), sağlam qrupda ($n=271$) 62 dəfə (22,9%), xəstələrdə ($n=160$) DQ2/8 haplotipi olanlar 51 dəfə (31,9%), sağlam qrupda ($n=271$) 8 dəfə (3,0%), xəstələrdə ($n=160$) DQ2 və DQ8 haplotipi olmayanlar 28 dəfə (17,5%), sağlam qrupda ($n=271$) 166 dəfə (61,3%) aşkar edilmişdir. Hər üç göstərici arasında yüksək dürüstlük vardır ($p < 0,0001$). Beləliklə, buradan gördüyümüz kimi bizim populyasından fərqli olaraq digər populyasiyalar üçün əlavə başqa haplotiplər üstünlük təşkil etdiyi halda bizim populyasiyada HLA DQ8 və HLA DQ2/8 haplotipləri daha çox aşkar edilir. Aparılan elmi tədqiqatın vəzifələrindən biri də Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda CTLA-4 geninin +49 A/G polimorfizmini öyrənilməsindən ibarət olmuşdur. CTLA-4 geninin +49A/G polimorfizmi 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda və 271 sağlam şəxsə yoxlanılmışdır. CTLA-4 geninin 49 mövqeyindəki ekson 1-i polimeraza zəncir reaksiyası-SSP üsulu ilə təyin edilmişdir. Müəyinə olunanlarda CTLA-4 +49A/G geninin A/A, A/G, G/G genotip tezlikləri, A, G fenotip tezlikləri və A, G allel tezlikləri müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Beləliklə, apardığımız tədqiqat göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında CTLA-4 +49 A/G polimorfizmi ilə T1ŞD arasında heç bir əlaqə yoxdur. Lakin aparılan başqa tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, bir sıra millətlərdə CTLA-4-in polimorfizmi ilə şəkərli diabet arasında əlaqə vardır. Bir-birinə ərazi baxımından yaxın olan millətlərdə məsələn, Rusiya Federasiyası və İran Respublikasında belə polimorfizm aşkar edilmişdir. Azərbaycan populyasiyasında neqativ nəticənin alınması CTLA-4-in başqa variantlarında müsbət nəticənin alınmasını inkar etmir. Tədqiqat zamanı qarşıya qoyduğumuz məqsədlərdən biri də Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda insulin geninin öyrənilməsi olmuşdur. İnsulin geni 11-ci xromosomun qısa qolunda 15.5 pozisiyasında yerləşmişdir. Bu gen insulin molekulunun sintezində iştirak edir. İnsulin geni 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda və 271 sağlam şəxsə

yoxlanılmışdır. Müayinə olunanlarda insulin genin –23HphI genotip, fenotip və allel tezlikləri müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. İnsulin geninin –23HphI A/A homoziqot formada şanslar əmsalı sağlam qruplarda 3,6 (2,2-5,9, $p < 0,0001$), A/T hereoziqot formada 0,28 (0,17-0,46, $p < 0,0001$) dürüstlük göstəricisi yüksək olmuş, T/T homoziqot formada isə şanslar əmsalı 0,56 (0,15-2,0, $p > 0,05$) olmuş və bu göstərici dürüst olmamışdır (cədvəl 2).

Cədvəl 2.
İnsulin geninin genotip, fenotip və allel tezlikləri

Insulin geni –23HphI gen markeri	Xəstələr n=160 (%)	Nəzarət qrupu n=271 (%)	Şanslar əmsalı	p
Genotip tezlikləri				
–23HphI “+/+” A/A	135 (84,4)	163 (60,1)	3,6 (2,2-5,9)	$< 10^{-6}$
–23HphI “+/-” A/T	22 (13,8)	99 (36,5)	0,28 (0,17-0,46)	$< 10^{-6}$
–23HphI “-/-” T/T	3 (1,9)	9 (3,3)	0,56 (0,15-2,0)	0,56
Fenotip tezlikləri				0,56
–23HphI “+” A	157 (98,1)	262 (96,7)	1,8 (0,48-6,7)	0,56
–23HphI “-” T	25 (15,6)	108 (39,9)	0,28 (0,17-0,46)	$< 10^{-6}$
Allel tezlikləri n=320		n=542		
–23HphI “+” A	292 (91,3)	425 (78,4)	2,9 (1,9-4,4)	$< 10^{-5}$
–23HphI “-” T	28 (8,8)	117 (21,6)	0,35 (0,22-0,54)	$< 10^{-5}$

Ayrı-ayrılıqda -23HphI gen markerinin T allelinə görə fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 0,28 (0,17-0,46, $p < 0,0001$) dürüstlük göstərici yüksək olmuşdur. A allelinin fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 0,28 (0,17-0,46, $p > 0,05$) dürüstlük göstərici qeydə alınmamışdır. -23HphI gen markerinin A və T allellərinə görə müvafiq olaraq hər iki allel üçün sağlamlarda şanslar əmsalı 2,9 (1,9-4,4, $p < 0,0001$) və 0,35 (0,22-0,54) dürüstlük göstəricisi yüksək olmuşdur. Bütün aparılan hesablamalar onu göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetin yaranmasında insulin geni -23HphI qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinə bu faktor da təsir edir. Protein tirozin fosfataza qeyri-reseptor tip 22 geninin (PTPN 22) diabetlə əlaqəli olması ilk dəfə olaraq 2004-cü ildə Bottini tərəfindən göstərilmiş, sonradan isə bir sıra alimlər tərəfindən müxtəlif populyasiyalarda öyrənilmişdir. Bu gen limfoid protein tirozin kinaza (LYP) fermentini kodlaşdırır, yəni ekspressiya edir və bu ferment də T hüceyrələrinin aktivliyinə neqativ təsir edir. Yəni bu fermentin olması T hüceyrələri autoimmun proseslərə başlamasından və onların differensiasiyasından qoruyur. Bu polimorfizm IDDM1 və IDDM2 lokusdarından sonra daha əhəmiyyətlidir. PTPN 22 geni 1p13 xromosomda yerləşir. CTLA-4 geni kimi PTPN22 geni də diabetə həssas genlərdən sayılır. PTPN22 geni 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqda və 271 sağlam şəxsədə yoxlanılmışdır.

Azərbaycan populyasiyasında PTPN22 geninin 3 polimorfizmi -1123 (rs2488457), +1848 (rs2476601, və ya R620W), +2740 (rs1217412) öyrənilmişdir. Yoxlanılan 3 polimorfizmin genetik tezlikləri aşağıdakı 3-cü cədvəldə verilmişdir. Nəzarət qrupu Hard-Veinberq statistik üsulu ilə yoxlanılmışdır. ($P_{\text{korreksiya olunmuş}} > 0,10$). Hard-Veinberq statistik üsulu genetik tezliklərin yoxlanılması üçün nəzərdə tutulan bir statistik üsuldür. -1123 C/G və +2740 A/G polimorfizmləri arasında tarazlıq pozulması var ($D' = 0,99$, $r^2 = 0,72$, $p < 10^{-3}$). Lakin -1123 C/G və +2740 A/G polimorfizmləri ilə R620W arasında isə tarazlıq pozulması yoxdur ($D' = 0,14$, $r^2 = 0,16$, $p > 0,9$). Tip 1 şəkərli diabetlə yalnız R620W polimorfizmi arasında əlaqə vardır. Buradan göründüyü kimi kiçik allel (W) şəkərli diabeti olan 8 nəfərdə (5%) və yalnız 2 nəfər sağlamda (0,74%) aşkar edilmişdir ki, bu da

dürüstdür ($\text{ŞƏ}=7,1$; 95%, $\text{Dİ}:1,5-34$) -1123 C/G. +2740 A/G polimorfizmləri ilə şəkərli diabet arasında isə korrelyasiya aşkar olunmamışdır.

Cədvəl 3.
Azərbaycan populyasiyasında PTPN22 genini polimorfizmi

PTPN22 genotipi	Şəkərli diabeti olan uşaqlar (n=160)	Nəzarət qrupu (n=271)
-1123 polimorfizmi		
G/G	106 (66%)	164 (61%)
G/C	47 (29%)	101 (37%)
C/C	7 (4,4%)	6 (2,2%)
C kiçik alleli üçün pozitivlik yoxdur $\text{ŞƏ}=0,78$, 95%, $\text{Dİ}: 0,52 - 1,2$		
+1848 C/T polimorfizmi (və ya R620W)		
R/R	152 (95%)	269 (99%)
R/W	7 (4,4%)	2 (0,74%)
W/W	1 (0,63%)	0
W kiçik alleli üçün pozitivlik var $\text{ŞƏ} = 7,1$, 95%, $\text{Dİ}: 1,5 - 34$		
-2740 polimorfizmi		
A/A	93 (54%)	140 (52%)
A/G	55 (35%)	119 (44%)
G/G	12 (7,5%)	12 (4,4%)
G kiçik alleli üçün pozitivlik yoxdur $\text{ŞƏ} = 0,77$, 95%, $\text{Dİ}: 0,52 - 1,1$		

Aparılan tədqiqatdan belə nəticəyə gəlmək olar ki, Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabetli olan uşaqlarda minor alleli: "T" alleli w620 (və ya T1858) və ya "W" (dominant), triptofan (W) olanlar daha üstünlük təşkil edir ($\text{ŞƏ}=14,8$; 95%, $\text{Dİ}: 2,0-651$). R alleli (wild-type-mutant deməkdir), arginin (R) isə mutant allel kimi qəbul olunur. PTPN22 geninin 1858 C>T, -1123 G > C, +2740 A > G polimorfizminə görə isə həm sağlam, həm də xəstə olanların qrupunda dürüslük qeydə alınmamışdır ($p>0,05$). 620 kodonunu R alleli və -1123, +2740 kodonlarının minor allelləri neytral xarakter daşıyır və populyasiyada autoimmün vəziyyətlər üçün risk təşkil edir.

Azərbaycan populyasiyasında -1123C W620+2740G haplotipinin şanslar əmsalı daha yüksəkdir ($\chi^2=14,8$; 95%, Dİ: 2,0-651). Cinslər arasında isə korelyasiya əlaqəsi aşkar edilməmişdir. Eyni zamanda tendensiya da qeydə alınmamışdır.

Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetli xəstələrin sayının az olması bununla da izah oluna bilər.

