

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

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

İxtisaslar: 3220.01- Pediatriya

3216.01 -Endokrinologiya

Elm sahəsi: Tibb

Elmlər doktoru

elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş

DİSSERTASIYA

İddiaçı:



t.ü.f.d. **Gündüz Əhməd oğlu Əhmədov**

Elmi məsləhətçi:



əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru,
professor **Amaliya Abdulla qızı Əyyubova**

Elmi məsləhətçi:



tibb elmləri doktoru

Valeh Ağasəfa oğlu Mirzəzadə

Bakı – 2021

MÜNDƏRİCAT

	səh.
GİRİŞ	5
I FƏSİL	
ŞƏKƏRLİ DİABETİN EPİDEMİOLOGİYASI, GENETİKASI VƏ İMMUN DƏYİŞİKLİKLƏRİ.....	11
1.1.. Uşaqlarda şəkərli diabetin epidemiologiyası.....	11
1.2. Tip 1 şəkərli diabetin genetik aspektləri.....	16
1.3. Şəkərli diabetdə immun dəyişikliklər.....	41
1.4. Şəkərli diabetdə autoanticismlərin əhəmiyyəti.....	53
II FƏSİL	
TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI.....	61
2.1. Klinik materialın və müayinə olunan xəstələrin xarakteristikası.....	61
2.2. Şəkərli diabetdə molekulyar genetik müayinələrin aparılma üsulları.....	63
2.3. İmmun statusun (CD membran markerlərin) öyrənilmə üsulları.....	75
2.4. Mədəaltı vəzin anticimlərinin təyini.....	76
2.5. Mikrob müxtəlifliyinin analizi. DNT-nin ayrılması və polimeraza zəncir reaksiyasının amplifikasiyası.....	76
2.6. Tədqiqatın nəticələrinin statistik işlənməsi.....	77
III FƏSİL	
TİP 1 ŞƏKƏRLİ DİABETİN GENETİK ASPEKTLƏRİ.....	80
3.1. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin II sinifinin DRB1 geninin təhlili.....	80
3.2. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin II sinifinin DQB1 və DQA1 genlərinin təhlili.....	84
3.3. Uşaqlarda HLA sisteminin DR-DQ2 və DR-DQ8 haplotipləri və tip 1 şəkərli diabetə risk.....	89
3.4. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda CTLA-4 geninin əhəmiyyəti.....	95

	3.5. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda insulin geninin öyrənilməsi.....	97
	3.6. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda PTPN22 geninin öyrənilməsi.....	100
	3.7. Uşaqlarda şəkərli diabetə genetik meyilliyin öyrənilməsi	104
	3.8. Şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə genlər arasındakı əlaqənin öyrənilməsi.....	107
IV FƏSİL	ŞƏKƏRLİ DİABETLİ UŞAQLARDA İMMUN SİSTEMİN VƏZİYYƏTİ.....	113
	4.1. Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan uşaqlarda immün sistemin xüsusiyyətləri və onun HLA DRB1 geni ilə əlaqəsi.....	113
	4.2. Uzun müddət şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqlarda immün sistemin qiymətləndirilməsi	118
	4.3. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immunitetinin göstəriciləri arasındakı əlaqənin öyrənilməsi.....	121
	4.4. Tip 1 şəkərli diabetdə mədəaltı vəziyə aid olan autoanticimlərin əhəmiyyəti.....	127
V FƏSİL	ŞƏKƏRLİ DİABETİN KLİNİK ASPEKTLƏRİ VƏ TERAPEVTİK YANAŞMANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ.....	133
	5.1. Uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetin yaranmasında bağırsaq mikroflorasının rolu.....	133
	5.2. Uşaqlarda şəkərli diabetin kilinik gedişatının xüsusiyyətləri.....	146
	5.3. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda Aspart və Detemir insulinlərinin bazis-bolyus rejimlərdə istifadəsinin müqayisəli qiymətləndirilməsi.....	160
	5.4. İnsulin pompası ilə müalicə alan şəkərli diabetli xəstələrin vəziyyətlərinin qiymətləndirilməsi.....	167
	5.5. Azərbaycanın müxtəlif ərazilərində yaşayan şəkərli	

diabeti olan uşaqlarda klinik və laborator dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi.....	176
5.6. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda lipid profilinin xüsusiyyətləri.....	181
5.7. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin DRB1 geni ilə lipidlər arasında əlaqənin öyrənilməsi.....	185
YEKUN.....	190
NƏTİCƏLƏR.....	211
PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR.....	213
İSTİFADƏ EDİLMİŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI.....	214
ŞƏRTİ İXTİSARLAR	259

GİRİŞ

Problemin aktuallığı

İstər böyüklərdə və istərsə də uşaqlarda şəkərli diabet endokrin xəstəlikləri arasında birinci yeri tutur və son illər isə sayı durmadan artmaqdadır [12, s.167]. Buda öz əksini Beynəlxalq Diabet Federasiyasının, Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının və başqa etibarlı beynəlxalq təşkilatların illik hesabatlarında tapır [195, s.47]. Xəstəliyin aktual olaraq qalması onun ildən ilə sürətlə artmasındadır. Şəkərli diabet xəstəliyinin sürətlə artımına səbəb müxtəlif ətraf mühit faktorları və genetik faktorlarla əlaqədar ola bilər [360, c.60, s.1047]. Bir sıra elmi tədqiqatlarda müxtəlif etioloji faktorların xəstəliyin yaranmasına tam təsiri öyrənilməmişdir. Burada müxtəlif bakteriya və viruslarında rolu vardır [187, c.17, s.56]. Xəstəlik virusların immun sistemə təsiri nəticəsində də yarana bilər [13, c.4, s.326]. Lakin burada genetik faktorlarında da rolu vardır ki, bu faktorlar hər bir populyasiyada müxtəlif ola bilər [184, c.94, s.1821S]. Tip 1 şəkərli diabetin HLA, CTLA-4, insulin-23HphI, PTPN22 və s. genlərlə əlaqəli olması Avropa və Asiya xalqlarında geniş şəkildə araşdırılmış, lakin belə tədqiqatlar bizim populyasiyada aparılmamışdır. Hər bir populyasiya üçün onun özünəməxsus olan xüsusi allellər və haplotiplər qrupu növcuddur və onların bizim populyasiyada ətraflı öyrənilməsi elmi maraq doğurmaqla yanaşı praktik əhəmiyyəti də vardır. 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 maraq doğurur və son illər bu yönündə olan tədqiqatların sayı artmaqdadır [188, c.14, s.56]. 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 fərqlidir [23, c.9, s.11-12]. Hətta ölkə daxilində də xəstəliyin rastgəlməsində də fərqlər vardır [26, c.3, s.183-185]. 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) autoimmun forması üstünlük təşkil edir [15, s.63]. 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 edir [42, s.52]. Hal-hazırda T1ŞD inkişaf etmiş və inkişafda etməkdə olan ölkələrdə də sürətlə artır [127, c.351, s.711]. Şəkərli diabetin klinik formalarının gedişatı da müxtəlif xarakter daşıyır [164, p.B1]. Xəstəliyin ən çox rast gəlinən tipləri hətta kiçik yaşlarda belə təsadüf edir [142, s.873].

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 uşaqda ŞD aşkar edilmişdir [195, s.47]. Son illər uşaqlar arasında şəkərli diabetin artım tempi qlobal bir hal almış və bu xəstəliyin illik artım tempi 3% təşkil edir [195, s.46]. 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 edir [15, s. 18]. Azərbaycan Respublikasında 2019-cu ilin sonuna ilk dəfə T1ŞD aşkar edilmiş xəstələrin sayı 1295 nəfər olmuşdur [1, s. 57].

Müasir dövrdə şəkərli diabetin uşaqlar arasında ildən ilə artması ilə yanaşı olaraq, müxtəlif ərazilərdə rastgəlmə tezliyinin də fərqli olması maraq doğurur. Hal-hazırda Azərbaycan Respublikasında şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları, bu populyasiya üçün xəstəliyin genetikası və onun immun sistemi ilə qarşılıqlı əlaqəsi araşdırılmayıb [25, c.4, s.567] . Təbii ki, şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları aşkar edildikdən sonra ona terapeutik yanaşma da fərqli olacaq. Bununla əlaqədar olaraq elmi tədqiqat işi aktualdır.

Tədqiqatın məqsədi

Əsas məqsədi uşaqlar arasında şəkərli diabetin genetik, immunoloji və klinik aspektlərini öyrənmək və terapeutik yanaşmanın xüsusiyyətlərini müəyyən etməkdən ibarətdir.

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 bağırsağın 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 bağırsağın mikroflorasının öyrənilməsi bu xəstəliyin yaranmasında rol oynayan mikroorqanizmlərin risk faktoru kimi aşkar edilməsinə imkan yaradır.

Tədqiqatın elmi yeniliyi

- Sağlam qrupda və şəkərli diabeti olan uşaqlarda molekulyar genetik müayinələri aparmaqla ilk dəfə olaraq Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetə riski yaradan

allelər 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

Tədqiqat ATU Tədris Terapevtik Klinikasının nəzdində yerləşən “II Uşaq xəstəlikləri” və Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasının endokrinologiya şöbəsində həyata keçirilmişdir. Əldə edilən nəticələr ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikasının “Uşaq Pulmonologiya, Allergologiya, 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 aprobasiyası

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 Pediatri Endokrinoloqlar» cəmiyyətlərinin iclaslarında (Bakı, 2017-ci il, 24 yanvar) məruzə edilmişdir. Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi 03.07.2018-ci il tarixində kafedralarası iclasda (16 sayılı iclas), elmi seminarın müzakirəsi isə 13.04.2021-ci il tarixində (protokol № 01) ATU-da keçirilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasının nəzdində yerləşən “II Uşaq xəstəlikləri” və Bakı şəhəri 6 sayılı uşaq klinik xəstəxanasının endokrinologiya şöbəsində yerinə yetirilmişdir.

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.

I FƏSİL. ŞƏKƏRLİ DİABETİN EPİDEMIOLOGİYASI, GENETİKASI VƏ İMMUN DƏYİŞİKLİKLƏRİ

1.1. Uşaqlarda şəkərli diabetin epidemiologiyası

Tip 1 şəkərli diabet (T1ŞD) uşaqlar arasında ən geniş yayılmış endokrin xəstəliklərdən biri hesab olunur [292, s.2]. Dünyanın bir sıra ərazilərində xəstəliyin yayılması nəzərəçarpan dərəcədə variasiyaya malikdir [347, c.57, s.1]. Bir sıra ərazilərdə isə xəstəlik geniş yayılmışdır [377, s.857]. 10-15 yaşlarda olan uşaqlar daha artıq risk qrupuna daxildir, bu yaşlar arasında nəinki tip 1 şəkərli diabet, eyni zamanda tip 2 şəkərli diabet də daha tez-tez rast gəlir [47, s.395]. Bəzi nəzəriyyələrə görə virus infeksiyaları və qidalanma faktorları burada əsas rol oynayır [393, c.12, s.95]. Digər tərəfdən xəstəliyin fəslə xarakter daşması bir sıra ədəbiyyatlarda qeyd edilir. Qış aylarında xəstəlik daha çox aşkarlanır. Bu da virus infeksiyaların məhz həmin aylarda rast gəlməsi ilə izah edilir [115, c.23, s.1234]. Son illər tip 2 şəkərli diabet daha kiçik yaşlarda rast gəlir. Qeyd olunan bu halın izahı elm üçün hələ açıqlanmamışdır [47, s.395]. T1ŞD üçün ailə ilə assosiasiyası da aşkar olunmuşdur. Atasında T1ŞD olanlarda (5%) analarla müqayisədə (2%) xəstəliyin rast gəlməsi daha yüksəkdir. Ailədə bir uşaqda şəkərli diabetin olması digər uşağın da xəstələnmə riskini 5,7-7,3% yüksəldir. Hal-hazırda bu faktorlar hələ dəqiq öyrənilməyib və onun araşdırılması öz həllini gözləyir [51, c. 34, s.116]. Bir yumurtalı əkilərdən birində şəkərli diabet xəstəliyi varsa ikinci əkizdə də ŞD-ə meyillik daha yüksək olur. Eyni zamanda xəstəliyin yaranmasına bir sıra amillər təsir edir [12, s.168].

Son zamanlar şəkərli diabetlə xəstələnmələrin sayı durmadan artır [36, c.3, s.11; 355, c.8, s.6]. Asiya ölkələrində Hindistan istisna olmaqla Avropa ilə müqayisədə belə xəstələrin sayı azdır [12, s.168]. 2019-cu ilin məlumatlarına görə hal-hazırda Yer kürəsində 463 milyon, 20 yaşa kimi isə 1110100 nəfərdə ŞD xəstəliyi vardır, 128900 nəfərdə isə il ərzində xəstəlik aşkar edilmişdir, ümumi olaraq 15 yaşa kimi 600900 ŞD xəstəliyi vardır. 2019-cu il ərzində isə 98200 uşaqda ŞD ilkin olaraq aşkarlanıb. Öyrənilmişdir ki, hər 15 ildən bir şəkərli diabetlə xəstələnmə iki dəfə artır. Şəkərli

diabetin bütün klinik formaları arasında tip 1 şəkərli diabetin payına 5-10% düşür. Aparılan tədqiqatların əksəriyyəti göstərmişdir ki, xəstələnmənin qızlar arasında zirvə yaşı 11-13 yaşlar, oğlanlar arasında isə 14-15 yaşlar təşkil edir [195, s.27]. Daha kiçik yaşlarda da bu xəstəlik müşahidə oluna bilər. Məsələn, anada hamiləlik vaxtı keçirilmiş qızılca, koksaki virus infeksiyalarından sonra və inək südü ilə qidalanmada xəstəliyin yaranma ehtimalı daha çoxdur [151, s.716].

Xəstəliyin şimaldan cənuba doğru azalması da qanunauyğunluq təşkil edir. Məsələn, Finlandiyada xəstələnlərin sayı daha artıqdır. Burada hər il 100 000 nəfərdən 43-də bu xəstəlik aşkar olunur. 0-14 yaşlar arasında bu 201 nəfər təşkil edir və hər il bu göstərici artmaqdadır (məsələn, 1953-cü ildə hər 100 000 nəfərə 67 xəstə düşürdüsə, 1980-cı illərdə bu 200-ə bərabər olmuşdur). Finlandiyaya yaxın olan ölkələrdə isə bu göstərici xeyli azdır. Norveçdə, Danimarkada, İsveçdə bu rəqəm 17-yə düşür. Aralıq Dənizi ölkələrində isə bu rəqəm 7-8-ə bərabərdir. Ən aşağı göstərici İsraildə və Yaponiyada qeyd edilmişdir (hər 100 000 nəfərə 1 nəfər) [134, c.49, s.828]. Aralıq Dənizində olan Sardiniya adasında bu göstərici daha yüksək, yəni 37 nəfərə bərabərdir [355, c.8, s.6]. Beləliklə, Finlandiya və Sardiniya adaları tip 1 şəkərli diabetə görə “qaynar nöqtələr”-dir. Digər ölkələrdə xəstələnmənin artım və azalma tempi ətraf mühit faktorları ilə əlaqələndirilir. Hansı ətraf mühit faktorlarının əhəmiyyətli olması hal-hazırda geniş öyrənilməmişdir. Digər tərəfdən bir ölkənin ayrı-ayrı ərazilərində xəstəliyin müxtəlif dərəcədə yayılması hansı faktorla əlaqədar olması da məlum deyil. Eyni bir ölkədə xəstələnmənin dövrü olması səbəbi də məlum deyil. Epidemoloji tədqiqatda bir ölkədə müxtəlif etnik qruplar arasında xəstələnmənin müxtəlif dərəcədə rastgəlməsi genetik faktorlarla əlaqəli ola bilər. Məsələn, Amerikada ağ dərilili insanlar arasında şəkərli diabetin yaranma riski qara dərilili və induslarla müqayisədə 1,6 dəfə yüksəkdir. Müxtəlif qarışıq nığahlarda isə bu risk 2 dəfə yüksəlir. Kanada da britaniyalılar arasında xəstələnmə italyan və fransızlarla müqayisədə 50% yüksəkdir. Bu müşahidələr xəstəliyin yaranmasında genetik faktorların əhəmiyyətini bir daha göstərir [377, s.1516]. Dünyada aparılan epidemioloji tədqiqatların əksər nəticələri xəstəliyin yaranmasında genetik faktorların ətraf mühit faktorları ilə birlikdə təsir etməsini vurğulayır [14, s.422; 162, c.4, s.593].

Şəkərli diabetin yayılma modeli digər xronik xəstəliklərlə eynidir və onun artımı stabil deyil. Avropa ölkələrinin əksəriyyətində ŞD artır, ölkələr arasında da bu artım fərqlidir və bundan əlavə, o, əhali qruplarının çərçivəsində də müxtəlifdir. Bu amillərin araşdırılması bizə T1ŞD -in səbəbini aşkarlamağa kömək edə bilər [294, c.55, s.2146].

Şəkərli diabetin bir neçə xüsusiyyəti vardır ki, onun epidemioloji cəhətdən öyrənilməsini asanlaşdırır. Bura şəkərli diabetin dövlət, səhiyyə orqanları tərəfindən yaxşı nəzarət olunması, valideynlərdən genetik analizlərin götürülməsi və uşaqlarda xüsusi klinik əlamətlərin olması hesabına tip 1 şəkərli diabetin aşkar olunması aiddir [12, s.14].

Son 15 il ərzində Mərkəzi və Şərqi Avropada T1ŞD durmadan artır. Bu artım yalnız irsi faktorlarla deyil, ekoloji faktorlarla əlaqəli ola bilər, lakin bu faktorlar hələ tam dəqiqləşdirilməyib. 1980-ci ilin sonlarından başlayaraq Mərkəzi və Şərqi Avropa əhalisində də dəyişiklik qeydə alınmışdır, lakin ekologiya Qərbi Avropada olduğu kimi eyni olmuşdur. 5-9 və 10-14 yaşlarla müqayisədə 5 yaşa kimi uşaqlarda artım daha aydın biruzə verir. [142, c.355, s.873].

Uşaqlar arasında şəkərli diabetin yayılması EURODIAB (Avropada T1ŞD ağırlaşmalarını öyrənən qrup) tədqiqat qrupu tərəfindən öyrənilmişdir. 1988-ci ildə yaradılmış bu qrupa həkimlər və epidemioloqlar daxildir. Bu qrup Avropa qitəsindəki 29 tibb mərkəzində T1ŞD-in yayılmasını və ağırlaşmalarını öyrənmişdir [164, c.44, s.B1]. Bu qrup tərəfindən öyrənilən xəstələr klinik meyarlar əsasında müəyyənləşdirilir, insulinin vurulduğu ilk gün qeydiyyat günü kimi götürülür. Hal-hazırda T1ŞD-in Avropada yayılma dərəcəsi və onun tendensiyaları EURODIAB və başqa elmi tədqiqatların nəticələrində dərc olunmuşdur [163, c.339, s.905]. Bu tədqiqatlar göstərmişdir ki, Avropada şəkərli diabetin yayılması müxtəlif populyasiyalarda eyni səviyyədə deyildir. Məsələn, cənubdan (Rumıniya, Yunanıstan və Makedoniya) şimala (Finlandiya, Skandinaviya və Birləşmiş Krallıq) doğru getdikcə xəstəliyin rastgəlməsi yüksəlir.

Ənənəvi olaraq ən yüksək göstərici Finlandiyada aşkar edilib (1989-1998-ci illərdə əhalinin hər 100000 nəfərinə 43,9 nəfər, 2005-ci ildə isə artaraq 52,6 nəfər olub) [142, c.355, s.874; 293, c.373, s.2029]. Onunla müqayisədə, Makedoniya və Avropada isə xəstəliyin (1985-1991-ci illər üçün 2,5 nəfər hər 100000-ə və 1989-1998 illər üzrə isə 3,6 nəfər qeydə alınmışdır) ən aşağı səviyyəsi qeydə alınmışdır [226, c.16, s.1236].

Rusiya Fedrasiyasında da son 10 il ərzində uşaqlar arasında şəkərli diabetin artımı qeyd edilib. Bu artım uşaqlarada 35,7 %, yeniyetmələrdə 68,9%, böyüklərdə isə 2,3% olmuşdur [46, c.1, s.16]. Əhali arasında bu fərqi genetik amillərlə də izah etmək olar.

Bununla bağlı 25 Avropa ölkələrinin əhalisi arasında aparılan tədqiqatda şəkərli diabetin yayılmasını HLA DQ genotipi ilə əlaqələndirirlər [333, B51]. Belə ki, bu tədqiqatlar HLA DQ genotipi ilə (xüsusilə HLA DQ2/8) xəstəliyin yayılma dərəcəsi arasında qarşılıqlı əlaqənin olmasını göstərmişdir. Ən yüksək riskli genotipin tezliyi də şimaldan şərqə doğru azalır. Avropa miqyasında xəstəliyin belə coğrafi dəyişikliyini genetik amillərlə də izah etmək olar. EURODIAB tədqiqatı onu göstərirdi ki, Şərqi Avropa ölkələrində də xəstələnmə hallarının sayının artması xüsusilə kəskin olmuşdur. Şərqdə xəstəliyin daha tez-tez rastgəlmə halları aydın biruzə verir. Bu, kiçik yaşlı uşaqlar arasında daha çox nəzərə çarpır. Əhalinin ŞD-in yüksək rastgələn ölkəsi olan Finlandiyada deyil, həm də Avropanın başqa əhalisi arasında da müşahidə olunur [293, c.373, s.2027]. Uzun müddət ərzində öz xəstəliklərindən əziyyət çəkən kiçik yaşlı uşaqlarda, terapeutik tərəqqiyə baxmayaraq xronik ağırlaşmaların erkən rastgəlməsi də ola bilər [121, c.45, s.1289]. Ağırlaşmaların profilaktikası üçün vaxtında xəstəliyin kompleks müalicəsini aparmaq lazımdır [27, c.95, s.791].

Şəkərli diabetin yaranmasında ekoloji faktorların rolu hələ tam məlum deyil. Əhali arasında xəstəliyin artması, son onilliklərdə ən azı bir və ya daha çox olan ekoloji amillərin fəallaşması ilə əlaqədar ola bilər, bu riskin yarısını ətraf mühitin faktorları, digər yarısını isə genetik amillər təşkil edir. Genetik faktorların bəzilərinin yaxşı məlum olmasına baxmayaraq digər genetik faktorların da xəstəliyin inkişafında rolu hələ təsdiqlənməyib [276, c.62, s.3296]. Məlum olduğu kimi, sadə ekoloji faktorlar ayrı-ayrılıqda HLA sisteminə təsir etmir. Bundan başqa onlar bir-biri ilə də mürəkkəb qarşılıqlı əlaqədə olur və bu populyasiya arasında da xeyli fərqlənir. İki ən mühüm və ən çox öyrənilmiş amillər olan qidalanma və infeksiyalar bu faktorlardandır. Bu faktorlar Mərkəzi və Şərqi Avropada geniş öyrənilmiş göstəricilərindən biridir. Mərkəzi və Şərqi Avropa ölkələrin əksəriyyətində ananın yaşı artdıqca şəkərli diabetin yaranma riski də artır [351, c.91, s.274; 356, c.83, s.730; 370, c.112, s.295]. Əksər tədqiqatların hesabatlarında birinci uşağı risk amili kimi götürürlər. Belə müxtəliflik

bir sıra araşdırmalarda əks olunub. 1990-cı illərdən başlayaraq Mərkəzi və Şərqi Avropa ölkələri reproduktivlik sahəsində misilsiz dəyişikliyə məruz qalıb. Bir sıra ölkələrdə ümumi doğum əmsalı kəskin azalmışdır, amma bu hal heç də bütün ölkələrə aid deyil. Avropa İttifaqının digər ölkələri ilə müqayisədə Mərkəzi və Şərqi Avropa ölkələrində qadınların nəsil artırılması prosesi zəifdir. Bu dəyişikliklər T1ŞD-in yaranma riskini nisbətən qısa müddətdə dəyişə bilər [116, c.22, s.1698].

Son illər Qeysəriyyə kəsiyi ilə doğulan uşaqların sayı artmışdır. Bolqarıstan, Latviya, Litva, Rumıniya, Serbiya, Çexiya Respublikasında aparılan metaanaliz göstərmişdir ki, Qeysəriyyə kəsiyi aparılan qadınlarda tip 1 şəkərli diabetin riski 20% yüksəkdir ($\text{ŞƏ}=1,19$; 95%, Dİ: 1,04-1,36; $p=0,01$) [89, c.51, s.731]. Bununla belə, Qeysəriyyə kəsiyi daha inandırıcıdır və bu bir daha göstərir ki, körpə əvvəlcə xəstəxana bakteriyaları, sonra isə ananın bakteriyaları ilə təmasda olur. Bu faktoru daha əsaslı hesab etmək olar, çünki son onilliklərdə belə əməliyyatların sayı Şərq ölkələri arasında da çoxalmışdır [89, c.51, s.733].

İnfeksiyaların daha erkən yaşlı uşaqlarda rastgəlməsi xəstəliyin artımına səbəb ola bilər [206, c.24, s.1356-1357]. Son vaxtlar D vitamini çatışmazlığının fəsadlarına xeyli diqqət artır. D vitamini əlavələrindən istifadə Şərqi və Mərkəzi Avropa ölkələrində kifayət qədər geniş yayılıb. Son illər aparılan tədqiqatlarda göstərilir ki, D vitamini şəkərli diabet riskini azalda da bilər. 51 ölkədə aparılan tədqiqatda qeyd olunmuşdur ki, 1990-cı və 1994-cü illərlə müqayisədə son illərdə şəkərli diabetli xəstələrin sayı artmışdır, lakin etioloji faktor kimi vitamin D çatışmazlığı olmaya da bilər [379, c.52, s.51]. Bunu günəşin ultarabənövşəyi şüalarının artımı, qərb həyat tərzinə keçidlə də əlaqələndirirlər. EURODIAB tədqiqatının nəticələrinə görə bu artıma səbəb bu ölkələrdə olan müxtəlif faktorlardan asılı ola bilər [265, c.51, s.1394]. Onlar aşkar ediblər ki, xəstələnmənin səviyyəsi milli rifah göstəriciləri ilə, eləcə də ölkənin coğrafi koordinatları ilə bağlıdır. Bununla yanaşı olaraq tədqiqatçılar xəstəliyin iqlim faktorları ilə əlaqəli olmamasını aşkar etmişlər.

1.2. Tip 1 şəkərli diabetin genetik aspektləri

Şəkərli diabet immun sistemi ilə əlaqəli olan bir xəstəlikdir və bu sonda mədəaltı vəzin β -hüceyrələrində proqresivləşən destruksiyaya gətirib çıxarır. Xəstəliyə genetik meyilliyyətin olması və ətraf mühit faktorlarının bu prosesə qoşulması da məlumdur [304, c.6, s.62]. Elmi işlər göstərmişdir ki, uşaqlarda şəkərli diabet zamanı mədəaltı vəzin insulin istehsal edən adacıqlarının autoimmun zədələnməsi hələ erkən yaşlarda başlayır və bətdaxili, doğuşdan sonra ətraf mühit faktorları autoimmun xəstəliyin inkişaf etməsində mühüm rol oynayır. T1ŞD -in klinik gedişatının əvvəlki fazasında mədəaltı vəzin adacıqlarına qarşı autoimmun aqresiya baş verir [135, c.314, s.1360]. Autoimmun xəstəliklərin yaranmasına meyilliyyətin genetik xarakter daşınması artıq elmə məlumdur [154, c.36, s.1439]. Son illərdə diabetin yaranmasında autoimmun proseslərin əhəmiyyətli olması öyrənilməkdədir [235, c.44, s.290; 325, c.39, s.807; 417, c.36, s.402].

Bu sahədə aparılan tədqiqatların nəticəsi göstərir ki, valideynlərdən birində şəkərli diabetin olması xəstəliyə meyilliyi 10 dəfə artırır. Əgər valideynlərin hər ikisi diabetlə xəstədirsə bu risk daha da yüksəlir. Belə halda şəkərli diabetin əmələgəlmə ehtimalında HLA-dakı genetik dəyişikliklərin üzərinə 50% düşür, digər genlər bu prosesdə az iştirak edir [109, c.69, s.820-821; 120, c.371, s.130; 326, s.143]. Monoziqot əkizlərdə xəstəlik 65%, diziqot əkizlərdə isə 10% rast gəlir [321, c.359, s.2849]. Genetik meyillik xəstəliyin yaranmasında başlıca səbəb olmaya bilər, burada ətraf mühit faktorları da əsas rol oynayır. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, mədəaltı vəzidə baş verən dəyişikliklər hələ daha erkən yaşlardan başlayır [184, c.94, s.1281S; 221, c.87, s.4572]. BABYDIAB beynəlxalq tədqiqatı göstərmişdir ki, mədəaltı vəzidə autoimmun proses 9 ay-2 yaş arası başlayır və doğuşdan sonrakı ətraf mühit və qidalanma faktorları bu prosesi sürətləndirir [185, c. 140, s.882]. Son tədqiqatlardan belə məlum olmuşdur ki, ana tərəfindən diabetin olması ailədə diabet xəstəliyinin yaranmasının qarşısını alır, əksinə olaraq ailədə ata tərəfindən bu xəstəliyin rastgəlməsi isə diabet üçün risklidir. Uşağın doğularkən çəkisi mədəaltı vəzin autoimmun prosesləri ilə sıx əlaqəlidir. Belə ki, çəkinin az və ya çox olması autoimmun prosesi gücləndirir [81, c.51, s.1245]. Öyrənilmişdir ki, inək südü beta hüceyrə autoimmunluğu və T1ŞD yaranması riskini

yüksəldir. Tədqiqatların birində şəkərli diabetə genetik riski olanlarda inək südü qəbul etmiş diabetli uşaqlar müayinədən keçirilmişdir. Məlum olmuşdur ki, HLA DR3/4, DQB1*0302 ilə inək südü arasında korrelyasiya yoxdur. Əksinə olaraq HLA DR genotipinə görə zəif və ya orta riski olanlar arasında isə korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir [237, c.16, s.31]. Müxtəlif millətlərdən olan şəkərli diabetli xəstələrdə bədən kütləsi, boy ilə HLA arasındakı əlaqə araşdırılıb. Müayinə olunanlar Finlandiyadan, Almaniyadan, İsvecdən və ABŞ-dan olmuşlar. Aparılan tədqiqat nəticəsində belə məlum olmuşdur ki, HLA ilə bədən kütləsi və boy arasında əlaqə mövcud deyil. ABŞ-dan olan uşaqlarda bədən kütləsi artıq olanlarda daha tez-tez DQ 2/2 haplotipi, hündür boy uşaqlarda isə DQ 2/8 haplotipi aşkarlanmışdır. İsveçli uşaqlarda DQ 2/8 və DQ 8/8 haplotipləri ilə boy arasında müsbət əlaqə aşkar edilmişdir [365, c.31, s.764].

HLA-nın II sinfindən olan bəzi diabetogen allellər diabetə görə genetik riski 30-50% artırır. Lakin 40-dan artıq HLA ilə əlaqəsi olmayan genlər də məlumdur. Bu genlərin diabetin yaranmasında cüzi də olsa rolu vardır. Bura insilin, PTPN22, CTLA-4, IL2RA, IFIH1 və s. genlər aiddir [413, c.27, s.521]. DR3/4-DQ8 və ya DR4/DR4 haplotipləri ilə doğulan və ailəsində diabet olan uşaqlar 1-5 dəfə, ailəsində diabet olmayan lakin bu haplotiplərlə doğulan uşaqlarda isə diabetə risk 1-20 dəfə yüksəkdir [361, c.57, s.176].

HLA ilə diabet arasında əlaqələri araşdırmaq üçün Beynəlxalq T1ŞD -in Genetik Konsorsiumu yaradılmışdır. Bu konsorsiumda HLA-nın A, B, C, DRB1, DQ, DP lokuslarının diabetin yaranması ilə əlaqəsi ətraflı şəkildə qeyd edilmişdir. Bu barədə geniş məlumatı <http://www.t1dbase.org> saytıdan əldə etmək mümkündür [270, c.7, s.875].

Bir qrup alim tərəfindən probiotiklərin erkən istifadəsi ilə şəkərli diabetin yaranması arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, probiotikləri 0-27 günlər arası istifadə olunması ilə HLA DR3 və HLA DR4 genotipləri arasında korrelyasiya əlaqəsi qeydə alınmışdır ($\Phi=0,40$; 95%, Dİ: 0,21-0,74). Məlum olmuşdur ki, uşağın ilk 27-ci günündə probiotiklərdən istifadəsi zamanı HLA DR3 və HLA DR4 üzrə diabetə riski olanlarda autoimmün proseslər sürətlənir [387, c.170, s.20].

Əkizlər üzərində aparılan tədqiqatlara əsasən şəkərli diabetdə genetik faktorların əhəmiyyəti 50-65% təşkil edir [365, c.31, s.764; 359, c.18, s.990]. T1ŞD-li xəstələrin 70%-i HLA-ya görə genetik risk alleli daşıyır. Lakin onların 3-7%-i diabetlə xəstələnir [133, c.22, s.273]. Təcrübədə siçanlar üzərində aparılan tədqiqatlar insan modelini xatırladır. Lakin onların mədəaltı vəzisində insulit yaranmasına baxmayaraq onların hamısında diabet xəstəliyi yaranmır [223, c.17, s.10]. Burada təbii olaraq iki sual yaranır. Birinci sual ondan ibarətdir ki, insulitin yaranması üçün nə lazımdır? İkinci sual isə insulitin diabetə keçməsinə səbəb nədir? Uzun müddət şəkərli diabetin yaranmasında genetik faktorların əhəmiyyəti və immunoloji dəyişikliklər ayrı-ayrılıqda öyrənilməkdədir. Diabetin yaranması ilə HLA II sinfinin genləri DR3-DQ2, DR4-DQ8 arasındakı korrelyasiya əlaqəsi güclüdür [242, c.12, s.388]. HLA I sinfinin bəzi genləri də diabetə riski artırır [200, c.6, s.1]. HLA-dan fərqli olaraq diabetin yaranmasında iştirak edən başqa genlərin sayı son illər artmaqdadır. Hal-hazırda diabetin yaranmasında iştirak edən 70-dən çox qeyri HLA genləri aşkar edilmişdir [363, c.12, s.91; 416, c.37, s.3; 360, c.60, s.1045; 271, c.34, s.471; 153, c.36, s.155].

Bir çox populyasiyalarda T1ŞD yaranması üçün risk əsasən spesifik DR/DQ (məsələn, DRB1*03-DQB1*0201 (DR3) və ya DRB1*04-DQB1*0302 (DR4)) allelləri ilə əlaqəlidir. DQB1*0602 alleli isə müdafiə xarakteri daşıyır. Xəstəliyin əkizlərdə 50% rast gəlməsi bir daha xarici faktorların ŞD xəstəliyinin yaranmasında əhəmiyyətini göstərir. Virus infeksiyaları bu prosesdə iştirak edir [267, c.42, s.42].

Elias J, Qiu YH və başqaları tərəfindən aparılan tədqiqatlarda T1ŞD -in yaranmasında iştirak edən genlər öyrənilmişdir. Tədqiqat 4075 nəfər T1ŞD-i olan və 2604 sağlam şəxsə aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, bu xəstəliyin yaranmasında 452 genin rolu vardır və onlardan 171-i yeni aşkar olunan genlərdir. Bu tədqiqatla şəkərli diabetin genetik mənşəli olması bir daha sübuta yetirilmişdir [312, c.76, s.753].

Öyənilmişdir ki, HLA DQ2/2 haplotipi və bədən kütləsi artıq olan uşaqlarda T1ŞD-in rastgəlmə tezliyi yüksək olur [408, c.38, s.1491-1492].

Portuesi R, Pozzilli P. və digər alimlər tərəfindən aparılan başqa bir tədqiqatda 1694 nəfər şəkərli diabeti olan və 2340 nəfər sağlam fransızlarda HLA DRB1, İNS və PTPN22 genlərinin öyrənilmişdir. Şəkərli diabeti olanlarda bu genlər müvafiq olaraq

19,8%, 6,6% və 2,2%, sağlam populyasiyada isə 11,5%, 1,7% və 0,1% aşkar edilmişdir. Yuxarıda deyilənlərdən belə qənaətə gəlmək olar ki, şəkərli diabet üçün əsas genetik riski HLA DRB1 geni təşkil edir [305, c.3, s.235].