Apardığımızın tədqiqatın başqa vəzifəsi şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə diabetə risk törədən genlər arasındakı əlaqəni öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq, şəkərli diabeti olan 160 xəstə və 271 nəfər sağlam müayinədən keçirilmişdir. Hər iki qrupda HLA genləri, insulin geni, CTLA-4 geni, DQ2 və DQ8 haplotipləri təyin edilmişdir. Şəkərli diabet orta hesabla $9,03 \pm 0,27$ yaşda aşkar edilmişdir. Uşaqların orta yaş dövrü $10,8 \pm 0,31$ yaş olmuşdur. Xəstələrin 31,1%-də xəstəliyin remissiya, 68,9%-də isə dekom-pensasiya dövrü aşkar edilmişdir. Diabetin aşkarlanma yaşı ilə remissiya dövrü və ailədə diabetin tiplərinin rast gəlinməsi arasındakı korrelyasiya öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, göstərilən parametrlər arasında əlaqə vardır. Şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə HLA genləri, insulin geni, DQ2, DQ8 haplotipləri arasında əlaqə yoxdur. Yalnız diabetik nefropatiya ilə HLA DQB1 arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi vardır ($r=0,66$, $p<0,05$). Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə HLA genləri, CTLA+49A/G, insulin geni, DQ2, DQ8 haplotipləri arasında korrelyasiya əlaqəsi qeyd olunmamışdır.

Tədqiqatımızda ilkin aşkar olunan şəkərli diabetli olan uşaqlarda immün sistemin xüsusiyyətləri və onun HLA DRB1 geni ilə əlaqəsi öyrənilmişdir. Bu məqsədlə ilkin xəstələnen 48 və 15 nəfər sağlam uşaq müayinədən keçirilmişdir.

İlkin şəkərli diabetlə xəstələnenlərin CD-ləri ilə yaş arasında korrelyasiyası qeydə alınmamışdır, yalnız $CD19^+$ ($r=-0,40$, $p<0,05$) və limfositlərlə ($r=-0,43$, $p<0,05$) yaş arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir. İlk dəfə şəkərli diabeti aşkar olunan uşaqların HbA1c göstəricisi ilə $CD3^+$ ($r=-0,28$, $p<0,05$), $CD8^+$ ($r=-0,40$, $p<0,05$)

arasında əlaqə olmuşdur. Başqa göstəricilər arasında isə fərq dü-rüstlüyü olmamışdır. Hər iki qrupda CD-lərin göstəricilərinin normal paylanması öyrənilmişdir.

Aparılan tədqiqatardan belə məlum olmuşdur ki, HLA DRB1 geni ilə limfositlər arasında mənfi korrelyasiya ($r=-0,29$, $p<0,05$) aşkar edilmişdir. Maraqlı nəticələrdən biri də odur ki, $CD4^+$ ilə GAD 65 anticismi arasında mənfi əlaqə qeydə alınmışdır ($r=-0,38$, $p<0,007$). GAD 65 autoanticismin səviyyəsinin artması $CD4^+$ hüceyrələrinin aşağı düşməsi ilə nəticələnir.

Beləliklə, aldığımız nəticələr bir daha göstərir ki, immun sistemi mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin zədələnməsində aktiv iştirak edir. Digər tərəfdən xəstələrdə HLA DR B1 geni ilə limfositlər arasında da sıx əlaqə vardır. Xəstələrin göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqəsi də öyrənilmişdir. Autoanticismlərin öz aralarında müsbət korrelyasiya ($r=+0,38$, $p<0,05$), qlikohemoqlobinlə qanda qlükoza ($r=+0,33$, $p<0,05$) və yaş arasında müsbət korrelyasiya ($r=+0,28$, $p<0,05$) qeydə alınmışdır. Qlikohemoqlobinlə xəstəlik müddəti, yaş arasındakı müsbət əlaqə vardır. Xəstə uşaqların CD-ləri arasındakı əlaqə də öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, $CD3^+$ ilə $CD4^+$ arasında ($r=+0,83$), $CD8^+$ arasında müsbət ($r=+0,60$) korrelyasiya vardır. $CD16^+/56^+$ ilə $CD3^+$ ($r=-0,59$), $CD4^+$ ($r=-0,46$), $CD8^+$ ($r=-0,47$) arasında mənfi korrelyasiya qeydə alınmışdır. Leykositlərlə İRİ, $CD4^+/CD8^+$ arasında da mənfi korrelyasiya ($r=-0,58$) olmuşdur. Beləliklə, xəstə uşaqların CD göstəriciləri arasında sıx korrelyasiya mövcuddur. Digər tərəfdən tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immunitetinin göstəriciləri arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Göstəricilər arasında əlaqəni öyrənərkən belə məlum olmuşdur ki, əgər nəzarət qrupunda $CD3^+$, $CD4^+$ və $CD19^+$ arasında əlaqə varsa, artıq ilkin aşkar olunan və bir neçə il xəstə olanlarda bu əlaqə müşahidə edilmir. Əksinə olaraq $CD3^+$ və $CD4^+$ arasında yeni korrelyasiya əlaqəsi yaranır. $CD4^+$, yəni T-helper hüceyrələr qoruyucu xarakter daşıyır və mədəaltı vəzini auto-immun zədələnmədən qoruyur. Bu xüsusiyyət özünü həm ilkin aşkar olunan, həm də uzun müddət diabetlə xəstə olanlarda biruzə verir. Bu qrup xəstələrdə $CD4^+$ ilə immuntənzimləyici indeks $CD4^+/CD8^+$ arasında da əlaqə pozulur. Həm ilk dəfə aşkarlanan, həm də bir neçə il

xəstə olanlarda CD4⁺ ilə CD16⁺/56⁺, yəni T helperlərlə, T killerlər arasında mənfi korrelyasiya yaranır. Hər 3 qrupun (nəzarət, ilkin aşkarlanan, bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqların qrupları) CD markerlərinin öz aralarındakı orta göstəricilərində dürüstlük qeydə alınmamışdır ($p>0,05$), yalnız ilkin aşkarlanan uşaqların B limfositləri, CD19⁺ ($p<0,05$) ilə nəzarət qrupu arasında dürüstlük aşkar edilmişdir. Beləliklə, şəkərli diabetli xəstələrin CD-in orta göstəriciləri arasında dürüstlük qeydə alınmamasına baxmayaraq onların öz aralarında əhəmiyyətli dəyişikliklər vardır. Məlum olmuşdur ki, uzun müddət xəstə olanların CD 8⁺ və CD 19⁺ göstəriciləri ilə yanaşı olaraq onlarda CD 16+/ 56+, İRİ arasında əlavə olaraq statistik etibarlıq aşkar edilmişdir. Həm ilkin, həm də uzun müddət xəstə olanların CD-lərin orta göstəriciləri arasındakı statistik etibarlılığı öyrənilmişdir. Aparılan tədqiqatdan belə məlum olmuşdur ki, ilkin xəstələrin CD8⁺ ilə nəzarət qrupunun CD8⁺ ($r=-0,76$, $p<0,05$) və İRİ ($r=+0,72$, $p<0,05$) arasında korrelyasiya mövcuddur. Uzun müddət xəstə olanlarda da CD8⁺ ilə CD3⁺ arasında müsbət korrelyasiya vardır ($r=+0,60$, $p<0,05$). Uzun müddət xəstə olanların CD8⁺ ilə ilkin xəstələnlərin CD19⁺ arasında da müsbət əlaqə vardır ($r=+0,66$, $p<0,05$). Başqa bir korrelyasiya isə uzun müddət xəstə olanların CD 16+/56+ ilə həmin xəstələrin İRİ arasında aşkar edilmişdir ($r=+0,67$, $p<0,05$). Beləliklə, gördüyümüz kimi CD-lər arasında əhəmiyyətli əlaqələr və statistik dürüstlük vardır.

Aparduğumuz tədqiqatın vəzifələrindən biri də ilkin aşkar olunan şəkərli diabetli uşaqlarda autoanticimlərin, C-peptid, HLA DRB1 geni ilə müxtəlif korrelyasiya əlaqələrini öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə şəkərli diabeti olan 104 uşaqda GAD 65 və İA-2 autoanticismləri təyin edilmişdir. Uşaqlarda autoimmun diabet diaqnozunun qoyulması üçün GAD 65 və İA-2 autoanticismlərin təyininə əsaslanırlar. İCA, İAA, ZnT8Ab autoanticismləri isə köməkçi kimi əlavə olaraq təyin oluna bilər və onların klinik əhəmiyyəti cüzdür. Adətən GAD 65 autoanticismləri xəstələrin 70-80%-də, İA-2 isə 60% xəstədə aşkar edilir. Başqa autoanticismlər isə şəkərli diabeti olanlarda daha az halda təsadüf edilir. GAD 65 autoanticisimi ilə İA-2 autoanticisimi arasında əlaqəni öyrənərkən məlum olmuşdur ki, onlar arasında ($r=+0,067$,

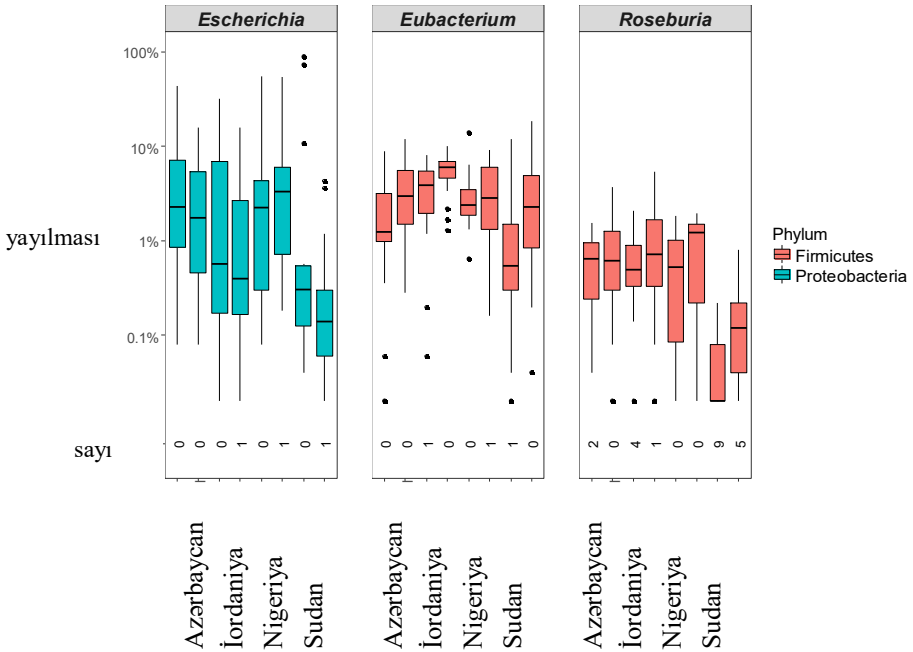
$p=0,46$) korrelyasiya əlaqəsi yoxdur. GAD 65 autoanticisimi ilə C-peptid arasında da korrelyasiya olmamışdır ($r=+0,025$, $p=0,011$). Eyni zamanda 104 nəfər uşaqda HLA DRB1 ilə anticismlər arasında da əlaqə öyrənilmişdir. Lakin onlar arasında belə bir əlaqə aşkar edilməmişdir. Autoanticimlərlə qlikohemoqlobin arasında əlaqə də araşdırılmışdır. HbA1c ilə GAD 65 və İA-2 anticismləri arasında ($n=106$) əlaqə olmamışdır. Lakin qanda qlükozanın səviyyəsi ilə GAD 65 arasında müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=+0,21$, $p=0,02$). Ketoasidoz halda daxil olanların autoanticisimləri ilə ketoasidoz halında daxil olmayan xəstələrin autoanticisimləri müqayisə olunmuşdur. Ketoasidozu olmayan lakin İA-2 göstəriciləri müsbət olan uşaqların ($n=9$) İA-2 göstəricisi ilə HbA1c arasında mənfi korrelyasiya olmuşdur ($r=-0,79$, $p<0,05$). Ağır ketoasidozu olan uşaqların ($n=9$) qanda qlükozanın səviyyəsi ilə qanda İA-2 ($r=-0,67$, $p<0,05$) və GAD 65 ($r=-0,72$, $p<0,05$) autoanticismləri normadan müsbət olan uşaqlar arasında korrelyasiya olmuşdur. C-peptidlə qanda İA-2 göstəriciləri yüksək olan uşaqlarda bu göstəricilər arasında ($n=9$) müsbət korrelyasiya əlaqəsi olmuşdur ($r=+0,75$, $p<0,05$). Autoimmün şəkərli diabeti olanlarda HLA DRB1 geninin aşağıdakı allelləri 03:01, 04:02, 04:05, 04:08, 09:01 diabetogen risk allelləri kimi aşkar edilmişdir.