Təxminən 20 xromosomun müxtəlif hissələrində tip 1 şəkərli diabetlə əlaqəsi olan sahələr vardır. Genlərin 40%-i 6p21.3 xromosomunda yerləşən HLA-ya aid olan genlərdir. Bura həmçinin İDDM1 lokusu da adlanır. Xəstələrin təxminən 30%-də HLA DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302 allelləri (əvəllər HLA DR3/4, sadəlik üçün qısaldılmış adı HLA DQ2/DQ8) aşkarlanır. Şəkərli diabetlə əlaqəli olan və 11-ci xromosomunda (11p15.5) yerləşən İDDM2 lokusu da təyin edilmişdir. Lakin buna bir çox hallarda rast gəlinməmişdir və görünür bu lokusun etnik xüsusiyyətləri də vardır [48, c.14, s.517].

Şəkərli diabetin bir sıra genetik formaları da aşkar olunub [102, www.who.int/health-topics/diabetes]. Şəkərli diabetdə genetik meyillik olur, lakin bu meyilliyin olması xəstəlik yaratması üçün əsas amil sayılmır. Bir çox elmi işlərdə xəstəliyə həssas və qoruyucu olan genetik amillər ətraflı öyrənilmişdir. T1ŞD-də bir sıra klaster genlər vardır ki, nəsildən nəsilə ötürülür və xəstəliyin yaranmasında əhəmiyyətli rol daşıyır. Şəkərli diabetin irsən keçməsi ümumi populyasiyada 0,1% təşkil etdiyi halda sibsələrdə bu 6% təşkil edir. Şəkərli diabetin genlərlə əlaqəsi uzun illərdir ki öyrənilir. Son illər iki xromosomda 6p21.3 və 11p15 olan genlərin T1ŞD əlaqəsi də araşdırılmışdır. Şəkərli diabetin HLA ilə əlaqəsi hələ 1970-ci illərdən öyrənilməyə başlanmışdır. HLA-nın diabetlə əlaqəsi olan hissəsi ədəbiyyatda İDDM1 adlanır [305, c.3, s. 235]. Tip 2 şəkərli diabetin HLA ilə əlaqəsi yoxdur, lakin bir sıra tədqiqatlarda onun diabetlə əlaqəsi də son illər öyrənilir. Xəstəliyin yaranmasında başqa faktorlar da əhəmiyyətlidir. Əsas toxuma uyğunluğu kompleksinin (ƏTUK) 4 sinfi vardır. Bunlardan yalnız II sinif genləri T1ŞD-lə sıx əlaqəlidir. Bir sıra elmi işlərdə HLA DQA1, DQB1 və DRB1 genlərinin diabetlə əlaqəsi öyrənilmişdir. HLA DQ və ya HLA DR genlərinin ayrı-ayrılıqda əhəmiyyəti azdır. Onların birlikdə kombinasiyası isə diabetə riski artırır. Artıq məlumdur ki, DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302), DQ2 (DQA1*05-DQB1* 02) və HLA DQ2/DQ8 heteroziqot variantları birlikdə rastgəlməsi xəstəliyə həssaslığı artırır. Müxtəlif etnik populyasiyalarda müxtəlif variasiyalar olur. Xəstələrin 30%-də HLA

DQ2/DQ8 heteroziqot variantı rast gəlir. HLA DQA1*0102 - DQB1*0602 qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. HLA DQB alleli qoruyucu rolunu görür. Onun ayrı-ayrılıqda genlərini qiymətləndirmək çətin olur. Digər genlər (TAP1, TAP2, LMP2 və LMP7) də dolayısı ilə xəstəliyə həssaslığı artırır. Aparılan tədqiqatlar diabetlə xəstələnməni HLA-nı II sinfindəki genlərlə tam izah edə bilmir. Burada HLA-nın I və IV sinfindən olan genlərlə də əlaqəli olması sübuta yetirilmişdir [305, c.3, s. 236-237].

Şəkərli diabet poligenik mənşəlidir. Yəni xəstəliyin yaranmasında bir neçə gen iştirak edir [202, s.2]. İDDM1 lokusu istisna olmaqla digər lokusların diabet riski xeyli aşağıdır və onların diabetlə əlaqəsi ziddiyyətlidir. İDDM2 lokusunda yerləşən insulin geni -23HphI 4100 aminturşu ardıcılığını təşkil edir. Bu gen 14-15 aminturşudan (AGAGGGGTGTGGGG) ibarət olan tandem təkrarlanan aminturşu birləşməsindən ibarətdir. İDDM2 lokusunda yerləşən insulin genində baş verən dəyişikliklər də şəkərli diabet xəstəliyinə həssaslığı artırır [385, c.44, s.620]. 11p15.5 xromosomun 5-ci sahəsində yerləşən insulin geninin xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, bu lokusda olan müəyyən aminturşu ardıcılığı bir neçə dəfə tandem şəkildə təkrarlanır. Bu təkrarlanma ingiliscə VNTR (Variable Number Tandem Repeats-Tandem Təkrarların Variabil sayı) adlanır. Belə təkrarlanmalar başqa xromosomlarda (məsələn, 1,2,14,16,17,19) da rast gəlir. Təkrarların sayına görə bu gen 3 sinfə bölünür. I sinfdə (21 allel) 26-63 təkrarlanma, II sinfdə 80 təkrarlanma, III sinfdə (15 allel) isə 141-209 təkrarlanma aşkarlanır. II sinfdən olan allellər praktik olaraq avropalılarda rast gəlmir. I sinf allelləri homoziqot formada diabetə risk, III sinf isə müdafiə xüsusiyyəti daşıyır. 2q33 xromosomda yerləşən CTLA-4 (sitotoksik T limfosit anticişim 4, həmçinin CD152 də adlanır) geni T1ŞD-la əlaqəlidir. CTLA-4 geninin yerləşmə lokusu İDDM12 adlanır. Bu genin autoimmün xəstəliklərlə də əlaqəsi vardır. Belə ki, bu gen T hüceyrələrini kodlaşdırır və onların apaptozunda iştirak etməklə onların aktivliyini tormozlayır. Bu gen T hüceyrələrin aktivliyinin neqativ requlyatorudur. CTLA-4 geninin 1-ci ekzonunun A49G polimorfizmi italyanlarda, ispanlarda, fransızlarda, meksikalı - amerikalılarda və koreyalılarda diabetə riski yüksəldir [305, s. 238-242].

Uşaqlarda autoanticisimlərin qanda tapılması da diabetə olan riski yüksəldir. Bu autoanticisimlərlə genlərlə əlaqəsi aşkar olunmuşdur [154, c.36, s.1438]. HLA DQB1

diabetik allellərinə risk olan və autoanticismi yüksək olanlarda sonradan şəkərli diabet yaranmışdır [234, c.51, s.646].

Aparılan tədqiqatların birində tip 1 şəkərli diabetin yaranmasında iştirak edən 12 gen (İNS, ERBB3, PTPN2, İFİH1, PTPN22, KİAA0350, CD25, CTLA-4, SH2B3, İL2, İL18RAP, İL10) öyrənilmişdir. 5 geni İNS, İFİH1, İL18RAP, CD25 və İL2 olan uşaqlarda ilk 6 il ərzində diabet inkişaf etmişdir və onların 80%-də mədəaltı vəziyyə qarşı anticismlər də yüksək qeydə alınmışdır. 2015-ci ildə aparılan tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, T1ŞD yaranmasında əsasən 9 gen müştərək şəkildə iştirak edir, lakin bunlardan 6-sı daha aktivdir (TAP2, HLA DOB, HLA DQB1, HLA DQA1, HLA DRB517, CTSH). Bu tədqiqatda göstərilmişdir ki, bu genlərin aktivləşməsi üçün əlbəttə ki, ətraf mühit faktorları da əhəmiyyətlidir [79, c.51, s.403].

1969-2000-ci illərdə diabeti olan uşaqlarda HLA DR genotipinin yaşlar üzrə rastgəlmə tezliyi öyrənilib. Belə məlum olmuşdur ki, 6 yaşdan kiçik olan uşaqlarda HLA DR3/4 genotipi 25,2%, 12 yaşdan yuxarı olanlarda isə HLA DR X/X genotipi 18,1% rast gəlinir. İA-2 anticismi əsasən HLA DR4/X və HLA DR3/4 ilə assosiasiya olunur. 6 yaşdan kiçik uşaqlarda daha çox seliakaya xəstəliyinə qarşı anticismlər aşkar edilir [63, c. 163, s.97].

Şəkərli diabetin genetikasında HLA, İNS-VNTR, CTLA-4 genləri ilə yanaşı olaraq yeni aşkar olunan VDR, İL6, İL12B, AIRE, FOXP3, B2m, Cblb, və Lyp/Ian411 genləri də əhəmiyyətli rol oynayır [180, c.4, s.135].

Aparılan başqa tədqiqatda tip 1 şəkərli diabetin yaranmasında iştirak edən başqa genlərlə immun sistem arasında əlaqə də öyrənilmişdir. Müəlliflərin fikrincə diabetin yaranmasında onlar arasında əlaqə vardır və xeyli sayda gen birbaşa və ya bilavasitə bu prosesdə iştirak edir [79, c.51, s.403].

Genetikası ən geniş öyrənilmiş xəstəliklərdən biri də şəkərli diabetdir. Çox hallarda o HLA ilə əlaqəli olur [141, c.62, s. 2618]. Bu xəstəliyin əsas genetik determinantları DQ və DR genləri sayılır. “DR3” (DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) və “DR4” və ya (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 (ŞƏ =16,59; 95%, Dİ: 13,7-20,1) homoziqot forma (DR3/DR3,

ŞƏ = 6,32; 95%, Dİ: 5,12-7,80; DR4/DR4, 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; ŞƏ=0,03; 95%, Dİ: 0,01-0,07) isə xəstəliyə 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 (ŞƏ=10,31; 95%, Dİ: 4,21-25,1) alleli də yüksək risk təşkil edir [278, c.11, s.533].

Tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, diabetin yaranması hələ erkən yaşlardan başlayır və genetik faktorlar burada əsas rol oynayır [184, c.94, s.1821S].

Başqa bir tədqiqatda HLA DQA1-DQB1 haplotipləri ilə uşaqlarda şəkərli diabet arasındakı əlaqə araşdırılıb. Belə məlum olmuşdur ki, Afrika Amerikalıların 39%, Avropalıların 81%, Latın Amerikasısı əhalisinin 70% və qarışıq millətlərin isə 67% -də diabetə həssas HLA DQA1-DQB1 haplotipləri aşkar olunub [242, c.12, s.388].

Avropalılarda HLA DPA1 və DPB1 geninin allelləri ilə də diabet arasındakı əlaqə öyrənilib. Bu məqsədlə 1771 ailədə genetik müayinələr aparılıb. Aparılan tədqiqat nəticəsində belə məlum olmuşdur ki, DPB1*0301 (DPA1*0103-DPB1*0301) alleli diabetə həssas allel kimi, DPB1*0402 (DPA1*0103-DPB1*0402) və DPA1*0103-DPB1*0101 xəstəlikdə qoruyucu allel kimi aşkar edilmişdir [391, c.59, s.2055]. Tədqiqatlardan birində şəkərli diabetin yaranmasına həssas olan HLA DQ, İNS və PTPN22 genlərlə ananın yaşı, uşağın doğularkən bədən kütləsi, təbii doğuş və Qeysəriyyə kəsiyi arasındakı əlaqə öyrənilib. Belə məlum olmuşdur ki, bu faktorlardan yalnız təbii və Qeysəriyyə kəsiyi ilə PTPN22 geni arasında müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır. Bu əlaqə təbii doğuş üçün ŞƏ=2,11 (95%, Dİ: 1,64-2,72), Qeysəriyyə doğuşu üçün isə ŞƏ=0,99 (95%, Dİ: 0,50-1,99) təşkil etmişdir [363, c.12, s.91].

1445 uşaq üzərində öyrənilən tədqiqatların birindən məlum olmuşdur ki, HLA DR genotipi ilə xəstəliyin başlanğıc dövrü, İCA autoanticişimi və hipotireodizm arasında əlaqə vardır [63, c.163, s.97].

İA-2 autoanticişimləri ilə HLA DR4 haplotipi arasında əlaqə vardır. Bu əlaqənin hesabına İA-2 autoanticişimin təsiri nəticəsində T hüceyrələrlə β- hüceyrələr arasında da əlaqə yaranır və bu da öz növbəsində T hüceyrələr tərəfindən İFN-γ və İL-10 sintezinə gətirib çıxarır [261, c.1, s.4448].

Araşdırmalar göstərib ki, Şimali Hindistanda, DR3-DQ2 haplotipləri olanlarda şəkərli diabet üçün nisbi risk DR4-DQ8 haplotipləri ilə müqayisədə nisbətən yüksəkdir. Lakin DQ2/DQ2 haplotipləri olanlarda isə bu risk aşağıdır. Bundan başqa, HLA B-DR3 haplotipləri, əsasən B58-DR3, B50-DR3 və B8-DR3 Hindistan və bütün dünyada T1ŞD risk haplotipləridir [373, c.19, s.39].

Aparılan tədqiqatların birində diabetə yüksək risk təşkil edən DR3 və DR4 haplotiplərinin ilbə-il rastgəlmə tezliyini öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Bu tədqiqat iki böyük qrup üzərində aparılmışdır. Birinci qrupa tip 1 şəkərli diabet Genetik Konsorsiuma (T1DGC) daxil olan 4075 nəfər, ikinci qrupa isə Uşaq diabeti üzrə Barbara Devis Mərkəzindən (BDC, Kolorado, ABŞ) olan 1675 nəfər daxil olmuşdur. Hər iki qrupda HLA DR3/4-DQB1*0302 genotipinin rastgəlmə tezliyi öyrənilmişdir. Bu qruplarda HLA DR3/4-DQB1*0302 genotipi ildən-ilə daha kiçik yaşlarda rast gəlməsi aşkar edilmişdir. T1DGC qrupunda bu 5 yaşdan kiçik ($p=0,004$), BDC qrupunda isə bu 6-10 yaşlar ($p=0,002$) arasında tərəddüd etmişdir. İldən-ilə HLA DR3 və ya DR4 deyil, əvvəllər diabet üçün risk təşkil etməyən digər HLA haplotiplər üstünlük təşkil etmişdir. Buradan belə fikrə gəlmək olar ki, ildən-ilə genetik və ətraf mühit faktorları dəyişir və buna səbəb kritik iqlim dəyişiklikləri ola bilər [360, c.60, s.1045].

Öyrənilmişdir ki, HLA DR0401, 0403 və 0405 allellərinin HLA DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) ilə assosiasiya olunması diabetə olan riski artırır [153, c.36, s.155].

Əksər Avropa populyasiyalarında HLA DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01 haplotipi olanlar diabetə risk təşkil edir. Burada HLA DRB1 və HLA DQB1 kombinasiyası olur. HLA DRB1*03 haplotipi ilə birlikdə HLA DRB1*03:01 rastgəlməsi diabetə riski artırır ($\text{ŞƏ}=3,17$, 95%, Dİ: 1,72-5,83). HLA DRB1*03:02 alleli isə qoruyucu xüsusiyyətə malikdir [182, c.30, s.710].

Diabetə görə DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302 heteroziqot genetik riski olan uşaqlarda DPB1*0402 və DRB1*0403 allellərinin birlikdə və ayrı-ayrılıqda rastgəlməsi öyrənilmişdir. DPB1*0402 və/və ya DRB1*0403 allelləri olanlarda 12 yaşa kimi qanda 2 autoanticişim yaranır, lakin diabet inkişaf etmir. Əksinə olaraq DPB1*0402 və/və ya DRB1*0403 allelləri olmayanlarda isə autoanticişimlər 19% rast gəlir və onların 12%-də diabet inkişaf edir [67, c.56, s.2405].

Finlandiya, Estoniya və Rusiyanın Korelya Respublikası ərazisində HLA ilə uşaqların doqularkən bədən kütləsi arasındakı əlaqəni öyrənmək məqsədlə 8369 yenidoğulanların doqularkən bədən kütləsi ilə diabetə yüksək risk olan HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8, DR3-DQ2/X və ya DR4-DQ8/X genotipləri arasındakı əlaqə araşdırılıb və belə məlum olmuşdur ki, onlar arasında korrelyasiya əlaqəsi yoxdur [300, c.28, s.455].

590 nəfər şəkərli diabeti olan polşalı uşaqda HLA və INS-IGF2 5'VNTR lokusu ilə bu xəstəlik arasındakı əlaqə öyrənilib. 117 nəfərdə DR3-DQ2, 130 nəfərdə isə DR4-DQ8 haplotipləri aşkar olunmuşdur ($p < 0,0001$). Bu populyasiyada DQB1*0602 haplotipi qoruyucu haplotip funksiyasını daşıyır. 5'VNTR homoziqot variant 58% nəzarət qrupunda ($n=174$) və 78% ($n=224$) T1ŞD xəstədə ($\xi\Theta=2,63$, 95%, Dİ: 1,79-3,57) aşkar edilmişdir. 5'VNTR və DR3-DQ2, DR4-DQ8 haplotipləri arasında əlaqə ($p=0,54$ və 0,24) aşkarlanmamışdır [144, c.62, s.436].

Avropa və Asiyadan olan əhali arasında şəkərli diabetə meyilli olan genetik lokuslar HLA, INS, CTLA-4, PTPN22 və SUMO4 müayinə olunmuşdur. HLA genlərinin hər iki populyasiyada əhəmiyyətli rolunun olması müəyyən olunmuşdur. Bu halda genetik haplotiplər isə müxtəlif olmuşdur. İnsulin geni də hər iki populyasiyada diabetlə əlaqəlidir. CTLA-4 geninin polimorfizmi yalnız yapon əhalisində, SUMO4 genindəki dəyişikliklər isə həm yapon, həm də koreya milliyətindən olanlarda aşkar edilmişdir. PTPN22 geninin polimorfizmi isə avropalılarda aşkar edilmiş, asiyalılarda isə bu qeydə alınmamışdır [190, c.77, s.S116]. Slovak milliyətindən olanlarda da HLA ilə autoimmin tip 1 şəkərli diabet arasındakı əlaqə araşdırılıb. Belə məlum olmuşdur ki, DQB1 *0302 ($\xi\Theta=7,8$), DRB1*04 ($\xi\Theta=4,9$), DRB1*0301 ($\xi\Theta=4,2$) və DQB1*02 ($\xi\Theta=2,2$) haplotipləri diabetə həssas, DQB*0602 ($\xi\Theta=0,05$), DRB1*11 ($\xi\Theta=0,2$), DRB1*15 ($\xi\Theta=0,2$) və DQB1*0301 ($\xi\Theta=0,3$) haplotipləri isə qoruyucu haplotip kimi aşkar edilmişdir [344, c.107, s.76]. Diabet tip 1 Konsorsiumu bütün dünyadan T1ŞD olan ailələrdə genetik müayinələr aparmışdır. Müayinə olunanlarda HLA DRB1 və HLA DQB1 lokusları, DR-DQ haplotipi yoxlanılmışdır. Tədqiqatda 607 avropalı, 38 asiyalı ailə iştirak etmişdir. Bu ailələrdə diabetə həssas, qoruyucu və neytral allellər təyin edilmişdir. Diabetə həssas haplotiplərə ardıcılıqla DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 ($\xi\Theta=3,64$), DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0302, DRB1*0401-DQ

A1*0301-DQB *0302, DRB1*0402-DQA1*0301-DQB1* 0302, ($\xi\Theta=11,37$; 8,39; 3,63), DRB1 *0404-DQA1*0301-DQB1*0302 ($\xi\Theta=1,59$) və DRB1*0801-DQB1*0401-DQB1 *0402 ($\xi\Theta 1,25$) haplotipləri aid olmuşdur. Qoruyucu haplotiplərə isə DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 ($\xi\Theta=0,03$), DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 ($\xi\Theta=0,02$) və DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 ($\xi\Theta=0,02$) aid edilmişdir. Daha yüksək allellər kimi DQA1*0501 və DQB1*0302 allelləri aşkar edilmişdir. DRB1, DQA1 və DQB1 lokuslarının spesifik kombinasiyası müəyyən dərəcədə olan riski təyin etməyə imkan verir. DR-DQ haplotiplərinin qohumlar arasında öyrənilməsi konkret aminturşuların ardıcılığının diabetə həssas olmasını aşkar edir [139, c.57, s.1085].

İsveçdə aparılan tədqiqatların birində diabetə həssas olan HLA genləri müxtəlif illərdə öyrənilmişdir. 1986-1987-ci illərdə 430, 1996-2000-ci illərdə 342 və 2003-2005-ci illərdə isə 171 xəstədə HLA DQ A1* və B1* allellərinin təhlili aparılmışdır. 1986-1987-ci illərdə bu allellərin rastgəlmə faizi 36%, 1996-2000-cı illərdə 37%, 2003-2005-ci illərdə isə 19% olması təyin edilmişdir ($p<0,0001$). Bu tədqiqat bir daha genotipin illər ötdükcə dəyişməsinə bir daha sübut edir [181, c.61, s.3012-3013]. İsveç milliyyətindən olanlarda da HLA ilə şəkərli diabet arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. HLA DR4-DQ8 və DR3-DQ2 haplotipləri xəstələrin 89%-də aşkar edilmişdir ($\xi\Theta=8,14$). DQ6 haplotipi isə qoruyucu haplotip kimi müəyyən olunmuşdur [337, c.1150, s.106].

T1ŞD -də HLA ilə bədən kütlə indeksi arasındakı əlaqənin olması araşdırılıb. İsveçdən olan 2403 nəfər uşaqda genetik müayinələr aparılıb. 5-9 yaşlar arasında bədən kütlə indeksi HLA DQ A1*05:01-B1*02:0 ilə müsbət korrelyasiyada olmuşdur. Yalnız bu genotipi olan uşaqlarda diabet riski yüksəkdir. HLA DR3 və DR4 ilə müsbət korrelyasiyası qeydə alınmamışdır [90, c.36, s.718].

Məlumdur ki, HLA DRB1 və HLA DQB1 genetik lokusları ilə yanaşı olaraq INS-VNTR geni də şəkərli diabetin yaranmasında əhəmiyyətli rol oynayır. Bu məqsədlə Çex milliyyətindən olan xəstələrdə bu genlərin diabetlə əlaqəsi öyrənilmişdir. C-peptidə və GAD 65 autoanticişminə uyğun olaraq diabetin 3 tipi: T1ŞD, Latent Autoimmun Diabet (LADA) və T2ŞD arasında bu genetik lokusların rolu araşdırılmışdır. Bu

tiplərdə INS-23HphI geninin allelləri arasında fərq qeydə alınmışdır. T1ŞD 25,7% (χ^2) =3,06, $p<0,05$ və LADA-da 27,6% (χ^2 =3,37, $p<0,01$) HLA DRB1*03 allelli, HLA DRB1*04 və INS-23HphI AA genotipi 37,5% xəstədə aşkar edilmişdir (χ^2 =5,9, $p<0,007$) [91, c.35, s.133]. Böyük Britaniyada yaşayan 6750 nəfər yerli əhalidə və 8116 nəfər avropalıda qeyri-HLA genlərinin diabetin yaranmasında rolu öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, diabetə həssas olan 36 gen sahəsi vardır. Bu lokuslardan interleykin-2 (İL-2), İL2/4q27 (rs2069763) və FAD-asılı amin oksidaza (RNLS)/10q23.31 (rs105-09540) ilə kiçik yaş arasında müsbət əlaqə aşkarlanmışdır. Homoziqot genotipi olanlarda xəstəlik 7 ay daha erkən başlayır. Cinslər arasında əlaqə aşkar olunmayıb. PTPN22 geni ilə CTLA-4/2q33.2 və HLA II sinfi arasında isə korrelyasiya aşkar edilmişdir [181, c.61, s.3012].

İspaniyanın şimalında yaşayan əhalidə diabetə görə genetik risk öyrənilmişdir. Bu ərazidə diabetin rast gəlmə tezliyi hər 100000 nəfərə 16,4 nəfər düşür. Bu ərazidə kişilərdə şəkərli diabet qadınlarla müqayisədə daha tez-tez rast gəlir. İspan mənşəli diabetli xəstələrdə (DR3)-DQB1*0201/(DR4)-DQB1*0302 və (DR3)-DQB1*0201/(DR7)-DQB1*0202 haplotipləri daha tez-tez rastgəlməsi aşkar edilmişdir [357, c.79, s.112].

İspan mənşəli populyasiyada aparılan tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, HLA II sinfinin genlərini adacıq autoanticisimləri ilə birlikdə təyin etməklə diabet riskini proqnozlaşdırmaq mümkündür. INS, PTPN22 və UBASH3A genlərinin T1ŞD-la da əlaqəsi vardır. Bu genlər HLA DR3/4, DQB1 * 0302 genotipi olan 10 yaşlı uşaqlarda diabet riskini 22%, 15 yaşında isə 55% artırır. T1ŞD-in proqnozlaşdırılması üçün ailədə də şəkərli diabetin, bacı və ya qardaşın xəstə olmasını, INS və HLA DR3/4-DQB1 *0302 genlərinin aşkarlanmasını, autoanticisimlərin sayını bilmək xəstəliyi proqnozlaşdırmağa kömək edə bilər [69, c.14, s.1913].

Danimarkada aparılan elmi tədqiqatlardan birində autoanticisimlərlə ilkin aşkarlanan zaman xəstələrin yaş dövrü, HLA DQB1 genotipi, beta hüceyrələrin qalıtım fəaliyyəti və insulin dozasından asılı HbA1c ilə korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir. 5 yaşdan kiçik olanlarda autoanticisimlərin titri ($p=0,0001$) daha yüksək qeydə alınmışdır [83, c44, s.107].

Litva milliyyətindən olan uşaqlarda HLA ilə T1ŞD arasındakı əlaqə araşdırılıb. Diabeti olan uşaqlarda (DR4)-DQA1*0301-DQB1*0302, (DR3)-DQA1*0501-DQB1*0201 və (DR1)-DQA1*0101-04-DQB1*0501 haplotipləri daha tez-tez aşkar edilmişdir ($p < 0,001$). Qoruyucu haplotiplər isə (DR2)-DQA1*0102-B1*0602, (DR11/12/13)-DQA1*05-DQB1*0301, və (DR13)-DQA1*0103-DQB1*0603 olmuşdur. Alınan nəticələr yaxın ətraf ölkələrlə demək olar ki, eynilik təşkil edir. Litvada diabetin rastgəlmə tezliyinə müxtəlif ətraf mühit faktorları, həyat tərzi təsir edir [350, c.46, s.505].

Polşada aparılan tədqiaqtların birində diabetə həssas olan genlərin rastgəlmə tezliyi illər üzrə öyrənilib. Bu məqsədlə müasir dövrdə diabetə həssas olan genlərlə 700 il bundan əvvəl rastgələn diabetogen genlər arasında müqayisə aparılmışdır. Bu məqsədlə XI-XIV əsərdə yaşamış 155 nəfər insan qalıqlarının nümunələrindən istifadə olunmuşdur. Məlum olmuşdur ki, keçmişdə diabetə həssas olan genlər az olmuşdur. HLA DRB genotipi müasir dövrün xəstələrində 50,6% rast gəldiyi halda keçmişdə yaşayan insanlarda bu 28,4% təşkil etmişdir ($p < 0,001$). CTLA-49A/G geninin G allelinin homoziqot forması keçmişdə yaşayan insanlarda 29,1% qeydə alınmışdır. Müasir dövrün insanlarında isə bu 7,6% təşkil edir. İnsulin genində isə fərqli dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Bu bir daha son illər diabet xəstələrinin sayının artmasına ətraf mühit faktorlarının təsirinin də rolunu göstərir [402, c.37, s.155]. Şəkərli diabet xəstəliyinin artmasının bir çox səbəbləri vardır, bura xəstəliyin genetik yolla ötürülməsi xəstəliyin diaqnostikasının yaxşılaşması, tez-tez stress vəziyyətlər və piylənmənin geniş yayılması ilə əlqədardır [16, s. 112].

Alman milliyyətindən olan T1ŞD-dən əziyyət çəkən uşaqlarda diabet ilə HLA, HLA ilə autoanticisimlər arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Müəyinə olunan xəstələrin 68,6%-də DR3-DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) haplotipləri xəstəliyə həssas haplotip kimi, DR4-DQ8 (DRB1*0401/2/4/5-DQB1*0302) haplotipləri isə diabetə qoruyucu haplotip kimi aşkar edilmişdir. PTPN22 CC genotipi xəstələrin 72,8%-də, CT genotipi 23,9%-də, TT genotipi isə 3,3%-də aşkar edilmişdir. Xəstələrin 77,0%-də İA-2, 71,6%-də GAD 65, 43,6%-də isə İAA anticismi aşkar edilmişdir. GAD 65 autoanticismi daha böyük uşaqlarda tez-tez qeydə alınmışdır. İA-2 autoanticismi HLA DR4-DQ8

($p=0,004$) və HLA DR3-DQ2 ($p=0,002$) ilə korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir, lakin onun PTPN22 polimorfizmi ilə əlaqəsi olmamışdır [228, c.118, s.245].

İtaliyada da (Porto-Adzurro ərazisində) yaşayan uşaqlar arasında HLA-ya görə diabet riski öyrənilmişdir. DRB1*03/DQA1*0501/DQB1*0201 kombinasiyası 20,0% xəstədə ($\text{ŞƏ}=4,04$, Dİ: 1,97-8,49) və 7,1% sağlam şəxslərdə aşkar edilmişdir. DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 kombinasiyası isə 23,3% xəstədə ($\text{ŞƏ}=5,69$, Dİ:2,77-12,05), 6,7% sağlam şəxsədə təyin edilmişdir. DRB1*11/DQA1*0505/DQB1*0301 və DQA1*0505/DQB1*0301 ($\text{ŞƏ}:0,27$, Dİ: 0,11-0,57; $\text{ŞƏ}=0,07$, Dİ:0,02-0,19) haplotipi isə xəstələrdə neqativ olmuşdur. HLA DQA1 genotipi üzrə risk DQA1*0301/DQA1*0501 ($\text{ŞƏ}=23,80$, Dİ: 2,97-190,89) hapotipində üzə çıxmışdır. HLA DQB1 üzrə risk isə DQB1*0201/DQB1*0302 ($\text{ŞƏ}=29,75$, Dİ:5,36-549,25) haplotipində özünü göstərmişdir və 13,3% aşkar edilmişdir, nəzarət qrupunda isə bu cəmi 1,1% olmuşdur [54, c.5, s.72]. İtaliyanın müxtəlif ərazilərində (Lombardiya, Liguriya və Laziyo) yaşayan uşaqlarda HLA II sinfinin diabetə həssas olan genləri öyrənilmişdir. Bu məqsədlə 3607 uşaq müayinədən keçirilmişdir. Bu uşaqlarda HLA DRB1 və DQB1 genotipləri araşdırılmışdır. Elmi tədqiqat işinin nəticəsindən belə bəlli olmuşdur ki, bu ərazidə yaşayanlarda DRB1*04 (8%) alleli az halda, DRB1*11 (25%) alleli isə daha tez-tez aşkar edilmişdir. HLA DQB1*0302 və DQB1*0602 allelləri də başqa populyasiyalarla müqayisədə daha az halda aşkar edilmişdir. DRB1*04-DQB1*0302 haplotipi isə daha tez-tez qeydə alınmışdır. Alınan bu nəticələr italyanlar üçün xasdır [150, c.65, s.366].

DRB1*07:01 geninin “DR7” (DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*02:01g və ya DRB1*07:01-DQA1*03:01-DQB1*02:01g) haplotipləri həm Afrika, həm də Avropa populyasiyasında öyrənilmişdir. Avropalılarda DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*02:01 haplotipi qoruyucu, Afrika amerikalılarda isə DRB1*07:01-DQA1*03:01-DQB1*02:01 haplotipi şəkərli diabetə risk kimi aşkar edilmişdir. DRB1*07:01-DQB1*02:01 şəkərli diabetdə həssaslığı DQA1 alleli ilə əlaqəlidir. DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*02:01 diabetə qarşı qoruyucu sayılır, lakin DQA1*03:01 allelin DRB1*07:01-DQB1*02:01 haplotipində rast gəlməsi bu xəstəliyə meyilliyi artırır [277, c.78, s.348].

Autoanticismlərin yaranması hələ kiçik yaşlardan əmələ gəlməyə başlayır. Buna görə də şəkərli diabetə genetik riski yüksək olanlarda onların erkən aşkar olunması daha aktualdır. Böyük Britaniya ailələrində HLA DR3-DQ2 / DR4-DQ8 haplotipləri öyrənilmişdir. 2134 nəfər bacı və qardaşda HLA genləri öyrənilmişdir. 138 nəfər bacı və qardaşda 63%-də hər iki haplotip DR3-DQ2/DR4-DQ8, 29%-də yalnız bir haplotip, 8%-də isə heç biri aşkar olunmamışdır. Bacı və qardaşlarda kumulyativ risk 17% olmuşdur. Autoimmun və diabet riskinə görə kumulyativ risk 10 yaşa kimi 61%, 10 yaşdan sonra isə 4,7% təşkil etmişdir ($p < 0,001$). Beləliklə, HLA və ya ətraf faktorlar ŞD-in yaranması üçün əsas faktor rolunu görmür. Burada yaş müstəqil bir faktor rolu kimi çıxış edir [155, c.63, s.1043-1044].

İran Respublikasında Cənubi azərbaycanlılar arasında HLA DR3-DQ2 haplotipləri olanlarda T1ŞD riski yüksəkdir. Bu populyasiyada DRB1*0301 (82,5% xəstə, 11,3% sağlam qrupda), DQA1* 0501 (82,5% xəstə, 36,3% sağlam qrupda), DQB1*0201 (81,3% ilə 35%) allelləri sağlam şəxslərlə müqayisədə daha yüksək riskə malikdirlər [255, c.28, s.17]. İran İslam Respublikasının Şərqi Azərbaycan bölgəsinin əhalisində əslən azərbaycanlı olanlarda da HLA DR4-DQ8 haplotipi ilə T1ŞD arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. Məlum olmuşdur ki, DRB1*0401-DQA1*0301 və DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotipləri bu populyasiyada daha tez-tez rast gəlir və diabet üçün risk təşkil edir [354, c.5, s.137].

İranlılarda da diabetlə HLA DRB1 və DQB1 arasındakı əlaqə araşdırılıb. Bu məqsədlə 105 diabetli xəstə və 100 sağlam uşaq müayinə olunmuşdur. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, DRB1*04:01, DQB1*03:02 və DRB1*04:01- DQB1*03:02 allelləri qadınlarla müqayisədə kişilərdə daha tez-tez rast gəlir. DRB1*03:01, DRB1*15:01, DQB1*06:01, DQB1*03:01/05:01, DRB1*03:01-DQB1*02:01 və DRB1*15:01-DQB1*06:01 allelləri qadınlarda üstünlük təşkil etmişdir. 1-5 yaşlı qızlar və 6-10 yaşlı oğlanlar arasında DRB1*04:01 və DQB1*03:02 allelləri daha çox rast gəlinmişdir. 26-20 yaşlı qız və oğlanlar arasında isə DRB1*15:01 və DRB1*15:01-DQB1*06:01 allelləri aşkar edilmişdir [343, c.15, s.111-113].

İranlı xəstələrdə HLA ilə şəkərli diabet arasındakı əlaqəni öyrənərkən şəkərli diabetə riskli allellər aşağıdakılar olmuşdur: DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0402,

DQA1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 və DQB1*0302. Qoruyucu allellər kimi isə DRB1*1001, DRB1*1101, DRB1*15, DRB1*16, DQA1*0102, DQA1*0103, DQB1*0301, DQB1*0501 və DQB1*0602 allelləri qeydə alınmışdır. DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201, DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 və DRB1*0402-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotipləri bu populyasiya üçün diabetə həssas, DRB1*1101-DQA1*0501-DQB1*0301 və DRB1*16-DQA1*0102-DQB1*0501 isə qoruyucu haplotiplər sayılır [315, c.14, s.366].

HLA ilə tip 1 şəkərli diabetin ağırlaşmaları arasındakı əlaqə avropalılarda öyrənilmişdir və bu əlaqə hələ ki, mübahisəlidir [353, c. 55, s.2963]. Tədqiqatların birində 425 şəkərli diabeti olan uşaq müayinədən keçirilmişdir. Bu uşaqlar retinopatiya, neyropatiya və nefropatiya ağırlaşmalarına görə qruplara bölünmüşlər. Məlum olmuşdur ki, HLA DRB1*03:01 alleli ağırlaşmalar üçün qoruyucu alleldir (şanslar əmsalı=0,58; p=0,03). HLA DQA1*03:01-DQB1*03:02 haplotipi ilə ağırlaşmalar arasında əlaqə qeydə alınmayıb. HLA-nın I sinfindən olan B*39:06 (şanslar əmsalı=3,27; p=0,008) alleli ilə ağırlaşmalar arasında sıx əlaqə vardır [241, c.74, s. 538; 388, c.55, s.2396-2397].

Danimarkadan, İtaliyanın Sardiniya ərazisindən, ABŞ-dan olan uşaqlarda diabet və yaş arasındakı əlaqə öyrənilib. Belə məlum olmuşdur ki, HLA-nın I sinfinin A*24:02, B*39:06, B*44:03 və B*18:01 və II sinfinin DRB1-DQB1 lokusları ilə yaş arasında əlaqə vardır. Bu allellər 5 yaşdan kiçik uşaqlarda rast gəlinir. Sardiniyadan olan uşaqlar arasında isə belə əlaqə aşkarlanmayıb [139, c.57, s.1084].

Rus populyasiyasında xəstələrin 80%-i diabetə meyilli olan güclü haplotiplərin DRB1*:04-DQA1*0301-DQB1*0302 və DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 daşıyıcılarıdır. Rus milliyətindən olan uşaqlar 5 yaşa kimi (DQ2/DQ8) haplotiplərinin daşıyıcılarıdır. Son 10 ildə aparılan müşahidələr göstərir ki, 90% halda HLA-nın və autoanticişimlərin əhəmiyyəti daha da artmışdır. HLA haplotipləri rast gəlməyən tip 1 şəkərli diabetli xəstələri başqa tiplərə aid etmək olar, lakin onların etioloji mexanizmi hələ tam öyrənilməyib [125, s.132].

Diabetə qarşı genetik riskin aşkar olunması xəstəliyə qarşı ilkin profilaktikanın aparılması üçün imkan yaradır. Tədqiqatların birində fransızlarda HLA DRB1, İNS-

VNTR və PTPN22 arasındakı əlaqə araşdırılıb. Belə məlum olmuşdur ki, HLA DRB1, İNS-VNTR və PTPN22 genlərinin birlikdə rast gəlməsi diabetə olan riski xeyli artırır [306, c.8, s.1].

Başqa bir elmi tədqiqatda Səudiyyə Ərəbistanında doğulan və milliyyətcə ərəb olan uşaqlar arasında diabet üçün riskli olan allellər və haplotiplər öyrənilmişdir. 103 diabetli olan və 180 sağlam nəzarət qrupundan olan uşaqlarda aparılan genetik müayinələrdən belə məlum olmuşdur ki, DRB1*0301 (ŞƏ=11,1); DRB1*0405 (ŞƏ=6,02); DRB1*0401 (ŞƏ=5,8); DQB1*0201 (ŞƏ=17,69) və DQB1*0302 (ŞƏ=3,77) allelləri risk allelləridir. DRB1*03/04-DQB1*02/0302 (ŞƏ=123,4) haplotipi diabetlə assosasiya olunur. DRB1*0403 (ŞƏ=0,27), DRB1*1101 (ŞƏ=0,049), DRB1*1307 (ŞƏ=0,28), DRB1*1501 (ŞƏ=0,12), DQB1*0301 (ŞƏ=0,03), DQB1*0401 (ŞƏ=0,04) və DQB1*0602 (ŞƏ=-0,16) qoruyucu allellər kimi aşkar edilmişdir. Diabetli uşaqlarda 41% halda İCA, 73,3% halda GAD 65 autoanticismi, 27,3% uşaqda isə hər iki autoanticisim aşkar edilmişdir [254, c.71, s.1238].

Hamzeh A.R. və başqaları tərəfindən də ərəblərdə diabetə olan meyilliklə HLA-nın HLA DRB1 və HLA DR-DP genləri arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, DRB1*03:01 və *04:05 allelləri (ŞƏ=7,76 və 7,52) ərəblərdə daha tez-tez aşkar edilir. Bu millət üçün DRB1*04:01 və *04:02 allelləri də diabetə meyilli allellərdir. DRB1*10:01, *13:01, *15:02 və *16:01 allelləri isə qoruyucu xüsusiyyətə malikdirlər. Aparılan digər tədqiqatlarda birində ərəb xalqlarında HLA DQA1, HLA DQB1-in, müxtəlif allelləri T1ŞD-lə arasındakı əlaqə öyrənilib. Ümumilikdə 1273 diabetli xəstə və 16 araşdırmalardan 1747 nəfər nəzarət qrupu təhlil edilmişdir. 24 allel və 4 haplotip üçün 95% dürüstlük intervalları vasitəsilə meta-təhlillər aparılmışdır. DQA1-*03:01 alleli diabet üçün yüksək risk kimi qiymətləndirilmişdir. DQB1*02:01 və *03:02 allelləri, DR3, DR4 haplotipləri də müxtəlif şəkildə ayrı-ayrı ərəb xalqları arasında diabetə görə risk kimi qeyd olunmuşdur. DQA1-in *01:01 alleli, DQB1*05:03, *06:02, *06:03 və *06:04 allelləri qoruyucu kimi aşkar olunmuşdur. DR7 və DR11 haplotipləri də həmçinin diabetə qarşı qoruyucu xarakter daşıyır [170, c.87, s.25].

Tədqiqatların birində Avropa (A), Məğrib (Liviya, Mərakeş, Əlcəzair, Tunis, Misir, Mavritaniya) (M), Qara Afrika (QA) və qarışıq irqlərdə (Q) şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA, diabetlə əlaqəli anticisimlər, autoimmun digər markerlər öyrənilmişdir. Müxtəlif etnik qruplarda uşaqların sayı müvafiq olaraq A qrupunda 55%, M-də 35%, QA-da 6% və Q qrupunda isə 4% təşkil etmişdir. Bu dörd qrupun arasında yaş, HbA1c, diabetik ketoasidozun olması, C-peptid səviyyəsi arasında olan korrelyasiya əlaqəsi qeydə alınmamışdır. İki ən böyük haplotip DQA1*0501-DQB1*0201 və DQA1*0301-DQB1*0302 “A” və “M” qruplarında ($p=0,002$ və $0,03$ müvafiq olaraq) rast gəlməmişdir. Avropa irqində Məğrib ilə müqayisədə DQA1*0301-DQB1*0302 /DQA1*0501-DQB1*0201 genotipi daha tez-tez rast gəlir. Məğrib irqində isə daha çox DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0501-DQB1*0201 qeydə alınır ($p=0,019$). Bu həssas genotiplərin daha çox gənc xəstələrdə ($p=0,003$) aşkarlanması müəyyən olunmuşdur [367, c.1, s.12].

Bir qrup misirli xəstədə aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, onlarda HLA DQB1*030201, *0202, *0201 allelləri və 02/03, 02/02 genotipləri diabetə qarşı həssas allellər sayılır. HLA DQB1*060101 alleli və 03/06, 06/06 genotipləri qoruyucu xüsusiyyət daşıyır [411, c.3, s.149]. HLA ilə yanaşı olaraq CTLA-4 geni də diabetə həssas olan genlər-dən sayılır. Tunisdə yaşayan tunisli xəstələrdə CTLA-4 geni ilə T1ŞD arasındakı əlaqə araşdırılıb. Xəstələrdə CTLA-4 CT60A/G (rs3087243), +49A/G (rs231775), və 318 C/T (rs5742909) gen variantları öyrənilmişdir. CTLA-4 genin hər üç variantının kiçik allel tezlikləri şəkərli diabetli xəstələrdə yüksək olmuşdur. 49G/G və CT60G/G homoziqot variantları da xəstələrdə yüksək qeydə alınmışdır. ACG ($\$=1,93$; 95%, Dİ: 1,26-2,94), GCG ($\$=2,40$; 95%, Dİ: 1,11-5,21) və GTA ($\$=4,67$; 95%, Dİ: 1,52-14,39) haplotipləri tunisli xəstələrdə şəkərli diabetlə assosiasiya olunur [71, c.17, s.1474-1475].

Başqa bir tədqiqatda Tunis populyasiyasında HLA ilə diabet arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. DRB1*03-DQB1*02 ($p<10^{-3}$) və DRB1*0401-DQB1*0302 ($p=0,001$) diabetə qarşı həssas haplotiplər sayılır, DRB1*11-DQB1*03, DRB1*07-DQB1*02 və DRB1*13-DQB1*06 ($p=0,0026$, $p=0,0065$ və $p=0,02$) qoruyucu haplotiplər sayılır. DRB1*15-DQB1*06 haplotipi də qoruyucu xüsusiyyətə malikdir [143, c.62, s.436].

Tunisdən olan şəkərli diabetli uşaqlarda GAD 65 və mədəaltı vəzi hüceyrələrinə qarşı anticisimləri ilə HLA arasındakı əlaqə 88 nəfər tunisli xəstədə və 112 sağlam uşaqda öyrənilib. Müayinə olunanlarda DRB1*030101 alleli ($p < 0,001$), DRB1*030101/DQB1*0201 ($p < 0,001$) və DRB1*040101/DQB1*0302 ($p = 0,002$) haplotipi olanlarda GAD 65 autoanticismi yüksək olmuşdur. GAD 65 autoanticismin titri aşağı olanlarda isə DRB1*070101 ($p = 0,001$) və DRB1*110101 ($p < 0,001$) allelləri və DRB1*070101/DQB1*0201 ($p = 0,001$) və DRB1*110101/DQB1*030101 ($p = 0,001$) haplotipləri aşkar edilmişdir. İA-2 autoanticisimi olanlarda DRB1*040101 alleli ($p = 0,007$) və DRB1*040101/DQB1*0302 ($p = 0,001$) haplotipləri aşkar edilmişdir. DRB1*110101 alleli ($p = 0,01$) və DRB1*110101 ($p < 0,001$) və DRB1*110101/DQB1*030101 ($p = 0,025$) haplotipləri olanlarda isə İA-2 autoanticisimi aşağı səviyyədə olmuşdur [359, c.18, s.991-992].

Livandan olan T1ŞD uşaqlarda HLA ilə (İDDM1 lokusu) A49G CTLA-4 (İDDM12 lokusu) polimorfizmi arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. Bu uşaqlarda HLA DQB1*010201, HLA DQB1*010302, HLA DRB1*010301 və HLA DRB1*010401 allelləri daha tez-tez aşkar edilmişdir. Qoruyucu allel kimi HLA DRB1*01110101, HLA DQB1*010301 və HLA DQB1*010601 allelləri müəyyən olunmuşdur. Şəkərli diabetli xəstələrdə A49G polimorfizmi göstərmişdir ki, G alleli və GG genotipi onlarda daha tez-tez müəyyən olunub. Bu bir daha onu göstərir ki, CTLA-4 geni diabetə həssaslıqda əsas rol oynayır. İki lokus arasında əlaqəni araşdırarkən belə məlum olmuşdur ki, onlar arasında əlaqə yoxdur və onlar xəstəliyin yaranmasında bir-birindən asılı olmayaraq iştirak edir. G alleli ilə HLA DQB1*010201 alleli arasında ne-qativ əlaqə aşkar edilib [133, c.22, s.273].

Türk milliyətindən olan şəkərli diabetli uşaqlarda CTLA-4 geni ilə bu xəstəlik arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, CTLA-4 geninin G alleli ilə ŞD arasında əlaqə yoxdur. Türkiyənin cənub-şərq ərazisindən olan T1ŞD-li 80 nəfər xəstə və 80 nəfər sağlam uşaq üzərində HLA DR-DQ haplotiplərinin rastgəlmə tezliyi öyrənilib. Xəstələrdə HLA DRB1*03-DQB1*02 haplotipi daha çox müşahidə edilmiş-

dir. DQB1*03 allel isə sağlam uşaqlarda, DQB1*02 alleli isə xəstələrdə daha çox qeydə alınmışdır. HLA DRB1*11, HLA DRB1*13 və HLA DRB1*14 allelləri diabeti olan uşaqlarda dürüstlük doğuracaq dərəcədə az rast gəlib [217, c.4, s.190-192].

Başqa bir tədqiqatda Türkiyədən olan (xəstə 178 nəfər, nəzarət qrupu 248 nəfər) isə DRB1*0402 DQA1*03 DQB1*0302 (28,1% ilə müqayisədə 5,2%, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 7,1$) və DRB1*0301 DQA1*0501 DQB1*02 (57% ilə müqayisədə 18,1%, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 6,1$) aşkar edilmişdir. Aşağıdakı allelərdə isə neqativ əlaqə qeydə alınmışdır: DRB1*1401 DQA1*0101 DQB1*0503 (0,6% mütnasib 8,9%, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 0,1$), DRB1*1502 DQA1*0103 DQB1*0601 (1,1% mütnasib 7,7%, $p = 0,0023$, $\chi^2 = 0,1$), DRB1*1301 DQA1*0103 DQB1*0603 (0,6% mütnasib 6,9%, $p = 0,0039$, $\chi^2 = 0,2$) və DRB1*1101 DQA1*0501 DQB1*0301 (3,9% mütnasib 12,1%, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 0,2$). Ən həssas allellər isə DRB1*0301/*04 (31,4% ilə müqayisədə 2,8%, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 15,8$), DRB1*0301/*0401 (4,5% ilə müqayisədə 0,2, $p = 0,0008$, $\chi^2 = 24,8$) olmuşdur [342, c.61, s.296].

T1ŞD olan Çin milliyətindən olan uşaqlarda HLA ilə ŞD arasındakı əlaqə öyrənilib. A*2402, DRB1*0301, DRB1*0405 və DRB1*0901 allelləri və A*1101-DRB1*0901, A*2402-DRB1*0405 və A*2402-DRB1*0901 haplotipləri T1ŞD ilə assosiasiya olunmuşdur ($p < 0,05$). ZnT8A autoanticismi olanlarda DRB1*0901, İA-2 olanlarda DRB1*0405, A*1101-DRB1*0901, GAD 65 autoanticismi olanlarda isə DRB1*0901 və A*2402-DRB1*0901 allelləri fərq doğuracaq dərəcədə yüksək olmuşdur ($p < 0,05$) [396, c.87, s.2380].

Başqa bir tədqiqatda da çinli xəstələrdə HLA DQ və DR allel polimorfizmi öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, DQA1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0302 allelləri diabetli xəstələr üçün həssasdır. DQA1*0103, DQA1*0201, DQA1*0401, DQB1*0301, DQB1*0402, DQB1*0501, DQB1*0503, DQB1*0601 və DQB1*0602 qoruyucu xarakter daşıyır ($p < 0,05$). DR3, DR4, DR9 haplotipləri diabetə meyilli, HLA DR2, DR5 və DR7 qoruyucu haplotiplər hesab olunur ($p < 0,05$). Çinlilərdə həmçinin DRB1*04, DRB1*0301, DRB1*0901 allelləri də diabetə həssas allellər, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*16, DRB1*0406 allellər isə qoruyucu allellər sayılır [414, c.120, s.980].

Hindistanda 29 müxtəlif dildə danışan əhali vardır. Əhalinin əksəriyyəti hind dilində, sonra isə benqali dilində danışır. Benqali dilində danışanların sayı 80 milyondan artıqdır. Hindistanda aparılan tədqiqatların birində benqali dilində danışan əhalidə HLA-nin II sinfi ilə diabet arasındakı əlaqə öyrənilib. Hindistanda şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi ildə hər 100000 nəfərə 10,5 nəfər təşkil edir. Diabetli xəstələrdə DP A1*020103, DPB1*020102, DQA1*050101, DQA1*0201, və DQB1*020101G allelləri xəstəliyə həssas genlər, DPA1*010602, DPB1*040101, DQA1*010201, DQA1*0103, DRB1*15, DQA1*0103 qoruyucu genlər kimi aşkar edilmişdir [317, c.17, s.52].

ABŞ-da DRB1*04-DQB1*0302 allelləri qeyri-İspan mənşəli ağ dərilili diabeti olan uşaqlarda 34,1%, İspan mənşəlilərdə 38,9%, qeyri-İspan qara dərilili uşaqlarda isə 20,8% rast gəlir. Kiçik yaşlı uşaqlarda DRB1*03 haplotipi daha çox aşkar edilmişdir. Bir neçə autoanticişmi olan qeyri-İspan və İspan mənşəli xəstələrdə isə daha tez-tez DRB1*04-DQB1*0302 haplotipi rast gəlir. DRB1*04-DQB1*0301 haplotipi isə qeyri-İspan mənşəli xəstələrdə qoruyucu xüsusiyyətə malik olmuşdur [76, c.14, s.121].

HLA ŞD-lə əlaqəsi afrika amerikalılarda da öyrənilmişdir. Bu tədqiqatda tip 1 diabeti olan 772, nəzarət məqsədilə 1641 uşaq müayinədən keçirilib. Aparılan tədqiqat bu irq üzrə ən geniş tədqiqatlardan biri sayılır. Afrikalılar üçün diabetə müdafiəedici haplotip DR3 haplotipi DRB1*03:02-DQA1*04:01-DQB1*04:02, DR3 DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 həssas haplotip kimi aşkar olunmuşdur. DRB1*07:01 və DRB1*13:03 allelləri DQA1*03:01-DQB1*02:01 ilə birlikdə olduqda diabetə həssas, DQA1*02:01-DQB1*02:01 olduqda isə bu xəstəliyə qoruyucu xarakter daşıyır. Heteroziqot DR4/DR9 təşkil edən DR9 DRB1*09:01-DQA1*03:01-DQB1*02:01 afrikalılar üçün çox həssas haplotip kimi aşkar edilmişdir ($\chi^2=30,88$). Avropalılarda isə diabetə həssas haplotip DR3/DR4 sayılır. Afrikalılarda diabet riski avropalılarla müqayisədə daha yüksəkdir [276, c.62, s.3293-3296].

Milliyətçə braziliyalı olan şəkərli diabetli xəstələrdə diabetik lokusları araşdırarkən məlum olmuşdur ki, HLA DQB1*0302 və HLA DQA1*03 allelləri şəkərli diabetli xəstələrdə 82,4% olur. İnsulin və CTLA-4 genlərinin polimorfizmində isə həm xəstələrdə, həm də sağlam şəxslərdə dəyişiklik qeyd olunmamışdır [145, c.53, s.370-371].

Brazilyalılarda (313 nəfər xəstə və 139 nəfər sağlam qrup) DRB1*03:01-DQB1*02:01 ($\Phi=5,37$; 95%, Dİ: 3,23-8,59, $p<0,0001$), DRB1*04:01-DQB1*03:02 ($\Phi=2,95$; 95%, Dİ: 1,21-7,21, $p=0,01$) və DRB1*04:02-DQB1*03:02 ($\Phi=2,14$; 95%, Dİ: 1,02-4,50, $p=0,04$) diabetogen allellər sayılır. Bu allellərin şiş nekroz faktor geni TNF-308G>A arasındakı əlaqə də öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, onlar arasında korrelyasiya əlaqəsi yoxdur [289, c568, s.50].

Brazilyada şəkərli diabeti olan uşaqların valideynlərində və yaxın qohumlarında İCA, GAD 65, İA-2, İAA autoanticismləri və HLA II sinfinin haplotipləri öyrənilib. Müayinə olunanların 8,9%-də bir və ya bir neçə autoanticisim müsbət olub. Valideynlərdə yalnız İAA autoanticisimi aşkarlanıb. Xəstələrin qardaş və bacılarında əsasən GAD 65, kiçik bir qrup qızda isə İA-2 autoanticismləri tapılıb. Xəstələrin bacı və qardaşlarında 62,1% HLA II sinfinin diabetogen halotipləri aşkar edilib. Sonrakı 4 il ərzində müayinə olunan sağlam uşaqların 6 nəfərində şəkərli diabet xəstəliyi yaranıb. Aparılan tədqiqatda GAD 65 və İA-2 autoanticismləri daha informativ və xəstəliyin yaranması barədə məlumat verə bilən markerlər kimi aşkar edilmişdir [55, c.32, s. 778].

Latın Amerikasısı əhalisi arasında tip 1 şəkərli diabetə həssas allellər DRB1*04:05 ($\Phi=4,64$; 95%, Dİ: 2,14-10,05), DRB1*04:01 ($\Phi=3,86$; 95%, Dİ: 2,32-6,42), qoruyucu allellər isə DQB1*06:02, DQB1*06:03 və DRB1*15 sayılır [111, c.2012, s.1].

Tədqiqatlardan birində yapon milliyətindən olan uşaqlarda HLA ilə ŞD arasındakı əlaqənin öyrənilməsi göstərmişdir ki, DRB1-09:01-DQB1-03:03 genotipi üçün homoziqot, DRB1-04:05-DQB1-04:01 və DRB1-08:02-DQB1-03:02 hereoziqot genotip autoimmun şəkərli diabet üçün yüksək risk təşkil edir [369, c.13, s.33]. Daha kiçik yaşlı uşaqlarda isə HLA DRB1*09:01 alleli 2-5 yaşlar arası T1ŞD üçün yüksək risk təşkil edir [369, c.13, s.33]. Digər bir tədqiqatda yapon milliyətindən olan 790 nəfər şəkərli diabetli uşaqda və 953 nəfər sağlam uşaqda HLA araşdırılıb. HLA DRB1*0405, DRB1*0901 və DRB1*0802-DQB1*0302 haplotipləri ŞD-ə həssas olub. DRB1*15 haplotipi isə qoruyucu olaraq aşkar edilmişdir. Sadə qeyri HLA nukleotid polimorfizmi, INS, IL2RA, ERBB3, CLEC16A və İL7R genləri də diabetlə əlaqə olması aşkar edilmişdir. İki genin birlikdə rastgəlməsi kumulyativ effekt yaradır. DRB1*0901

haplotipinin və ERBB3, CLEC16A və CTLA-4 risk allelləri ilə birlikdə olması isə autoimmün tireoditlə assosiasiya olunur [406, c.27, s.844].

Tip 1 şəkərli diabet kəskin və ya tədricən başlaya bilər. Bu prosesi aydınlaşdırmaq məqsədilə Yaponiyadan olan xəstələrdə HLA-nın müxtəlif haplotipləri tədqiq edilmişdir. Xəstələr iki qrupa ayrılmışdır. Birinci qrupa xəstəliyin kəskin başlayan 72 xəstə, ikinci qrupa isə ləng başlayan 100 xəstə daxil olmuşdur. Nəzarət qrupunda isə 292 nəfər olmuşdur. I qrupda DRB1*0405-DQB1*0401 (DR4) və DRB1*1302-DQB1*0604 (DR13) haplotipləri daha tez-tez aşkar edilir. DRB1*1502-DQB1*0601 haplotipi isə II qrupda aşkar edilmişdir. I qrupda eyni zamanda DRB1*0802-DQB1*0302 (DR8) və DRB1*0901-DQB1*0303 (DR9) haplotipləri tez-tez rast gəldiyi halda DRB1*1501-DQB1*0602 haplotipi nadir halda qeyd edilir. DR4/8 haplotipi daha çox II qrupda aşkar edilmişdir. Yaponlar üçün DR8 haplotipi tədricən inkişaf edən diabet üçün səciyyəvidir. Qoruyucu haplotiplərə isə DRB1*1501-DQB1*0602 > DRB1*1502-DQB1*0601 aiddir. Xəstələrdə diabetə həssas haplotiplər aşağıdakı ardıcılıqla düzmək olar: DR13 > DR4 > DR9 > DR8 [210, c.71, s.789].

Başqa bir tədqiqatda yapon milliyətindən olan uşaqlarda diabetə həssas HLA genlərinin rastgəlməsi öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, HLA DRB1*0405-DQB1*0401 (DR4), HLA DRB1*0802-DQB1*0302 (DR8), HLA DRB1*0901-DQB1*0303 (DR9) və HLA DRB1*1302-DQB1*0604 (DR13) haplotipləri diabetli xəstələrdə daha tez-tez, HLA DRB1*1501-DQB1*0602 və HLA DRB1*1502-DQB1*0601 az rast gəlir. DR4/8, DR4/13, DR9/9 və DR9/13 genotipləri xəstələrdə daha çox qeydə alınmışdır. Yapon milliyətindən olan xəstələr üçün DR4, DR8, DR9 və DR13 haplotipləri səciyyəvidir [209, c.69, s.284].

Somalidən olan uşaqlarda diabetə riski HLA DR3-DQ2 haplotipi daşıyır. Onlarda da diabetin rast gəlmə tezliyi Finlandiyada olduğu kimi yüksəkdir və hər 100 000 nəfərə 37 nəfər düşür, Finlandiyada isə bu rəqəm 40 təşkil edir [282, c.13, s.176].

Malaziya və Sinqapurda yaşayan uşaqlarda diabet üçün risk allelləri DQA1*0501 (50,7% ilə müqayisədə 20,4%; $\chi^2=3,97$; $p<0,01$), DQB1*0201 (48% ilə müqayisədə 19,1%; $\chi^2=3,86$; $p<0,05$) və DRB1*0301 (38,7 ilə müqayisədə 6,8%; $\chi^2=8,36$; 95% $p<0,05$) təşkil edir. DQA1*0601 (14,7% ilə müqayisədə 35,2%; $\chi^2=0,33$; $p=0,008$) və

DQB1*0601 (4% ilə müqayisədə 23,5%; $\chi^2=0,16$; $p<0,05$) allelləri isə az rast gəlir. Malaziyalılarda əsasən β D meyilli DR və DQ genlərinə az rast gəlir [330, c.66, s.135-136].

Latin Amerikasında yaşayan qarışıq millətlərdə HLA ilə β D arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Belə məlum olmuşdur ki, β D-ə riski DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 ($\chi^2=7,51$; 95%, Dİ: 3,69-15,25) və DQB1*0302, DRB1*0405 ($\chi^2=11,64$; 95%, Dİ: 3,15-43,01) və ya DRB1*0401 ($\chi^2=5,85$; 95%, Dİ: 3,07-11,14) haplotipləri təşkil edir. Qoruyucu haplotiplərə isə DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301 ($\chi^2=0,24$; 95%, Dİ: 0,1-0,56) və DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602 ($\chi^2=0,35$; 95%, Dİ:0,17-0,73) aiddir [97, c.72, s.581].

Kubalı xəstələrdə HLA-nın öyrənilməsindən belə məlum olmuşdur ki, DQA1*0501, *0301 DQB1*0201 və DRB1*0301, *0401 allelləri diabetə həssas allel, DRB1*1501, DQA1*0102/3 və DQB1*0602 allelləri isə diabetdən qoruyucu allellərdir [130, c.37, s.778].

Latin Amerikasını ərasizində yaşayan şəkərli diabetli uşaqlarda da metaanaliz yolu ilə HLA-nın II sinfi araşdırılıb. 2009-cu ilə kimi buna dair bu ərazidə 21 elmi iş aparılıb (1138 diabetli xəstə və 1920 nəfər nəzarət qrupu). Diabetlə əlaqəli olan daha həssas allellərə DRB1*0301 ($\chi^2=9,65$; 95%, Dİ: 5,69-16,36; $p<0,0001$), DRB1*1201 ($\chi^2=4,84$; 95%, Dİ: 1,97-11,91; $p=0,001$), DQB1*0302 ($\chi^2=4,58$; 95%, Dİ:3,36-6,26; $p<0,0001$), DQA1*0301($\chi^2=3,02$; 95%, Dİ: 1,37-6,65; $p=0,0059$) və DQB1*0602 ($\chi^2=0,19$; 95%, Dİ: 0,11-0,33; $p<0,0001$), DRB1*14 ($\chi^2=0,18$; 95%, Dİ: 0,06-0,55; $p=0,0024$) və DQB1*0501 ($\chi^2=0,47$; 95%, Dİ:0,26-0,83; $p=0,0097$) aiddir. Qoruyucu haplotiplər kimi DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 ($\chi^2=13,50$; 95%, Dİ: 3,85-47,28; $p<0,0001$) və DRB1*1301-DQB1*0603 ($\chi^2=0,25$; 95%, Dİ:0,1-0,65; $p=0,004$) qeyd edilmişdir. Belə genotiplərin aşkar edilməsi demək olar ki, avropalılarla eynilik təşkil edir [331, c.9, s.666].

Koreya milliyətindən olan T1 β D-li uşaqlarda CTLA-4 geni ilə HLA arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Belə məlum olmuşdur ki, şəkərli diabeti olan uşaqlarda CTLA-4 geninin polimorfizmi arasında əlaqə yoxdur. Lakin CTLA-4 geni ilə HLA-DRB1

DRB1*0301, *0405 və *09012 allelləri arasında əlaqə müəyyən edilmişdir. Alınan nəticələr göstərir ki, CTLA-4 geninin polimorfizmi şəkərli diabetə qarşı olan həssaslıqda birbaşa iştirak etmir [204, c.24, s.1005-1007].

Makedoniya əhalisi arasında Avropa ilə müqayisədə T1ŞD xəstələrin sayı azlıq təşkil edir. Bunu aydınlaşdırmaq məqsədilə diabetli xəstələrdə HLA DR-DQ haplotipləri araşdırılmışdır. HLA DQA1*05-DQB1*02 (DR3) və DRB1*04-DQB1*0302 haplotipləri xəstəliklə əlaqəli haplotip kimi aşkar edilmişdir. Xəstələrin əksəriyyətində DRB1*0402 alleli aşkar edilmişdir. Qoruyucu haplotip kimi (DR11/12)-DQA1*05-DQB1*0301 və (DR14)-DQB1*0503 müəyyən olunmuşdur. (DR1/10)-DQB1*0501 və (DR16)-DQB1*0502 haplotipləri isə neytral xarakter daşımışdır. Diabetə həssas haplotiplərin sayının az olması, qoruyucu haplotiplərin isə sayının artıq olması Makedoniyada xəstəliyin az rast gəlməsini izah edə bilmir. Burada başqa faktorların iştirakı istisna edilmir [192, c.70, s.461].

Bildiyimiz kimi HLA, INS, PTPN22 və CTLA-4 genləri diabetli xəstələrdə əhəmiyyətlidir. Belə ki, bu genlər immun sistemin tənzimlənməsində də iştirak edir. Aparılan elmi tədqiqatların birində məqsəd bu genlərin diabetogen allellərlə birlikdə rastgəlməsini müəyyən etməkdən ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə 421 ailə, 1331 xəstə və 1625 nəfər nəzarət qrupu kimi müayinə olunmuşdur. Aparılan tədqiqat nəticəsində belə məlum olmuşdur ki, HLA və PTPN22 birlikdə rastgəlməsi diabetə riski azaldır, lakin ayrı-ayrılıqda bu genin allellərinin rastgəlməsi isə bu riski artırır. Digər genlərin diabetogen allellərlə birlikdə rastgəlməsi isə bu riski kəskin yüksəldir [75, c.51, s.591-595].

ABŞ-ın Kalorado ştatında yaşayan ağ dərilili ispan və qeyri-ispan mənşəli şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA genlərinin diabetə görə həssaslığı öyrənilib. Tədqiqatlar 1978-1988-ci və 2002-2004-cü illərdə aparılmaqla müqayisə xarakteri daşımışdır. Yüksək riskli DRB1*03-DQB1*02/DRB1*04-DQB1*03 genotipi 1978-1988-ci illərdə 39%, 2002-2004-cü illərdə isə 28% təşkil etmişdir. Məlum olmuşdur ki, illər keçdikcə diabetə görə yüksək riskli HLA genotipinin rastgəlmə tezliyi azalır. Bu bir daha ətraf mühit faktorlarının əhəmiyyətli olduğunu göstərir [392, c.31, s.1394-1395].

T1ŞD autoimmun, xronik, multifaktorial və poligenik bir xəstəlikdir. Bu xəstəliyin yaranmasında HLA sisteminin genləri əhəmiyyətli rol oynayır. Meksikalılarda da diabetə həssas olan haplotiplər araşdırılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 (ŞƏ=21,4); DRB1*0405-DQA1-*0301-DQB1*0302 (ŞƏ=44,5) haplotipləri diabetə həssas DQA1/DQB1 və DRB1*0404/*0401 isə qoruyucu xarakter daşıyır. Erkən yaş dövrlərində DR3/DR4 genotipi daha əhəmiyyətli rol oynayır [160, c.5, s.187].

Uşaqlarda diabetik ketoasidozla HLA arasındakı əlaqə araşdırılmış və tədqiqata 510 uşaq daxil olmuşdur. Ağır diabetik ketoasidoz 7,2% uşaqda qeydə alınmışdır və burada əsasən 2 yaşdan kiçik olan uşaqlar üstünlük təşkil etmişlər. Bu uşaqlarda HLA-nın yüksək risk təşkil edən genetik allelləri aşkar edilmişdir ($p < 0,01$, ŞƏ=1,068; 95%, Dİ: 1,021-1,117). Diabetik ketoasidozla yaş arasında da əlaqə qeydə alınmışdır (<2 yaş; $p < 0,01$, ŞƏ=1,072, 95%, Dİ: 1,024-1,123). Beləliklə, HLA-ya görə yüksək genetik riskli uşaqlarda diabetik ketoasidozun yaranma riski yüksəkdir [258, c.168, s.108-110].

Nadir hallarda xəstələrdə T1ŞD-in ildırımsürətli forması da rast gələ bilər. Bu zaman autoanticisimlər mənfi, qlikohemoqlobin göstəricisi normal olur, lakin xəstələrdə diabetik ketoasidoz yaranır. Qanda C-peptidin səviyyəsi ac qarına və yemək qəbulundan sonra aşağı qeydə alınır. Belə xəstələrdə HLA DRB1*04:06 və DQB1*03:01/05:02 diabetik genləri də aşkar edilir [220, c.51, s.2362].

İldırımsürətli şəkərli diabet tip 1 şəkərli diabetin yarım tipi sayılır. ŞD-in bu tipi bir neçə gün ərzində yaranır və kəskin hiperqlikemiya ilə səciyyələnir. Tədqiqatların birində ŞD-in bu tipi ilə HLA arasındakı əlaqə yapon milliyətindən olan populyasiyada öyrənilmişdir. Tədqiqatda 207 xəstə və 325 sağlam uşaq iştirak etmişdir. Məlum olmuşdur ki, xəstələrdə DRB1*04:05-DQB1*04:01 və DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotipləri yüksək olub. DRB1*01:01-DQB1*05:01, DRB1*15:02-DQB1*06:01 və DRB1*08:03-DQB1*06:01 haplotipləri isə qoruyucu xüsusiyyətə malik olub. Sağlam uşaqlarda DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotipləri daha çox aşkar edilib (44,0% ilə müqayisədə 13,7%; $p=1,0$). GAD 65 autoanticismi yüksək olan xəstələrdə isə

DRB1*04:05-DQ B1*04:01 əvəzinə DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotipi aşkar olunmuşdur [381, c.3, s.62].

2002-2005-ci illərdə Finlandiyada aparılan tədqiqatların birində diabetik ketoasidozla ($\text{pH} < 7,30$) HLA genləri arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, HLA üzrə diabetik riski aşağı olanlarda diabetik ketoasidoz halları az rast gəlir [177, c.165, s.814-816].

HLA DR3, DR4 daha çox avropoid irqindən olanlarda rast gəldiyinə görə ketoasidoz halları da ekvatorial irqi ilə müqayisədə daha çoxdur [40, s.7].

Beləliklə, əksər populyasiyalarda şəkərli diabeti olanlarda bu xəstəliklə əlaqəli olan genlər və HLA sistemi öyrənilmişdir, lakin Azərbaycan populyasiyasında isə belə tədqiqatlar aparılmayıb. Bu da elmi işin aktuallığını bir daha göstərir.

1.3.Şəkərli diabetdə immun dəyişikliklər

Məlumdur ki, T1ŞD genetik və ətraf mühit faktorlarının mürəkkəb əlaqəsi fonunda biruzə verir. Son zamanlar məlum olmuşdur ki, mədəaltı vəzidə autoimmun dəyişikliklərin əsasında anadangəlmə iltihabi proses durur [95, c.59, s.414].

Mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin zədələnməsində CD8^+ hüceyrələri birbaşa, CD4^+ hüceyrələri isə dolayısı yolla iştirak edir [196, c.15, s.162]. Bu prosesdə təbii killer hüceyrələr də aktiv iştirak edir [58, c.90, s.243]. Bəzi müəlliflərə görə immun sistemindəki irsi qüsurun olması T1ŞD-ə gətirib çıxarır. Xəstəliyin manifestasiyası CD8^+ limfositlərinin çatışmazlığı və insulin hasil edən β -hüceyrələrin membranında olan xüsusi zülallara qarşı aqressiv T-helperlərin mövcud olması ilə izah olunur [13, c.4, s.325]. Öyrənilmişdir ki, mədəaltı vəziyə qarşı bir neçə autoanticismi olan, HLA siteminə görə diabetə həssas olan insanlarda CD4^+ - CD25^+ T supressorların aktivliyinin aşağı düşməsi nəticəsində β -hüceyrələrdə apoptoz sürətlənir. Apoptozun sürətlənməsi isə β -hüceyrələrin zədələnməsini artırır. T-supressorlar TGF-beta (beta transformasiya edən böyümə faktoru), İL-10, İFN- γ , İL-35 sitokinləri ifraz edir və onlar vasitəsilə mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinə təsir göstərir. HLA DQB1 genotipi ilə CD4^+ - CD25^+ arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi vardır. Autoanticismi neqativ, lakin HLA DQB1 genotipi olanlarda apoptoz sürətlənir, bu genotipi olmayanlarda isə apoptoz prosesi

normal keçir. HLA DQB1*0302, DQB1*0201 və HLA DQB1*0602 allellərinin apoptoz prosesi ilə müsbət əlaqəsi aşkar edilmişdir [156, c.10, s.335-338].

Sitotoksik T hüceyrələr və ya CD8⁺ hüceyrələr orqanizmdə dəyişikliyə uğramış hüceyrələri məhv edir. Onlar İL-10, adenozin və s. sitokinlər ifraz etməklə təsir göstərir. Wong F.S. və başqaları tərəfindən aparılan tədqiqatların birində məlum olmuşdur ki, bu hüceyrələr zəif afinitet qabiliyyətinə malik olan insulin molekullarının β-zəncirlərini aşkar edir və onları destruksiyaya uğradır və nəticədə bu da ŞD-in yaranmasına gətirib çıxarır [404, c.58, s.1157-1162].

Şəkərli diabeti olan xəstələrdə Langerhans adacıklarına qarşı əsasən CD8⁺ və CD4⁺ hüceyrələr sağlam donorlarla müqayisədə daha çox təsir edir. CD4⁺ hüceyrələri ŞD tip 2 ilə müqayisədə tip 1 ŞD-də daha çox İFN-γ sintez edir. CD8⁺ hüceyrələri isə tip 1 diabetdə daha aktiv olur. Bu müşahidələr göstərir ki, β-hüceyrələrin çəkisinin azalmasında CD8⁺ hüceyrələri əsas rol oynayır. Beləliklə, CD8⁺ hüceyrələri daha çox tip 1 şəkərli diabetin immun markeri ola bilər [341, c.50, s.77].

Şəkərli diabet zamanı β-hüceyrələrə qarşı limfositlərin aktivləşməsi yaranır. Autoimmün prosesdə əsasən immun hüceyrələrdən CD8⁺ hüceyrələri aktiv olur [78, c.39, s.459].

ŞD-də əsasən β-hüceyrələrə spesifik T hüceyrələr təsir edir. Onların əsas təsir obyekti insulin və proinsulin olur. Kənardan yeridilən insulin isə β-hüceyrələrə qarşı qoruyucu xarakter daşıyır. Bütün bu proseslər genlər tərəfindən idarə olunur. Bu genlər T limfositləri aktivləşdirir. Autoanticişimlərin qanda artması isə bu prosesi daha da kəskinləşdirir [367, c.17, s.342].

Martinuzzi E. və başqaları tərəfindən aparılan tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, hələ mədəaltı vəzinin Langerhans adacıklarına qarşı anticişimlər yaranmamışdan əvvəl CD8⁺ hüceyrələrin fəallığı artır və onlar mədəaltı vəzidə hüceyrə destruktiv dəyişikliklərini törədir. ŞD-in yaranmasından sonra isə onun qanda səviyyəsi autoanticişimlərlə müqayisədə daha da azalır [259, c.57, s.1313-1318]. Məlum olmuşdur ki, şəkərli diabetin patogenevizində CD4 hüceyrələrinin 17 klonundan 15 klonu daha aktivdir və mədəaltı vəziyə qarşı toxuma spesifikliyinə malikdir. Ola bilsin ki, mədəaltı vəziyə hələ elmə məlum olmayan digər autoanticişimlər də təsir edir [352, c.39, s.323].

Şəkərli diabetli xəstələrdə T hüceyrələrin reaktivliyinin artması β -hüceyrələrin destruksiyasına təkan verir. Bununla yanaşı HLA A2 ilə T hüceyrələrin reaktivliyinin artması arasında da əlaqə vardır. Mədəaltı vəzi transplantasiya olunmuş xəstələrdə transplantın orqanizm tərəfindən inkar olunmasında bu əhəmiyyət daşıyır. Bu genotipi olanlarda T hüceyrələr aktivləşə bilər. HLA A2 haplotipi insulin molekulunun β -zənciri ilə əlaqəlidir [302, c.54, s.552]. $CD4^+$ - $CD25^+$ T tənzimləyici hüceyrələri mədəaltı vəziyə qarşı olan anticisimlərin stimulyasiyasından sonra aktivləşir. Bu hüceyrələr T-hüceyrələrin reaktivliyini tormozlayır və beləliklə də mədəaltı vəzinin zədələnməsinin qarşısını alır [118, c.172, 5968-5971].

Bir çox tədqiqatlarda şəkərli diabetin patogenezinə T hüceyrələrin əhəmiyyətli rol oynaması göstərilmişdir [18, c.3, s.3; 405, c.34, s.854]. Burada hər şey requlyator T hüceyrələri ilə autoreaktiv T hüceyrələrin balansından asılıdır. Məlum olmuşdur ki, xəstələrdə $CD4^+$ - $CD25^+$ $CD127^-$ /aşağı, T tənzimləyici hüceyrələrin nəzarət qrupu ilə müqayisədə (xəstələr $35,16 \pm 4,93\%$ ilə müqayisədə sağlam şəxslər $60,45 \pm 5,26\%$, $p=0,0015$) qanda aşağı səviyyədə tapılır [50, c.12, s.245-249].

T-hüceyrələrin autoreaktivliyə görə yaddaşı uzun müddət saxlanılır və autoanticisimlərin stimulyasiyasından sonra artır [132, s.1]. Tip 1 şəkərli diabet xronik autoimmün bir xəstəlikdir. Autoimmün prosesi nəticəsində mədəaltı vəzinin β -hüceyrələri destruksiyaya uğrayır. Antigen daşıyan hüceyrələr tərəfindən aktivləşən sitotoksik $CD4^+$ və $CD8^+$ hüceyrələri destruktiv prosesi artırır. Digər tərəfdən isə tənzimləyici T hüceyrələr immün sistemin tolerantlığında və davamlı homeostazının yaranmasında fəal iştirak edir və T effektor hüceyrələrin fəaliyyətini tormozlayır. Aktivasiyadan sonra T effektor müvəqqəti olaraq İL-2 sintezini artırır ki, bu da həm T effektor, həm də T tənzimləyici hüceyrələrin sayını çoxaldır. Sonradan isə T tənzimləyici hüceyrələr T effektor hüceyrələrin yaranmasını tormozlayır. Bu iki qrup hüceyrə arasındakı münasibət β -hüceyrələrin qalıq funksiyasına təsir edir. T effektor hüceyrələrin T tənzimləyici hüceyrələri üzərində dominantlığı “bal ayı”-nın yaranması ilə, yəni remissiya ilə nəticələnir. İL-2-nin sintezinin uzun müddət saxlanması diabetin progressivləşmə prosesini bir qədər ləngidir [198, c.3, s.93]. Mədəaltı vəzin autoimmün zədələnməsi zamanı bir qrup xəstədə uzun illər qanda C-peptid və

insulin müəyyən səviyyədə hələ də qalır. İfraz olunan bu insulinə həssaslıq isə zəif olur [399, c.26, s.568].

Məlumdur ki, T tənzimləyici hüceyrələr ($CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$) pankreas hüceyrələrini destruksiyadan qoruyur. Bunu nəzərə alaraq T tənzimləyici hüceyrələrin infuziyası hazırlanmış və şəkərli diabetli xəstələrə venadaxili bir və ya iki inyeksiya şəklində yeridilmişdir. Onun əlavə təsiri qeydə alınmamışdır. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, xəstələrdə C-peptidin səviyyəsi yüksəlmiş, insulinə təlabat azalmışdır [257, c.153, s.23].

T tənzimləyici hüceyrələrin vəziyyətinə dəqiq qiymət vermək üçün T tənzimləyicilərin genində baş verən dəyişikliklərin təyin edilməsi əhəmiyyətli xarakter daşıyır [298, c.65, s.1034-1038].

Məlumdur ki, şəkərli diabetli xəstələrdə T tənzimləyici hüceyrələrin əhəmiyyətli rolu vardır. Tədqiqatlar nəticəsində məlum olmuşdur ki, bu hüceyrələrin qanda səviyyəsi azalır. Əksinə olaraq isə İL-12 və İL-18-in qanda səviyyəsi yüksəlir. İL-12 və İL-18 qlikohemoqlobinlə və C-reaktiv zülalla müsbət korrelyasiyada, $CD4^+ CD25^+$ (yüksək) $FOXP3^+$ tənzimləyici T hüceyrələrlə mənfi korrelyasiyada olması aşkar edilmişdir. Yəqin ki, İL-12 və İL-18 sitokinlərinin səviyyəsinin yüksəlməsi T tənzimləyici hüceyrələrin azalmasına gətirib çıxarır və bu da destruktiv dəyişiklikləri gücləndirir [334, c.37, s.1515-1518].

Eksperimental tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, T tənzimləyici hüceyrələrin infuziya şəklində venaya yeridildikdən sonra onlar qanda $CD8^+$ və $CD4^+$ hüceyrələrin səviyyəsini və İNF- γ -nın səviyyəsini azaldır. Bununla da mədədaltı vəzidə immun sistem tərəfindən yaranan iltihabın qarşısını alınır [250, c.194, s.3147].

Şəkərli diabet zamanı mədəaltı vəzi T və B limfositlərin hücumuna məruz qalır. Aparılan eksperimental tədqiqatların birində B limfositlərin anticismlərinə qarşı xüsusi antiserum hazırlanmış və tədqiqatda iştirak edən eksperimental heyvanlara vurulmuşdur. Sonradan məlum olmuşdur ki, onlarda şəkərli diabetin yaranması ləngiyir və ya onun gedişi yüngül xarakter daşıyır. NİgG antiserumla müalicə $CD3^+, CD4^+$ və ya $CD8^+$ T hüceyrələrə və $B220^+$ və ya $CD19^+$ B hüceyrələrə təsir etməmişdir [249, c.49, s.21].

Məlumdur ki, T tənzimləyici hüceyrələr immun homeostaza nəzarət edir. Onların CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələrə təsiri nəticəsində müxtəlif sitokinlər yaranır və onlar da mədəaltı vəzinin iltihabi prosesində iştirak edir. T tənzimləyici hüceyrələr CCL3 və CCL4 sitokinləri sintez edir və onlar vasitəsilə CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələrə təsir etməklə immun sisteminin təsiri nəticəsində yaranan destruktiv, autoimmun prosesləri ləngidir [295, c.126, s.1041-1047].

Şəkərli diabet β- hüceyrələrin autoreaktiv T hüceyrələrin destruktiv zədələnməsi nəticəsində yaranır. Autoreaktiv hüceyrələrə CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələri aiddir. HLA-nın DQ diabetogen allelləri olan xəstələrdə bu allellərin stimulyasiyası nəticəsində mədəaltı vəzidə CD4⁺ hüceyrələrin sayı artır və onlar da β-hüceyrələrə destruktiv təsir edir. HLA DQ allelləri olan xəstələrdə İFN-γ səviyyəsi də artır [415, c.45, s.2494].

CD8⁺ hüceyrələri HLA I və II sinfinin genləri tərəfindən aktivləşir. Bu genlərin reseptorlarının blokada alınması bu destruktiv prosesin qarşısını alır. Bu sahə üzrə tədqiqatlar aparılmaqdadır və selektiv bir dərman preparatının tapılması üzərində işlər gedir [297, c.143, s.612-615].

Məlumdur ki, şəkərli diabetin yaranmasında həm genetik faktorlar, həm də ətraf mühit faktorları əhəmiyyətli rol oynayır. Mədəaltı vəzinin β-hüceyrələrində CD8⁺ hüceyrələrin toplanması onlara destruktiv təsir edir. Məlum olmuşdur ki, CD8⁺ hüceyrələri həm də mədəaltı vəzinin ekzokrin hissəsində də toplanır. Eyni zamanda CD4⁺ və CD11c⁺ hüceyrələri də orada toplanır. Belə bir hipotez də mövcuddur ki, ekzokrin hissədə toplanan CD8⁺, CD4⁺ və CD11c⁺ hüceyrələrin toplanması zamanı yaranan iltihabi proses endokrin hissəyə də keçir. Belə bir vəziyyət tip 1 olmayan şəkərli diabetli xəstələrdə, autoanticismi müsbət aşkar edilən sağlam şəxslərdə də aşkar edilmişdir [328, c.63, s.3887-3888].

Bildiyimiz kimi, şəkərli diabet limfositlərin subpopulyasiyasının pozulması ilə səciyyələnir. Aparılan tədqiqatların birində diabetlə xəstə olanların ailə üzvlərində, valideyn, bacı-qardaşlarında T limfositlərin funksiyası və onların HLA DR ilə əlaqəsi öyrənilmişdir. Müayinə olunanlarda CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ və CD4⁺ hüceyrələrin CD45RA/RO “sadə” və “yaddaş” hüceyrə fenotipləri müayinə olunmuşdur. Diabetli xəstələrdə limfositlərin sayı fərq doğuracaq dərəcədə aşağı olmuşdur (p<0,05). Diabetli uşaqların

bacı və qardaşlarında CD4⁺ T-helper hüceyrələr ($p < 0,05$), valideynlərində isə CD3⁺ T-hüceyrələrin səviyyəsi ($p < 0,01$ və $p < 0,05$) aşağı enmişdir. Diabeti olan uşaqlar, onların bacı-qardaşları və valideynlərində aktivləşmiş CD4⁺ T helperlərin səviyyəsi də az olmuşdur ($p < 0,01$). Müayinə olunanların hamısında CD45RO “yaddaş” hüceyrələri də yüksək qeydə alınmışdır. Xəstələrin ailə üzvlərində HLA DR4 CD4⁺ və CD8⁺ ilə korrelyasiya əlaqəsi də aşkar edilmişdir [296, c.37, s.158-162].

Şəkərli diabetdə T tənzimləyici hüceyrələrin sayının azalması autoimmun prosesləri sürətləndirir, sayının çox olması isə onkoloji xəstəliklərə şərait yaradır [136, c.98, s.22].

CD8⁺ hüceyrələri HLA I sinfi tərəfindən yaxşı tanınmasına baxmayaraq CD4⁺ hüceyrələri ilə β -hüceyrələr arasındakı əlaqə tam məlum deyil. Eksperimental yolla CD4⁺ hüceyrələrin siçanların qanına yeridilməsi onlarda tez bir zamanda şəkərli diabetin yaranmasına səbəb olur. Bu zaman diabetogen CD4⁺ hüceyrələr β -hüceyrələrini anticisim kimi qəbul edir və onları zədələyir. İFN- γ sintezinin mədəaltı vəzidə artması HLA II sinfinin genlərinin ekspresiyasına, yəni genetik informasiyanın zülallar formasında sintezinə səbəb olur. Aparılan tədqiqatda göstərilmişdir ki, HLA II sinfinin genlərinin və CD4⁺ hüceyrələrin birlikdə iştirakı β -hüceyrələrin zədələnməsinə səbəb olur [415, c.45, s.2494].

Autoimmun xəstəliklər immun tolerantlığın pozulması nəticəsində yaranır. Müxtəlif periferik immun mexanizmlər autoimmun xəstəliklərdən qoruyur. Öyrənilmişdir ki, CD4⁻ və CD8⁻ neqativ hüceyrələrin sayının azalması diabetə olan rezistentliyi pozur. Məlum olmuşdur ki, 9-cu xromosomun İDDM2 lokusunda yerləşən hissələrdən biri CD4⁻ və CD8⁻ neqativ hüceyrələri tənzimlənməsində iştirak edir. Bu lokusda baş verən dəyişiklik diabetə olan meyilliyi artırır. Neqativ hüceyrələrin artması İgG Ab azalmasına da səbəb olur. Bu genlərin tapılması diabetin müalicəsində yeni imkanlar açır [328, c.63, s.3882].

Aparılan tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, CD8⁺ hüceyrələri həmçinin mədəaltı vəzinin ekzokrin hüceyrələrində də tapılır. Şəkərli diabeti olmayan və ya uzun müddət diabeti olanlarda bu hüceyrələr ekzokrin hissədə də aşkar edilir. Bu nahiyədə CD4⁺ və CD11c⁺ hüceyrələri də tapılır [103, c.193, s.3505-3510].

Mədəaltı vəzidə CD⁺ və CD4⁺ limfositlərin aktivləşməsi β-hüceyrələrin destruksiyasına gətirib çıxarır və iltihabi insulit yaranır. Bbu proses Mikro-RNT-nin T limfositlərdə əmələ gəlməsi nəticəsində güclənir. Əlavə olaraq transkripsiya olunan micro-RNT apoptoz, hüceyrə adgeziyasında, hüceyrə tənzimində, immun sistemin inkişafında iştirak edir, mRNT-də Ccr7, Cd247, miR-202-3p sitokin reseptorlarının aktivliyinin dəyişməsi, əsasən azalması immun cavabın olmamasında və ya zəifləməsində özünü biruzə verir [149, c.10, s.68; 165, c.63, s.3829-3833].

T tənzimləyici hüceyrələr periferik immun tolerantlıqda əhəmiyyətli rol oynayırlar. T tənzimləyici hüceyrələrin çatışmazlığı və ya funksiyasının pozulması autoimmun xəstəliklərə səbəb olur. Eyni zamanda bu hüceyrələrin sayının da qanda artıq olması patogenlərə, şiş hüceyrələrinə qarşı mübarizədə mane ola bilər. Bu hüceyrələrin T1ŞD yaranmasında da əhəmiyyəti aşkar edilmişdir [136, c.98, s.22].

Məlumdur ki, HLA ilə T1ŞD arasında genetik əlaqə var. Bu əlaqədə CD4⁺ hüceyrələrinin də əhəmiyyətli rolu vardır. Lakin, bu prosesdə T hüceyrələrinin differensiasiyası tam məlum deyil. Məlumdur ki, T hüceyrələri Th1 və Th2 hüceyrələrinə bölünür və mədəaltı vəzin autoimmun zədələnməsində Th1 hüceyrələri iştirak edir [244, c.18, s.749]. Lakin son illər T hüceyrələrin follikulyar T helper hüceyrələrə də bölünməsi aşkar edilmişdir. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda follikulyar T helperlərin markerlərinin CXCR5, ICOS, PDCD1, BCL6 və IL-21 yüksək olması aşkar edilmişdir. İL-2 sintezinin qüsurlu olması follikulyar T helper hüceyrələrin differensiasiyasını ləngidir. Beləliklə, follikulyar T helper hüceyrələri autoimmun şəkərli diabetin patogenezində iştirak edir [409, c.53, s. 356]. Aparılan tədqiqatların birində bədən kütləsi ilə immun sistemi və şəkərli diabet arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, bədən kütləsi artıq olan uşaqlarda T limfositlərin mədəaltı vəziyə qarşı olan aktivliyi yüksəkdir. BKİ ≥85 persentil (p<0,05) və belin dairəsi ≥85 persentil (p<0,05) ilə T limfositlərin reaktivliyi arasında dürüstlük qeydə alınmışdır [86, c.38, s.45-48].

Autoantisimlərlə T-hüceyrələr arasında isə əlaqə qeydə alınmamışdır. Mədəaltı vəziyə qarşı anticismləri neqativ olan lakin, BKİ indeksi yüksək olanlarda T reaktivliyi yüksək qeydə alınmışdır (p=0,0006). Beləliklə, çəkisi artıq olanlarda T hüceyrə immunitetinin aktivliyi yüksək olur və bu da diabetlə xəstələnmə riskini artırır [86, c.38,

s.48-49]. Bir sıra elmi işlərdən məlumdur ki, T1ŞD T-helper hüceyrələrin aktivləşməsi nəticəsində yaranan autoimmun bir xəstəlikdir. Bu prosesdə vitamin D-nin də rolu böyükdür. Vitamin D ilə immun sistem arasında əlaqənin olması və vitamin D immun sistemin tənzimləyici rolunu görməsi bir çox ədəbiyyatlarda açıqlanır. Vitamin D reseptorunun polimorfizminin VDR FokI (rs10735810) diabetə həssaslığı avropalılarda öyrənilmişdir. VDR-in “FF” genotipi olanlarda immun sistemin balansına nail olmaq mümkündür [266, c.148, s.184].

Məlumdur ki, β -hüceyrələrin zədələnməsində $CD4^+$ hüceyrələri iştirak edir. Son illər aparılan tədqiqatdan belə məlum olmuşdur ki, $CD4^+$ hüceyrələri seçici olaraq hibrid insulin peptidləri ilə birləşir və destruktiv təsir göstərir. Hibrid insulin peptidləri (HIPs) anticisim rolunu görür. Hibrid insulin peptidləri proinsulinlə başqa zülallar arasında kovalent əlaqə yaradır [126, c.351, s.711].

Mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrin zədələnməsi hələ ana bətnində əsas qoyulur. Bu dövrdə T limfositlərin autoreaktivliyi aktiv fazada olur. Bunu nəzərə alaraq son illər diabetin qarşısını almaq üçün transpləntar yolla anticisimin peyvənd olunması məsələsi aktuallığını saxlayır. Bu üsul eksperimental üsulla müvəffəqiyyətlə sınaqdan keçirilmişdir [113, c.64, s.3532]. Mədəaltı vəzin autoimmun zədələnməsində $CD4^+$ hüceyrələrin hansı yolla təsir etməsi isə hələ tam araşdırılmamışdır. Məlum olmuşdur ki, C-peptidin epitoplari HLA DQ8, HLA DQ2/DQ8 haplotipləri tərəfindən nümayiş olunur. Proinsulin spesifik $CD4^+$ hüceyrələri də bu epitoplari aşkar edir və onlara qarşı autoimmun reaksiya başlayır [290, c.64, s.177-180].

Diabətdə əsasən $CD4^+$ -ün hüceyrələrin Th1 hüceyrələri aktiv iştirak edir. Son illər aparılan elmi işlər İL-21 və follikulyar T-helper hüceyrələrin mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinə destruktiv dəyişiklik göstərməsini sübuta yetirmişdir [49, c.148, s.32; 395, c.183, s.16]. Şəkərli diabetin yaranmasında Toll hüceyrələr də əhəmiyyətli rol oynayır [160, c.5, s.187]. Məlum olmuşdur ki, T1ŞD-in yaranmasında TLR2, TLR7, TLR8 reseptorları, T2ŞD-in yaranmasında isə TLR2 və TLR4 aktiv iştirak edir [340, c.41, s.569].

Autoimmun şəkərli diabet üçün T hüceyrələrin aktivləşməsi səciyyəvidir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, autoimmun proseslərdə T hüceyrələri ilə yanaşı olaraq B

hüceyrələri də bu prosesə qoşulur. Aparılan tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, T hüceyrələrin aktivləşməsi dalğalar şəklində olur. Diabetin klinik manifestasiyasından öncə orqanizmdə autoimmun proseslər gedir. Ola bilər ki, bu proses bir müddət ləngisin və xəstəlik yaranmasın. Lakin prosesin davamlı və dalğalar şəklində olması β -hüceyrələrin tam məhvində gətirib çıxarır [197, c.9, s.1].

Mədəaltı vəzidə hüceyrə spesifik-6-fosfatazaya oxşar katalitik protein-spesifik CD 8⁺ T hüceyrələri toplanır və β -hüceyrələrin destruksiyasında aktiv iştirak edir. Bu hüceyrələr sonradan limfa düyünlərində toplanır və autoimmun prosesin gedişatını əks etdirir və daim şəkərli diabetli xəstələrin qanında aşkar edilir [92, c.192, s.573-577].

Bağırsağın immun sistemi müxtəlif autoimmun mənşəli xəstələrin başlanğıcına təkan verə bilər. Burada əsas rolu bağırsağ mikroflorası oynayır [248, c.3, s.1]. Bağırsağ sisteminin müxtəlif bölmələrində müxtəlif növ immun hüceyrələr fəaliyyət göstərir. T hüceyrələrin populyasiyasında baş verən dəyişikliklər, xüsusən T tənzimləyici hüceyrələrin dəyişikliyi bu xəstələrdə biruzə verir. T tənzimləyici hüceyrələr əsasən appendiks çıxıntısında, CD8⁺ hüceyrələr isə mədənin mukoz örtüyündə əsasən olur. Onların balansının pozulması müxtəlif autoimmun xəstəliklərə səbəb ola bilər [376, c.8, s.1].

T hüceyrələrin autoreaktivliyi bir sıra autoimmun xəstəliklərə səbəb olur. Təcrübədə siçanlarda şəkərli diabetin yaranması öyrənilmişdir. Bu məqsədlə diabeti olan heyvanların timusunun bir hissəsi sağlam heyvanların böyrək kapsulasının altına köçürülmüşdür. Müəyyən vaxtdan sonra onlarda qanda qlükozanın 250 mq/dl.-dən yüksək olması, bədən kütləsinin azalması şəkərli diabetin yaranmasına dəlalət edir [189, c.9, s.51]. Məlumdur ki, timus vəzidə mədəaltı vəzin β -hüceyrələrinə qarşı spesifik T hüceyrələri yaranır və onlar insulin sintez edən hüceyrələri zədələyir. Lakin məlum olmuşdur ki, yalnız doğulandan 10-cu günə kimi olan timus vəzin köçürülməsi heyvanlarda şəkərli diabet yaradır. 2 həftədən artıq timus vəzin köçürülməsi isə diabetə səbəb olmur. Bu zaman siçanlarda autoimmun gastroenterit yaranır. Spesifik CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələri müxtəlif orqanlara daşınaraq orada autoimmun proseslərə səbəb olur, buraya şəkərli diabet və gastroenterit aiddir. Müəyyən vaxt ərzində əmələ gələn T spesifik hüceyrələr autoimmun diabetə səbəb olur [176, c.191, s.5885-5864].

CD8⁺ hüceyrələri HLA I sinfini üzərində daşıyan hüceyrələr tərəfindən tanınır, CD4⁺ ilə β-hüceyrələrin əlaqəsi isə hələlik məlum deyil. β-hüceyrələr üzərində HLA II sinfin anticisimlərini daşıyır və CD4⁺ isə onlara təsir edir. Mədəaltı vəziyə CD4⁺ hüceyrələrin infiltrasiyası diabetin kəskinləşməsinə səbəb olur. İFN-γ-nın səviyyəsinin artması HLA II sinfinin genlərini ekspresiya edir, əksinə onun blokada alınması bu prosesin qarşısını alır. İNF-γ insan β-hüceyrələrində HLA DR geninin ekspresiyasını artırır. Spesifik β-hüceyrə CD -ləri HLA II sinfini stimulyasiya edir [415, c.45, s.2494].

T tənzimləyici hüceyrələr də şəkərli diabetdə əhəmiyyətli rol oynayır. Belə ki, onların çatışmazlığı autoimmun və onkoloji xəstəliklərinə yol açır, bu prosesləri sürətləndirir. T tənzimləyici hüceyrələrin aktiv olması isə autoimmun prosesləri, o cümlədən şəkərli diabetin manifestasiyasını ləngidir [136, c.98, s.22]. HLA allelləri ilə T1ŞD arasındakı əlaqə CD4⁺ hüceyrələrinin əhəmiyyətini artırır. Lakin bu hüceyrələrin differensiasiyası hələ tam aydın deyil. Follikulyar T hüceyrələr İL-21 sitokinlərini sintez edir. İL-2 interleykinin yaranmasındakı qüsurlu şəkərli diabetə səbəb olur. İL-2 follikulyar T hüceyrələrin differensiasiyasını tormozlayır [215, c.125, s.297].

Siçanlar üzərində aparılan eksperimental modellərdə öyrənilmişdir ki, T tənzimləyici hüceyrələrin sayının azalması və funksiyasının zəifləməsi bir sıra autoimmun xəstəliklərə, o cümlədən şəkərli diabetə gətirib çıxarır. Onların sayının da artıq olması bir sıra onkoloji xəstəliklərə səbəb olur [136, c.98, s.22]. Məlum olmuşdur ki, B hüceyrələr də şəkərli diabetin patogenezinə iştirak edir. B hüceyrələr İFN-γ sintez edir. İFN-γ isə sitokinlərin sintezini artırır. B hüceyrələrin zəifləməsi isə T hüceyrələrin də aktivliyinin aşağı düşməsinə səbəb olur [148, c.45, s.966]. CD8⁺ T-hüceyrələri HLA I sinif hüceyrələri ilə kontakda girir və onlar vasitəsilə təsir edirlər. CD4⁺ hüceyrələrin təsiri isə hələ məlum deyil. ŞD zamanı CD4⁺ hüceyrələri mədəaltı vəziyə infiltrasiya edir. İFN-γ səviyyəsinin artması HLA II HLA DR gen ekspresiyasını artırır. Bu da CD4⁺ hüceyrələrin mədəaltı vəziyə infiltrasiyasını sürətləndirir. Onların müştərək təsiri nəticəsində şəkərli diabet xəstəliyi yaranır [415, c.45, s.2494].

Tənzimləyici T hüceyrələrin funksiyasının pozulması autoimmun dəyişikliklərə səbəb olur. Bu prosesdə B limfositləri də aktiv iştirak edir. Göstərilmişdir ki, T hü-

ceyrələrin çatışmazlığı zamanı B hüceyrələr əsas patoloji faktor rolunu görür [61, c.110, s.19043].

Mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin zədələnməsində T limfositlər iştirak edir. Onlar birbaşa və ya interleykinlər vasitəsilə dolayısı təsir edir. Qandan $CD4^+$ və $CD8^+$ hüceyrələrin çıxarılması bu prosesin qarşısını alır və təcrübədə bu sübuta yetirilmişdir [389, c.91, s.94].

$CD4^+$ limfositləri $CD8^+$ və B limfositlərini aktivləşdirir və onların proliferasiyasını artırır, β -hüceyrələrə qarşı xüsusi $CD4^+$, $CD8^+$ autoreaktiv hüceyrələr yaranır. Mədəaltı vəzin limfa düyünlərindən aşkar olunun $CD4^+$ limfositləri insulinin A zəncirinin ilk 15 aminturşusuna qarşı aktiv olur [339, c. 32, s.438].

T tənzimləyici hüceyrələr ilk dəfə 1975-ci ildə aşkar edilib və onlar immun hüceyrələrin aktivliyini tormozlayır [219, c.255, s.489].

T tənzimləyici hüceyrələr TGF- β (transformasiya edən boy faktoru), İL-10, İL-35 sitokinləri sintez etməklə immun sistemin həddən artıq aktivləşməsinin qarşısını alır. $CD4^+$ hüceyrələrə TGF- β -in signal ötürməsi T1ŞD inkişafına nəzarət edir. İL-10 güclü iltihab əleyhinə olan sitokindir və onun çatışmazlığı autoimmun prosesləri gücləndirir [318, c.34, s.85].

T tənzimləyici hüceyrələr natural T tənzimləyici, $CD8^+$ T tənzimləyici, İL-10 sintez edən T tənzimləyici, TGF- β sintez edən Th 3 hüceyrələrə bölünür. Başqa bir təsnifata əsasən isə iki yarımqrupa bölünür: natural T tənzimləyici hüceyrələr, induktiv (aktiv) T tənzimləyici hüceyrələr [157, c.2012, s.1].

T tənzimləyici hüceyrələr əsasən diabetdən qorunmaq funksiyasını daşıyır, onların azlığı, genetik qüsuru xəstəliyin kəskin və ağır şəkildə gedişatına səbəb olur [199, c.5, s.1; 373, c.39, s.1313; 375, c.199, s.1467]. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, autoimmun diabetin progressivləşməsi T tənzimləyici hüceyrələrin aktivliyinin və sayının azalması və İL-2 sintezinin azalması ilə əlaqədar olmuşdur [229, c.4, s.1].

$CD8^+$ hüceyrələr patogen mikroorqanizmlərə qarşı yönələn immun sistemin hüceyrələridir. Onlar HLA I sinfi ilə birləşərək sitotoksik təsirə malik olur [172, c.11, s.89; 371, c.190, s.3977].

Əvvəlki tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, β -hüceyrələrin zədələnməsinə səbəb $CD4^+$ və $CD8^+$ hüceyrələridir. Lakin öyrənilmişdir ki, β -hüceyrələrin səthində HLA I sinfin peptidləri var və $CD8^+$ hüceyrələri onlarla əlaqədə olur [85, c.13, s.283; 212, c.23, s.3358].

T1ŞD-dən tələf olan xəstələrin mədəaltı vəzin histopatoloji müayinəsində $CD8^+$ hüceyrələri aşkar edilmişdir HLA I sinfində genetik qüsurlu olduqda xəstələr autoimmun diabetdən qorunur [147, c.27, s.216].

Başqa tədqiqatlar göstərmişdir ki, $CD8^+$ aktivləşməsi üçün İL-21 sitokini əhəmiyyətli rol oynayır. İL-21 təsiri nəticəsində $CD8^+$ aktivləşir və bu da β -hüceyrələrin məhvini gətirib çıxarır [94, c.173, s.184; 106, c.209, s.51].

Öyrənilmişdir ki, T1ŞD olan xəstələrdə $CD8^+$ hüceyrələrin spesifik qüsuru olur və onlar HLA-E/Hsp60sp epitopunu olan hüceyrələrlə əlaqədə olduğundan sonra onların məhvini gətirib çıxarır [201, c.120, s.3641].

B limfositlər β -hüceyrələrin məhvində birbaşa deyil dolayısı ilə iştirak edir. Belə ki, onlar anticisimlər hazırlamaqla immun prosesləri aktivləşdirir, sitokinlərin sintezinə təsir etməklə $CD4^+$ hüceyrələrini də aktivləşdirirlər. B hüceyrələrin zəifləməsi və çatışmazlığı zamanı isə autoimmun şəkərli diabetin yaranması ləngiyir [94, c.173, s.184; 108, c.69, s.820].

Məlumdur ki, T1ŞD yaranmasında β -hüceyrələrin selektiv zədələnməsi baş verir. Mədəaltı vəzinin başqa hüceyrələri isə ikincili olaraq zədələnir. Bu prosesdə bir sıra genetik faktorlar, HLA sisteminin genləri iştirak edir, lakin diabetin yaranmasında tək-cə genetik meyillik əsas deyil. Bir sıra ətraf mühit faktorları, mikroorqanizmlər bu prosesdə iştirak edir. Bütün bu faktorlar mədəaltı vəzin autoimmun zədələnməsi ilə nəticələnir. Mədəaltı vəzin anticisimləri ikincili rol oynayır. Təcrübədə autoanticisimlərin blokada alınması prosesin qarşısını ala bilmir. Langerhans adacıqları limfositlərin və makrofaqların infiltrasiyasına məruz qalır və onların ifraz etdikləri sitokinlər β -hüceyrələrə zədələyici təsir göstərir [169, c.100, s.6688; 175, c.26, s.248; 372, c.47, s.995; 397, s.1].

Öyrənilmişdir ki, şəkərli diabetin klinik əlamətlərinin biruzə verməsindən bir müddət əvvəl qanda anticisimlər, β -hüceyrələrə qarşı autoreaktiv $CD4^+$, $CD8^+$ hüceyrələr yüksək olur. Onların vaxtında aşkar edilməsi diabetli xəstələrə vaxtında diaqnoz qoyulmasını, onun profilaktikasını aparmağa imkan yaradır [77, c.41, s.636].

Tənzimləyici T hüceyrələr T1ŞD-in autoimmun formasında əhəmiyyətli rol oynayır. T tənzimləyici hüceyrələrin 3 forması ayırd olunur: $CD45RA^+$ FoxP3(aşağı), $CD45RA^-$ FoxP3(yüksək), $CD45RA^-$ FoxP3(aşağı). $CD45RA^-$ FoxP3(aşağı) hüceyrələri T tənzimləyici hüceyrələri supressiya edir, $CD45RA^-$ FoxP3 (yüksək) hüceyrələri onları aktivləşdirir. $CD45RA^-$ FoxP3(aşağı) hüceyrələri isə qeyri-tənzimləyici T hüceyrələri supressiya edir. ŞD-in müxtəlif tiplərində bu hüceyrələrin subpopulyasiyaları öyrənilmişdir. Autoimmun tip 1 ŞD-də C-peptid normal olan xəstələrdə $CD45RA^+$ FoxP3(aşağı) səviyyəsi yüksək olur. C-peptid aşkar olunmayan xəstələrdə isə onun səviyyəsi aşağı olur. Autoimmun ŞD-də T tənzimləyici hüceyrələrin funksional pozulması qeyd olunur [173, c.173, s.207].