Beləliklə, gördüyümüz kimi şəkərli diabeti olan uşaqların autoanticismləri ilə onların başqa göstəriciləri arasında müxtəlif əlaqələr qeydə alınmışdır. Əsas nəticələrdən biri odur ki, ketoasidozlu xəstələrdə anticisimlərin yüksək olması ketoasidotik vəziyyətlə əlaqəsi yoxdur. Autoanticisimlərin səviyyəsinin artması və qanda qlükozanın da səviyyəsinin yüksəlməsi β -hüceyrələrə zədələyici təsir edir və onların funksiyasını zəiflədir.

Aparılan tədqiqatın vəzifələrindən biri də müxtəlif ərazilərdə yaşayan populyasiyalarda xəstəliyin yaranmasında mikroorqanizmlərin rolunu öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Tədqiqat üçün nəcis nümunələri ilkin aşkarlanan şəkərli diabeti olan 3-18 yaşlı uşaqlarda ilk 3-14 gün ərzində toplanmışdır. Bir xəstə üçün nəzarət qrupu eyni yaşdan və həyat tərzi nisbətən eyni olan iki nəfərdən nümunə götürülmüşdür. Nəzarət üçün nümunələr xəstədən götürülən nümunədən 1 ay ərzində

götürülmüşdür, ki bu da eyni fəsil üçün olan mikroorqanizmləri qiymətləndirməyə imkan yaratsın. Piylənməsi, xronik bağırsaq infeksiyaları, aktiv vərəmi, hərarəti yüksək olan və antibiotiklərdən son bir ay ərzində istifadə edən uşaqlardan analiz götürülməmişdir. Total olaraq 73 şəkərli diabeti olan uşaq müayinə olunmuşdur (Azərbaycandan 19, İordaniyadan 20, Nigeriyadan 14 və Sudandan 20 uşaq). Nəzarət qrupuna isə 103 uşaq daxil edilmişdir. Müayinə olunanların hamısında bakterial mikroflora öyrənilməklə yanaşı olaraq, hər populyasiya üçün HLA DQB1 və DQA1 genləri də təyin edilmişdir. HLA DRB1*04 allelinin, insulin -23HphI genində rs689, PTHN22 genində rs2476601 və IFIH1 genində rs1990760 polimorfizmlərin olması şəkərli diabetə olan riski xeyli yüksəldir və uşaqlarda bu genlər təyin edilmişdir. Bakteriya və virusların T1ŞD yaranmasında rolu öyrənilmişdir. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, Escherichia ilə T1ŞD arasında müsbət əlaqə vardır. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə 1,8 dəfə fərq doğruluğu vardır. Sadə loqistik reqresiya modeli şəkərli diabetin 41% risk təşkil etməsini göstərmişdir. Eyni zamanda Gamma-proteobacteria (sinif) и Proteobacteria (phylum) fərq 1,88 dəfə və 1,71 dəfə olmuşdur (müvafiq olaraq $P_{corr}=0,024$ və $P_{corr}=0,054$). Eyni zamanda şəkərli diabetlə Eubacterium ($P_{corr}=0,041$), və Roseburia ($P_{corr}=0,018$) arasında da əlaqə də aşkar edilmişdir (şəkil 1.) Hər iki əlaqə loqistik reqresiya modelində dürüstdür. Tədqiqat zamanı eyni zamanda başqa 4 ölkədən olan nəcis nümunəsindən belə məlum olmuşdur ki, şəkərli diabet ilə Haemophilus arasında da sıx əlaqə vardır. Belə bir əlaqə həmçinin Clostridium clusters IV və ya XIVa ilə də aşkar edilmişdir. Sadə loqistik reqresiya modelində şanslar əmsalı 0,59 olmuşdur ($p=0,004$). T1ŞD olan xəstələrdə HLA DQ2 və ya DQ8 və ya hər ikisi 75%, nəzarət qrupunda 38%, HLA DQB1*0602 alleli müvafiq olaraq 5,9% və 14%, İNS rs689 (-23 HphI), qoruyucu allel 79% və 91%, IFIH1 rs1990760, 946Thr allel 68% və 53% aşkar edilmişdir.

Genetik müayinələri yoxlayarkən xəstələrdə daha tez-tez HLA DQ8, DQ2 və ya hər iki allel ($p=3 \times 10^{-4}$ şərti loqistik reqresiya modeli) və ya 946Thr IFIH1 rs1990760 alleli ($p=0,015$) rast gəlir.



Populyasiya və şəkərli diabet
Şəkil. 1. Populyasiyadan asılı olaraq şəkərli diabetlə mikroorqanizmlər arasındakı əlaqə

HLA DQB1*0602 alleli və insulin geni İNS rs689 üçün əlaqə qeydə alınmamışdır. T1ŞD-lə bağırsağ traktı arasında əlaqəni öyrənən tədqiqatlar azdır. Burada müxtəlif dörd coğrafi zonadan olan uşaqlarda bu tipli əlaqənin təhlili verilib. 3 növ bakteriya ilə (*Escherichia*, *Eubacterium* və *Roseburia*) T1ŞD arasında əlaqə aşkar edilmişdir. *Escherichia* mikrobları öyrənilən hər dörd populyasiyada nəzarət qrupu ilə müqayisədə 2 dəfə daha çox aşkar edilir. *Escherichia* Enterobacteriaceae bakteriyalarının və Gammaproteobacteria sinifinin ən çox tanınan nümayəndəsidir. Firmicutes tipinə, Clostridia sinfinə aid olan, *Eubacterium* və *Roseburia* bakteriyaları T1ŞD-lə əks əlaqə vasitəsilə

əlaqəli olması aşkar edilmişdir. ABŞ-n Kolarado ştatının Denver şəhərində aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, Alistipes, Staphylococcus, Thalassospira və Bacteroidetes növündən olan mikroorqanizmlər T1ŞD olanlarda daha çox rast gəlir. Bizdən öncə bu sahəni öyrənən tədqiqatçılar bir xəstəyə yalnız bir nəcis nümunə götürdükləri halda, lakin biz öz tədqiqatımızda bir xəstə üçün nəzarət qruplarında iki nəcis nümunəsi götürmüşük. Amma bizim tədqiqatımızda Alistipes, Staphylococcus, Thalassospira və Bacteroidetes növündən olan mikroorqanizmlərin diabetlə əlaqəsi aşkar edilməmişdir. Lakin Sudandan olan nümunələrdə Staphylococcus ilə T1ŞD arasında əlaqə aşkar edilmişdir, lakin bunun nəticələrini ehtiyatla qiymətləndirmək lazımdır. Bizim tədqiqatın nəticələrini Avropalı və qeyri-Avropalı xalqlarla müqayisə etdikdə böyük fərq yaranır. Bu müxtəlif səbəblərlə izah oluna bilər.

Analizlərin toplanması, müayinə üçün başqa uzaq bir məsafəyə göndərilməsi, müxtəlif müayinə üsulları, statistik hesablamaların müxtəlif olması nəticələrə təsir edir. Tədqiqatın güclü tərəfi ondan ibarətdir ki, analizlər üçün nümunələr iki müxtəlif qitədən və dörd müxtəlif populyasiyadan götürülüb, bizim nümunələr sinergik olaraq qiymətləndirilib və qidalanma, iqlim fərqlərinə, müxtəlif qidalanma vərdişlərinə baxmayaraq alınan nəticələr hər dörd populyasiyada eyni olub. Nəzarət qrupu müxtəlif ailələrdən götürülmüşdür. Məlumdur ki, bir ailənin müxtəlif üzvlərindən götürülən nümunələr bakteriya tərkibi baxımından demək olar ki, eynidir. Tədqiqatda analitik yanaşma konservativ xarakter daşıyır. Yalnız statistik əhəmiyyətli nəticələr barədə məlumat verilir, mənfi binominal reqressiya modelindən istifadə olunur və tədqiqatda iştirak edənlərin sayı əvvəlki tədqiqatlarla müqayisədə daha çoxdur. Müayinə olunan uşaqlarda həqiqətən T1ŞD olmasına əmin olmaq üçün onlarda genetik analizlər də aparılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, müayinə olunanlarda HLA DQ, insulin geninin, İFİH1 və PTPN22 genlərinin polimorfizmi aşkar edilmişdir ki, bu da bir daha həmin uşaqlarda T1ŞD olmasını təsdiq edir. Eyni zamanda öyrənilən qeyri avropalı populyasiyalar üçün xarakter olan qoruyucu xüsusiyyətə malik HLA DRB1 *15:01 DQB1*06:02 allellərinin zəifləməsi aşkar edilmişdir. Dörd ayrı-ayrı populyasiyadan alınan nəticələrdən belə məlum olur ki, üç növ mikroorqanizm ilə

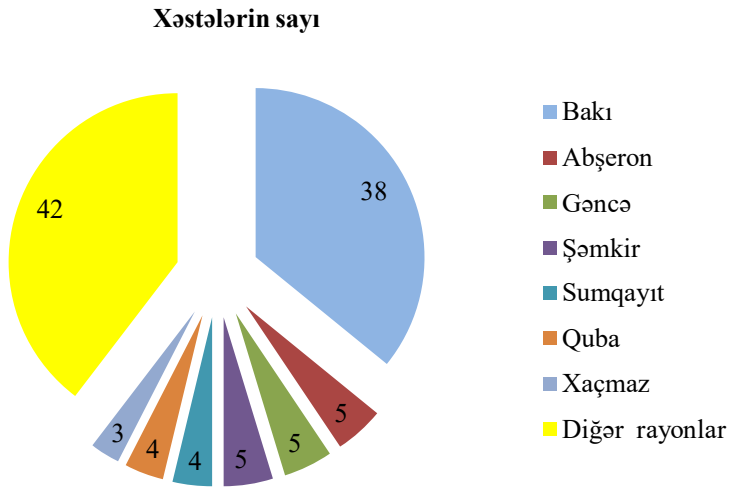
T1ŞD arasında əlaqə vardır və belə əlaqə əvvəllər aşkar edilməmişdir. T1ŞD zamanı bağırsağ traktında birincili və ikincili dəyişikliklər bu xəstəlik üçün xasdır. Həmdə çox güman ki, bu mikroorqanizmlər xəstəliyin proqressivləşməsində iştirak edir.