Beləliklə, tip 1 şəkərli diabet autoimmun xəstəlik olub, $CD8^+$ hüceyrələrin infiltrasiyasına və hücumuna məruz qalır. Bu hüceyrələr sitotoksik təsir edir. Bu təsirin nəticəsində β -hüceyrələrin tədricən sayı azalır və nəticədə hiperqlikemiya yaranır. Bu təsir nəticəsində bir ildən sonra bu hüceyrələrin 10%-i qalır [193, c.36, s.569].

1.4. Şəkərli diabetdə autoanticisimlərin əhəmiyyəti

Kiçik yaşlı uşaqlar arasında şəkərli diabetin artımı ilbəl daha da yüksəlir. Bu artım mədəaltı vəziyyə qarşı yaranan anticisimlərin hesabına yüksək olur [273, s.1]. Aparılan tədqiqatların birində diabetə qarşı yüksək riskə malik olan uşaqlarda bu anticisimlərin rastgəlmə tezliyi öyrənilmişdir. 1989-cu ildən 2010-cu ilə kimi Almaniya da doğulan 324 nəfər (BABYDİAB tədqiqatı) və 216 nəfər (TEDDY tədqiqatı) üzərində 20 illik müşahidə aparılmışdır. Bu uşaqların 3 aylığında genetik müayinə aparılmışdır. Uşaqlarda insulinə qarşı, GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri yoxlanılmışdır. ŞD üçün kumulyativ yaş dövrü 4 yaş olmuş və bu BABYDİAB qrupunda olan uşaqlar üçün autoanticisimlər 12,5% (95%, Dİ: 0,8-4,2%), TEDDY qrupundan olanlar üçün isə 6,2% (95%, Dİ: 2,3-10,1%) təşkil etmişdir. Anticisimlər üzrə kumulyativ yaş

dövrü isə hər iki qrup üçün 4 yaş olmuşdur (11,3% və 13,9%). ŞD-i olanlarda BABYDİAB qrupunda olan uşaqlarda autoanticimlər 8,5 aylığından, TEDDY qrupunda isə 10 aylığından yüksəlməyə başlamışdır. Alınan məlumatlardan belə fikrə gəlmək olar ki, diabetin yaranmasına səbəb bu yaş dövründə mədəaltı vəziyyə qarşı immun sistemində olan müdafiə mexanizmlərinin zəifləməsidir [416, c.37, s.3].

Bəzi hallarda şəkərli diabetin yaranması zamanı qanda autoanticisimlər aşkar edilmir. Lakin qanda C-peptidin səviyyəsinin aşağı olması və ya normal olduğu halda qlükaqona zəif reaksiyası, xəstəliyin klinik gedişatı insulindənəslı olmasını göstərir. İnsulinlə terapiyadan bir müddət sonra isə qanda mədəaltı vəziyyə qarşı anticisimlər aşkar edilir [179, c.57, s.626]. Bir qrup xəstələrdə GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri ilə HLA arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. HLA və İA-2 autoanticisimləri arasında statistik əlaqə qeyd olunmuşdur. HLA DRB1*0401 alleli ilə İA-2 anticisimi arasında müsbət korrelasiya olmuşdur. DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotipi və HLA A*24 alleli ilə isə neqativ əlaqə aşkar edilmişdir. HLA ilə GAD 65 autoanticisimi arasında isə əlaqə aşkar edilməmişdir [313, c.46, s.469].

T1ŞD-in GAD 65 anticisimi ilə əlaqəsi vardır. Bu anticisim ŞD xəstəliyindən bir neçə il əvvəl uşaqların qanında aşkar edilir. GAD 65 autoanticisimi tip 1 olmayan xəstələrin qanında aşkar etdikdə onu tip 1,5 şəkərli diabet və ya Latent Autoimmun Diabet də adlandırırlar. HLA DRB1*0401 alleli olan xəstələrdə bu anticisim daha yüksək titrdə aşkar edilir. Bütün bunları nəzərə alaraq rekombinant GAD 65 adlanan məhlul hazırlanmışdır. Onun klinik tədqiqatları hələ də davam etdirilir. İnsan GAD 65 məhlulundan istifadə etməklə bu anticisimin qanda titri aşağı düşə bilər və bununla xəstəliyin yaranmasını ləngitmək və ya qarşısını almaq olar [386, c.100, s.39].

Mədəaltı vəzinin destruksiyasında İA-2 autoanticisimləri əhəmiyyətli rol oynayır. Tədqiqatların birində qana daha yüksək İA-2 autoanticisimləri olan xəstələrlə onun səviyyəsinin aşağı olan lakin diabet proqresivləşməyən xəstələr araşdırılıb. Məlum olmuşdur ki, İA-2 autoanticisimin titri artdıqca şəkərli diabetin yaranması halları da artır [349, c.25, s.615].

İsveçdə şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA-nın II sinfi ilə anticisimlər arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. 5 yaşında olan uşaqlarda GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri DR4-

DQ8 haplotipi və DR3-DQ2/DR4-DQ8 genotipi ilə assosiasiyada olmuşdur. Qoruyucu və yüksək riskli HLA haplotipi ilə tranzitor autoanticismlər arasında əlaqə aşkar edilməmişdir. Davamlı anticismlərlə yüksək riskli HLA haplotipi ilə əlaqə müsbət olmuşdur. Belə məlum olur ki, HLA haplotipləri autoanticismlərin sintez olunmasını induksiya edir [166, c.9, s.182].

Nəsildə şəkərli diabeti olan, valideynləri qohum olan 1972 nəfər uşaqda diabetik autoanticismlər və onların HLA ilə əlaqəsi araşdırılmışdır. Uşaqlara nəzarət 4 il ərzində aparılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, müayinə olunanların 31%-də autoanticismlər qanda tapılmış, lakin sonradan isə onlarda aşkar edilməmişdir. Uşaqların 31%-də isə sonradan həqiqətən qanda davamlı şəkildə autoanticismlər olmuşdur. Bu uşaqları sonradan müayinə edərkən məlum olmuşdur ki, GAD 65 və İA-2 autoanticismləri müsbət olan uşaqlarda HLA DR3/4 DQ8 genotipləri aşkar edilir. HLA DR3/4 DQ8 genotipləri müsbət olan uşaqlarda sonradan diabet xəstəliyi yaranmışdır [65, c.89, s.3896]. β -hüceyrələrin zədələnməsi autoanticismlərin yüksəlməsi ilə əlaqəlidir. Aparılan tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, HLA DR3/4 DQ8 genotipi olanlarda autoanticismlərin səviyyəsi ilə korrelyasiya əlaqəsi vardır. Autoanticisim növünün və sayının çox olması ŞD-in manifestasiyası ilə də korrelyasiya olunur [374, c.41, s.11].

Aparılan tədqiqatların birində məqsəd GAD 65, İA-2, İAA autoanticismləri ilə HLA DQ genotipi arasındakı əlaqəni öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Şəkərli diabetli xəstələrdə nəzarət qrupu ilə müqayisədə DQA1*03-DQB1 *0303, DQA1*05-DQB1 *0201 və DQA1*03-DQB1*0401 haplotipləri daha tez-tez aşkar edilmişdir (32,6%, 14,1% və 10,2% müvafiq olaraq). DQA1*05-DQB1*0201 və ya DQA1*03-DQB1*0401 haplotipləri olanlarda GAD 65 autoanticisimi, DQA1*03-DQB1*0303 haplotipi olanlarda isə İA-2 autoanticisimi yüksək olmuşdur. DQA1*03-DQB1*0302 haplotipi olanlarda isə bu iki anticisim arasında əlaqə aşkar edilməmişdir. Beləliklə, GAD 65 autoanticisimi HLA DQA1*05-DQB1*0201 və DQA1*03-DQB1*0401 haplotipləri ilə, İA-2 autoanticismin isə DQA1*03-DQB1 *0303 haplotipi ilə əlaqəsi vardır [396, c.87, s.2380].

Şəkərli diabetin yaranmasında əhəmiyyətli olan bir neçə faktoru öyrənmək məqsədi ilə ailəsində bu xəstlikdən əziyyət çəkən 549 nəfər uşaq müayinə olunmuşdur.

Uşaqlarda qlükozaya qarşı toleranlıq testi, GAD 65, İA-2, İAA autoanticisimləri təyin edilmişdir. Müayinə olunan sağlam uşaqların 159 nəfərində 5 il ərzində şəkərli diabet xəstəliyi yaranmışdır. 10 yaşa qədər olan uşaqlarda diabet riski 59%, 25 yaşdan sonra isə 11% olmuşdur. Məlum olmuşdur ki, qanda autoanticisimlərin sayının artıq olması diabetə olan riski kəskin artırır [74, c.49, s.881]. β - hüceyrələrinə qarşı anticisimlərin qanda aşkar edilməsi birbaşa olaraq T1ŞD yaranması ilə assosiasiya olunur. Hər hansı bir anticismin aşkar edilməsi β - hüceyrələrin zədələnməsi üçün bir siqnaldır. Prosesin mürəkkəbliyi xəstəliyin fenotipinin müxtəlif variantlarda olması ilə əlaqədardır. Belə ki, T2ŞD zamanı da autoanticisimlər aşkar edilə bilər [302, c.54, s.S52].

Şəkərli diabetin patogenezinə GAD 65 autoanticisimin xüsusi əhəmiyyəti vardır. HLA DR4 haplotipi olan xəstə və sağlam uşaqlarda GAD 65 autoanticisimləri ilə CD4⁺ hüceyrələri arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, GAD 65 autoanticisimləri CD4⁺ hüceyrə populyasiyasını stimule edir və bu hüceyrələrin autoreaktivliyini artırır. Təcrübə göstərmişdir ki, GAD 65 reaktiv T hüceyrələri həm sağlam, həm də xəstələrdə müxtəlif CD45RA fenotiplərinə malikdir. Sağlam şəxslərdə GAD 65 reaktiv T hüceyrələri CD45RA⁺ nativ T-hüceyrələri ilə assosiasiyada, xəstələrdə isə CD45RA⁺ nativ və CD45RA⁻ yaddaş T-hüceyrələr aşkar edilmişdir. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda GAD 65 reaktiv T hüceyrələri aktivləşir və mədəaltı vəzidə destruktiv dəyişiklik yaradır [119, c.25, s.303].

Tədqiqatların birində şəkərli diabetdə anticisimlərin dinamikası öyrənilmişdir. Bu məqsədlə diabetə görə HLA-ya görə riski yüksək olan 1006 nəfər uşaqda İAA, GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri yoxlanılmış və onların dinamik dəyişikliyinə nəzarət olunmuşdur. Müayinə olunan sağlam uşaqlarda 5 yaşında 13,8% halda bir və ya bir neçə autoanticisim aşkar edilmişdir. İki autoanticisimi olanlar 3,2-4,4% təşkil etmişdir. Uşaqların 7,5%-də (n=75) bir, 8,3%-də (n=83) iki autoanticisim, 4,6%-də (n=46) GAD 65, 3,3%-də (n=33) isə İA-2 autoanticisimi aşkar edilmişdir. İAA autoanticisimi başqaları ilə müqayisədə diabetə görə genetik riski yüksək olanlarda daha tez-tez aşkar edilmişdir. Uşaqların 1,3%-də (n=13) 5 yaşında şəkərli diabet olmuşdur. Diabetin yaranmasında İA-2 autoanticisimi daha spesifik autoanticisim sayılır. Autoanticisimlərin sayı

artdıqca diabetin yaranma riski də yüksəlir, bir autoanticismin olması isə təhlükəli sayılmaya bilər. 5 yaşa kimi autoanticisimlərin sayı maksimum səviyyəyə çatır [233, c.90, s.2714-2715].

Artıq məlumdur ki, Asiya xalqları üçün HLA DR4 haplotinin HLA DQB1*0302 alleli diabetə həssas olan allellərdən sayılır. Bununla yanaşı olaraq DQB1*0401 və DRB1*0405 haplotipləri də asiyalıları üçün həssas allellərdəndir. Koreyalılarda DR3 haplotipi ilə diabetik anticismlər arasında əlaqə araşdırılıb. Məlum olmuşdur ki, İA-2 autoanticisimi DQA1*0301-DQB1*0302 haplotipi ilə deyil DR4 və DR3 haplotipləri ilə korrelyasiya əlaqəsində olmuşdur. GAD 65 autoanticisimi isə DR3-DQB1*0201, DQA1*0301-DQB1*0302, və ya DR4 ilə əlaqədə olmamışdır. Koreyalılarda mədəaltı vəzinin autoanticismləri HLA-nın müxtəlif allelləri ilə əlaqəsi aşkar edilmişdir. Bəzi populyasiyalarda diabetik autoanticisimlər HLA genlərinin müxtəlif allelləri ilə korrelyasiyada olur [287, c.1037, s.104]. Mədəaltı vəziyə qarşı anticisimlərlə HLA sisteminin genləri arasındakı əlaqə çinlilərin Han populyasiyasında da öyrənilmişdir. Belə məlum olmuşdur ki, bu populyasiyada DQB1*0201 ($\chi^2=18$, $p<0,005$) alleli diabetə həssas allel kimi, DQB1*0601, DQB1*0602 ($\chi^2=0,07$ və $0,31$ $p<0,05$) allelləri isə qoruyucu allel kimi qeydə alınmışdır. GAD 65 autoanticisimi ilə HLA DQB1*0201 alleli arasında korrelyasiya aşkar edilmişdir [243, c.21, s.368].

Tədqiqatların birində GAD 65 autoanticisminin diabetlə xəstələnmədən 1, 5 və 10 il keçdikdən sonra səviyyəsi öyrənilmişdir. Xəstələrin əksəriyyətində orta M epitopluları olan GAD 65 autoanticisimləri 88%, C epitopluları olanlar isə 68% halda aşkar edilmişdir. N-terminalı olan GAD 65 autoanticisimləri isə 4% qeydə alınmışdır. Xəstəlik müddəti artdıqca C-terminalın səviyyəsi aşağı düşmüşdür. M-terminalın səviyyəsi isə stabil qalmışdır. Qanda insulinin aşağı olması, HbA1c səviyyəsinin yüksək olması, güclü immun cavab olan xəstələrdə C-terminalın səviyyəsi yüksək olmuşdur ($p<0,05$). Məlum olmuşdur ki, GAD 65-in immunogen determinatları, C-terminalın güclü immunoreaktivlik xüsusiyyəti vardır [332, c.59, s.334].

Valideynlərindən birində şəkərli diabet olan uşaqlarda kiçik yaşlarda qanda insulinin, proinsulinin və autoanticisimlərin səviyyəsi öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, atasında şəkərli diabeti olan uşaqların qanında insulin, proinsulin və autoanticisimlərin

səviyyəsi yüksək olur. Bu uşaqlar üzərində 2 il ərzində müşahidə aparılmışdır. 3 aylığına kimi bu göstəricilər yüksək olmuş, 2 yaşına kimi stabilləşmişdir. Atalarında diabet olan uşaqların qanında autoanticimlər daha tez-tez aşkar edilmişdir. Anasında diabet olan uşaqların qanında diabeti olmayan analarla müqayisədə bu göstəricilər yüksək olmuşdur. Belə nəticə çıxır ki, insulin, proinsulinin və C-peptidin qanda səviyyəsinin yüksək olması β -hüceyrələri zədələnmədən qoruyur [368, c.15, s.528]. Şəkərli diabetin manifestasiyasından öncə qanda autoanticismlərin səviyyəsi yüksəlir [146, c.63, s.2538]. Aparılan tədqiqatların birində qanda autoanticisimləri müsbət və neqativ olanlarda xronik ağırlaşmaların rastgəlməsi öyrənilmişdir. Belə məlum olmuşdur ki, ağırlaşmaların yaranması qanda autoanticismlərin qalma müddətindən asılı deyil. Autoanticisimlər müsbət olanlarda ağırlaşmalar 11,40±6,46 ildən sonra, mənfi olanlarda isə 10,91±6,70 ildən sonra yaranmışdır və onlar arasında dürüstlük qeydə alınmamışdır [60, c.20, s.1176].

Erkən yaşlarda şəkərli diabetin erkən markerlərinə qanda autoanticisimlərin aşkar olması aiddir. Autoanticismlərin növlərinin sayı artıqca diabetə risk də yüksəlir. Diabet üçün ən riskli yaş dövrü 1-5 yaşlar təşkil edir. Bu yaş dövrlərində qanda autoanticismlərin titri yüksək qeydə alınır. HLA genlərinin də xəstədə aşkar edilməsi, ailədə T1ŞD olması riski daha da artırır [80, c.38, s.989].

Qanda anticismlərin aşkar olunması tip 1 şəkərli diabetin və β -hüceyrələrin zədələnməsinin əlaməti ola bilər. Tədqiqatların birində şəkərli diabeti olan uşaqların bacı və qardaşlarında autoanticismlər təyin edilmişdir. Ümumilikdə 6160 nəfər üzərində müayinə aparılmışdır. Uşaqlarda GAD 65, İA-2, sink nəqləyici 8, tireoid peroksidaza, mədə parietal hüceyrələr (PCAs), hüceyrə transqlütaminaza və 21-hidroksilaza autoanticismləri təyin edilmişdir. Digər tərəfdən bu autoanticismlərin genetik lokuslarla əlaqəsi öyrənilmişdir. GAD 65 autoanticisimi 3q28/LPP genetik lokusla, İA-21q23/FCRL3, 11q13/RELA genetik lokuslarla, PCAs 2q24/IFIH1 lokusu ilə əlaqəsi aşkar edilmişdir. 1q23, 11q13, və 2q24 lokusları diabetə aid olan autoanticimlərlə əlaqəsi aşkar edilmişdir. Diabetin ilkin aşkar olunması üçün bu lokuslar marker kimi istifadə edilə bilər [84, c.64, s.3017]. Aparılan tədqiqatların birində HLA genlərinə görə diabetik riski olanlarda autoanticisimlərin yaranması araşdırılmışdır. Tədqiqat 520

uşaq üzərində aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, həyatın ikinci ilində ilk olaraq İAA (insulin autoanticisimi), 3-5 yaşlarda GAD 65 və İA-2 autoanticismləri yaranır. İAA autoanticisimi olanlarda daha tez-tez insulin rs689A/A genotipi aşkar edilmişdir ($p=0,002$). İAA yaşla, genetik faktorlarla korrelyasiyası olmuşdur [189, c.9, s. 51]. Tədqiqatların birində şimal-şərqi Almaniyada 11 986 məktəbli müayinədən keçirilmişdir. Bu uşaqlarda GAD 65, İA-2 və insulin autoanticisimləri və HLA DQB1 geni yoxlanılmışdır. 119 uşaqda bir, 36 uşaqda isə iki autoanticisim qeydə alınmışdır. 33 uşaqda isə autoanticisimlə yanaşı olaraq HLA DQB1-in allellərindən biri (* 02 və / və ya * 0302) aşkar edilmişdir. 26 uşaqda sonradan tip 1 şəkərli diabet yaranmışdır. Onlardan 22-də bir neçə autoanticisim tapılmışdır. Hər iki autoanticismin tapılması 61,1% halda proqnostik cəhətdən əhəmiyyətlidir. 23,7% uşaqda isə HLA DQB1-in allelləri aşkar edilmişdir. Buna görə də uşaqlarda bir neçə autoanticismin aşkar olunması proqnostik cəhətdən daha əhəmiyyətlidir [191, c.62, s.3636].

Aparılan tədqiqatların birində 11% uşaqda hər hansı bir autoanticisim, 36%-də iki və 47%-də isə hər üç autoanticisim aşkar edilib ($p<0,001$). Məlum olmuşdur ki, İAA və İA-2A autoanticismləri müsbət olanlarda diabet riski yüksək olur ($\text{Ş}\Theta=8,1$; 95%, Dİ: 4,6-14,2; $\text{Ş}\Theta=2$; 95%, Dİ: 4,3-12,6, $p=0,0001$). GAD 65 autoanticismin səviyyəsi isə əhəmiyyətli dərəcədə ŞD riskinə təsir göstərməyib. Beləliklə, məlum olmuşdur ki, iki və daha artıq autoanticismin qanda aşkar olunması ŞD-ə olan riski daha da yüksəldir [362, c.38, s.808]. T1ŞD xəstələrin 90%-də GAD 65 və/və ya İA-2 autoanticisimləri rast gəlinir. Bir sıra tədqiqatlar göstərir ki, onlar hələ diabetin klinikası başlamamışdan əvvəl qanda tapılır. GAD 65 İA-2 müqayisədə daha tez-tez (56%) rast gəlinir. GAD 65 autoanticisimi DR3 haplotipi, İA-2 autoanticismin isə DR4 ilə əlaqəsi vardır [401, c.39, s.244].

Tədqiqatların birində şəkərli diabet manifestasiyasından əvvəl qanda hansı autoanticisimlərin və nə vaxt yaranmasını öyrənmək məqsədilə 7165 uşaq üzərində müşahidə aparılıb. Bu uşaqlar anadan olandan hər 3-12 aydan bir qanda autoanticisimlər yoxlanılıb. 1320 uşaqda (18,4%) bir və ya bir neçə autoanticisim müsbət olub. Lakin autoanticisim müsbət olan 184 uşaqda tip 1 şəkərli diabet sonradan manifestasiya edib. Müayinə olunan uşaqlarda 2-3 yaşdan əvvəl autoanticisimlər yaranmağa başlayıb, pik

dövrü isə 1 yaşa uyğun gəlib. Autoanticismlərin erkən yaranması və sürətlə progressiv olaraq artması pubertatdan əvvəl başlayır və klinik əlamətlər pubertat dövründə yaranır [286, c.55, s.1926].

Aparılan tədqiqatların birində GAD 65 və İA-2 autoanticismləri ilə HLA genləri arasındakı əlaqə 2531 nəfər uşaqda öyrənilib. Bu autoanticisimlərlə böyük yaşlı uşaqlar arasında əlaqənin olması aşkar edilmişdir ($p < 10^{-19}$). GAD 65 autoanticisimi HLA DQB1 ($p = 9,00 \times 10^{-18}$), HLA I sinfinin SNP lokusu rs9266722 ilə ($p = 2,84 \times 10^{-6}$) müsbət korrelyasiyada olması təyin edilmişdir. HLA DRB1 genotipi ilə İA-2 ($p = 1,94 \times 10^{-41}$) autoanticisimi ilə müsbət əlaqədə, HLA A*24 genotipi ilə isə mənfi əlaqədə olması müəyyən olunub. Bu autoanticismlərin ŞD-ə yüksək risk təşkil edən HLA DRB1*03/04 haplotipləri ilə əlaqəsi aşkarlanmamışdır [183, c.60, s.2635].

Beləliklə, gördüyümüz kimi autoanticisimlərin də şəkərli diabetin yaranmasında əhəmiyyətli rolu vardır. Hal-hazırda bizim populyasiyada autoanticisimlərin rastgəlmə faizi və onların HLA genləri ilə əlaqəsi öyrənilməyib.

II FƏSİL. TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

2.1. Klinik materialın və müayinə olunan xəstələrin xarakteristikası

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 (104 uşaqda və əlavə olaraq 2 nəfərdə), 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 bağırsağın 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 sağlamda CD markerlər, 32 nəfərdə isə bağırsağın mikroflorası təyin edilmişdir. Xəstə uşaqlar 5 aylıqdan 18 yaşa kimi olmuş, onlar ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikası və Bakı şəhəri 6 saylı 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 saylı orta ümumtəhsil məktəbinin şagirdləri, 1 və 2 saylı Tibb Kolleclərinin tələbələri daxil edilmişdir.

Şəkərli diabetin diaqnozu uşaq və yeniyetmə diabeti beynəlxalq cəmiyyətinin meyarlarına əsasən qoyulmuş və bu təşkilatın təklif etdiyi təsnifatdan istifadə olunmuşdur [110, c.15, s.5-7].

Şəkərli diabetə diaqnoz qoymaq üçün ona xas olan əsas klinik əlamətlər maye çox qəbul etmək, sidiyə test-tez və çoxlu miqdarda getmək, gecələr enurezisin olması, bir

neçə gün ərzində kəskin arıqlama, tənəffüsdə kəskin aseton iyinin olması və bu əlamətlərin qısa müddət ərzində başlanması əsas götürülmüşdür [16, s.123; 37, s.29-30].

ŞD diaqnozu qoyularkən xüsusi anket formasından istifadə olunmuşdur. Şəkərli diabetin Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının verdiyi təsnifatından istifadə edərək klinik əlamətlərin xüsusiyyətlərinə görə ŞD-in tipləri və genetik sindromlarla yanaşı gedən formaları ayırd edilmişdir [16, s.117].

Erkən yaş dövründə anamnestik olaraq süni qidalanmanın rastgəlmə tezliyinin yüksək olması (65%) aşkar olunmuşdur. Belə ki, inək südü əsasında hazırlanmış süni uşaq qidalarında olan zülallara qarşı sensibilizasiya şəkərli diabetin yaranma faktorlarından biri ola bilər [324, c.387, s.2342]. Anamnezdən məlum olmuşdur ki, xəstə uşaqların təxminən 30%-ni 30 yaşdan yuxarı, 20%-ni isə hamiləliyi və doğuşu patologiya ilə olan analardan doğulan uşaqlar təşkil etmişdir. 77% qadınlarda normal doğuş, 3% qadınlarda isə vaxtından əvvəl doğulma halları olmuşdur. Sorgunun aparılması nəticəsində məlum olmuşdur ki, 35% halda analarda hamiləlik vaxtı kəskin respirator virus infeksiyalarına yoluxma qeydə alınmışdır. Məlumdur ki, şəkərli diabetin manifestasiyasının əsas triqger faktorları kəskin infeksiyalar və stres hallarıdır. Aparılan ümumi klinik müayinələr əsasında məlum olmuşdur ki, xəstəlik zamanı xəstələrin əksəriyyətində virus və ya bakterial infeksiyanın əlamətləri 45% olmuşdur. 30% uşaq isə hər hansı bir stres, əsasən qorxu hissi keçirmişdir.

Anamnestik məlumatlardan məlum olmuşdur ki, ŞD diaqnozu qoyulana qədər klinik olaraq xəstələrdə polidipsiya, poliuriya, arıqlama, şirniyyata meyilliyin artması kimi klinik əlamətlər olmuşdur. ŞD zamanı ilkin müraciətdə 90%-də polidipsiya, 80%-də poliuriya, 75%-də isə arıqlama qeydə alınmışdır.

İlkin müraciət edən uşaqlar arasında yanaşı gedən xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi müəyyən edilmişdir. Klinik və anamnestik məlumatlara əsasən 45% uşaqların anamnezində tənəffüs yollarının xəstəlikləri (kəskin respirator virus infeksiyası, bronxit), 30%-də uşaqlarda burun udlaq xəstəlikləri (rinit, tonzilit), 15% uşaqlarda isə bağırsaq xəstəlikləri, 10% uşaqda isə müraciət zamanı heç bir xəstəlik qeydə alınmamışdır.

2.2.Şəkərli diabetdə molekulyar genetik müayinələrin aparılma üsulları

Xəstələrdə genetik müayinə aparmaq üçün xəstə uşaqlardan venoz qandan, sağlam uşaqların bir qrupunda venoz qandan, digər qrupunda isə tüpürcəkdən istifadə olunmuşdur. Genetik müayinəni aparmaq üçün sırf azərbaycanlı milliyyətindən 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 şəkərin 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.

DNT-nin ayrılma üsulu aşağıdakı qaydada aparılmışdır [98, c.29, s.221].

1. 20 µl QIAGEN Proteaza 1,5 ml-lik sınaq şüşəsinə əlavə olunur.
2. QIAGEN Proteaza olan sınaq şüşəsinə pipetka vasitəsilə 200 µl qan tökülür.
3. 200 µl Buffer AL-u içərisində qan və proteaza olan sınaq şüşəsi 15 saniyə ərzində «puls-vorteksinq» aparatında çalxalanır.
4. 10 dəqiqə ərzində 56⁰C temperaturda su hamamında inkubasiya olunur.
5. Sınaq şüşəsinin divarındakı xırda damlaları sınaq şüşəsinin dibinə çökdürmək üçün sentrifuqadan keçirilir.
6. 200 µl etanolu (96-100%) həmin sınaq şüşəsinə əlavə edilir. «Puls-vorteksinq» cihazında 15 saniyə ərzində çalxalanır. Damlaları dibə çökdürmək üçün qısa müddət ərzində (10-15 saniyə) sentrifuqadan keçirilir.
7. Sınaq şüşəsinin icərisindəki mayeni pipetka vasitəsilə (pipetkada 620 µl həcmi nəzərdə tutulur) «QIAmp spin column» adlı sınaq şüşəsinin icərisinə tökülür. Bu sınaq şüşəsi 1 dəqiqə ərzində sentrifuqadan keçirilir (14500 dövr/dəqiqə). Sınaq şüşəsinin filter olan hissəsi yeni 2 ml.-lik sınaq şüşəsinin içərisinə qoyulur. «QIAmp spin column» -nun içərisində qəhvəyi rəngdə olan hissəni (2 ml.-lik sınaq şüşəsi) zibil üçün nəzərdə tutulan xüsusi konteynerə atılır.

8. 500 µl Buffer AW1 məhlulunu filtr olan hissəsinə əlavə edilir. 1 dəqiqə ərzində 14500/dövr/dəqiqə sürətilə sentrifuqadan keçirilir. İçərisində maye olan hissəni tullantı üçün nəzərdə tutulan xüsusi konteynerə atılır.
9. 500 µl Buffer AW2 məhlulunu filtr olan hissəyə əlavə edilir. 3 dəqiqə ərzində 14500 dövr/dəqiqə sürətilə sentrifuqadan keçirilir.
10. Əlavə olaraq 1,5 ml.-lik sınaq şüşəsi götürülür. Filter olan hissəni onun içərisinə qoyulur. 200 µl Buffer AE məhlulunu filter olan hissəyə əlavə edilir. 5 dəqiqə ərzində otaq temperaturunda saxlanılır. 1 dəqiqə ərzində 14500 dövr/dəqiqə sürətilə sentrifuqadan keçirilir.
11. İçərisində maye olan 1,5 ml.-lik sınaq şüşəsindəki məhlul 250 ml.-lik həcmi olan dozalanmış pipetka vasitəsilə qapağı burulub bağlanan sınaq şüşəsinə tökülür. İnsulin geninin təyini: bu məqsədlə əvvəlcə protokol hazırlanır. Protokolda analiz üçün nümunələrin sayı göstərilir və nümunədən göstərilən miqdardan 2 dəfə çox məhlul hazırlanır. 2.2.1.-ci cədvəldə göstərilən məhlulların miqdarı həmin göstəriciyə vurulur.

Cədvəl 2.2.1.

İnsulin geninin təyini üçün lazım olan məhlullar

Məhlullar	Hər nümunənin miqdarı, µl	Ümumi miqdar 18x
PZRsü	18,7 x 18	335
Buffer 10x	2,5 x 18	45
MgCl ₂	1,3 x 18	23,5
dNTP	1 x 18	18
Pr.mix INS HphI	0,3 x 18	5,4
Tag polimeraza	0,2 x 18	3,6
DNT	1 x 18	-
Ümumi miqdar	25 x 18	432

Sonra isə nümunələr sıralanır. Sonuncu nümunə kimi su götürülür. Su nümunəsini ortada, əvvəldə də qoymaq olar. Hər bir nümunədə suyun nəzarət kimi götürülməsi vacibdir. Sonrakı mərhələ aşağıdakı kimi aparılır.

1. İçi buzla dolu qabın içərisində ştativ yerləşdirilir.
2. Ştativdə ardıcılıqla yuxarıdakı protokolda göstərilən qaydada məhlullar

yerləşdirilir.

3. Ştativdə yerləşdirilən məhlulları “Puls-vorteksinq” cihazında bir neçə saniyə ərzində çalxalanır, sonra qısa müddət ərzində sentifuqadan keçirilir. Otaq hərarətində isidilir (Tag polimeraza istisna olmaqla).
4. 1,5 ml.-lik bir sınaq şüşəsi götürülür. Üzərinə MİX (qarışıq) yazılır.
5. Protokola əsasən məhlullar ardıcılıqla üzərində MİX yazılan sınaq şüşəsinə cədvəldə göstərilən sayda (protokolun sağ tərəfindəki sütunun göstəriciləri) əlavə olunur. Sonra həmin məhlullar yenidən soyuducuya qoyulur.
6. Üzərində MİX yazılan sınaq şüşəsi əvvəlcə əl ilə, sonra “Puls-vorteksinq” cihazında qarışdırılır və sentrifuqadan keçirilir.
7. Yeni bir ştativə DNT olan nümunələr protokolda göstərilən ardıcılıqla düzülür.
8. DNA nümunələri olan sınaq şüşələrinin divarlarındakı damcılarını çökdürmək üçün qısa müddət ərzində sentrifuqadan keçirilir və otaq temperaturunda isidilir.
9. Soyuducunun dondurucu kamerasından (-20°C) yeni bir ştativ götürülür. Üzərinə bir-birinə birləşdirilmiş sınaq şüşələri qoyulur (bu sınaq şüşələri hazır şəkildə pake-tin içərisində olur).
10. Soyuducudan çıxarılmış soyuq ştativin üzərindəki sınaq şüşələrin hər birinə $24\ \mu\text{l}$ MİX sınaq şüşəsindəki məhluldan tökülür (protokola əsasən bu rəqəm dəyişə bilər).
11. DNT nümunəsinin hərəsindən $1\ \mu\text{l}$ götürərək soyuq ştativin sınaq şüşəsinə əlavə olunur. Protokolda göstərilən ardıcılıqla əsasən sonuncuya su (H_2O) əlavə edilir.
12. Soyuq ştativin üzərindəki sınaq şüşələrin ağzı kəpik bağlanır.
13. Ağzı bağlı olan sınaq şüşələri termostat olan otaqdakı soyuducunun $+4-8^{\circ}\text{C}$ olan hissəsinə müvəqqəti qoyulur (onları otaq temperaturunda saxlamaq olmaz).
14. Sınaq şüşələri termostata yerləşdirilir (103°C hərarətində). 3 saat 30 dəqiqə ərzində termostatda saxlanılır. Termostat avtomatik özü sönmür.
15. Termostatda sınaq şüşələri 3 saat 30 dəqiqə qaldıqdan sonra nümunələr müvəqqəti olaraq soyuducuya qoyulur ($+2-8^{\circ}\text{C}$, onları bir gün ərzində soyuducuda saxlamaq olar).

16. Yeni bir ştativ götürülür (daraq şəklində olan “şəffaf ştativ”). Həmin ştativə mövcud nümunələrdən 2 ədəd artıq olmaq şərti ilə 5 µl göy rəngli məhlul (şəkər məhlulu) əlavə edilir.
17. «Şəffaf ştativ»-dəki sonuncu 2 sınaq şüşəsinə 100 dalton ölçüdə olan məhluldan 7 µl əlavə edilir (bu miqdar dəyişə bilər).
18. Nümunələrdən 7 µl götürüb «Şəffaf ştativ»-in sınaq şüşələrinə əlavə olunur. Pipetka ilə onlar qarışdırılır və oradakı məhlul elektrofarez üçün aqarozadan hazırlanan ştativə tökülür. Bu ştativin üzərində əvvəlcədən xüsusi yerlər, süni surətdə hazırlanan “sınaq şüşələri” hazırlanır.
19. 20 dəqiqə ərzində elektrofarezə qoyulur. Gelin suyu süzülür və fotokamera altında yerləşdirilir.
20. Işıq söndürülür və fotokamerada ultrabənövşəyi şüa yandırılır və baxılır. Ultrabənövşəyi şüa vasitəsilə qısa müddət ərzində baxmaq məsləhətdir.
21. Kompüterdə “D1” proqramı açılır. Yeni fayl yazılır (13x17) və çap olunur.
22. Yeni bir PZR protokolu hazırlanır. Aşağıdakı 2.2.2.-ci cədvəldə bu nümunə kimi verilib.