Müayinə məqsədilə 19 nəfər ilkin aşkarlanan şəkərli diabeti olan uşaq və nəzarət qrupu kimi 32 nəfər müayinə olunmuşdur, bunlardan 20 nəfərini qız və 31 nəfərini isə oğlan təşkil etmişdir. Müayinə olunan uşaqların yaşı 3-18 yaş arası olmuşdur. Uşaqlarda bakteriyalar (*Prevotella*, *Bacteroidia*, *Prevotellamassilia*, *Parabacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes* və s. cəmi 10 növ), tərkibində az miqdarda nukleotid olan xüsusi növ bakteriyalar firmikutidlər (*Anaerococcus*, *Anaerostipes*, *Anaerotruncus*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Catenibacterium* və s. cəmi 41 növ), aktinobakteriyalar (*Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Enterorhabdus*, cəmi 3 növ), proteobakteriyalar (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Succinivibrio*, və s., cəmi 6 növ), verukobakteriyalar (*Akkermansia*), evriarxeotlar (*Methanosphaera*, *Methanobrevibacter*), sianobakteriyalar (4c0d-2) təyin edilib. Viruslardan isə Tymovirales, Caudovirales, Picornavirales qrupuna daxil olma viruslar, cəmi 85 virus növü təyin edilib. Hər iki qrupda şəkərli diabetə meyilli olan HLA sisteminə daxil olan genetik analizlər də təyin edilmişdir.

Aparılan müayinələrin nəticələrindən belə bəlli olmuşdur ki, tip 1 şəkərli diabetlə əlaqəli olan mikroorqanizmlərə *Escherichia* (*Gamma-proteobacteria* sinfi, phylum *Proteobacteria*), *Prevotellamassilia* (c. *Bacteroidia*, p. *Bacteroidetes*) və *Megasphaera* (c. *Clostridia*, p. *Firmicutes*) aiddir. Neqativ assosasiya isə *Clostridia* (p. *Firmicutes*), *Pseudobutyrvibrio*, *Eubacterium* və *Roseburia* aiddir. Viruslara isə heç bir əlaqə qeydə alınmamışdır. Diabetə risk kimi HLA DQ2 və/və ya DQ8 haplotipləri qeydə alınmışdır. Mikroorqanizmlərlə tip 1 şəkərli diabet arasındakı əlaqə azərbaycan milliyətindən olan uşaqlarla yanaşı olaraq paralel şəkildə başqa millətlərdə də öyrənilmişdir. Bura İordaniyadan 20, Nigeriyadan 14 və Sudandan 20 şəkərli diabetli xəstə, nəzarət qrupu kimi isə 103 nəfər daxil olmuşdur. Alınan nəticələr demək olar ki, üst-üstə düşmüşdür. Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetin yaranmasında iştirak edən mikroorqanizmlər ilk dəfə olaraq bizim tədqiqatda öyrənilmişdir.

Bu da önu göstərir ki, bir çox bakteriyalar autoimmün proseslərdə iştirak edir. Belə məlum olmuşdur ki, müayinə olunanlarda viruslarla şəkərli diabet arasında əlaqə yoxdur. Müayinə olunanlarda koronavirusun 4 ştamı da yoxlanılmış və T1ŞD-lə əlaqə qeydə alınmamışdır.

2014-cü ilin mart ayından 2015-ci ilin mart ayına kimi ilkin müraciət edən ŞD-li xəstələr üzərində nəzarət aparılmışdır. Xəstələrin 36,0%-i (n=38) Bakıdan, 4,7%-i (n=5) Abşeron rayonundan, 4,7%-i (n=5) Gəncədən, 4,7%-i (n=5) Şəmkirdən, 3,7%-i (n=4) Sumqayıtdan, 3,7%-i (n=4) Qubadan, 2,8%-i (n=3) Xaçmazdan olmuşdur. 39,7% (n=42) xəstə isə Azərbaycanın müxtəlif regionlarından (28 rayondan, hər rayondan 1-2 nəfər) müraciət etmişdir. Alınan nəticələr 2-ci şəkildə öz əksini tapmışdır. Xəstələrin vəziyyəti klinik olaraq qiymətləndirilmişdir. Onlarda ketoasidoz vəziyyəti həm klinik, həm də sidikdə ketonların təyininə görə aşkar edilmişdir. Xəstələrdə qanda



Şəkil. 2. İlk aşkarlanan xəstələrin sayı

qlükoza, qlikohemoqlobin, GAD 65, İA-2 autoanticisimləri, C-peptid, HLA DRB1 geni (n=104) təyin edilmişdir. HLA DRB1 geni yalnız 104 uşaqda təyin edilmişdir. Bir illik müşahidə nəticəsində şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi təyin edilmişdir. Beynəlxalq Diabet Federasiyasının hesabatlarında xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 15 yaş götürüldüyü üçün rastgəlmə tezliyi 15 yaşa kimi olan uşaqlarda təhlil edilmişdir. Bunlardan 43 nəfəri Bakı və Abşerondan olmuşlar. Azərbaycan populyasiyasını nəzərə almaqla Bakı və Abşeron üzrə bir il ərzində tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi hesablanmışdır və rastgəlmə tezliyi hər 100000 nəfərə 7,05 nəfər təşkil etmişdir. HLA yoxlanılan tip 1 şəkərli diabetli 104 xəstənin 56 nəfərini oğlan (54%), 48-ni isə (46%) qızlar təşkil etmişdir. Bütün xəstələr Azərbaycan populyasiyasından olmuşlar. Şəkərli diabetlə xəstələnmənin orta yaş dövrü $8,9 \pm 4,4$ yaş (diapazon 1,0-17,3 yaş) olmuşdur. Xəstəliyin orta rastgəlmə yaşı 9,3 yaşdır. Pik yaş dövrü isə 10 yaş təşkil edir. T1ŞD 0 - 4 yaşda 25%, 5-9 yaşda 32,7%, 10-14 yaşda 33,7% və 15-18 yaşda isə 8,7% aşkar edilmişdir. Xəstələrin (n=106) çoxunda klinik olaraq poliuriya, polidipsiya və arıqlama olmuşdur. 58% xəstədə isə diabetik ketoasidoz qeydə alınmışdır. DKA 0 - 4 yaş 42,3%, 5-9 yaşlarda 84,8%, 10-14 yaşlarda 52,8% və 15-19 yaşlarda isə 33,3% təşkil etmişdir. Bakı şəhərindən olan uşaqlar arasında DKA göstəricisi 61,0%, digər rayonlardan gələnlərdən isə 54,4% təşkil etmişdir. Bədən kütlə indeksinin orta göstəricisi $15,5 \pm 2,7$ kq/m² (orta göstərici 9,9-30,7 kq/m²) olmuşdur. BKİ üçün standart meyillik 6,10–2,61 (orta göstərici=-1,06) təşkil etmişdir. 3 nəfərdə BKİ standart meyilliyi >2 yüksək olmuşdur (interval 2,07-2,61). Bu üç nəfərdə bir autoanticisim müsbət olmuşdur. 2 nəfərdə isə BKİ<5,0 olmuşdur (interval 5,53-6,10). Burada da hər iki uşaqda autoanticisim müsbət olmuşdur. Qanda qlükozanın orta göstəricisi $24,0 \pm 8,0$ mmol/L (interval 9,4-44,4 mmol/L), qlikohemoqlobinin orta göstəricisi $12,2 \pm 1,7\%$ ($108,7 \pm 19,1$ mmol/mol, interval 5,5-14,0%) olmuşdur. 3 xəstədə (3%) yanaşı olaraq başqa xəstəlik də olmuşdur. Xəstələrdən birində (2 yaş 3 aylıq) şəkərli diabetlə yanaşı olaraq şəkərsiz diabet də aşkar edilmişdir. Bu xəstədə GAD 65 müsbət olmuş, göz sinirinin atrofiyası, karlıq isə aşkar edilməmişdir. Bu xəstədə Volfram sindromu vardır. Koolen-de Vries sindromu olan

xəstədə də hər iki autoanticisim (GAD 65 və İA-2) müsbət olmuşdur. 3-cü xəstədə isə Gülükoza-6 fosfat dehidrogenaza çatışmazlığı aşkar edilmişdir. 7 xəstənin (7%) ailəsinin yaxınlarında T1ŞD qeydə alınmışdır: 2 xalada, 2 bacıda, 1 nəfər atada, bir nəfər dayıda və bir nəfər əmioğlu və əmiqızında. Müayinə olunan uşaqların 96,3%-də (n=102) tip 1 şəkərli diabet, 0,94%-də (n=1) tip 2 şəkərli diabet, 2,8%-də (n=3) şəkərli diabetin başqa tipləri (1 nəfərdə atipik şəkərli diabet, 1 nəfərdə Wolcott-Ralison, 1 nəfərdə isə Koolen di Vriessindr 17q21.31 genetik sindromları) aşkar edilmişdir. Bütün xəstələr insulinlə müalicə almışlar. 60 xəstə (58%) uzun təsirli insulin, 61 xəstə (59%) qısa təsirli insulin, 44 xəstə (42%) insulin analoqlarından istifadə etmişlər. 51 xəstə (49%) gündə 5 insulin inyeksiyası, 45 xəstə (43%) 4 inyeksiya, 8 xəstə (8%) isə 3 inyeksiya qəbul etmişdir. Tip 2 şəkərli diabeti olan uşaq (BKİ-nin z göstəricisi +3,36) metformin həbindən, həm də uzun təsirli insulin gündə bir dəfə qəbul etmişdir. Atipik diabeti olan xəstə isə BKİ-nin Z göstəricisi -1,13 olmuşdur. Belə ki, bu xəstədə hətta kiçik dozalarda belə insulin inyeksiyasının qəbulu zamanı kəskin hipoplükemik hallar yarandığından qanda şəkəri aşağı salan həb qəbul etmişdir. T1ŞD-li 104 xəstədə C-peptidin orta göstəricisi $0,11 \pm 0,10$ nmol/L ($0,32 \pm 0,31$ ng/mL) olmuşdur. 89 xəstədə ($85,6\%$) $<0,13$ nmol/L ($<0,40$ ng/mL), 8 xəstədə ($7,7\%$) $0,13-0,26$ nmol/L ($0,40-0,80$ ng/mL) və 7 xəstədə ($6,7\%$) $0,26-0,56$ nmol/L ($0,80-1,70$ ng/mL) qeydə alınmışdır. C-peptidin maksimum göstəricisi $0,56$ nmol/L ($1,70$ ng/mL) olmuşdur. 0-9 yaşlı 59 uşaqda ($18,6\%$) və 10-18 yaşlı 45 uşaqda ($64,4\%$) C-peptidin göstəricisi $\leq 0,07$ nmol/L ($\leq 0,20$ ng/mL), T2ŞD-li uşaqda isə C-peptid $0,53$ nmol/L ($1,60$ ng/mL), atipik diabeti olan uşaqda isə bu göstərici $0,06$ nmol/L ($0,18$ ng/mL) olmuşdur. 104 nəfər T1ŞD-li xəstənin 41-də (39%) İA-2 pozitiv, 64-də (62%) GAD 65 pozitiv, 77 uşaqda (74%) hər iki anticisimin biri və ya hər ikisi, 28 xəstədə isə (27%) hər iki anticisim pozitiv olmuşdur. 0-9 yaşlı 59 uşaqda ($74,6\%$) və 10-18 yaşlı 45 uşaqda ($46,7\%$) GAD 65 pozitiv aşkar edilmişdir. İA-2 orta göstəricisi $112,3 \pm 186,9$ IU/mL və GAD 65 üçün isə $138,6 \pm 168,5$ IU/mL olmuşdur. T2ŞD-də autoanticismlər aşkar edilməmişdir, atipik diabeti olan bir uşaqda isə yalnız İA-2 autoanticismi pozitiv olmuşdur. HLA DRB1 genotipi 200 sağlam və 104