Cədvəl 2.2.2.
PZR Protokolu

Məhlullar	Hər sınaq şüşəsində	Ümumi miqdar x 17
İnyeksiya üçün su	10,2	173
NE Buffer 4 10x	2,0	34
HphI enzim (5 U/ µl)	0,8	15,5
PZR məhlul	7,0	13 µl əlavə et

23. Stol və istifadə olunan bütün pipetkalar etanol vasitəsilə dezinfeksiya olunur.
24. Bir qaba buz qoyulur və içərisinə ştativ yerləşdirilir.
25. Soyuducudan PZR protokolunda göstərilən məhlullar (HphI) götürülür. Bufer məhlulunu otaq temperaturunda isidilir və sentrifüqadan keçirilir, çalxalanır, yenə sentrifüqadan keçirilir. Enzim məhlulu sentrifüqadan keçirilir. Məhlulları ilk dəfə istifadə edərkən üzərində onların tarixi qeyd olunur.

26. H₂O üçün əlavə olaraq 1,5 ml.-lik sınaq şüşəsi götürülür (qapağı burulub bağlanan) və içərisinə inyeksiya üçün istifadə olunan sudan 1,5 ml əlavə olunur.
27. Yeni bir 1,5.-lik sınaq şüşəsi götürülür və üzərində MİX (yəni qarışıq) yazılır. HphI sınaq şüşələrindən protokolda göstərilən miqdarda MİX sınaq şüşəsinə əlavə olunur (ora həmçinin su da əlavə edilir).
28. MİX sınaq şüşələrini sentrifüqadan keçirilir.
29. HphI sınaq şüşələrini soyuducunun dondurucu kamerasına qoyulur (-20°C).
30. Yeni bir ştativ götürülür və buzun içərisinə qoyulur və ya soyuducunun dondurucu kamerasından soyuq ştativ çıxarılır.
31. PZR sınaq şüşələri onun içinə qoyulur (yeni PZR sınaq şüşələri).
32. Hər bir PZR sınaq şüşəsinə 15 µl MİX məhluldan əlavə olunur (protokola əsasən bu rəqəm dəyişə bilər).
33. Buzda olan PZR sınaq şüşələrini götürüb PZR otağına keçmək lazımdır. Yalnız ştativ üzərindəki PZR sınaq şüşələrini PZR otağına aparmaq lazımdır, ştativ isə əvvəlki otaqda qalır.
34. 1-11-ci mərhələdə hazırlanan nümunələri soyuducudan (+2-8°C) götürülür.
35. Soyuducudan (-200 C) soyuq ştativ götürülür və sınaq şüşələrin (32-ci mərhələdəki) onun içərisinə qoyulur. Hər birinin içərisinə müvafiq olaraq 4-7 µl PZR məhlul (1-11-ci mərhələ) əlavə olunur. Hər birini pipetka ilə 32-ci mərhələdəki məhlulu və 1-11-çi mərhələdəki məhlulları ştativ üzərində saxlamaq şərti ilə qarışdırılır.
36. Termostatda 37⁰ C-də 2 saat ərzində saxlanılır.
37. Gel ştativi elektroforezə qoyulur.
38. Termostatdan şəffaf ştativ götürülür və göy rəngli məhluldan hər bir nümunəyə 5-6 µl əlavə olunur. Şəffaf ştativ üzərindəki göy məhlul üzərinə 10 µl PZR məhlul əlavə olunur və qarışdırılır.
39. Hər nümunədən 13-17 µl götürülür və gel üzərindəki əvvəlcədən hazırlanmış “qəliblərə” pipetka vasitəsilə ehtiyatla damızdırılır. Damızdırmaqdan əvvəl onları sınaq şüşələrində qarışdırılır. Standart məqsədi ilə əlavə olaraq 6 µl Dalton məhlulu və 6 µl göy məhlul götürülür.
40. 20 dəqiqə ərzində elektroforezə qoyulur.

- 41.2,5% və 1%-li Aqaroza gelinin hazırlanması. Aqaroza məhlulunda genlər fraksiyalara ayrılır.
- 42.50 ml 2,5%-li və 1%-li gel hazırlamaq üçün tərəzidə 1,25 qram aqaroza ölçülür və üzərinə 0,5 qram qatı aqaroza əlavə olunur.
- 43.Menzurkaya 50 ml BTE Buferi əlavə olunur və 1 litrlik qaba tökülür və üzərinə tərəzidə çəkilmiş aqaroza tozları əlavə olunur.
- 44.Hazırlanan məhlul qarışdırılır və 3-5 dəqiqə termostata qoyulur. 2-3 dəfə qapısı açılır və oradan çıxarılaq qarışdırılır, çalxalanır.
- 45.Gel hazır olduqdan sonra şəffaf rəng alır. Həmin geli istifadə etmək üçün dördbucaq formasında olan xüsusi “qəlibə” tökürlər. Bu “qəlib” xüsusi qabın içərisində yerləşdirilir. “Qəlibin” içərisinə daraq şəklində olan nazik ampulalar yerləşdirilir.
- 46.10-15 dəqiqədən sonra gel hazır olur.
- DQ, DR genlərinin təyini. HLA sisteminin genləri aşağıdakı kimi təyin edilir [336, c.76, s.581].
1. 6 ədəd ştativ götürülür və üzərində DQB1, DQB3, DQB5, DQA1, DQA4, DQA6 qeyd edilir.
 2. Əvvəlcədən hazırlanmış nümunələr götürülür, qarışdırılır və sentrifuqadan keçirilir.
 3. Əvvəlcə ştativlər götürülür. Ştativlərin üzərinə kiçik sınaq şüşələri qoyulur və hər birinə 2 µl nümunə məhlulundan əlavə edilir.
 4. Sonra DQA2-A6 ştativləri götürülür və onlara müvafiq olaraq iki 2 µl nümunə məhlulundan əlavə edilir.
 5. Nümunələr soyuducuya qoyulur.
 6. Ştativlər üzərindəki sınaq şüşələrini “puls-vorteksinq” cihazında qarışdırılır. Sonra onlar qısa müddət ərzində sentrifuqadan keçirilir. Protokola əsasən ardıcılıqla yoxlanılır.
 7. İçərisində buz olan qab götürülür. Onun içərisinə iki ədəd boş sınaq şüşəsi qoyulur və onlardan birinin içərisinə su əlavə edilir. 2-ci sınaq şüşəsinin üzərində MİX yazılır.

8. Adi qaydada protokolda qeyd olunan məhlullar soyuducudan götürülür və onlar otaq temperaturunda qızdırılır (“Taq. polimeraza” istisna olmaqla onu buzun içərisinə qoyulur), “puls-vorteksinq” cihazında qarışdırılır. Sonra onlar qısa müddət ərzində sentrifuqadan keçirilir.
9. Üzərində MİX yazılan sınaq şüşəsinə protokolda göstərilən məhlullardan əlavə olunur.
10. MİX sınaq şüşəsi “puls-vorteksinq” cihazında qarışdırılır. Sonra onlar qısa müddət ərzində sentrifuqadan keçirilir.
11. İstifadə olunan nümunələr geriye soyuducuya qoyulur (20°C).
12. Hər DNT nümunəsindən ştativdə olan sınaq şüşələrinə 1,5 µl DNT məhlulları əlavə edilir.
13. Sonra içərisində 1,5 µl DNT məhlulu olan sınaq şüşələrinə 12 µl MİX məhlulundan əlavə olunur. Həmin sınaq şüşələrinə MİX məhlulundan əlavə edilir. Sınaq şüşələri “puls-vorteksinq” cihazında qarışdırılır, qısa müddət ərzində sentrifuqadan keçirilir.
14. Ştativlər içərisində buz olan qaba qoyulur və onların ağzı bağlanılır. Hazırlanmış nümunələri PZR otağına aparılır və termostatda yerləşdirilir. Onlar 2-3 saat ərzində termostatda qalır, vaxt bitdikdən sonra termostat özü avtomatik sönmür.

İnsulin geninin təyini üçün protokol aşağıdakı 2.2.3-cü cədvəldəki kimi hazırlanır və protokolda aşağıdakı göstəricilər qeyd edilir.

Tarix _____

Məqsəd _____

İstifadə olunan məhlullar _____

Nümunələrin sayı N _____

Taq polimerazanın 5U/µl açılma tarixi ___

PZR buferin 10 x açılma tarixi _____

MgCl₂ 25 mM açılma tarixi _____

dNTP 4x5 mM açılma tarixi _____

Qarışıq məhlul (MİX) “İNS HphI PM” 20 µl açılma tarixi _____

Cədvəl 2.2.3.
İnsulin geninin təyini üçün protokol

	µl hər nümunə	Ümumi miqdar
PZR su	18,7	
Bufer 10x	2,5	
MgCl ₂	1,3	
dNTP	1,0	
Qarışıq məhlul «İNS HphI»	0,3	
Taq polimeraza	0,2	
DNT	1	
Ümumi miqdar	25	

PZR ştativi üçün protokolun hazırlanması aşağıdakı kimidir.

Termotsikl proqramı _____ HphI 64-59 (maksimum) _____

Qeydlər: _____

2%-li geldən istifadə olunma: hə, yox, başqa üsul _____

Qarışıq məhluldan 24 µl götürülür və üzərinə 1 µl DNT məhlulu əlavə edilir.

İnsulin geninin ayrılması mərhələsi aşağıdakı cədvəl 2.2.4.-də verilmişdir.

Cədvəl 2.2.4.
İnsulin geninin ayrılması üçün protokol

	µl hər nümunə	Ümumi miqdar
Su	10,2	
NEBufer 4 10x	2,0	
HphI enzim (5 U/µl)	0,8	
PZR məhlul	7,0	

İnsulin geninin ayrılması üçün istifadə olunan qarışıq məhluldan 13 µl götürülür və üzərinə 7 µl PZR məhlulu əlavə edilir. Termostatda 37⁰C inkubasiya olunur.

Gel elektroforezi: 2,56% gel + 1% yüksək rezolyusiyada aqaroza məhlulunda 30 dəqiqə saxlanılır və sonra çıxarılır. CTLA-4 geninin təyini üçün protokola aşağıdakı qeydlər əlavə edilir (cədvəl 2.2.5. və cədvəl 2.2.6.).

Tarix _____ Məqsəd _____

Məhlullar Taq polimeraza (promeqa)- qırmızı qapaqlı məhlul.

Cədvəl 2.2.5.
CTLA-4 geninin təyini üçün ilkin məhlullar

Nü- munə	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	+49 A	+49 G	+49 A	+49 G	+49 A	+49 G	+49 A	+49 G	+49 A	+49 G	+49 A	+49 G
A:												
B:												
C:												
D:												
E:												
F:												
G:												
H:												

Cədvəl 2.2.6.
CTLA-4 geninin təyini üçün qarışıq məhlullar

Məhlullar	Konsentrasiya	Açılma tarixi
Bufer 10x	10x	
MgCl ₂	25 mM	
dNTP	4 x 5 mM	
Standart məhlul CT49 A2	10 µM xüsusi+ 2,5 µM nəzarət məhlulu	
Standart məhlul CT49G2	10 µM xüsusi+ 2,5 µM nəzarət məhlulu	
Taq polimeraza	5 U/ µl	

Nümunələr nömrələnir və 19 µl qarışıq məhlulun üzərinə 1 µl DNT məhlulu əlavə olunur (cədvəl 2.2.7.)

Cədvəl 2.2.7.
CTLA-4 geninin təyini üçün nümunələrin ardıcılığı

Məhlullar	µl hər nümunə	Qarışıq məhlul	
		A reaksiya üçün	G reaksiya üçün
PZR su	13,05		
Bufer 10x	2		
MgCl ₂ (25 mM)	2		
dNTP (4x5 mM)	0,8		
Qarışıq məhlul	1	CT49 A2	CT49G2
Taq polimeraza	0,15		
DNT	1		
Ümumi miqdar	20		

Termosirkulda CTLA-4 üçün aşağıdakı programdan (cədvəl 2.2.8.) istifadə olunur.

Cədvəl 2.2.8.
CTLA-4 geninin təyini üçün proqram

	94 ⁰ C	5:00 dəqiqə
16 tsikl	67-62 ⁰ C	0:45 saniyə
	72 ⁰ C	0:45 saniyə
17 tsikl	94 ⁰ C	0:15 saniyə
	62 ⁰ C	0:45 saniyə
	72 ⁰ C	0:45 saniyə
	72 ⁰ C	0:30 saniyə
	12 ⁰ C	1:45 saniyə

2 % aqaroza məhlulunda 20-30 dəqiqə ərzində 150 voltda elektroferezə qoyulur.

DQB1 və DQA1 genlərinin ayrılması üçün protokol aşağıdakı kimidir. DQB1 və DQA1 genlərinin ayrılması üçün 2.2.9.-cu cədvəldə göstərilən məhlullardan istifadə olunur.

Cədvəl 2.2.9.

DQB1 və DQA1 genlərinin ayrılması üçün məhlullar

8 nümunə və 12/24 standart məhlulun hazırlanması üçün məhlullar	Açılma tarixi
Taq polimeraza 5U/μl	
PZR buferi MgCl ₂	
MgCl ₂	
dNTP	
Qarışıq məhlul (MIX)	

İkinci qarışıq məhlul: nümunələr üçün 12,5 μl qarışıq məhlul götürülür. Cəmi məhlulun miqdarı 170 μl // 340 μl. DNT məhlulu isə müvafiq olaraq 6 μl //12 μl götürülür və allellər nömrələnir və ştativdə qoyulur (cədvəl 2.2.10.)

Cədvəl 2.2.10.**DQB1 və DQA1 genlərinin təyini üçün allellərin məhlulları**

	µl hər nümunə	Qarışıq məhlul	
		=111 reak.	=221 reak.
PZR su	9,14	1015	2020
Bufer 10x	1,5	166	335
MgCl ₂ (mM)	1,2	132	265
dNTP	0,6	66	133
Qarışıq məhlul	2,0		
Taq polimeraza	0,06	6,6	13,3
DNT	0,5		
Ümumi miqdar	15,0		

Ştativə əlavə 13 µl ikinci qarışıq məhlul və 2 µl standart məhlul olunur. Cəmi həcm 15 µl təşkil edir. HLA-nın DQ, DR üçün proqram termosirkulda yazılır. Gel elektrofa-rezinin hazırlanması: 2,5% aqarozadan 150 ml götürülür və üzərinə 4 ml etiliumbromid (qırmızı rəngli məhlul) əlavə olunur. Soyuduqdan sonra 180 voltda 20 dəqiqə ərzində elektrofarez üçün qoyulur.

DR geninin ayrılması protokolu aşağıdakı kimidir. Tarix _____ Kod _____

1-ci və 2-ci mərhələdə istifadə olunan məhlulların miqdarı xüsusi cədvəldə yazılır

İkinci qarışıq məhlul: 24 reaksiya üçün: qarışıq məhlul 330 µl + 20 µl DNT.

12 reaksiya üçün: qarışıq məhlul 165 µl + 10 µl DNT. Ştativlərə 13 µl ikinci qarışıq məhlul və 2 µl standart məhlul əlavə olunur. Cəmi həcm 15 µl təşkil edir (cədvəl 2.2.11. və cədvəl 2.2.12.)

Cədvəl 2.2.11.**1-ci mərhələdə istifadə olunan məhlulların miqdarı**

Məhlullar	Konsentrasiya	Açılma tarixi
PZR buferi	10 x	
MgCl ₂	25 mM	
dNTP	4 x 5 mM	
Taq polimeraza (A buferi)	5 U/ µl	
Qarışıq məhlul	10 µM xüsusi/ 1 µM konsentrasiya	

2-ci mərhələdə istifadə olunan məhlulların miqdarı

2/4 ştativ üçün qarışıq məhlul	µl hər nümunəyə	Qarışıq məhlul		
		1-ci ştativ üçün	2-ci ştativ üçün	3-cü ştativ üçün
PZR su	8,64	960	1920	3840
Bufer 10 x konsentrasiya	1,5	166	332	665
MgCl ₂ (mM)	1,2	132	265	530
dNTP	0,6	66	133	265
Qarışıq məhlul	2,0			
Taq polimeraza	0,06	6,6	13,3	27
DNT	1,0			
Ümumi miqdar	15,0			

HLA-nın DQ, DR2 genlərinin allellərinin təyini üçün hazırlanan xüsusi kompüter proqramından istifadə olunur.

Tüpürcəkdən və qandan DNT-nin ayrılma üsulu: 1ml tüpürcək üzərinə 0,5 ml DNAgard® tüpürcək reagenti, 40-200 ul qana isə DNAgard® qan (BioMatrica, Inc., San Diego, Kaliforniya) reagenti əlavə olunur. DNT-nin ayrılması üçün QIAamp® qan reagent dəstindən (Qiagen, Valensiya, Kaliforniya) istifadə edilir. Roche GS Junior cihazından istifadə olunmaqla DRB1 lokusunun ekson 2 hissəsi araşdırılır. Nəticələr isə Conexio ATF Assign™ və SCORE™ kompüter proqramı vasitəsilə hesablanır.

Sadə nukleotid polimorfizmi (SNP) TaqMan SNP usulundan istifadə etməklə yoxlanılmışdır. Polipeptid zəncir reaksiyası (PZR) 10 µl 1xPZR buferindən, 4 mM MgCl₂, 10% gliseroldan, 150 µM dNTP (Sigma-Aldrich), 1 µM 6-karboksi-X-rhodamin (molekulyar zondlar/invitrogen), 0,5x1 praymerlərdən və nümunələrdən (TaqMan SNP genotipləşmə dəstindən, Applied Biosystems, Foster, Kaliforniya, ABŞ), 0,2 vahid HotStar Taq DNT polimerazadan (Qiagen, Hilden, Almaniya) ibarətdir. Müayinə olunan nümunələr 15 dəqiqə 95 °C dərəcə temperaturda termostatda saxlanılır, sonra 15 saniyə ərzində 92°C dərəcə temperaturda 45 dəfə sentrifüqadan və 1 dəqiqə 60 °C dərəcə hərarətdə fluoresensdən keçirilir. PZR reaksiyaları ABİ 7300 cihazından istifadə olunmaqla yoxlanılır (Applied Biosystems, Foster, Kaliforniya, ABŞ). Nəticələrə

nəzarət etmək məqsədilə yanaşı olaraq nəzarət yoxlama testlərindən də istifadə olunur [72, c.74, s.397-401].

2.3. İmmun statusun (CD mebran markerlərin) öyrənilmə üsulları

Tətbiq edilən immunitet müayinələr Azərbaycan Tibb Universitetinin “Allerqologiya və İmmunologiya” kafedrasının immunitetologiya laboratoriyasında yoxlanılmışdır. İmmunitet sistemin funksional bioritminə əsasən, immunitet göstəricilərinin təyin edilməsi üçün xəstələrdən qan eyni vaxtda (ac qarına səhər vaxtı) götürülmüşdür. Tədqiq olunan immunitet göstəricilər xəstələrdə nəzarət qrup göstəriciləri ilə müqayisə edilmişdir. 15 praktik sağlam uşaq nəzarət qrupunu təşkil etmişdir.

İmmunitet kompetent hüceyrələrin təsnif olunmuş membran markerlərinin monoklonal anticisimləri (hüceyrə immunitet 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. Müayinə mikrovariantlı şüşədə yoxlanılır. “Parfilm” pərdəsində 3 mm diametrli dəliklərə bölünür. Hazırlanmış pərdə quru şüşəyə toxundurulur. Yaranan çuxura 10 mkl poli-L-lizin məhlulu əlavə olunur və 37⁰C-də 30 dəqiqə ərzində termostatda saxlanılır. İnkubasiya mərhələləri nəmləşdirilmiş kameralarda aparılır. Vaxt tamam olandan sonra poli-L-lizin xaric edilir və hər “çuxura” 10 mkl yoxlanılan limfosit əlavə edilir və 30 dəqiqə müddətində termostatda yenə saxlanılır. Sonrakı mərhələ zamanı əlavə hüceyrələr xaric edilir. Sınaq şüşələri yuyulur, sonra hər “çuxura” 4 mkl monoklonal anticisim məhlulları əlavə edilir. 4⁰C-də 30 dəqiqə müddət ərzində termostatda saxlanılır və yenidən yuyulur. Daha sonra hər çuxura 4 mkl işçi məhlulu – Fab-fragmentin hədəf əleyhinə anticismi və nişanlanmış flyuoroxrom əlavə edilir. Dəliklərə 20 mkl zabuferen fosfat: qliserin (1:1 nisbətində) əlavə olunur. Hazırlanmış sınaq şüşəsi mikroskop vasitəsi ilə baxılaraq, hər 200 hüceyrədə spesifik flürensensiya vasitəsilə (Q.Frimel, 1987 meyarına əsasən) qiymətləndirilir. Qan zərdabındakı ümumi limfositlərin faizlə miqdarı isə Romanovski – Gimza üsulunun rənglənmiş leykositə formulu ilə təyin olunur [68, s.20-23].

2.4. Mədəaltı vəzin autoanticimlərinin təyini

ŞD-də əhəmiyyət kəsb edən autoanticisimlərdən GAD 65 və İA-2 autoanticisimləri təyin edilmişdir. Qlütamatdehidrogenazaya 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 [203, c.30.s.805].

2.5. Mikrob müxtəlifliyinin analizi. DNT-nin ayrılması və polimeraza zəncir reaksiyasının amplifikasiyası

Təzə nəcis nümunələri toplandıqdan dərhal sonra növbəti müayinələr üçün soyuducunun dondurucu kamerasında -20°C saxlanılır. Mikrobların DNT-ni təyin etmək üçün E.Z.N.A.® (Omega Bio-Tek, Norcross, GA, ABŞ) laborator dəstindən istehsalçının protokoluna əsaslanaraq istifadə olunmuşdur. Bakteriyaların ribosomal RNT-nin V3-V4 sahəsinin geni polimeraza zəncir reaksiyası-PZR (95°C dərəcədə 2 dəqiqə ərzində, sonra 25 tsikl 95°C dərəcədə 30 saniyə ərzində, 55°C 30 saniyə ərzində və 72°C 30 saniyə ərzində və sonda 72°C dərəcədə 5 dəqiqə ərzində) vasitəsilə 515F (5'-GTGCCAGCMGCCGCGG-3') və 907R (5'-CCGTCAATTCMTTTRAGTTT-3') praymerlərindən istifadə olunmaqla təyin edilmişdir. Hər nümunə 8 fərdi ştrix kodla sıralanmışdır. PZR reaksiyası 3 dəfə 4 mkl $5 \times$ Fast-Pfu buferi, 2 mkl 2,5 mmol/l dNTPs, 0,8 mkl hər praymerdən (5 mkmol/l), 0,4 mkl Fast-Pfu polimeraza və 10 ng matriks DNT məhlulu ilə qarışdırılaraq aparılmışdır. Amplifikasiya məhsulları 2%-li aqaroza geli vasitəsilə ayrılmışdır və DNT genini təyin etmək məqsədilə AxyPrep (Axygen Biosciences, Union City, CA, USA) laborator dəstindən, miqdarını təyin etmək üçün isə QuantiFluor™ - ST (Promega, ABŞ) laborator dəstindən istifadə edilmişdir. Təmizlənmiş məhsullar standart protokollar əsasında Illumina MiSeq (Illumina Inc., ABŞ) platformasında öyrənilmişdir [232, c.79, s.5112]. Bütün nəticələr xüsusi QIIME, versiya 1.17 mikrobioloji 76 komputer proqramı vasitəsilə hesablanmışdır. Taksonomik vahidlər (OTUS) UPARSE (versiya 7.1) proqramından istifadə olunmaqla qruplaşdırılmışdır [246, s.3-5].

2.6. Tədqiqatın nəticələrinin statistik işlənməsi

Aparılmış elmi işin nəticələrinin statistik təhlili mövcud olan tövsiyələrə əsaslanaraq aparılmışdır. Statistik hesablanma aparılan qruplar variasiya məqsədilə sıraya salınmış, hər sıra üçün orta hesab əmsalı (M), həmin sıranın standart xəta göstəricisi (m), minimal (\min), maksimal (\max) rəqəmlər qeyd olunmuşdur. Aparılan bu hesablamalarda aşkar edilən göstəricilərin paylanma qanunlarına tabe olmasına əsaslanaraq düzgün və ya qeyri-düzgün olması araşdırılaraq tətbiq edilmişdir. Paylanmanın xarakterindən asılı olaraq qeyri-parametrik statistik hesablama üsulları tətbiq edilmişdir. Tədqiqatda qruplardakı fərqi təyin etmək məqsədilə Uilksun (Manna-Uitni) qeyri-parametrik üsulundan (U) istifadə olunmuşdur [260, s.70]. Hər bir qrupda oxşar ədədlər qeyd olunduqda növbə ilə sıralanmışdır. Sonrakı mərhələdə rəqəmlərin toplumu (R_1, R_2) cəmlənmiş və aşağıdakı formuldan istifadə olunmaqla U_1, U_2 göstəriciləri hesablanmışdır (formula 2.6.1):

$$U_i = R_i - \frac{n_i(n_i + 1)}{2}; i = 1, 2 \text{ (Formula 2.6.1.)}$$

Burada i = tədqiqat olunan qrupun şərti qeyd olunan nömrəsidir;

n_i – i -ci qrupda qeyd olunan rəqəmlərin sayı;

R_i – i -ci hər qrupun rəqəmlərinin toplamıdır.

U_1, U_2 göstəricilərindən ən kiçik göstəricisi Manna-Uitnin U -meyarlarının cədvəlində n_1 sırasında, n_2 sırasında göstəricilər ilə müqayisə edilərək, öyrənilən qruplarda yaranan fərqi dürüstlüyü barədə son nəticə yazılmışdır.

Tədqiqatda iştirak edənlərin göstəricilərində pay göstəricisi, hesablanmış faizlərinin xətası (m_p) aşağıda verilən formulalardan istifadə edilərək (formula 2.6.2. və 2.6.3.) yoxlanılmışdır:

$$p = \frac{k \cdot 100}{n} \text{ (Formula 2.6.2.)}$$

$$m_p = \sqrt{\frac{pq}{n}} \text{ (Formula 2.6.3.)}$$

Burada p – müvafiq pay göstəricisidir (faiz).

$$q = 100 - p$$

n – müayinə olunan qrupda variantların ümumi göstəricisidir.

Tədqiqatda keyfiyyət təhlilini araşdırmaq məqsədilə χ^2 – göstəricisindən (Pirson uyğunluq əmsalı) istifadə edilmişdir. Məqsədə çatmaq üçün öyrənilən qruplardakı sıra göstəriciləri üçün xüsusi dördxanalı cədvəl tərtib edilmiş və aşağıdakı formuladan istifadə etməklə χ^2 əmsalı hesablanmışdır (formula 2.6.4.):

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - \delta n)^2 \cdot n}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)} \quad (\text{Formula 2.6.4.})$$

Burada: a, b, c və d – qrupların sayı,

$n = a + b + c + d$ – müşahidə olunanların ümumi sayıdır,

δn – Yeyts düzəlişi (a, b, c, d ədədlərindən biri 4-dən kiçik olduğu halda $\delta n = n/2$ istifadə edilir).

Son nəticə olaraq χ^2 əmsalı χ^2 -paylanma cədvəlində ilk sıradakı rəqəmlərlə müqayisə edilir və qrupların arasındakı fərqlin statistik alınan dürüstlüyü barədə yerlərdə nəticə əldə edilir.

Müayinə edilən hər hansı bir əlamətin göstəricilərinin miqdarı 2-dən artıq olduqda Pirsonun polixorik əlaqə formulasından istifadə olunur (formula 2.6.5 və 2.6.6.) :

$$\chi^2 = \varphi \cdot n \quad (\text{Formula 2.6.5.})$$

$$\varphi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{f_{xy}^2}{\sum f_x \sum f_y} - 1 \quad (\text{Formula 2.6.6.})$$

Burada, f_{xy} – xanalarda olan tezliklərdir,

$\sum f_x, \sum f_y$ – qeyd olunan cədvəldə tezliklərin üfüqi və şaquli cəmi,

$n = \sum f_x + \sum f_y$ – toplumun ümumi cəmidir.

Sonda əldə olunan kəmiyyət χ^2 -paylanma cədvəlində $s = (a - 1)(b - 1)$ sərbəstlik dərəcəsinə görə hər bir sətirdə qeyd edilən göstəricilərlə müqayisə edilir (a, b – cədvəlin

üfüqi və şaquli sayı). Bununla yanaşı olaraq tədqiqat aparılan qruplarda öyrənilən göstəricilər arasında korrelyasiya yoxlanılmışdır. Bunun üçün göstəricilər arasında xüsusi korrelyasiya əmsalı tapılmış və aşkar olunan əmsalın dürüstlüyünü təyini məqsədilə Z-Fişer üsulundan istifadə edilmişdir (formula 2.6.7. və formula 2.6.8.).

$$r = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2} \sqrt{n \sum_{i=1}^n y_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2}} \quad (\text{Formula 2.6.7.})$$

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r} \quad (\text{Formula 2.6.8.})$$

Burada Z göstəricisinə qiymət vermək məqsədilə t_z göstəricisi hesablanmışdır (formula 2.6.9.).

$$t_z = z \sqrt{n-3} \quad (\text{Formula 2.6.9.})$$

Tapılmış t_z göstəricisi Stüdentin t-meyarlar cədvəlinə uyğun olaraq $n-2$ uyğun sərhəd göstəriciləri ilə müqayisə edilərək, korrelyasiyanın statistik dürüst olması tapılmışdır.

Öyrənilən genlərin genetik tezlikləri aşağıdakı Hard-Veinberq statistik üsulu ilə yoxlanılmışdır. ($P_{\text{korreksiya olunmuş}} > 0,10$). Hard-Veinberq statistik üsulu genetik tezliklərin yoxlanılması üçün nəzərdə tutulub [93, c.54, s.533; 285, c.77, s.283].

Tədqiqatda yoxlanılan bütün hesablamalar Microsoft Excell elektron cədvəlinə istifadə olunaraq aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda göstərilmişdir.

Bir qrup statistik hesablamalarda isə Pirsonun Chi-kvadratından istifadə edilərək təhlil edilmiş və şanslar əmsalı hesablanmışdır.

Statistik nəticələr χ^2 Yates testi və onun korreksiyası məqsədilə Fişer dəqiq test üsulu ilə yoxlanılmışdır. Öyrənilən göstəricilər üçün şanslar əmsalı, etibarlılıq intervalı və "p" etibarlılıq əmsalı təyin edilmişdir. Bütün göstəricilər üçün minimum 0,05 etibarlılıq təyin olunmuşdur. Statistik hesablamaların daha dürüst olması məqsədilə Statistika 13.0 (Dell Software, 2016) statistik proqramından istifadə edilmişdir.

III FƏSİL. TİP 1 ŞƏKƏRLİ DİABETİN GENETİK ASPEKTLƏRİ

3.1. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin II sinifinin DRB1 geninin təhlili

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 (ŞƏ=16,59; 95%, Dİ:13,7-20,1) homoziqot forma (DR3/DR3, ŞƏ 6,32; 95%, Dİ: 5,12-7,80; DR4/DR4, ŞƏ=5,68; 95%, Dİ: 3,91) ilə müqayisədə daha risklidir. Bir sıra haplotiplər məsələn, DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (“DR2” kimi də adlanır; 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 sinifinin B*39:06 (ŞƏ=10,31; 95%, Dİ: 4,21-25,1) alleli də yüksək risk təşkil edir [278, c.11, s.533].

Təxminən 20 xromosomun müxtəlif hissələrində tip 1 şəkərli diabetlə əlaqəsi olan sahələr vardır. Genlərin 40%-i 6p21.3 xromosomunda yerləşən HLA-ya aid olan genlərdir. Bura həmçinin İDDM1 lokusu da adlanır. Xəstələrin təxminən 30%-də HLA DQA1 * 0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302 allellərin (əvəllər HLA DR3/4, sadəlik üçün qısaltılmış adı HLA DQ2 / DQ8) aşkarlanır.

Apardığımız tədqiqatın vəzifələrindən biri müxtəlif populyasiyada şəkərli diabetlə HLA-nın genləri arasındakı əlaqəni araşdırmaqdan və müqayisə etməkdən ibarət olmuşdur. Populyasiyalarda HLA-nın polimorfik genlərinin allelləri müxtəlif variantlarda rast gəlir. HLA-nın diabetdə öyrənilməsi HLA ilə diabet arasındakı əlaqəni tapmağa 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 işləri 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 tüpürcəkdə, xəstə qrupda isə qanda HLA DRB1 geni təyin edilmişdir. Genetik müayinələr Oakland Tədqiqat İnstitutunun uşaq xəstəxanasında, Oakland, Kaliforniya ştatında, ABŞ-da təyin edilmişdir. 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 [10, c.14, s.18; 11, s.140].

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 populyasiyada 80 xəstədə və 20 nəzarət qrupunda müayinə aparılmışdır. Nümunələrin az olması müəyyən nəticələrə gəlməyə tam imkan vermir. Lakin bu populyasiyada 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-lə 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 rastgələn qoruyucu DRB1*14:01 allelindən fərqli olaraq DRB1*14:04 alleli burada şəkərli diabetə nisbətən meyillidir.

Aşağıdakı 3.1.1.-ci cədvəldə DRB1 allellərinin ölkələr üzrə rastgəlmə tezliyi ətraflı verilmişdir.

Cədvəl 3.1.1.

DRB1 allellərinin ölkələr üzrə rastgəlmə tezliyi

DRB1	Azərbaycan		Banqladeş		Mali		Pakistan		Sudan	
	ŞƏ	p	ŞƏ	p	ŞƏ	p	ŞƏ	p	ŞƏ	p
03:01	4,93	7e-11	1,75	dd	1,67	dd	8,74	5e-13	6,04	1e-10
04:01	2,69	dd	28,2*	3e-4	nadir/ yoxdur		3,19	0,050	3,57	dd
04:02	4,47	3e-9	nadir/yoxdur		nadir/ yoxdur		2,08	dd	3,54	dd
04:03	0,43	dd	0,77	dd	nadir/ yoxdur		0,10	0,008	0,69	dd
04:05	3,71	0,001	1,68	dd	20,18	1e-4	2,06	dd	3,94	1e-4
09:01	8,02	0,028	0,26	dd	2,44	dd	1,17	dd	nadir/ yoxdur	
11:01	0,17	0,001	8,11*	0,046	0,41	dd	0,28	0,022	0,65	dd
15:01	0,19	0,004	1,54	dd	nadir/ yoxdur		0,24	0,019	0,87	dd
15:02	0,07	0,001	0,6	dd	nadir/ yoxdur		0,13	0,002	0,15	0,038
15:03	nadir/yoxdur		nadir/yoxdur		0,43	dd	nadir/yoxdur		0,10	0,009

Qeyd: dd - dürüst deyil, ŞƏ=Şanslar əmsalı; p=dürüstlük əmsalı, “nadir/yoxdur” allel 3 dəfədən az halda aşkar edilir.

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. Cədvəldən göründüyü kimi 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 zəif olmuşdur. Aşağıdakı 3.1.2-ci cədvəldə isə ayrılıqda Sudan üzrə göstəricilər verilmişdir. Bu populyasiya üçün DRB1*03:01 və

Sudan üzrə DRB1 allellərinin təhlili

DRB1	Nəzarət sayı	Xəstələr sayı	Nəzarət rastgəlmə	Xəstələr rastgəlmə	ŞƏ	chi ²	p
01:02	11	0	2,99%	0,00%	0,00	3,17	0,075
03:01	30	37	8,15%	34,91%	6,04	41,67	1.08E-10
03:02	4	1	1,09%	0,94%	0,87	0,02	dd
04:01	4	4	1,09%	3,77%	3,57	3,52	0,061
04:02	3	3	0,82%	2,83%	3,54	2,64	dd
04:03	10	2	2,72%	1,89%	0,69	0,22	dd
04:04	3	0	0,82%	0,00%	0,00	0,86	dd
04:05	17	17	4,62%	16,04%	3,94	14,96	1.10E-04
07:01	29	10	7,88%	9,43%	1,22	0,24	dd
08:04	41	9	11,14%	8,49%	0,74	0,55	dd
10:01	26	3	7,07%	2,83%	0,38	2,41	dd
11:01	21	4	5,71%	3,77%	0,65	0,58	dd
11:02	6	0	1,63%	0,00%	0,00	1,73	dd
11:04	13	1	3,53%	0,94%	0,26	1,87	dd
12:01	3	0	0,82%	0,00%	0,00	0,86	dd
13:01	28	2	7,61%	1,89%	0,23	4,26	0,039
13:02	35	6	9,51%	5,66%	0,57	1,41	dd
13:03	16	1	4,35%	0,94%	0,21	2,66	dd
14:01	4	1	1,09%	0,94%	0,87	0,02	dd
15:01	4	1	1,09%	0,94%	0,87	0,02	dd
15:02	22	1	5,98%	0,94%	0,15	4,30	0,038
15:03	31	1	8,42%	0,94%	0,10	6,82	0,009
Gizli	7	2	1,90%	1,89%	0,99	0,00	dd

DRB1*04:05 allelləri ŞD-ə meyilli allellərdir. DRB1*15:02 (Asiya) və DRB1*15:03 (Afrika) allelləri isə qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. 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 malikdirlər [339, c.32, s.437]. 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 [170, c.87, s.25]. Göründüyü kimi Azərbaycan populyasiyasında diabetə risk yaradan DRB1*03:01 və *04:05 allelləri ərəblərdə də rast gəlir [10, c.14, s.21].