diabeti olan uşaqda təyin edilmişdir. DRB1*03:01+DRB1*04:02 heteroziqot (24 aşkar edilən; 15 gözlənilən; $p=3,4E-03$), DRB1*04:05 homoziqot (3 aşkar edilən; 0,5 gözlənilən; $p=7,1E-03$), DRB1*09:01+DRB1*07:01 heteroziqot (3 aşkar edilən; 0,25 gözlənilən; $p=6,0E-04$) aşkar edilmişdir.  lav  olaraq DRB1* 07:01+DRB1*03:01 heteroziqot olmaması dürüst olmuşdur (0 aşkar edilən; 3,75 gözlənilən; $p=1,48E-02$). DRB1 lokusun öyrənilməsi göstərmişdir ki, populyasiyada 38 allel mövcuddur. İnsan genetik məlumatlar bazasında olan allell ril  assosasiyanın analizi göstərmişdir ki, bu allellərin 14-  şəkərli diabeti olanlarda kifayət qədər rast gəlinir. Başıqa 24 allel isə ŞD-l  assosasiya olunmur. Bu lokus səviyyəsində şəkərli diabeti olanlarda v  sağılam qrupda əhəmiyyətli heterogenlik aşkar edilmişdir ($p<2,22E-16$). DRB1* 03:01 v  DRB1*04:02 şəkərli diabetlə pozitiv assosasiyada olmuşdur ($\text{Ş}\Theta=5,06$ və $4,47$; $p=7,77E-13$ və $2,27E-10$). Həmçinin DRB1*04:05 pozitiv olaraq təyin edilmişdir ($\text{Ş}\Theta=3,53$; $p=1,90E-03$). 14 alleldən 6-sı xəstəliklə neqativ, yəni qoruyucu assosasiyada olmuşdur. Bura DR2 haplotipinin allelləri DRB1*15:01 v  DRB1*15:02 aiddir. Aparılan t dqiqtadan belə məlum olmuşdur ki, Bakı və Abşeron üzrə uşaq populyasiyasında isə hər 100000 nəfərə bu göstərici 7,05 nəfər təşkil edir. Bəzi hallarda şəkərli diabet zamanı letallıq da ola bilər. Lakin Bakıda müayinə olunan uşaqların şəhər əhalisi olduğından yəqin ki, bu xəstələrə vaxtında yardım olunmasını nəzərə alsaq letallıq sayı az ola bilər. Bu t dqiqtada uşaqların 96,3%-də T1ŞD diaqnostika olunub. Azərbaycanda T1ŞD-in strukturası Avropa və Türk populyasiyalarına xəstəliyin rastgəlmə pikin  və klassik əlamətlərinə görə eynilik təşkil edir. Bu t dqiqtada Türkiyədə aparılan t dqiqtadan fərqli olaraq göstərilir ki, şəkərli diabet fəsli xarakter daşıymır. Türkiyədə isə xəstəlik fəsli xarakter daşıyır və əsasən qış v  payız aylarında daha tez-tez aşkar edilir. Türkiyədə v  Özbəkistanda əsasən qızlar arasında bu xəstəlik daha tez-tez rast gəldiyi halda, Azərbaycanda isə əksinə oğılanlar arasında xəstəlik daha tez-tez rast gəlməyə meyillidir. Dünyada diabetik ketoasidozun rastgəlmə tezliyi 12-80% halda olduğı halda, Azərbaycanda bu göstərici 57,7% təşkil edir. Bu göstərici böyük göstəricidir, lakin Özbəkistanda diabetik ketoasidoz 50,8%, Türkiyədə isə bu 65,9%-dir. Diabetik ketoasidozun böyük

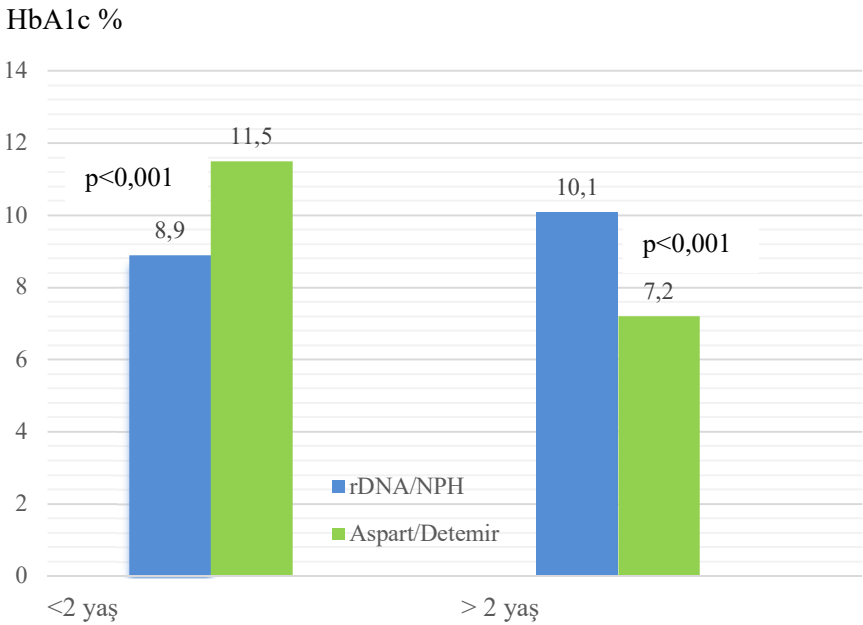
faizlə rastgəlməsi xəstələr arasında ölüm riskini yüksəldir və xronik ağırlaşmaların yaranması üçün şərait yaradır. Xəstələrin 48%-i Bakıya uzaq rayonlardan müraciət edənlər olmuşlar və onlar arasında da diabetik ketoasidozun rast gəlmə faizi Bakı şəhəri ilə eynilik təşkil etmişdir. Tədqiqatda T1ŞD-li xəstələrin 61,5%-də GAD 65 autoanticismi, 39,4%-də İA-2 autoanticismi və yalnız 26,9%-də isə hər iki autoanticisim müsbət olmuşdur. C-peptid xəstələrin böyük qisminə (86% $<0,13$ nmol/L [$<0,40$ ng/mL]) normadan az aşkar edilmişdir. Başqa türk millətlərində belə məlumatlar çox azdır. Yalnız Türkiyədə aparılan tədqiqatların birində 63% uşaqda GAD 65 autoanticismi müsbət, İranda yaşayan azərbaycanlılar arasına isə bu göstərici 27,6% müsbət olmuşdur. İran Azərbaycanlılarında C-peptid isə 94,1% halda ($<0,17$ nmol/L ($<0,50$ ng/mL)) normadan az qeydə alınmışdır. Amerika Birləşmiş Ştatalarında aparılan geniş tədqiqatlardan birinin nəticələri ilə bizim tədqiqatda GAD 65 autoanticismin və C-peptidin göstəriciləri arasında eynilik vardır. Bu tədqiqatda da GAD 65 anticismi 61,4% halda müsbət olmuş, C-peptid isə 38,4% halda normadan az olmuşdur ($\leq 0,07$ nmol/l [$\leq 0,20$ ng/ml]). Azərbaycan populyasiyasında həm Avropa, həm də Asiya xalqlarında olan DRB1 allelləri vardır. Alınan nəticələr Avropa populyasiyasına uyğun gəlir. Azərbaycan populyasiyasında Avropa xalqlarından fərqli olaraq şəkərli diabetə meyilli allel DRB1*04:01 alleli deyil, DRB1*04:02 allelidir. Azərbaycan populyasiyası DRB1*03:01 və DRB1*04:02 allellərinə görə heteroziqot, DRB1*04:05 allelinə görə isə homoziqot sayılır. Bu allel kombinasiyaları bizim populyasiyada şəkərli diabetin yaranmasında əhəmiyyət kəsb edir. Bizim populyasiyada avropalılarda rastgələn “DR2” DRB1*15:01 alleli və Asiya xalqlarında rastgələn “DR2” DRB1*15:02 alleli vardır. Hər iki allel şəkərli diabetə qoruyucu allel sayılır. HLA DQA1 və DQB1 lokuslarının öyrənilməsi göstərmişdir ki, şəkərli diabetə meyilli allellər DQB1*02 (əsasən DRB1*03:01 haplotipində rast gələn), DQA1*03, DQB1*03:02 və DQB1*03:04 (hamısı DRB1*04 haplotipində rastgələn). DRB1*15: xx və ya 16: xx haplotipində rastgələn DQB1*06: 02, DQB1*05: 03 və DQB1*06:01 allelləri qoruyucu xarakter daşıyır, bunlar adətən Avropa populyasiyası üçün də qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. Türkiyənin cənub-

qərb bölgəsində aparılan tədqiqatların birində öyrənilmişdir ki, şəkərli diabetə meyilli olan allellər DQB1*02 və haplotip DRB1*03-DQB1*02 sayılır. DQB1*03 alleli həm qoruyucu allel kimi aşkar edilib, lakin aşağı rezolyusiyalı genotipin öyrənilməsi göstərmişdir ki, DQB1*03:01 alleli (adətən şəkərli diabetə qoruyucu sayılır) DQB1*03:02 (adətən şəkərli diabetə meyilli allel sayılır) allelindən fərqlənir. Bizim respublikada uşaqlar arasında əsasən T1ŞD, az hallarda isə şəkərli diabetin başqa tipləri rast gəlir və şəkərli diabetlə xəstələnmənin səviyyəsi əksər ölkələrdə olduğu kimi orta səviyyə hesab olunur. Xəstələrdə klinik əlamətlər, C-peptidin səviyyəsi, HLA DRB1 statusu avropa populyasiyaları ilə eynilik təşkil edir. Beləliklə, birlik müşahidə nəticəsində ilkin müraciət edən şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları və bizim populyasiyada DRB1 geni üçün xas olan diabetogen və qoruyucu allellər aşkar edilmişdir.