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 malikdirlər. DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, A, B, C genlərinin gələcəkdə tam öyrənilməsi haplotiplər barədə fikir yürütməyə imkan verəcək.

3.2. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin

II sinifinin və DQA1 genlərinin təhlili

Nəzərə almaq lazımdır ki, coğrafi kiçik ərazidə müxtəlif millətlərin olması səhv nəticələrə səbəb ola bilər. 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. Rus slavyanlarında DQB1*0304 alleli (2,4%) Azərbaycan populyasiyası (0,7%) ilə müqayisədə daha çox rast gəlir [98, c.29, s.219]. 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 uşaqda 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.

Xəstələr 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasında müayinədən keçmişlər. Onlar üçün xüsusi sorğu vərəqləri hazırlanmış və bura yalnız Azərbaycan milliyyətindən olan uşaqlar daxil edilmişdir. Nəzarət qrupu kimi Bakı şəhərində yerləşən 1 və 2 saylı Tibb Kollecinin müxtəlif yaşlardan olan 271 nəfər tələbəsi götürülmüşdür. Onlardan 29,1 %-ni (n=79) oğlanlar, 70,9 %-ni isə (n=192) qızlar təşkil etmişdir. Endokrin xəstəlikləri olanlar sağlam nəzarət qrupuna daxil edilməmişdir. Həm müayinə, həm də nəzarət qrupundan olanlar Azərbaycanın müxtəlif bölgələrindən olmuşlar. Həm xəstələrdən, həm də nəzarət qrupundan olanlardan analiz götürülməsi üçün valideynlərinin və özlərinin razılığı yazılı şəkildə alınmış və etik komitənin rəyi olmuşdur. Genetik müayinə üçün götürülən qan nümunələri soyuducuda -20⁰C temperaturda saxlanılmış və sonradan xüsusi konteyner vasitəsilə laboratoriyaya göndərilmişdir.

Müayinə məqsədilə toplanan qan nümunələri Çexiya Respublikasının, Praqa şəhərində yerləşən Charles Universitetinin Motol universitet xəstəxanasının molekulyar-genetik laboratoriyasında yoxlanılmışdır. Bu laboratoriya molekulyar genetik müayinələrin yoxlanılması üçün Avropa sertifikatına malikdir və bu laboratoriyada müxtəlif beynəlxalq elmi-tədqiqat işlərinin laborator analizləri aparılır. Laboratoriya sırf elmi işlərdə lazım olan laborator analizlərin aparılması üçün nəzərdə tutulmuşdur.

HLA DQB1, DQA1 və DRB1*04 polimeraza zəncir reaksiyası üsulu ilə təyin edilmişdir. HLA DQA1-in 01-06 allelləri, HLA DQB1-in isə 02,0301,0303, 0304, 0401, 0402, 0501, 0502, 0503, 0601, 0602, 0603, 0604-9 allelləri təyin edilmişdir. HLA DRB1*04 subtipin isə DRB1*0401-0408 allelləri müayinə olunmuşdur.

Tip 1 şəkərli diabeti olan və sağlam şəxslərdə HLA DQB1 və HLA DQA1-in allellərinin tezliyi aşağıdakı 3.2.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.2.1.

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

Tədqiqatımızın nəticəsində DQB1 geninin DQB1*02 alleli xəstələrdə (n=116) 72,8%, sağlam qrupda (n=76) 28,0% ($p < 10^{-10}$), *0302 alleli xəstələrdə (n=86) 53,8%, sağlam qrupda (n=63) 23,2% ($p < 3 \times 10^{-9}$), *0304 alleli xəstələrdə (n=12) 7,5%, sağlam qrupda (n=2) 0,7% rast gəlmiş ($p < 0,005$) və şəkərli diabetə meyilli allellər kimi,

DQB1*0301 alleli xəstələrdə (n=14) 8,8%, sağlam qrupda (n=121) 44,6% ($p < 10^{-10}$), *0503 alleli xəstələrdə (n=0) 0,0%, sağlam qrupda (n=19) 7,0% ($p < 0,002$), *0601 alleli xəstələrdə (n=7) 4,4%, sağlam qrupda (n=40) 14,8% ($p < 0,02$) və *0602 alleli isə xəstələrdə (n=1) 0,6%, sağlam qrupda (n=31) 11,4% ($p < 0,001$) şəkərli diabetə qoruyucu allellər kimi aşkar edilmişdir. DQA1 geni üçün isə DQA1*3 alleli xəstələrdə (n=105) 65,6%, sağlam qrupda (n=97) 35,8% ($p < 2 \times 10^{-8}$) diabetə risk, DQA1*01 alleli isə xəstələrdə (n=43) 26,9%, sağlam qrupda (n=170) 62,7% ($p < 10^{-10}$) isə qoruyucu allel kimi aşkar edilmişdir [167, c.7, s.88]. 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. 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 (DQ2.5/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 [167, c.7, s.88]. 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 müəyinə 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 dürüslüyü 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 [167, c.7, s.88].

DRB1*04 subtipi üçün tip 1 şəkərli diabetə risk aşağıdakı 3.2.2-ci cədvəldə verilmişdir.

DRB1*04 subtipinin tip 1 şəkərli diabetlə əlaqəsi

DRB1*04 subtipi	DQB1*0302-DQA1*03 (DQ8 haplotipi olan) xəstə uşaqlar n=86 (%)	DQB1*0302-DQA1*03 (DQ8 haplotipi olan) sağlam qrup n=62 (%)	Şanslar əmsalı	p
0401	9 (5,6)	4 (1,5)	1,7 (0,50-5,8)	0,99
0402	59 (36,9)	34 (12,5)	1,8 (0,91-3,5)	0,65
0403	1 (0,6)	13 (4,8)	0,04 (0,01-0,35)	1,3x10 ⁻³
0404	7 (4,4)	10 (3,7)	0,46 (0,16-1,3)	0,85
0405	13 (8,1)	2 (0,7)	5,3 (1,2-25)	0,26
0406	0	3 (1,1)	0,17 (0,02-1,6)	0,44
0407	1 (0,6)	0	1,5 (0,13-17)	1,00
0408	3 (1,9)	0	3,0 (0,33-28)	0,91

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*04 subtipinin 0401 alleli 9 nəfər xəstə uşaqda (5,6%), 4 nəfər sağlamda (1,5%), 0402 alleli 59 nəfər xəstə uşaqda (36,9%), 34 nəfər sağlamda (12,5%), 0403 alleli 1 nəfər xəstə uşaqda (0,6%), 13 nəfər sağlamda (4,8%), 0404 alleli 7 nəfər xəstə uşaqda (4,4%), 10 nəfər sağlamda (3,7%), 0405 alleli 13 nəfər xəstə uşaqda (8,1%), 2 nəfər sağlamda (0,7%) aşkar edilmişdir. 0406 alleli isə heç bir xəstədə qeydə alınmamış, 3 nəfər sağlamda (1,1%) yalnız olmuş, 0407 allelidə həmçinin 1 nəfər xəstə uşaqda (0,6%) və heç bir sağlamda (0,7%), 0408 alleli 3 nəfər xəstə uşaqda (1,9%) və heç bir sağlamda aşkar edilməmişdir.

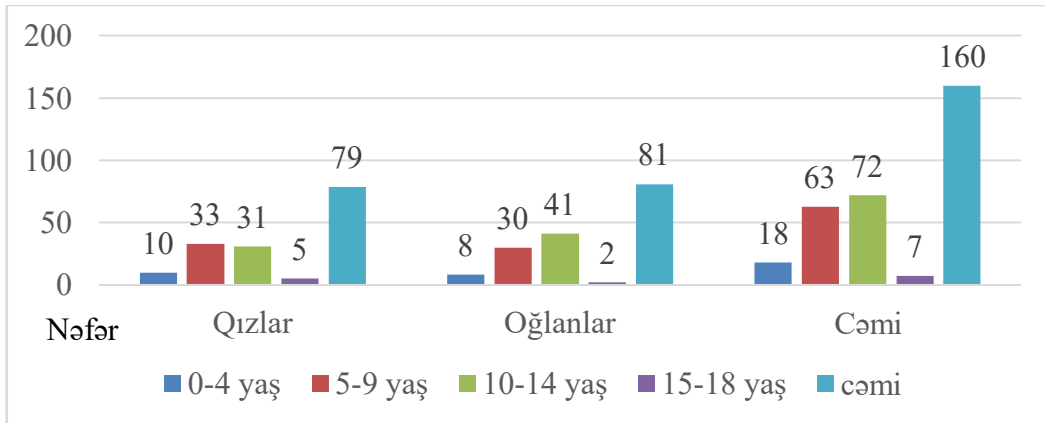
DRB1*0403 alleli qoruyucu xüsusiyyətə malik olmuşdur (şanslar əmsalı 0,04, etibarlılıq intervalı 0,01-0,35). DRB1*0402 və DRB1*0405 allelləri diabetli xəstələrdə daha tez-tez rast gəlməsinə baxmayaraq fərq dürüstlüyü qeydə alınmamışdır. Yaşlar arasında da bu genlər arasında əlaqə olmamışdır. Lakin DQB1*0302 üçün p=0,21, DQB1*02 p=0,28, DQB1*02/DQB1*0302 heteroziqotluğu 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 (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 [33, c.98, s.704; 167, c.7, s.88]. DQB1*0603 alleli isə az rast gəlməmiş 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 xarakter daşımışdır [167, c.7, s.88]. 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 xarakter daşıyır, belə ki DQB1*0304 diabetə risk kimi, DQB1*0601 allelinin isə qoruyucu xüsusiyyət daşıyır [167, c.7, s.88]. 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 [167, c.7, s.88]. Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında diabetə görə yüksək riskə malik olan DQB1*0302-DQA1*03/DQB1*02-DQA1*05 (DQ8/DQ2.5) haplotipidir.

3.3. Uşaqlarda HLA sisteminin DR-DQ2 və DR-DQ8 haplotipləri və tip 1 şəkərli diabetə risk

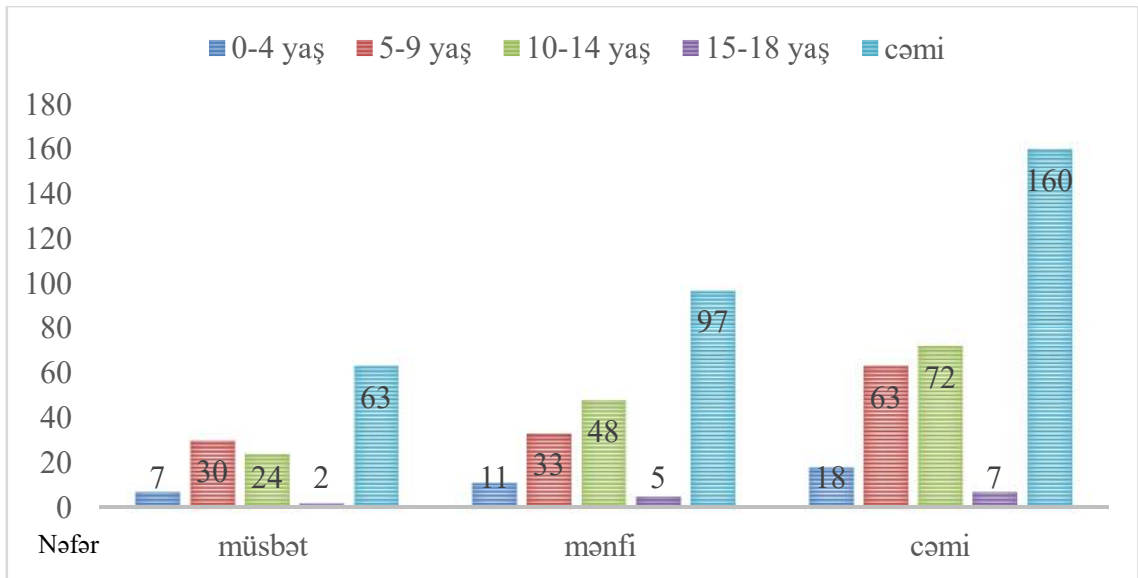
Şəkərli diabetin HLA sistemi ilə əlaqəsi hələ 1970-ci illərdən öyrənilməyə başlanmışdır. HLA-nın diabetlə əlaqəsi olan hissəsi ədəbiyyatda İDDM1 adlanır. Tip 2 şəkərli diabetin HLA ilə əlaqəsinin olmadığı güman olunsa da bir çox elmi tədqiqatlarda onun şəkərli diabetlə əlaqəsi öyrənilmək üzrədir. Xəstəliyin yaranmasında başqa faktorlar da əhəmiyyətlidir. Diabetogen genlərin 50%-i HLA II sinfinin

hesabına düşür. Əsas toxuma uyğunluğu kompleksinin (ƏTUK) 4 sinfi vardır. Bunlardan yalnız II sinf genləri tip 1 şəkərli diabetlə sıx əlaqəsi vardır. HLA DQA1, DQB1 və DRB1 genləri diabetlə əlaqəlidir. HLA DQ və ya HLA DR genlərinin ayrı-ayrılıqda əhəmiyyəti azdır. Onların birlikdə kombinasiyası diabetə riski yüksəldir. Məlumdur ki, DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302), DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) və HLA DQ2/DQ8 heteroziqot variantları birlikdə rastgəlməsi xəstəliyə həssaslığı artırır [412, c.46, s.834; 305, c.3, s.235-242]. 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. Nəzarət qrupunu müxtəlif yaşlardan olan 271 nəfər təşkil etmişdir. Xəstələr 0-18 yaşlar arasında olmuş, orta yaş dövrü 9,1 yaş təşkil etmişdir. Uşaqların yaş qruplarına görə bölünməsi aşağıdakı 3.3.1.-ci şəkildə verilmişdir.



Şəkil 3.3.1. Xəstə uşaqların yaş qrupları üzrə bölünməsi

Bütün xəstələrdə T1ŞD aşkar edilmişdir. Müayinə olunan diabetli 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. Müayinə olunan şəkərli diabetli uşaqlarda HLA DQ2 haplotipinin yaşlar üzrə bölünməsi aşağıdakı 3.3.2.-ci şəkildə verilmişdir.



Şəkil 3.3.2. HLA DQ2 haplotipin yaşlar üzrə rastgəlmə tezliyi

3.3.2.-ci şəkildən görüldüyü kimi 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. 3.3.2.-ci şəkildən görüldüyü kimi, 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 ($p < 0,05$) [2, c.6, s.120-121].

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 əlaqəsi qeydə alınmışdır ($r = -0,21$, $p < 0,05$). Bu onu bir daha göstərir ki, tip 1 şəkərli diabet kiçik yaşlarda rast gəlinir.

Müayinə olunan xəstə uşaqların 53,8%-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 [2, c.6, s.120-121].

HLA DQ8 haplotipini öyrənmək üçün şəkərli diabeti olan qız və oğlanlar 0-4, 5-9, 10-14, 15-18 yaş qruplarına bölünmüşlər. Aşağıdakı 3.3.1.-ci cədvəldə isə şəkərli diabeti olan uşaqların HLA DQ8 haplotipinin yaşlar üzrə rastgəlmə tezliyi verilmişdir.

Cədvəl 3.3.1.

HLA DQ8 haplotipinin yaşlar üzrə təhlili

Yaş qrupları	HLA DQ8					
	*Müsbət	*Mənfi	Cəmi	p	χ^2 (x-kvadrat)	95% Dİ
0 - 4 yaş	66,6% (n=12)	33,4% (n=6)	n=18	p= 0,19	1,68	21,3-70,52
5 - 9 yaş	55,5% (n=35)	44,5% (n=28)	n=63	p= 0,39	0,741	15,6-36,06
10 - 14 yaş	50,0% (n=36)	50,0% (n=36)	n=72	p= 1,00	0,00	24,1-24,15
15 - 18 yaş	42,8% (n=3)	57,2% (n=4)	n=7	p= 0,73	0,12	55,4-70,30
Cəmi	53,4% (n=86)	46,6% (n=74)	n=160	p= 0,39	0,73	9,5-22,74

Qeyd: *müsbət - HLA DQ8 haplotipin aşkar olunması, *mənfi - HLA DQ8 haplotipinin aşkar olunmaması.

3.3.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi 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, görüldüyü kimi HLA DQ8 haplotipi üzrə yaşlar arasında dürüstlük qeydə alınmamışdır, demək olar ki, bütün yaşlar üzrə eyni sayda haplotip rast gəlir.

3.3.2-cü cədvəldə isə HLA DQ2/8 haplotipinin yaşlar üzrə müqayisəli təhlili verilmişdir.

Cədvəl 3.3.2.

HLA DQ2/8 haplotipinin yaşlar üzrə təhlili

Yaş qrupları	HLA DQ2/8					
	*Müsbət	*Mənfi	Cəmi	p	χ^2 (x kvadrat)	95% Dİ
0 - 4 yaş	50,0% (n=9)	50,0% (n=9)	n=18	p= 1,00	0,00	46,2 -46,24
5 - 9 yaş	71,4% (n=45)	28,6% (n=18)	n=63	p= 0,002	9,59	12,8-65,01
10 - 14 yaş	69,4% (n=50)	30,6% (n=22)	n=72	p= 0,002	9,28	11,5 -60,23
15 - 18 yaş	72,4% (n=5)	27,6% (n=2)	n=7	p= 0,31	1,02	38,7-82,61
Cəmi	68,1% (n=109)	31,9% (n=51)	n=160	p= 0,0001	18,41	18,8-51,24

Qeyd: *müsbət - HLA DQ2/8 haplotipin aşkar olunması, *mənfi - HLA DQ2/8 haplotipin aşkar olunmaması.

3.3.2.-ci cədvəldən görüldüyü kimi 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 görüldüyü 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), sağlamalarda isə 22,9% (n=271) aşkar edilib. HLA DQ 2/8 xəstələrdə 31,9% (n=160), sağlamalarda isə 3,0 % (n=271) qeyd olunmuşdur. DQ8 və DQ2/8 haplotiplərinin müqayisəli təhlili 3.3.5.-ci cədvəldə verilmişdir. 3.3.3.-cü cədvəldən görüldüyü kimi 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.

Cədvəl 3.3.3.

HLA DQ 8 və HLA DQ 2/8 haplotiplərinin müqayisəli təhlili

Haplotiplər	Xəstələr (n=160)	Sağlam qrup (n=271)	Şanslar əmsalı	p	Dürüslük intervalı 95%
DQ8	86 (53,8%)	62 (22,9%)	3,92 (2,57-5,97)	p<0,0001	2,57-5,97
DQ2/8	51 (31,9%)	8 (3,0%)	15,38 (7,06 -33,49)	p<0,0001	7,06-33,49
DQ2 və DQ8 olmayanlar	28 (17,5%)	166 (61,3%)	0,13 (0,08-0,22)	p<0,0001	0,08-0,22

Cədvəldən göründüyü kimi hər üç göstərici arasında yüksək dürüslük vardır (p<0,0001) [167, c.7, s.88].

Beləliklə, 3.3.3.-cü cədvəldən belə nəticəyə gəlmək olar ki, bizim populyasiyada şəkərli diabeti olan xəstələrdə HLA DQ8 və HLA DQ2/8 haplotipləri də daha tez-tez rast gəlir (p<0,0001) [167, c.7, s.88].

Ümumiyyətlə, müxtəlif etnik populyasiyalarda müxtəlif variasiyalar olur. Xəstələrin 30%-də HLA DQ2/DQ8 heteroziqot variantı rast gəlir. Əksər millətlərdə isə HLA DQA1*0102–DQB1*0602 qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. HLA DQB geni qoruyucu rolunu görür. Onun ayrı-ayrılıqda genlərini qiymətləndirmək çətin olur.

Gavrilov D.K. və başqalarının apardığı elmi tədqiqat nəticəsində rus populyasiyasında xəstələrin 80%-i şəkərli diabetə meyilli olan güclü haplotiplərin DRB1*: 04-DQA1* 0301-DQB1* 0302 (DQ2) və DRB1* 03-DQA1* 0501-DQB1* 0201 (DQ8) daşıyıcılarıdır. Rus milliyətindən olan 5 yaşa kimi uşaqlarda (DQ2/DQ8) haplotipləri üstünlük təşkil edir [152, c.31, s.82].

Şəkərli diabetə yüksək risk həmçinin HLA DQ8/DQ2.5 fenotipi sayılır. Şərqi Skandinaviyada yaşayan T1ŞD xəstələrdə bizim populyasiyadan fərqli olaraq daha çox DQ8 haplotipi aşkar edilir. Asiyada yaşayan qədim xalqlarda da bu haplotip aşkar edilir. Ərəbistanda DQ2.5 haplotipi az rast gəlir [170, c.87, s.25]. Amerikada əsasən DR4-DQ8 assosiasiyası daha genişdir. Bu haplotip eyni zamanda revmatoid artrit xəstəliyinin riskini də yüksəldir. Avropa əhalisində isə DQ8 haplotipi T1ŞD və seliakiya xəstəliyi

ilə assosiasiya olunur. Seliakiya xəstəliyinin İLA vasitəsilə diaqnostika etmək mümkündür. Belə bir tədqiqat hollad milliyətindən olan uşaqlarda öyrənilmişdir. DQ2.5/DQ8 haplotiplərinin heteroziqot forması və DQ2.5 haplotipinin homoziqot və ya heteroziqot formada olması da seliakiya xəstəliyini olmasını təsdiq edir [137, c.32, s.834].

Azərbaycan populyasiyadan fərqli olaraq isə yaponlarda DQ2.5 aşkar edilmir, DQ8 isə nadir halda rast gəlinir [209, c.69, s.284]. DQ8.1 subtipinin müxtəlif populyasiyalarda rastgəlməsi müxtəlifdir. İnsan populyasiyasında bu subtipin rastgəlməsi 40%-dən artıq olmur. Mərkəzi və Cənubi Amerikada DQ8 haplotipi 80% rast gəlinir. Bu insan populyasiyasında ən çox rastgələn haplotipdir. DQ8 haplotipinin daha tez-tez rastgələn forması DQ 8.1 subtipidir (DQA1*0301:DQB1*0302). 98 % halda bu subtip təşkil edir [412]. Alman milliyətindən olan T1ŞD-dən əziyyət çəkən uşaqların 68,6%-də DR3-DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) haplotipləri xəstəliyə həssas haplotip kimi, DR4-DQ8 (DRB1*0401/2/4/5-DQB1*0302) haplotipləri isə diabetə qoruyucu kimi aşkar edilmişdir [228, c.118, s.245].

Beləliklə, buradan gördüyümüz kimi bizim populyasidan 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.

3.4. Tip 1 şəkərli diabet olan uşaqlarda CTLA-4 geninin əhəmiyyəti

Sitotoksik T-limfosit assosiasiya olunmuş antigen 4 və ya sitotoksik T limfositlərin səthi antigeni, rs231775 (CTLA-4) T limfositlərin aktivliyində iştirak edir. CTLA-4 geni 2-ci xromosomun uzun qolunda 33-cü lokusunda yerləşir və 4 ekzonu və 1 intronu vardır, 223 aminturşudan ibarətdir. Bu genin 30-dan artıq polimorfizmi, yəni aminturşu ardıcılığının dəyişməsi məlumdur. Bu polimorfizmlərdən biri də +49 A/G polimorfizmidir. CTLA-4 geninin polimorfizmi 1-ci ekzonda 49-cu pozisiyada adenin aminturşusunun quanin aminturşusu ilə əvəz olunması və bunun nəticəsində də 17-ci mövqedə treoninin alaninlə əvəz olunması ilə nəticələnir. Polimorfizm nəticəsində G alleli

T hüceyrə aktivliyini azaldır və autoimmün prosesləri gücləndirir. CTLA-4 geni tərəfindən sintez olunmuş CTLA-4 reseptor antigen nümayiş olunmuş hüceyrələrdə CD80 və CD86 ilə birləşir və bununla da CD28 T hüceyrə aktivliyini azaldır [231, c.165, s.6606]. 2-ci xromosomun qısa qolunda yerləşən (2q33) CTLA-4 geni (həmçinin CD152 də adlanır) T1ŞD-la əlaqəlidir. CTLA-4 geninin 1-ci ekzonunun A49G polimorfizmi italyanlarda, ispanlarda, fransızlarda, meksikalı amerikalılarda və koreyalılarda diabetə riski yüksəldir [305, c.3, s.235].

Aparılan elmi tədqiqatın vəzifələrindən biri də Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda CTLA-4 geninin geninin +49A/G polimorfizmini öyrənilməsindən ibarət olmuşdur. CTLA-4 geninin +49A/G polimorfizmi 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqda və 271 sağlam şəxsə yoxlanılmışdır. CTLA-4 geninin 49 mövqeyindəki ekson 1-i polimeraza zəncir reaksiyası-SSP üsulu ilə təyin edilmişdir. Müayinə 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. Aparılan tədqiqatın nəticələri aşağıdakı 3.4.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.4.1.

CTLA-4 +49 A/G allellərinin müayinə olunanlarda paylanması

CTLA-4 +49 A/G	T1ŞD-li xəstələr n=160 (%)	Nəzarət qrupu n=271(%)	Şərtlər əmsalı (ŞƏ)	p	
Genotip tezlikləri					
A/A	80 (50,0)	143 (52,8)	0,90 (0,61-1,3)	0,65	
A/G	58 (36,3)	103 (38,0)	0,93 (0,62-1,4)	0,79	
G/G	22 (13,8)	25 (9,2)	1,6 (0,85-2,9)	0,19	
Fenotip tezlikləri 0,19					
A	138 (86,3)	246 (90,8)	0,64 (0,35-1,2)	0,19	
G	80 (50,0)	128 (47,2)	1,1 (0,76-1,7)	0,65	
Allel tezlikləri n = 320		n=542			

Cədvəl 3.4.1.-in davamı

A	218 (68,1)	389 (71,8)	0,84 (0,62-1,1)	0,29
G	102 (31,9)	153 (28,2)	1,2 (0,88-1,6)	0,29

3.4.1.-ci cədvəldə CTLA-4 +49A/G geninin təhlili ətraflı şəkildə öz əksini tapmışdır. Bu cədvəldən görüldüyü kimi CTLA-4 +49 A/G geninin A/A genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 80 dəfə (50,0%), nəzarət qrupunda 143 dəfə (52,8%), A/G genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 58 dəfə (36,3%), nəzarət qrupunda 103 dəfə (38,0%), G/G genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 22 dəfə (13,8%), nəzarət qrupunda 25 dəfə (9,2%), A fenotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 138 dəfə (86,3%), nəzarət qrupunda 246 dəfə (90,8%), G fenotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 80 dəfə (50,0%), nəzarət qrupunda 128 dəfə (47,2%), A allel tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 218 dəfə (68,1%), nəzarət qrupunda 389 dəfə (71,8%), G allel tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 102 dəfə (31,9%), nəzarət qrupunda 153 dəfə (28,2%) aşkar edilmişdir [167, c.7, s.88].

Beləliklə, apardığımız tədqiqat göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında CTLA-4 +49 A/G polimorfizmi ilə T1ŞD arasında heç bir əlaqə yoxdur [31, c.5, s.77; 167, c.7, s.88]. Lakin aparılan başqa tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, bir sıra millətlərdə CTLA-4-in polimorfizmi ilə şəkərli diabet arasında əlaqə vardır [133, c.22, s.273]. 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.

3.5. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda insulin geninin öyrənilməsi

İnsulin geni 11-ci xromosomun qısa qolunda 15.5 pozisiyasında yerləşmişdir. Bu gen insulin molekulunun sintezində iştirak edir [216, c.9, s.293]. İnsulin geninin başqa adları da vardır: IDDM; ILPR; IRDN; IDDM1; IDDM2; MODY10. 10-a yaxın insulin geninin mutasiyası mövcuddur və bunlar neonatal

dövrədə neonatal şəkərli diabetin yaranmasına səbəb olur. İnsulin geni 11-ci xrosomda (11p15.5) tirozin hidroksilaza (TH) və insulinəbənzər boy faktoru-2 (İBF-2) genlərinin arasında yerləşir. İnsulin geninin dəyişkən Tandem Təkrarların Variabil hissəsi insulin geninin proksimal promotor hissəsində yerləşir və 14-15 bp ölçüdə olan tandem (cüt qarşılıqlı) formasında təkrarlanan aminturşulardan təşkil olunmuşdur və insulin sintezinə təsir edir [207, c.56, s.257-258]. Aparılan elmi tədqiqatın vəzifəsi Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda insulin geninin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur. İnsulin geni 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqda və 271 sağlam şəxsə yoxlanılmışdır. Tədqiqatın nəticələri aşağıdakı 3.5.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.5.1.

İnsulin geninin genotip, fenotip və allel tezlikləri

İnsulin 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				
–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

Müayinə olunanlarda insulin genin –23HphI genotip, fenotip və allel tezlikləri müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. 3.5.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi –23HphI geninin

“+/-” A/A genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 135 dəfə (84,4%), nəzarət qrupunda 163 dəfə (60,1%), -23HphI geninin “+/-”A/T genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 22 dəfə (13,8%), nəzarət qrupunda 99 dəfə (36,5%), -23HphI geninin “-/-” T/T genotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 3 dəfə (1,9%), nəzarət qrupunda 9 dəfə (3,3%), -23HphI geninin “+”A fenotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 157 dəfə (98,1%), nəzarət qrupunda 262 dəfə (96,7%), -23HphI geninin “-”T fenotip tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 25 dəfə (15,6%), nəzarət qrupunda 108 dəfə (39,9%), -23HphI geninin “+” A allel tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 292 dəfə (91,3%), nəzarət qrupunda 425 dəfə (78,4%), -23HphI geninin “-” T allel tezliyi T1ŞD olan xəstələrdə (n=160) 28 dəfə (8,8%), nəzarət qrupunda 117 dəfə (21,6%) aşkar edilmişdir.

Beləliklə, 3.5.1-ci cədvəldən görüldüyü kimi insulin geninin -23HphI A/A homoziqot formada şanslar əmsalı sağlam qruplarda 3,6 (2,2-5,9, $p < 0,0001$), A/T heteroziqot formada 0,28 (0,17-0,46, $p < 0,0001$) dürüstlük göstəricisi yüksək olmuş, T/T homoziqot formada şanslar əmsalı 0,56 (0,15-2,0, $p > 0,05$) aşkar edilməmiş və dürüstlük qeydə alınmamışdır. Ayrı-ayrılıqda -23HphI gen markerinin T allelinə görə fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 0,28 (0,17-0,46, $p < 0,0001$) dürüstlük göstəricisi yüksək olmuş, lakin A allelinin fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 1,8 (0,48-6,7, $p > 0,05$) dürüstlük olmamışdır. -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 [32, c.2, s.121-122].

Bütün aparılan hesablamalar onu göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetin yaranmasında insulin geni -23HphI əhəmiyyət kəsb etmir [32, c.2, s.121-122]. Azərbaycan populyasiyasında tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyinə bu faktor da təsir edir.

Osava və müəlliflər 23T allelinin yaponlarda 97,4% rast gəldiyini aşkar etmişdir. Avropalılarda isə bu allel 30% rast gəlir. Yaponlarda A/A genotipi daha çox rast gəlir və bu insulin sekresiyası ilə korrelyasiya edir. Yaponlar avropalılarla müqayisədə daha az insulin ifraz edir [284, c.286, s.451]. Böyük Britaniyada aparılan tədqiqatların

birində (n=228 diabetli xəstə, n=441 sağlam qrup) öyrənilmişdir ki, Tandem Təkrarların Variabil hissənin I sinfinin homoziqot allelləri olanlarda diabetə daha meyilli olurlar (ŞƏ-2,68), III sinfinin homoziqot allelləri isə qoruyucu xüsusiyyətə malikdir [70, c.9, s.415].

3.6. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda PTPN22 geninin öyrənilməsi

Bildiyimiz kimi tip 1 şəkərli diabet mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin destruksiyası ilə gedir və mütləq insulin çatışmazlığına gətirib çıxarır. İCA, GAD 65 və başqa autoanticisimlərin təyin olunması autoimmun tip 1A şəkərli diabet diaqnoz qoyulmasına imkan verir [56, c.33, s.S14].

Protein tirozin fosfataza qeyri-reseptor tip 22 geninin (PTPN 22) diabetlə əlaqəli olması ilk dəfə olaraq 2004-cü ildə Bottini tərəfindən göstərilmiş [82, c.36, s.337], sonradan isə bir sıra alimlər tərəfindən müxtəlif populyasiyalarda öyrənilmişdir [205, c.153, s.895; 283, c.5, s.678]. 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 [308, c.552, s.170, 236, c.66, s.60].

Bu polimorfizm IDDM1 və IDDM2 lokuslarından sonra daha əhəmiyyətlidir. PTPN 22 geni 1p13 xromosomda yerləşir [251, c.17, s.601]. PTPN 22 geni insulin geni kimi təsir göstərir. CTLA-4 geni kimi PTPN22 geni də diabetə həssas genlərdən sayılır [82, c.36, s.337].

PTPN22 geni 160 nəfər tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqda və 271 sağlam şəxsə yoxlanılmışdır. Azərbaycan populyasiyasında PTPN22 geninin 3 polimorfizmi -1123 (rs2488457), +1848 (rs2476601, və ya R620W), +2740 (rs1217412) öyrənilmişdir. Bunlar sadə nukleotid polimorfizmlərindən sayılır. Amma genin polimorfizm olmayan +1858 G>A hissəsi də vardır [117, c.3, s.30]. PTPN22 geninin polimorfizmləri aşağıdakı 3.6.1-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.6.1.

PTPN22 geninin polimorfizmləri

rs2476601	+1858 G>A (G/A) soldan – sağa 5- ACTGATAATGTTGCT TCA ACG G -3	+1858 C/T sağdan - sola 5-TCAC- CAGCTTCCTCAACC -3	R620W R-resesiv W-domi- nant 620W (T allel) Arg620 Trp
rs2488457	-1123 C>G (C/G) soldan – sağa G-allel spesifik primer: F1: 5-ATTGA- GAGGTTATGC AA- GCT G-3 F2: C -allel spesifik primer: 5-ATTGA- GAGGTTATGC AA- GCT C-3 Kontrol primer: 5- G TTCAGATTAAGCAG TGTTCA G-3	-1123 A/C sağdan - sola 5- CCTGCAATGTAATGCT GGTAAA-3	
rs1217412	+2740 A>G (A/G) soldan – sağa A-allel spesifik primer: F1:- CCTTTT- GAAGTTTAT GTT TATGTA A-3 G-allel spesifik primer: 5- CCTTTT- GAAGTTTAT GTT TATGTA G-3 Kontrol primer: 6- CCAGTTTTCCACAAC ATTTG-3	+2740 A/G 5-GACCA AGGAATCCACCACCA-3	

PTPN22 geni sadə nukleotid polimorfizmi (SNP) TaqMan SNP üsulundan istifadə et-
məklə yoxlanılmışdır.

Yoxlanılan 3 polimorfizmin genetik tezlikləri aşağıdakı 3.6.2.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.6.2.