Hal-hazırda 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda insulin analoqlarından istifadənin kompleks qiymətləndirilməsi öyrənilməmişdir. Bütün bunlar aparılan işin aktuallığını bir daha göstərir və şəkərli diabetin müalicəsini optimallaşdırmağa imkan yaradır. Bu məqsədlə uşaqlarda yeni insulin analoqları olan ultraqısa təsirli Aspartdan və orta təsirli Determirdən istifadə olunmuşdur. Müalicənin effektivliyini qiymətləndirmək üçün qlikohemoqlobinin (Clover A1c, Infopia Co Ltd), ac qarına qanda qlükozanın, gün ərzində 4 dəfə qlikemik profilin göstəricilərindən istifadə olunmuşdur. Xəstələrdə hipoqlikemiya sayı, bədən kütlə indeksi və klinik vəziyyət qiymətləndirilmişdir. Xəstələrə nəzarət Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasında 11 ay ərzində 215 nəfər şəkərli diabeti olan xəstə üzərində aparılmışdır. Tədqiqata ilkin aşkarlanan və diabetlə xəstələnmə müddəti $4,2 \pm 2,8$ il olan uşaqlar daxil olmuşdur. Qlikohemoqlobinin ilkin göstəricisi orta hesabla $10,1 \pm 2,49$ % təşkil etmişdir. Xəstələr 0-18 yaş arasında olmuş, orta yaş dövrü $12,8 \pm 4,0$ yaş təşkil etmişdir. Xəstələr kompensasiya dərəcələrinə görə bölünmüşlər və bu məqsədlə qlikohemoqlobulinə görə beynəlxalq (ISPAD Consensus Guidelines, 2014) tövsiyələrindən istifadə olunmuşdur (kompensasiya $HbA1c \leq 7,5\%$; subkompensasiya $HbA1c 7,6-9,0\%$; dekompensasiya $HbA1c \geq 9,1\%$). Qlikohemoqlobin göstəricinin 7,5%-dən aşağı olanlar 12%, 7,6-9,0% olanlar 21% və 9,1%-dən

yüksək olanlar isə 67% olmuş və şəkərli diabetin dekompensasiyasında olanlar xeyli üstünlük təşkil etmişdir. Xəstələrin 45%-də şəkərli diabet stabil keçmiş, 55%-də isə labil gedişə malik olmuş, kəskin metabolik dəyişikliklər, insulin dozasının korreksiyasına lüzum yaranmışdır. Bir qrup uşaqlar isə stasionarda müalicə qəbul etmişlər. Tədqiqatın əvvəlində bütün uşaqlar uzun təsirli insulin olan izofan (NPH) və qısa təsirli insan insulindən (rDNA) istifadə etmişlər. Sonradan isə uşaqlara yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemir təyin olunmuşdur. İlk aşkar olunan diabetli uşaqlarda isə izofan (NPH) və insan (rDNA) insulindən istifadə edənlərlə müqayisədə daha tez kompensasiya yaranmışdır. 11 ay ərzində Detemirin dozası fərq doğuracaq dərəcədə yüksək olmamış, orta hesabla $19 \pm 7,6$ vahiddən $20 \pm 6,9$ vahidə kimi ($p > 0,05$) təşkil etmişdir. Aspartın dozasında da yüksək artım olmamışdır: $21 \pm 8,1$ vahiddən $22 \pm 8,4$ vahidə kimi. 6 xəstədə səhərlər qlükoza yüksək olduğuna görə səhər saat 6-da əlavə olaraq Aspartdan istifadə olunmuşdur. Ümumi qrupda tədqiqatın əvvəlində qlikohemoglobin göstəricisi $10,1 \pm 2,49\%$, 11 aydan sonra isə $7,2 \pm 1,97\%$. ($p < 0,001$) təşkil etmişdir. Xəstələrdə hipoxlikemiyaların sayı əsasən gecələr azalmışdır ($p < 0,001$). 4 nəfər xəstədə insulin inyeksiyaları nahiyyələrində qısamüddətli qızartı, şişkinlik, qaşınma olmuş və sonradan keçmişdir. Aspart/Detemir qəbul edən qrupun HbA1c göstəricilərində stabilləşmə qeydə alınmışdır. Bu göstərici müalicənin əvvəlində $10,1 \pm 2,49\%$ təşkil etdiyi halda, müalicənin sonunda $7,2 \pm 1,97\%$ olmuşdur ($p < 0,001$). Sutkada iki dəfə Detemir qəbul edən uşaqlarda daha yaxşı nəticələr əldə edilmişdir. Karbohidrat mübadiləsinin göstəricilərinə görə uşaqlar 3 qrupa bölünmüşlər: kompensasiya (12%), subkompensasiya (21%) və dekompensasiya (67%). Tədqiqatın əvvəlində HbA1c göstəricisi 67% uşaqlarda yüksək olduğu halda 11 aydan sonra 30% uşaqlarda dekompensasiya aşkar edilmişdir ($p < 0,01$). Subkompensasiya qrupunda isə HbA1c göstəriciləri 32% yaxşılaşmışdır. Kompensasiya olan qrupda da HbA1c göstəricilərində müsbət dinamika qeydə alınmışdır. Bazal insulinin effektivliyi səhər qanda qlükozanın səviyyəsinə görə qiymətləndirilmişdir. Statistik olaraq 12 həftədən sonra Detemir qəbul edənlərdə izofan (NPH) insan insulinini qəbul edənlərlə müqayisədə səhər qanda qlükozanın səviyyəsi daha

çox hallarda normal olmuş və əlavə inyeksiyaya ehtiyac qalmamışdır. İlk bazal doza 0,44 vahid/kq/sutka olduğu halda sonradan 0,61 vahid/kq/sutka yüksəlmişdir ($p<0,001$). Beləliklə, sonda Detemirin dozası artıq olmuşdur. Aspartın dozasında isə dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Beləliklə, müşahidəmiz göstərmişdir ki, insulin dozasının korreksiyasında daha çox Detemirə ehtiyac duyulur. Detemir qəbul edən xəstələrdə hipoglükemiyanın rastgəlmə tezliyi 35%-dən 5%-kimi azalmış ($p<0,001$), bədən kütlə indeksində dəyişiklik olmamışdır. 11 ay ərzində karbohidrat mübadiləsinin normallaşması fonunda intensiv insulin terapiyası zamanı Detemir qəbul edənlərdə BKİ yüksəlməmişdir ($p>0,05$). Başqa bir qrupa isə 0-2 yaşı olan 21 uşaq daxil edilmişdir. Müayinə olunun kiçik yaşlı uşaqların alınan HbA1c nəticələri aşağıdakı 3-cü şəkildə verilmişdir.



Şəkil. 3. Uşaqlarda HbA1c göstəricilərinin müqayisəli təhlil

3-cü şəkildən görüldüyü kimi 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda yeni insulin analoqları olan Detemir və Aspartla müqayisədə izofan (NPH) və insan (rDNA) insulinlərinin birlikdə istifadəsi daha effektivdir və qlikohemoqlobinin orta göstərici $8,9 \pm 1,24\%$ olduğu halda yeni insulin analoqları qəbul edənlərdə bu göstərici $11,5 \pm 2,22\%$ təşkil etmişdir ($p < 0,001$). Hətta insulin analoqlarının ümumi dozalarının artıq olmasına baxmayaraq kompensasiya əldə olunmamışdır.

Beləliklə, 11 ay ərzində aparılan müşahidə göstərmişdir ki, 2 yaşdan yuxarı uşaqlarda insulin analoqlarından istifadə zamanı qlikohemoqlobinin göstəricisində müsbət dinamika qeydə alınmışdır. Aspart və Detemirdən istifadə ac qarına qlikemiyanı normaya salır və erkən inyeksiyaya ehtiyac qalmır. Dekompensasiyaya əsas səbəb bazal insulin dozasının korreksiya olunmamasıdır. Bazal analoqdan istifadə zamanı hipoqlikemiya sayı azalmış, xəstələrin həyat keyfiyyəti daha da yaxşılaşmışdır.

2014-cü ildə insulin pompasında olan 21 şəkərli diabetli uşaq, 2015-ci ildə 11 uşaq və 2016-cı ildə 8 uşaq nəzarətdə olmuşdur. Bütün uşaqlar "DANA Diabcare R Remote System" (Seoul, Koreya, SOOIL Development) insulin pompasından istifadə etmişlər. 3 il ərzində tədqiqatda iştirak edən uşaqlar eyni uşaqlar olmuşlar. Xəstələr sonrakı illərdə müxtəlif səbəblərdən tədqiqatda iştirak edə bilməmişlər. Onlar üzərində nəzarət Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasında aparılmışdır. Bütün uşaqlara insulin pompasından istifadə qaydaları mükkəmməl öyrənildikdən sonra ondan istifadəyə icazə verilmişdir. 2014-cü ildə qlikohemoqlobinin göstəricisi $9,4\%$ olduğu halda 2015-ci ildə bu göstərici $8,7\%$ təşkil etmişdir. Bu göstəricilər arasında dürüstlük olmasa da xəstəlik müddəti arasında mənfi korrelyasiya olmuşdur. Bu da onu göstərir ki, insulin pompasından istifadə xəstəliyin kompensasiyasına müsbət təsir etmişdir.

Elmi tədqiqat işinin başqa vəzifələrindən biri də Azərbaycan Respublikasının bir neçə ərazisində yaşayan şəkərli diabetli uşaqların klinik və laborator göstəricilərini müqayisəli qiymətləndirilməsindən ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə Bakı və Gəncə şəhərlərində yaşayan şəkərli diabeti olan uşaqlar müayinədən keçirilmişdir. Gəncə şəhərində yerləşən endokrinoloji xəstəxanada qeydiyyatda olan 26

uşaq 2007-ci ildə, 20 uşaq isə 2009-cu ildə, Bakı şəhərində isə 27 uşaq 2010-cu ildə müayinədən keçirilmişdir.

Bakı şəhərində qeydiyyatda olan xəstələrin 7,4%-də (n=2) diabetik nefropatiyanın mikroalbuminuriya mərhələsində olan xəstələr, 7,4%-də (n=2) isə diabetlə əlaqədar olmayan xronik böyrək xəstəliyi aşkar edilmişdir. Gəncə şəhərində 2007-ci ildə 7,7% uşaqda (n=2) diabetik katarakta, 3,8% uşaqda (n=1) diabetik retinopatiya, 3,8% uşaqda (n=1) diabetik nefropatiya mikroalbuminuriya mərhələsində aşkar edilmişdir. 2009-cu ildə Gəncə şəhərində 5% (n=1) katarakta, 10% (n=2) diabetik xayropatiya və 5% (n=1) diabetik pəncə (Şarko pəncəsi) aşkar edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, Şarko pəncəsi şəkərli diabetin oynaqlar tərəfindən nadir rast gəlinən ağrılaşmalarından biri sayılır. Uşaqlarda lipid mübadiləsinin xüsusiyyətləri də öyrənilmişdir. Bu məqsədlə 2014-2015-ci illər ərzində şəkərli diabetlə ilkin xəstələnən 63 uşaq və bir neçə il xəstə olan 70 uşaq müayinə olunmuşdur. Məlum olmuşdur ki, şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan xəstələrdə triqliserinlərlə qlükoza arasında müsbət korrelyasiya vardır. Bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olanların göstəricilərinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, xolesterinin, triqliserinlərin və ASLP-nin xəstəlik müddəti ilə müsbət korrelyasiya əlaqəsi var. Beləliklə, qanda qlükozanın səviyyəsinin yüksəlməsi xolesterinin, triqliserinlərin və ASLP-in yüksəlməsinə gətirib çıxarır. Lipidlər ayrı-ayrılıqda oğlan və qızlar da müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Başqa maraqlı əlaqə isə oğlanların yaşı ilə triqliserin arasındakı mənfi korrelyasiyanın olmasıdır ($r=-0,42$, $p=0,026$). Daha kiçik yaşlı uşaqlarda triqliserinin yüksək olması daha tez-tez rast gəlinir.

NƏTİCƏLƏR

1. Azərbaycan populyasiyasında DQB1 geninin DQB1*02, *0302, və *0304 allelləri və DQA1 geninin DQA1*03 alleli şəkərli diabetə risk, DQB1*0301, *0503,*0601 və *0602 allelləri və DQA1*01 alleli isə şəkərli diabetən qoruyucu allellər kimi aşkar edilmişdir. Azərbaycan populyasiyası üçün tip 1 şəkərli diabetə genetik riski əsas HLA DQ2, sonra isə HLA DQ8 haplotipi təşkil edir. DQB1*02-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03 (DQ 2.5/DQ8) heteroziqotluğu üçün riskin şanslar əmsalı yüksək olmuşdur ($\text{ŞƏ}=15,38$; 95%, Dİ: 7,06-33,5). 5-9 yaşlar arasında HLA DQ2 haplotipi (48%, $p<0,05$) və HLA DQ2/DQ8 heteroziqotluğu (71,4%, $p<0,0002$) daha çox aşkar edilmişdir. DRB1 geninin *0301, *0402, *0405, *0408, *0901 allelləri şəkərli diabetə risk, *1101, *1104, *1301, *1303, *1401, *0403 allelləri isə qoruyucu funksiya daşıyır. Populyasiyada DRB1 geninin 38 alleli mövcuddur və bunlardan 14-ü T1ŞD-də rast gəlir [2, 3, 7, 10, 13, 19, 20, 23, 24, 36, 42].
2. CTLA-4 +49 A/G, insulin -23 HphI genləri, PTPN22 geninin -1123 C/G və +2740 A/G polimorfizmləri Azərbaycan populyasiyası üçün T1ŞD-ə görə risk təşkil etmir, T1ŞD-lə yalnız PTPN22 geninin R620W polimorfizmi arasında əlaqə vardır [26, 27, 33].
3. Diabetik nefropatiya ilə HLA DQB1 genin allelləri arasında əlaqə vardır ($r=0,66$, $p<0,05$) [29].
4. HLA DRB1 genotipi ilə limfositlər arasında ($r=-0,29$, $p<0,05$) mənfi korrelyasiya əlaqəsi olmuşdur. Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan uşaqların yalnız CD19+ göstəricilərində fərq dürüslüyü qeydə alınmışdır ($p<0,05$) [17, 18, 25].
5. Azərbaycan populyasiyasında ilkin aşkar olunan tip 1 şəkərli diabetlə Escherichia (Gammaproteobacteria sinfi, tip Proteobacteria), Prevotellamassilia (c. Bacteroidia, p. Bacteroidetes) və Megasphaera (c. Clostridia, p. Firmicutes) bakteriyaları arasında əlaqə vardır. Viruslarla bu xəstəlik arasında heç bir əlaqə qeydə alınmamışdır. Həmçinin bütün yaşlarda ilkin aşkar

- edilən T1ŞD-lə *Haemophilus* arasında, daha böyük yaşlarda isə *Clostridium clusters* IV və XIVa arasında əlaqə vardır [34, 38].
6. T1ŞD-li olan uşaqların lipid profili ilə DRB1 geninin allelləri arasında əlaqə aşkar edilməmişdir [9, 12].
 7. Bakı və Abşeron üzrə uşaqlar arasında tip 1 şəkərli diabetin rast-gəlmə tezliyi hər 100 000 nəfərə 7,05 nəfər təşkil edir. Müayinə olunan uşaqların 96,3%-də (n=102) tip 1 şəkərli diabet, 0,94%-də (n=1) tip 2 şəkərli diabet, 2,8%-də (n=3) şəkərli diabetin başqa tipləri (1 nəfərdə atipik şəkərli diabet, 1 nəfərdə Wolcott-Ralison, 1 nəfərdə isə Koolen di Vriessindr 17q21.31 genetik sindromları) aşkar edilmişdir. Oğlanlar arasında xəstəlik daha tez-tez rast gəlməyə meyillidir. Şəkərli diabet fəslı xarakter daşımır. T1ŞD-in autoimmun formasında HLA DRB1 geninin aşağıdakı allelləri 03:01, 04:02, 04:05, 04:08, 09:01 aşkar edilmişdir. Tədqiqatda T1ŞD-li xəstələrin 61,5%-də GAD 65 autoanticismi, 39,4%-də İA-2 autoanticismi və yalnız 26,9%-də isə hər iki autoanticisim müsbət olmuşdur. Diabetik ketoasidoz 5-9 yaşlarda daha çox aşkar edilmişdir (84,8%) [22, 31, 39, 41].
 8. 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda insan izofan (NPH) və insan insulinin (rDNA) birlikdə istifadəsi (HbA1c=8,9±1,24%) yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemirlə müqayisədə (HbA1c=11,5±2,22%) daha effektivdir (p<0,001). Aspart və Detemir qəbul edən 2 yaşdan yuxarı uşaqların HbA1c-nin orta göstəricisində müsbət nəticə qeydə alınır. Bu göstərici müalicənin əvvəlində 10,1±2,49% təşkil etdiyi halda, müalicənin sonunda 7,2±1,97% olmuşdur (p<0,001). İnsulin pompasından istifadə edən uşaqların xəstəlik müddəti ilə HbA1c arasında yüksək mənfi korrelyasiya vardır (r=-0,69, p<0,05). Gəncə şəhərində T1ŞD-in xronik ağırlaşmaları daha tez-tez rast gəlmişdir (p<0,05) [6, 28].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Tip 1 şəkərli diabetə olan riski erkən aşkar etmək üçün İnsan Leykositar Antigen sisteminin II sinfinin HLA DRB1, DQA1, DQB1 genlərinin allellərini təyin etmək tövsiyyə olunur.
2. Bakı şəhəri və Abşeron üzrə tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinin öyrənilməsi onun Azərbaycan Respublikası üzrə yayılmasını proqnozlaşdırmağa imkan verir.
3. Rutin müayinə üsulları ilə yanaşı olaraq genetik müayinələrin də aparılması uşaqlar arasında şəkərli diabetin müxtəlif klinik formalarını aşkar etmək üçün tövsiyyə olunur.
4. Şəkərli diabetə risk yaradan *Escherichia* (Gammaproteobacteria sinfi, tip Proteobacteria), *Prevotellamassilia* (c.Bacteroidia, p. Bacteroidetes) və *Megasphaera* (c.Clostridia, p.Firmicutes) bağırsağ bakteriyalarının erkən aşkar olunması sağlam uşaqlarda bu xəstliyə qarşı risk faktoru kimi götürülməsi tövsiyyə edilir.
5. 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda izofan (NPH) və insan (rDNA) insulinlərindən istifadə etmək məsləhət görülür.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Əhmədov G.Ə. 1-ci tip şəkərli diabetin genetikası //-Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, -2004. Yanvar-İyun; №1, -s.2-6.
2. Ahmedov, G.A. Genetic association of type 1 diabetes in an Azerbaijanian population: the HLA DQ, -DRB1*04, the insulin gene, and CTLA-4 / G.A.Ahmedov, L.Ahmedova, P.Sedlakova [et al.] //Pediatric Diabetes, -2006.7, -p.88-93.
3. Cinek, O. No independent role of the -1123G>C and +2740A>G variants in the association of PTPN22 with type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis in two Caucasian populations / O.Cinek, O.Hradsky, G.Ahmedov [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract., -2007. 76, -p.297–303.
4. Əhmədov G.Ə. Uşaq və yeniyetmələr arasında şəkərli diabetin epidemiologiyası //-Bakı: Allergologiya, İmmunologiya və immunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli Konqresinin materialları -2012, 19-20 Oktyabr; -s.321-328.
5. Ахмедов Г.А. Анализ состояния детей по основному информационному листу в течении 3 лет // -Bakı: Allergologiya, immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli Konqresinin materialları, -2012. 19-20 Oktyabr; -s. 320.
6. Ахмедов, Г.А. Сравнительная оценка эффективности базис-болюсных режимов терапии с инсулинами Левемир и Новорапид на гликемический контроль у детей и подростков с диабетом 1 типа //-г. Алмата: Журнал «Медицина»,- 2014. №11/149, -с.32-37.
7. Noble, J.A. Type 1 diabetes: around the world with HLA / J.A. Noble, J.A.Lane, G. Ahmadov [et al] // -Denver, Colorado, USA, 40th Annual Meeting of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Human Immunology: -2015. -p. 230 (abstract LBP225).
8. Ahmadov, G. Incidence of diabetes mellitus and associated complications among children: results from Azerbaijan diabetes registry 1997-2007 // -Dublin, European Society for Paediatric

- Endocrinology (ESPE), 53rd Annual Meeting, Horm. Res. Paediatr. -2014. September; 82 (1):-507, -p.363
9. Əhmədov, G.Ə. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda lipid mübadiləsinin xüsusiyyətləri //Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2015. №2, -s. 21-25.
 10. Ahmadov, G, Immunogenetics of type 1 diabetes in developing countries / G.Ahmadov, J.Noble, J.Lane [et al] //Vancouver, Canada: IDF World Diabetes Congress, -2015. 30 November- 4 December; abstract –p. 0387.
 11. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda dislipidemiya //Bakı, Azərbaycan təbabətinin müasir naliyyətləri, -2015. №3, -s.119-128.
 12. Əhmədov, G.Ə., İnsulindənasılı şəkərli diabeti olan uşaqlarda insan leykositər sistemin DRB1 geni ilə lipidlər arasında əlaqənin öyrənilməsi / G.Ə.Əhmədov, A.A.Əyyubova, V.A.Mirzəzadə [və b.] //Bakı: Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, -2015. (1) 4,-s.10-16.
 13. Noble, J.A. HLA-associated susceptibility to type 1 diabetes in the developing world reveals differences among populations; implications for prediction and intervention / J.A.Noble, J.A.Lane, G. Ahmadov //Geneva, Switzerland, 29th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, -2015. April; abstract 3262.
 14. Əhmədov, G. Uşaqlarda insulindənasılı şəkərli diabetə genetik meyilliyin öyrənilməsi / G.Əhmədov., J.Noble., M.Atkinson [və b.] // -Bakı: Sağlamlıq Jurnalı -2016. №1, -s.140-144.
 15. Əhmədov, G. Uşaqlarda şəkərli diabetin müxtəlif klinik formalarının aşkar edilməsi //Bakı, Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2016. №3, -s. 9-12.
 16. Əhmədov, G.Ə. İnsulindənasılı şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immun sisteminin göstəriciləri arasındakı əlaqənin öyrənilməsi //Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, -2016, cild 13, Aprel-İyun. №2, -s.34-40.
 17. Əhmədov, G.Ə. Uzun müddət şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqlarda immun sistemin öyrənilməsi / G.Ə.Əhmədov, G.MNəsruullayeva, V.R. Məmmədova [və b.] //Bakı: Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı, -2016. (4)2, -s.18-21.

18. Əhmədov, G.Ə., Süleymanlı, A.A. Uşaqlarda insulindənasılı şəkərli diabetdə hüceyrə immunitetinin rolu // -Bakı: Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2016. №3, -s.79-82.
19. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda insan leykositər anticisim sisteminin DR-DQ2 serotipi və insulindənası şəkərli diabetə risk //-Bakı: Sağlamlıq Jurnalı,- 2016. №6, - s. 119-123.
20. Ахмедов, Г.А., Особенности иммунной системы у больных детей с впервые выявленным сахарным диабетом и его взаимосвязь с геномом HLA DRB1 /Г.А.Ахмедов, Г.М.Насруллаева, В.Р.Мамедова [и др.] //-г. Киев: журнал "Вестник проблем биологии и медицины", -2016. (4) 2,134, -с.52-55.
21. Ogle, G.D. Costs to governments of type 1 diabetes care in youth in less-resourced countries-three scenarios for different income levels / G.D.Ogle, J. R. Fernandes, G.Ahmadov [et al.] // -Valencia, Spain: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes meeting, Pediatric Diabetes, -2016. 26-29 October; 17 (Suppl.24) 10, -p.35.
22. Ogle, G.D. IDF life for Child six-country epidemiology study-preliminary results from Azerbaijan, Bangladesh, Mali and Pakistan / G.D.Ogle, G.Ahmadov, B.Zabeen [et al.] // -Valencia, Spain: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes meeting, Pediatric Diabetes, -2016. 26-29 October; 17 (Suppl.24) 10, -p.34.
23. Noble, J.A. Differences in HLA DRB1 association with Type 1 Diabetes among Populations in Developing Countries / J.A.Noble, J.A.Lane, G.Ahmadov [et al.] //-New Orleans: American Diabetes Association 76th Scientific Sessions. Diabetes, -2016. June 10-14; 65(1), Abstract number 1596-P, -p, A416-A417.
24. Noble, J.A. HLA DRB1 association with type 1 diabetes differs among populations in developing nations / J.A.Noble, J.A.Lane, G.Ahmadov [et al.] //-Kos Island, Greece: 30th European Immunogenetics & Histocompatibility Conference on Kos island. -2016. 11-14 May;-p. 232.
25. Əhmədov, G.Ə., Süleymanlı, A.A. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immun sisteminin öyrənilməsi //-Bakı: Allerqologiya,

- immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə V Azərbaycan Milli Konqresinin materialları, -2016. 21 Oktyabr; -s.47-48.
26. Ахмедов, Г.А. Значение гена CTLA-4 у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом в азербайджанской популяции // -г. Минск: Журнал "Медицинские новости ", -2017. № 5 (272), -с. 76-78.
 27. Ахмедов, Г.А. Изучение гена инсулина у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом в азербайджанской популяции // -г.Киев: Семейная медицина. Научно-практический журнал. -2017. №02 (70), -с. 120-123.
 28. Əhmədov, G.Ə. Azərbaycanın müxtəlif ərazilərində yaşayan şəkərli diabeti olan uşaqlarda klinik və laborator dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi // -Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Naliyyətləri, -2017, №2, -s. 49-52.
 29. Əhmədov, G.Ə. Şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə risk genləri arasında əlaqələr // -Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı , -2017. №2, -s.5-8.
 30. Ахмедов, Г.А. Значимость аутоантител при инсулинзависимом сахарном диабете // -г. Казань: Казанский Медицинский Журнал, -2017. (98)4, -с.519-521.
 31. Ахмедов, Г.А. Сравнительный анализ генов DQB1 и DQA1 II класса системы человеческих лейкоцитарных антигенов в Азербайджанской популяции // -г. Казань: Казанский Медицинский Журнал, -2017. (98)5, -с.704-708.
 32. Əhmədov, G.Ə. İnsulin pompası ilə müalicə alan şəkərli diabetli xəstələrin vəziyyətlərinin qiymətləndirilməsi // -Bakı: Azərbaycan Perinatalogiya və Pediatriya Jurnalı, -2017. (3) 1, -s.70-75.
 33. Ахмедов, Г.А. Изучение гена RPN22 у детей с сахарным диабетом типа 1 в Азербайджанской популяции // -г.Тбилиси: Georgian Medical News, 2017. №10 (271) Октябрь, -с. 45-49.
 34. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda şəkərli diabetin yaranmasında bağırsağ mikroflorasının rolu // -Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Naliyyətləri, -2017. №4, -s.103-106.
 35. Əhmədov, G.Ə. Azərbaycan populyasiyasında insulindənəsılı şəkərli diabeti olan uşaqlarda İnsan Leykositər Antigen sisteminin

- II sinifinin DRB1 geninin təhlili / G.Ə.Əhmədov, A.N.Janelle, M.Atkinson [və b.] // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, - Bakı: - 2017. cild 14, yanvar-mart, №1,-s.18-24
36. Noble, J.A. Extreme variability of risk for HLA “DR3” (DRB1 *03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) Among World Populations / J.A.Noble, S.J.Mack, G.Ahmadov [et al.] // - San Diego, California, USA:American Diabetes Association. -2017. June 9-13;-p. A-6198.
 37. Cinek, O. Quantitative CrAssphage real-time PCR assay derived from data of multiple geographically distant populations / O. Cinek, K. Mazankova, G.Ahmadov [et al.] // Journal of Medical Virology, -2018. №1, -p.1-5.
 38. Cinek, O. The bacteriome at the onset of type 1 diabetes: A study from four geographically distant African and Asian countries / O.Cinek, L.Kramna, K.Mazankova [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. -2018. Oct; 144, -p.51-62.
 39. Ahmadov, G. A. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA DRB1 status / G.A. Ahmadov, D.Govender, A.M.Atkinson [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. -2018. Oct; 144, -p.252-259.
 40. Edwards, R. A. Global phylogeography and ancient evolution of the widespread human gut virus crAssphage /R.A.Edwards, A.V.Alejandro, G.A.Ahmadov [et al.] // Nature Microbiology, -2019. October; 4, -p.1727–1736.
 41. Ondrej Cinek, Eukaryotic viruses in the faecal virome at the onset of type 1 diabetes: a study from four geographically distant African and Asian countries" /Lenka Kramna, Karla Mazankova, Rasha Odeh, Abeer Alassaf, MaryAnn U. G.A.Ahmadov [at.all] //Pediatric Diabetes, 2021
 42. Ahmadov, G.A., Noble, J., Ogle, G. Comprehensive Analysis of HLA System Class II DRB1 in children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus in the North Azerbaijan and Iranian Azerbaijan // Horm. Res. Paediatr., -2019. 91(suppl 1):1-682, -p.538.

İxtisarlarmın siyahısı

ASLP	Aşağı sıxlıqlı lipoproteid
BKİ	Bədən kütlə indeksi
CD	Monoklonal antitel
CD19 ⁺	B limfosit
CD3 ⁺	T limfosit
CD4 ⁺	T limfosit helper
CD8 ⁺	T limfosit supressor
CTLA-4	Sitotoksik T-limfosit əlaqəli zülal 4-ün geni
Dİ	Dürüslük intervalı
DKA	Diabetik ketoasidoz
DQ2	Allellər qrupu, haplotip
DQ8	Allellər qrupu, haplotip
DQA1	Hüceyrə membranı üzərindəki α 1-zəncirinin geni
DNT	Dezoksiribonuklein turşusu
DRB1	Hüceyrə membranı üzərindəki β 1-zəncirinin geni
GAD 65	Qlütamat dekarboksilaza enzimə qarşı autoanticism
HbA1c	Qlikohemoqlobin
HLA	İnsan Leykosit Antigenləri
İAA	İnsulinə qarşı autoanticisimlər
İA-2	Protein tirozin fosfatazaya qarşı autoanticisim
İRİ	İmmunorequlyator indeks
T1ŞD	Tip 1 şəkərli diabet
T2ŞD	Tip 2 şəkərli diabet
PTPN22	Qeyri reseptor tip 22 tirozinfosfotaza zülallarının geni
-23HphI	İnsulin geninin polimorfizmə məruz qalan markeri

Dissertasiyanın müdafiəsi “_____” “_____” 2021-ci il tarixində saat _____-da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BED 2.27/2 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: Bakı şəhəri, Ənvər Qasımzadə küç., 14, AZ 1022 (ATU-nun inzibati binası, 2-ci mərtəbə, Elmi Şuranın akt zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir:
www.amu.edu.az

Avtoreferat “_____” “_____” 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 05.05.2021

Kağızın formatı: 60x84^{1/16}

Həcm: 79310 işarə

Tiraj: 100 nüsxə