Azərbaycan populyasiyasında PTPN22 geninin 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 $\chi^2=0,78$, 95%, 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 $\chi^2 = 7,1$, 95%, 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 $\chi^2 = 0,77$, 95%, Dİ: 0,52 - 1,1		

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 ($D' = 0,14$, $r^2 = 0,16$, $p > 0,9$). 3.6.2.-ci cədvəldə PTPN22 geninin G/G -1123 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 106 dəfə (66%), nəzarət qrupunda (n=271) 164 dəfə (61%), G/C -1123 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 47 dəfə (29%), nəzarət qrupunda (n=271) 101 dəfə (37%), C/C -1123 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 7 dəfə (4,4%), nəzarət qrupunda isə (n=271) 6 dəfə (2,2%) aşkar edilmişdir. C kiçik alleli üçün pozitivlik qeydə alınmamışdır ($\chi^2 = 0,78$; 95%, Dİ: 0,52-1,2). PTPN22 geninin R/R R620W polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 152 dəfə (95%), nəzarət qrupunda (n=271) 269 dəfə (99%), R/W R620W polimorfizmi

şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 7 dəfə (4,4%), nəzarət qrupunda (n=271) 2 dəfə (0,74%), W/W R620W polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 1 dəfə (0,63%), nəzarət qrupunda (n=271) 0% aşkar edilmişdir. W minor alleli üçün isə pozitivlik vardır ($\text{ŞƏ}=7,1$; 95%, Dİ: 1,5–34). PTPN22 geninin A/A -2740 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 93 dəfə (54%), nəzarət qrupunda (n=271) 140 dəfə (52%), A/G -2740 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 55 dəfə (35%), nəzarət qrupunda (n=271) 119 dəfə (44%), G/G -2740 polimorfizmi şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=160) 12 dəfə (7,5%), nəzarət qrupunda (n=271) 12 dəfə (4,4%) müəyyən olunmuşdur. G kiçik alleli üçün pozitivlik qeydə alınmamışdır ($\text{ŞƏ}=0,77$; 95%, Dİ: 0,52-1,1) [34, c.10, s.46, 100, c.76, s.297]. 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 ($\text{ŞƏ}=7,1$; 95%, Dİ:1,5-34) ki, bu da dürüstdür. -1123 C/G və +2740 A/G polimorfizmləri ilə şəkərli diabet arasında isə korrelyasiya aşkar olunmamışdır [100, c.76, s.297]. Haplotip tezlikləri 3.6.3.-cü cədvəldə ətraflı verilmişdir.

Cədvəl 3.6.3.

PTPN22 geninin xəstə və sağlamalarda haplotip tezlikləri

PTPN22 haplotipləri	% xəstələr (2n=320)	% nəzarət (2n= 542)	ŞƏ (95% dürüstlük indeksi)
-1123G R620 +2740A	75,2	73,2	1,0 (norma)
-1123G R620 +2740G	5,6	5,7	0,96 (0,52-1,75)
-1123G W620 +2740A	0	0,2	
-1123G W620 +2740G	0	0	
-1123C R620 +2740A	0	0,2	
-1123C R620 +2740G	16,3	20,5	0,77 (0,54-1,11)
-1123C W620 +2740A	0	0	
-1123C W620 +2740G	2,8	0,2	14,8 (2,0-651)

PTPN22 geninin -1123G R620 +2740A haplotipi 75,2% xəstədə, 73,2% sağlam qrupda, -1123G R620 +2740G haplotipi 5,6% xəstədə, 5,7% sağlam qrupda, -1123C R620 +2740G 16,3% xəstədə, 20,5% sağlam qrupda, -1123C W620 +2740G haplotipi 2,8% xəstədə və 0,2% sağlam qrupda aşkar edilmişdir. -1123G W620 +2740A, -1123G W620 +2740G, -1123C R620 +2740A və -1123C W620 +2740A haplotipləri isə hər iki qrupda cüzi şəkildə qeydə alınmışdır [100, c.76, s.297].

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 ($\chi^2=14,8$; 95%, Dİ: 2,0-651). R alleli (wild-type-mutant deməkdir tərcüməsi), 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 qrupda dürüstlük 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 şəkərli diabetli xəstələrin sayının az olması bununla da izah oluna bilər [34, c.10, s.46; 100, c.76, s.297].

Əvvəllər aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, PTPN22 geninin R620 (C1858) variantı Csk ilə kompleks əmələ gətirə bilər, lakin W620 (T1858) variantı isə Csk ilə kompleksi ilə belə əlaqə yarada bilmir. T1858 variantının aktivliyi müxtəlif səbəblərdən asılıdır. Başqa millətlərdə isə, məsələn yaponlarda T1858D -1123 polimorfizmi ilə assosiasiya olunur [213, c.140, s.586]. Lakin bəzi tədqiqatlarda məsələn, Alman milliyətindən olan qadınlarda şəkərli diabet R620W polimorfizmi ilə assosiasiya olunur [205, c.153, s.895].

Azərbaycan populyasiyasında -1123C W620+2740G haplotipinin şanslar əmsalı daha yüksəkdir ($\chi^2=14,8$; 95%, Dİ: 2,0-651) [34, c.2, s.53]. Cinslər arasında isə korelyasiya əlaqəsi aşkar edilməmişdir. Eyni zamanda tendensiya da qeydə alınmamışdır.

3.7. Uşaqlarda şəkərli diabetə genetik meyilliyyətin öyrənilməsi

ŞDT1-ə genetik risk 6-cı xromosomda yerləşən böyük histokomplekslə birbaşa olaraq 30-50% HLA II sinifdən olan genlərin DRB1 və DQB1 antigenləri ilə əlaqəlidir

[227, c.22, s.1950; 335, c.23, s.1326]. Xəstəliyin I sinfdən olan genlərlə də zəif əlaqəsi vardır. Bu genlər ŞDT1-in yaranmasına həssasdırlar və β -hüceyrələrin fraqmentlərini T hüceyrələrlə birləşdirir və autoimmun reaksiyaları aktivləşdirir. Böyük histokomplekslə assosiasiyalı risk bir çox allellərin variasiyası ilə əlaqəlidir. Burada 1000-dən artıq HLA DRB1 allelləri mövcuddur [411, c.3, s.149]. Əksər hallarda ailədə şəkərli diabet tip 1 aşkar olunduqda ailənin nəsində belə hal adətən ilk dəfə rast gəlir və 90% halda ailədə tip 1 şəkərli diabetli xəstə olmur [129, c.13, s.92]. Diabetə olan genetik risk aşağıdakı 3.7.1.-ci cədvəldə verilmişdir [335, c.23, s.1326].

Cədvəl 3.7.1.
Şəkərli diabet tip 1-in genetik riski

Ümumi populyasiya	0,2%
Ailədə şəkərli diabet tip 1-in olması	
Doğma bacı, qardaş	6%
Əkiz	30-40%
HLA sistemi	
İdentik	15%
Haploidentik	6%
Qeri-identik	1%
İrsiyyət	5%
Atada tip 1 şəkərli diabetin olması	6%
Anada tip 1 şəkərli diabetin olması	2%

3.7.1.-ci cədvəldən göründüyü kimi əgər doğma bacı və qardaşda şəkərli diabet varsa risk 6%, əkizlərdə varsa 30-40% artır. HLA sistemi üzrə uyğunluq olduqda isə risk 15% yüksəlir. Eyni zamanda ana (2%) ilə müqayisədə atada şəkərli diabetin olması bu xəstəliyə riski 6% artırır. HLA sistemində ŞDT1-ə riski artıran və azaldan spesifik allellər vardır. Allel dedikdə bir genin müxtəlif formaları nəzərdə tutulur. Lokus biologiyada xromosomda genin yerləşdiyi nahiyyə adlanır. Lokusda bir genin müxtəlif allelləri yerləşir. Lokusların hər hansı genom üçün sıra sayı genetik xəritə adlanır. Xromosomda müəyyən lokuslarda yerləşən allellərin toplusu isə haplotip adlanır [224, c.91, s.1506S].

Müayinə olunan uşaqlarda (n=106) şəkərli diabetin ailədə və yaxın qohumlarda rastgəlməsi isə aşağıdakı 3.7.2.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.7.2.

Şəkərli diabetin yaxın qohumlarda aşkarlanması

Qohumluq	27,3% (n=30)	x ² Pirson paylanması = 16,5 95%, Dİ: 22,7-62,3 p<0,001
Ailədə tip 1 şəkərli diabet	1,8% (n=2)	
Atada tip 1 şəkərli diabet	1,8% (n=2)	
Atada tip 2 şəkərli diabet	0,9% (n=1)	
Yaxın qohumlarda şəkərli diabet	70% (n=77)	x ² Pirson paylanma = 13,5, 95%, Dİ: 18,3-57,7 p=0,0002
Nəsildə şəkərli diabet rast gəlmir	30% (n=33)	
Ana tərəfdə şəkərli diabet	22,7% (n=25)	x ² Pirson paylanma = 0,43 95%, Dİ: 14,5-33,2 p=0,51
Ata tərəfdə şəkərli diabet	33,6% (n=37)	
Hər iki tərəfdə şəkərli diabet	13,6% (n=15)	

3.7.2.-ci cədvəldən görüldüyü kimi qohumluq niğahları daha çoxdur və dürüslük təşkil edir. Müayinə olunanların 27,3%-də qohumluq əlaqələri qeydə alınmışdır. 70% (n=77) xəstənin yaxın qohumlarında şəkərli diabeti aşkar edilmişdir. 30% (n=33) xəstənin nəsində şəkərli diabet xəstəliyi olmamışdır. Ana tərəfdə şəkərli diabet olanlar 22,7% (n=25), ata tərəfdə şəkərli diabeti olanlar isə 33,6% (n=37), xəstənin həm ata, həm də ana tərəfdə 13,6% (n=15) şəkərli diabet xəstəliyi olmuşdur. Yaxın qohumlarda şəkərli diabetin əsasən tip 2 ŞD rast gəlmə tezliyi yüksəkdir. Ana və ya ata tərəfindən diabetin rastgəlməsində isə dürüslük qeydə alınmamışdır.

Aşağıdakı 3.7.3.-cü cədvəldə valideynlərin qohumlarında şəkərli diabetin rast gəlməsi ilə DRB1 allelləri arasındakı əlaqə göstərilmişdir.

3.7.3.-cü cədvəldən görüldüyü kimi hər iki tərəfdən diabetin rast gəlməsi arasında dürüslük yoxdur

Cədvəl 3.7.3.

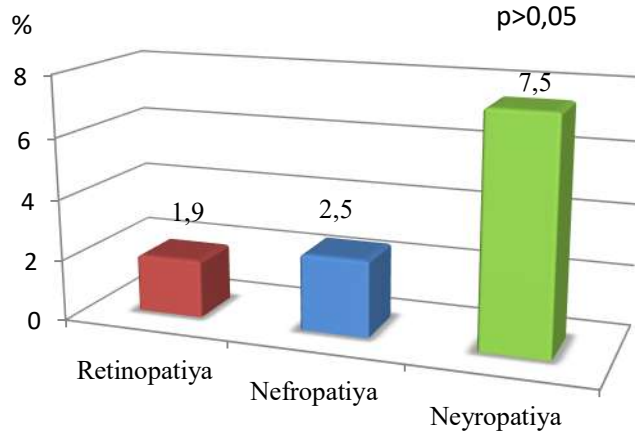
HLA DRB1 diabetogen alleləri ilə valideynlərin qohumları arasındakı əlaqənin öyrənilməsi

Ana tərəf	Sayı	Dürüslük, Şanslar əmsalı (ŞƏ)
DRB1 03:01	20	Allelərin ümumi sayı arasında χ^2 Pirson paylanması = 1,50 95% Cİ -0,80-2,69 p=0,14
DRB1 04:02	13	
DRB1 04:05	3	
DRB1 04:08	3	
DRB1 09:01	1	
Cəmi	40	
Ata tərəf		
DRB1 03:01	15	
DRB1 04:02	6	
DRB1 04:05	5	
DRB1 04:08	3	
DRB1 09:01	1	
Cəmi	30	

3.8. Şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə genlər arasındakı əlaqənin öyrənilməsi

Şəkərli diabet poligenik mənşəli bir xəstəlikdir [154, c.36, s.1438]. Genlərin 40%-i 6-cı xromosomun qısa qolunda yerləşən (6p21.3) HLA-ya aid olan genlərdir. Xəstələrin 30%-də HLA DQA1*0501-DQB1* 0201/DQA1*0301-DQB1 *0302 allelləri (HLA DQ2/DQ8) aşkarlanır. Şəkərli diabetlə əlaqəli olan və 11-ci xromosomda (11p15.5) yerləşən İDDM2 lokusu da aşkar olunmuşdur. Bu lokus nadir hallarda rast gəlinir və etnik xüsusiyyəti olduğu ehtimal olunur [48, c.14, s.517].

Apardığımız tədqiqatın digər bir vəzifəsi ilə ŞD-ə risk yaradan genlərlə xronik ağırlaşmalar arasındakı əlaqəni öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq, şəkərli diabeti olan 160 uşaq və 271 nəfər sağlam şəxs müayinədən keçirilmişdir. Hər iki qrupda HLA, insulin, CTLA-4 genləri, DQ2 və DQ8 haplotipləri təyin edilmişdir. Xəstələrdə aşkarlanan ağırlaşmaların faizlə göstəriciləri (retinopatiya, nefropatiya, neyropatiya) aşağıdakı 3.8.1.-ci şəkildə verilmişdir.



Şəkil. 3.8.1. Şəkərli diabetin xronik ağırlaşmaları

3.8.1.-ci şəkildən görüldüyü kimi müayinə olunanların 1,9%-də diabetik retinopatiya, 2,5%-də diabetik nefropatiya və 7,5%-də isə diabetik neyropatiya aşkar edilmişdir. Sonrakı mərhələdə isə şəkərli diabetin aşkarlanma yaşı ilə remissiya dövrü və ailədə diabetin tiplərinin rast gəlməsi arasındakı korrelyasiya əlaqəsi araşdırılmışdır.

3.8.1.-ci cədvəldə diabetin aşkarlanma yaşı ilə remissiya dövrü və ailədə diabetin tiplərinin rast gəlməsi arasındakı korrelyasiya əlaqəsi verilmişdir. Bu cədvəldən görüldüyü kimi, şəkərli diabetin aşkarlanma yaşı ilə diabetin remissiya dövrü arasında mənfi və ailədə tip 1 şəkərli diabetin olması arasında isə müsbət əlaqə vardır. Ailədə tip 1 şəkərli diabetin olması xəstəliyin yaranması üçün əsas riskdir ($r=0,77$, $p<0,015$).

**Cədvəl 3.8.1.
Diabetin aşkarlanma yaşı ilə remissiya dövrü və ailədə diabetin olması arasında əlaqə**

Göstəricilər	Diabetin aşkarlanma yaşı
Remissiya dövrü	$r=-0,68$, $p<0,042$
Ailədə tip 1 şəkərli diabet	$r=0,77$, $p<0,015$

Diabetik retinopatiya, nefropatiya və neyropatiya ilə insulin geni HphI, CTLA +49A/G, HLA DQB1, HLA DQA1, HLA DRB1, DQ2, DQ8 haplotipləri, ailədə tip 1 və tip 2 şəkərli diabet arasındakı əlaqə öyrənilib və 3.8.2.-ci cədvəldə öyrənilən göstəricilər arasındakı korrelyasiya əmsalları verilmişdir. 3.8.2.-ci cədvəldən görüldüyü

kimi, bu parametrlər arasında əlaqə yoxdur. Yalnız diabetik nefropatiya ilə HLA DQB1 arasında müsbət korrelyasiya 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 olunmadığı halda, şəkərli diabetin aşkarlanma yaşı ilə ailədə tip 1 şəkərli diabetin olması arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir [2, c.1, s.142; 4, c.2, s.7].

Cədvəl 3.8.2.
Diabetik genlərlə şəkərli diabetin ağırlaşmaları
arasındakı əlaqə

Göstəricilər	Korrelyasiya əmsali və etibarlılıq göstəricisi				
	Retino- patiya	Nefro- patiya	Neyro- patiya	Ailədə T1ŞD	Ailədə T2ŞD
İnsulin geni -23 HphI	$p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$	$p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$
CTLA +49A/G	$p>0,05$	$r=0,39$ $p>0,05$	$p>0,05$	$r=-0,32$ $p>0,05$	$r=0,39$ $p>0,05$
HLA DQB1	$p>0,05$	$r=0,66$ $p=0,052$	$p>0,05$	$r=-0,19$ $p>0,05$	$r=-0,19$ $p>0,05$
HLA DQA1	$p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$	$p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$
DQ2 haplotipi	$p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$	$p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$
DQ8 haplotipi	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Ədəbiyyatı araşdırarkən belə məlum olmuşdur ki, Xorvat milliyyətindən olanlarda HLA DRB1*0201 (RR = 5,29) və DQB1*0302 (RR = 2,84) allellərinə diabetik retinopatiyası olanlarda daha tez-tez rast gəlinir. Retinopatiyası olanlarda DRB1*0301 (RR=2,12) və DRB1*0402 (RR = 3,01) allelləri də tapılmışdır. Bildiyimiz kimi, diabetik retinopatiya şəkərli diabetin mikrovaskulyar ağırlaşmalarından biri sayılır. Bəzi xəstələrdə kompensasiyanın olmasına baxmayaraq, diabetik retinopatiya onlarda yaranma bilər, uzunmüddətli dekompensasiyalı xəstələrdə isə bəzən bu ağırlaşma yaranmır [128, c.329, s.977]. Bunu aydınlaşdırmaq məqsədilə onlarda HLA genləri öyrənilib. Bir qrup əlcəzairli xəstədə bu əlaqənin olması araşdırılmışdır. Belə məlum olmuşdur

ki, HLA A29 (59,26% ilə müqayisədə 0%, Şanslar Əmsalı = ∞ , $p=4,6 \times 10^{-7}$), və HLA DR9 haplotipləri (29,63% ilə müqayisədə 0%, Şanslar Əmsalı= ∞ , $p=1,310 \times 10^{-3}$) olanlarda diabetik retinopatiyaya tez-tez rast gəlir. HLA B49 haplotipinə (3,7% ilə müqayisədə 28%, şanslar əmsalı=0,10, $p=8,8 \times 10^{-3}$) isə diabetik retinopatiyalı xəstələrdə az aşkar edilir. Beləliklə, HLA B49 haplotipi qoruyucu xüsusiyyətə malikdir [314, c.36, s.247]. Başqa tədqiqatda da diabetik retinopatiya ilə HLA arasındakı əlaqə öyrənilib. 15 il ərzində uşaqlar üzərində nəzarət aparılıb. Xəstələrin 62,2%-də (148/246) diabetik retinopatiya aşkar edilmişdir. GAD 65 autoanticismi diabetik retinopatiyalı uşaqlar üçün risk faktoru olması müəyyən edilmişdir. Mədəaltı vəzinin İA-2A autoanticismi, C-peptid, DQ2, DQ8 və DQ6 haplotipləri ilə diabetik retinopatiya arasında korrelyasiya da qeydə alınmamışdır [200, c.6, s.1].

İranda aparılan tədqiqatların birində öyrənilmişdir ki, ağırlaşmamış diabetik retinopatiyası olan xəstələrdə HLA DQB1*0201/HLA DQB1*0501 və HLA DQB1*0201/HLA DQB1*0504 haplotiplərinə daha tez-tez rast gəlir. HLA DQB1*0301 və HLA DQB1*0304 allelləri isə ağır retinopatiyalı xəstələr üçün daha səciyyəvidir [218, c.19, s.638]. Finladiya Diabetik Nefropatiya Tədqiqatında böyrək xəstəliyi ilə yanaşı gedən kardiovaskulyar ağırlaşması olanlarda HLA II sinfindən olan genlər öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, kardiovaskulyar ağırlaşması olanlarda (DR1/10) DQB1*05:01 haplotipi (20,4%) və (DR1/10)-DQB1*05:01/DRB1*04:01-DQB1*03:02 genotipi (8,7%) bu ağırlaşma ilə assosiasiya olunmuşdur. Kardiovaskulyar xəstəlik nəticəsində vəfat edənlərdə isə DQB1*05:01/DRB1*04:01-DQB1*03:02 genotipi aşkar edilmişdir [353, c.55, s.2693]. Danimarka, İtaliyanın Sardiniya ərazisindən, ABŞ-dan olan uşaqlarda diabet və yaş arasındakı əlaqə öyrənilib. Belə məlum olmuşdur ki, HLA-nın I sinfinin A*24:02, B*39:06, B*44:03 and B*18:01 və II sinfinin DRB1-DQB1 lokusları ilə yaş arasında əlaqə vardır. Bu allellərə 5 yaşdan aşağı olan uşaqlarda rast gəlinir. İtaliyanın Sardiniya bölgəsindən olan uşaqlar arasında isə belə əlaqə aşkarlanmayıb [388, c.55, s.2394].

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 2798

A.S.A. Rəcəbova Səmayə Ədalət qızı

Yaşı: 17 yaş 3 ay, 01.03.1999

Ünvan: Bakı şəh.

Daxil və xaric olma tarixi: 27.06.16 – 30.06.16

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E10.2.

Şöbə: endokrinoloji şöbə

Tam klinik diaqnoz: Ti p1 şəkərli diabet böyrəklərin zədələnməsi ilə E 10.2,

Xronik böyrək çatışmazlığı N18

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorgunluq, şəkərin yüksək olması, dəridə quruluq. Uşağın həyat anamnezi: anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir neçə dəfədir ki, müraciət edir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər. Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu passivdir. Vəziyyəti aktivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi - 51,0 kg, boy-151 sm ($z=-1,78$), BKİ- 20,2 ($z=+0,28$). Bəd.sah.1,39 m². Dərisi qurudur. Dərialtı piy qatı kafidir. Ödemlər yoxdur. Selikli qişalar təmizdir. Limfatik vəzilər tək-tək, xırda və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük və oynaq sistemi tərəfindən sümük deformasiyaları, oynaqlarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 16-dır. Ürək-qan damar sistemi tərəfindən nəbz aritmikdir, sayı 90, A/T 140/90 mm. c. s. Ürəyin sərhədləri normaldır, tonları karlaşıb. Həzm orqanları tərəfindən iştaha zəifdir, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +3-4 sm əllənir, elastikdir. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətlər var. Pasternadski simptomu müsbətdir. Psixiki inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişaf yaşına uyğundur. Hissiyat orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat zəifdir, reflekslər var.

Qanın ümumi analizi (28.06.16): ley.- 25,2 x10⁹/l (norma 6,1-11,4 x10⁹/l) , er.- 4,6 x 10¹²/l (norma 2,7-5,0 x 10¹²/l), Hb- 11,0 q/l , MCV- 81 fl. (norma 77-108 fl), MCH-23 pg (norma 25-35 pg), tromb. 367 x10⁹/l (norma 180-320 x10⁹/l), lim.-17 % (norma 22-60%), MXD-7 % (norma 5-10%), neyt.-76% (norma 30-50%), EÇS 30 mm/s (norma 2-15). Qanın biokimyəvi analizi (28.06.16): qlükoza 17,5 mmol/l,

HbA1c 14%, ümumi zülal 69,0 q/l, xolesterin 5,4 mmol/l, Ca-1,86 mmol/l, Ca⁺⁺ 0,82 mmol/l, P 1,15 mmol/l, sidik cövhəri 14,5 mmol/l, kreatinin 190,0 mkmol/l, qlükoza 15,0 mmol/l. Sidiyin ümumi analizi (28.06.16) şəkər- 500 mq/dl, keton- 20 mq/dl, xüs. çək. 1010, selik yoxdur, zülal 0,099%, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, az miqdarda oksalat duzları tapılıb. Abdominal USM (28.06.16): Qaraciyərin konsistensiyası qeyri-homogender, sağ pay +3 sm qağırğa altından kənara çıxıb. Öd kisəsi, dalaq normaldır. Hər iki böyrəkdə homogenlik aşağıdır, kasa-ləyən sistemində genişlənmə yoxdur, sidik kisəsinin divarları qalınlaşmayıb, az miqdarda çöküntü vardır. Nefroloqun konsultasiyası (28.06.16): Klinik, laborator, instrumental müayinələrin nəticələrinə əsasən xəstəyə “Diabetik nefropatiya” diaqnozunu qoymaq olar. Müalicəni davam etdirmək üçün profil üzrə xəstəxanaya köçürülməsi məsləhətdir.

Xəstədə həmçinin diabetik nefropatiyaya riskli olan HLA DQB1 allelləri də aşkar edilmişdir.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, insulin terapiyası rejimlə, sol. Vit. B₆ 1,0 ml 1 dəfə v/d, Sol. Kokarboksilaza 50 mg 1 dəfə v/d, Sol. Kalsium qlükonat 10% 10 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml v/d. Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra xəstə kafi vəziyyətə uşaq nefroloji xəstəxanasına köçürülür. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontakda olmayıb. Xəstəyə şəkərli diabet üzrə təlim keçirilib. Təvsiyə: pəhriz, nefroloqun nəzarəti. İnsulin rejimi: saat: 08⁰⁰ 20 v Aspart, 20 v Detemir, saat:13⁰⁰ 18 v Aspart, saat:19⁰⁰ 20 v Aspart, saat:23⁰⁰ 20 v Detemir.

Bu xəstə son 6 ay ərzində 3 dəfə ağır vəziyyətlərdə xəstəxanaya daxil olub. Bio-kimyəvi analizlərindən görüldüyü kimi, qanda kreatinin, sidik cövhərinin və qlikohe-moqlobinin səviyyəsi çox yüksəkdir. Qlikohemoqlobin 14%-dir və daim bu göstərici yüksək olduğuna görə artıq xəstədə xronik böyrək çatışmazlığı yaranmışdır. Xəstədə uzun müddət dekompensasiya olduğuna görə çəkinin 51 kg olmasına baxmayaraq bö-yük dozada, yəni 98 vahid insulin qəbul edir. Xəstə endokrinoloji şöbədə müayinə olunduqdan sonra müalicəni davam etdirmək üçün Bakı şəhəri 3 saylı uşaq nefroloji xəstəxanasına köçürülmüşdür.

IV FƏSİL. ŞƏKƏRLİ DİABETLİ UŞAQLARDA İMMUN SİSTEMİN VƏZİYYƏTİ

4.1. Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan uşaqlarda

immun sistemin xüsusiyyətləri və onun HLA DRB1 geni ilə əlaqəsi

Şəkərli diabetdə CD-markerlərin öyrənilməsi klinik diabetologiya üçün daim maraqlıdır. Bu göstəricilərin getdikcə öyrənilməsinə baxmayaraq əldə olunan nəticələr müxtəlifliyi ilə fərqlənir. Şəkərli diabetin manifestasiyası həm genetik, həm ətraf mühit faktorları, həm də immunoloji dəyişikliklər triadası vasitəsilə baş tutur [174, c.6, s.303].

Şəkərli diabetin yaranmasının və inkişafının patogenezinə əsas rolunu immunoloji reaksiyalar oynayır. Xəstəliyin yaranmasının mürəkkəb mexanizmində həm hüceyrə, həm də humoral immunitetin əhəmiyyəti vardır. Xəstəliyin manifestasiyasında başlanğıc mexanizmlərə cavab reaksiyası verməklə sonrakı mərhələlərdə iltihabi prosesə və xəstəliyin gediş xüsusiyyətinə də təsir edir. Digər tərəfdən isə başqa iltihabi proseslərin gedişatını da dəyişir [316, c.187, s.418]. Şəkərli diabetdə humoral immunitetin öyrənilməsinə baxmayaraq əldə olunan nəticələr ziddiyətlidir. Şəkərli diabet zamanı immun statusda olan dəyişikliklər periferik qanda olan limfositlərin populyasiya və subpopulyasiyasının nisbətində biruzə verir. T1ŞD-də hüceyrə immunitetinin öyrənilməsinə dair xeyli elmi işlər vardır. Bəzi elmi işlərdə göstərilmişdir ki, əksər xəstələrdə CD3⁺, T helperlərdə, T helper/CD4⁺ nisbətində dəyişiklik olmadığı halda CD8⁺ göstəriciləri normanın aşağı səviyyəsində olmuşdur. CD4⁺/CD8⁺ indeksində və B limfositlərdə də dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Xəstəliyin gedişindən asılı olaraq yəni manifestasiyanın sürətlə və ya tədricən getməsindən asılı olaraq immuntənzimləyici indeksin göstəricilərində müxtəlif nəticələr alınır. Xəstəlik kəskin başlamadığında β-hüceyrələrin aktivləşməsi fonunda T supressor/sitotoksik limfosit nisbətinin, CD3⁺, CD4⁺ normadan aşağı enir. Belə olduğu halda xəstəliyin sonrakı gedişatında da müxtəlif dəyişikliklər yarana bilər və bu da özünü xəstədə müxtəlif klinik əlamətlərlə biruzə verir [73, c.64, s.2161].

Şəkərli diabetli xəstələrdə T hüceyrələrin reaktivliyinin artması β -hüceyrələrin destruksiyasına səbəb olur. HLA A2 ilə T hüceyrələrin reaktivliyinin artması arasında əlaqə vardır. Mədəaltı vəzi transplantasiya olunmuş xəstələrdə transplantın orqanizm tərəfindən inkar olunmasında bunun əhəmiyyəti vardır. Bu genotipi olanlarda T hüceyrələr aktivləşə bilər. HLA A2 haplotipi insulin molekulunun β -zənciri ilə əlaqəlidir [303, c.102, s.18425].

Şəkərli diabeti olan uşaqlarda qanda $CD3^+$ hüceyrələrin mütləq və nisbi səviyyəsi aşağı düşür. Mədəaltı vəzidə insulinin qalığı ehtiyatı az olduqca onun səviyyəsi daha da aşağı olur. T hüceyrələrin subpopulyasiyaları olan $CD4^+$ hüceyrələri (helperlər/induktorlar) barədə məlumatlar da ziddiyətlidir. Xəstəlik müddəti uzandıqca qanda $CD4^+$ hüceyrələrin səviyyəsi də aşağı enir. Başqa müəlliflər isə onun səviyyəsinin artmasını göstərir [395, c.181, s.16]. Öyrənilmişdir ki, mədəaltı vəziyə qarşı bir neçə autoanticişmi olan, HLA sisteminə görə diabetə həssas olan insanlarda $CD4^+-CD25^+$ T supressorların reaktivliyinin aşağı düşməsi nəticəsində mədəaltı vəzin β -hüceyrələrində apoptoz sürətlənir. Apoptozun sürətlənməsi isə β -hüceyrələrin zədələnməsini artırır. Məlumdur ki, T supressorlar TGF- β (beta transformasiya edən böyümə faktoru), İL-10, İFN- γ , İL-35 sitokinləri ifraz edir və onlar vasitəsilə təsir göstərir. HLA DQB1 genotipi ilə $CD4^+-CD25^+$ T supressorlar arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi vardır. Anticişmi neqativ lakin HLA DQB1 genotipi riski olanlarda apoptoz sürətlənir, bu genotipi riskli olmayanlarda isə apoptoz prosesi normal keçir. HLA DQB1*0302, DQB1*0201 və HLA DQB1*0602 allellərinin apoptoz prosesi ilə də müsbət əlaqəsi aşkar edilmişdir [156, c.10, s.334].

Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan uşaqlarda immun sistemin xüsusiyyətləri və onun HLA DRB1 geni ilə əlaqəsini öyrənmək məqsədlə ilkin xəstələnən 48 və 15 nəfər sağlam uşaq müayinədən keçirilmişdir. İlkin xəstələnən uşaqların orta yaşı 8,7 yaş olmuşdur. İlkin aşkar olunan xəstələrdə qlikohemoqlobinin orta göstəricisi $12,1 \pm 1,02\%$ qeydə alınmışdır. İlkin xəstələr yüngül formada müxtəlif dərəcəli ketoasidotik vəziyyətlərdə xəstəxanaya daxil olmuşlar. Aparılan tədqiqatda sağlam uşaqlarla ($n=15$), ilk dəfə şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqların ($n=48$) CD göstəriciləri arasındakı əlaqə təhlil

edilmişdir. CD görə müayinə olunan uşaqlarda hər hansı bir infeksiyon xəstəliyinin klinik əlaməti və hərarət aşkar edilməmişdir.

4.1.1.-ci cədvəldə şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan xəstələrdə immün sistemin CD-lərinin orta göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 4.1.1.

Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan xəstələrdə immün sisteminin CD göstəriciləri

İmmün göstəricilər	İlkin xəstələrdə orta göstəricilər (n=48)	Nəzarət qrupu (n=15)	Dürüstlük
T limfosit, % CD3 ⁺	67,9±1,40 (44-89)	71,8±1,04 (67-82)	p>0,05
T helper, % CD4 ⁺	39,1±1,01 (25-56)	39,0±1,08 (30-49)	p>0,05
T supressor, % CD8 ⁺	28,6±0,82 (18-40)	28,1±1,39 (19-38)	p>0,05
B limfosit, % CD19 ⁺	17,0±0,99 (5-31)	14,2±1,1 (7-22)	p<0,05
T limfosit/killer, % CD16 ⁺ /56 ⁺	11,0±0,74 (3-25)	12,2±1,01 (5-18)	p>0,05
İmmunorequlyator indeks CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,48±0,08 (0,7-4,6)	1,44±0,09 (1,0-2,50)	p>0,05
Leykosit, 10 ⁹ /l	7,2±0,28 (3,8-12,4)	7,54±0,82 (4-16)	p>0,05
Limfosit, %	41,0±1,22 (22-60)	39,4±2,60 (26,0-63,0)	p>0,05

4.1.1.-ci cədvəldən göründüyü kimi şəkərli diabeti ilkin aşkarlanmış xəstələrdə (n=48) T limfosit, CD3⁺ 67,9±1,40%, nəzarət qrupunda (n=15) isə 71,8±1,04% (p>0,05), xəstələrdə T helper CD4⁺ 39,1±1,01%, nəzarət qrupunda isə 39,0±1,08% (p>0,05), xəstələrdə T supressor CD8⁺ 28,6±1,01%, nəzarət qrupunda isə 28,1±1,39% (p>0,05), xəstələrdə B limfosit CD19⁺ 17,0±0,99%, nəzarət qrupunda isə 14,2±1,1% (p<0,05), xəstələrdə T limfosit/killer, CD16⁺/56⁺ 11,0±0,74%, nəzarət qrupunda isə 12,2±1,01% (p<0,05), xəstələrdə immunorequlyator indeks CD4⁺/CD8⁺ 1,48 ±0,08%, nəzarət qrupunda isə 1,44±0,09% (p<0,05), xəstələrdə

leykosit, $10^9/l$ $7,2 \pm 0,28\%$, nəzarət qrupunda isə $7,54 \pm 0,82\%$ ($p < 0,05$), xəstələrdə limfosit $41,0 \pm 1,22\%$, nəzarət qrupunda isə $39,4 \pm 2,60\%$ ($p < 0,05$) olmuşdur. 4.1.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi şəkərli diabetlə ilkin xəstələnlərin CD-ləri arasında fərq dürüslüyü qeydə alınmamışdır, yalnız B-limfositlər, ($p < 0,05$) arasında fərq dürüslüyü olmuşdur [3, c.13, s.37-38; 8, c.4, s.19-20; 9, c.2, s.50-51].

Hər iki qrupda CD-lərin göstəricilərinin normal paylanması öyrənilmişdir. Qruplarda paylanma normal olduğu üçün T-Styudent üsulundan istifadə olunmuşdur. Yalnız immunorequlyator indeks (İRİ) $CD4^+/CD8^+$ göstəriciləri arasında paylanma qeyri-normal olduğu üçün Kolmoqorov-Smirnov qeyri-parametrik üsuldan istifadə olunmuşdur.

Korrelyasiya əlaqələrini öyrənərkən belə məlum olmuşdur ki, ümumi limfositlərlə yaş arasında mənfi korrelyasiya vardır ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

İlk dəfə şəkərli diabet aşkar olunan uşaqların qlikohemoqlobin HbA1c göstəricisi ilə T limfosit, $CD3^+$ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), T supressor $CD8^+$ ($r = -0,40$, $p < 0,05$) arasında əlaqə olmuşdur. Yəni qanda uzun müddət qlükoza yüksək olduqda qlikohemoqlobinin də səviyyəsi artır və qlikohemoqlobinin səviyyəsinin yüksəlməsi isə öz növbəsində $CD3^+$ və $CD8^+$ göstəricilərinə təsir edir [3, c.13, s.37]. Bildiyimiz kimi onların da mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin fəaliyyətində rolu vardır.

Beləliklə, qanda qlükozanın yüksəlməsi immun sistemə təsir edir və CD göstəricilərinin aşağı enməsinə gətirib çıxarır. Aparılan tədqiqatlardan belə məlum olmuşdur ki, HLA DRB1 genotipi ilə ümumi limfositlər arasında mənfi korrelyasiya ($r = -0,29$, $p < 0,05$) aşkar edilmişdir [35, c.4, s.53-54]. HLA DRB1 geni ilə CD göstəriciləri arasında olan korrelyasiya əlaqələri aşağıdakı 4.1.2.-ci cədvəldə verilmişdir.

Maraqlı nəticələrdən biri də odur ki, T helper, $CD4^+$ ilə GAD 65 autoanticisimi arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi qeydə alınmışdır ($r = -0,38$, $p < 0,007$) [3, c.13, s.35-36; 8, c.4, s.19-20].

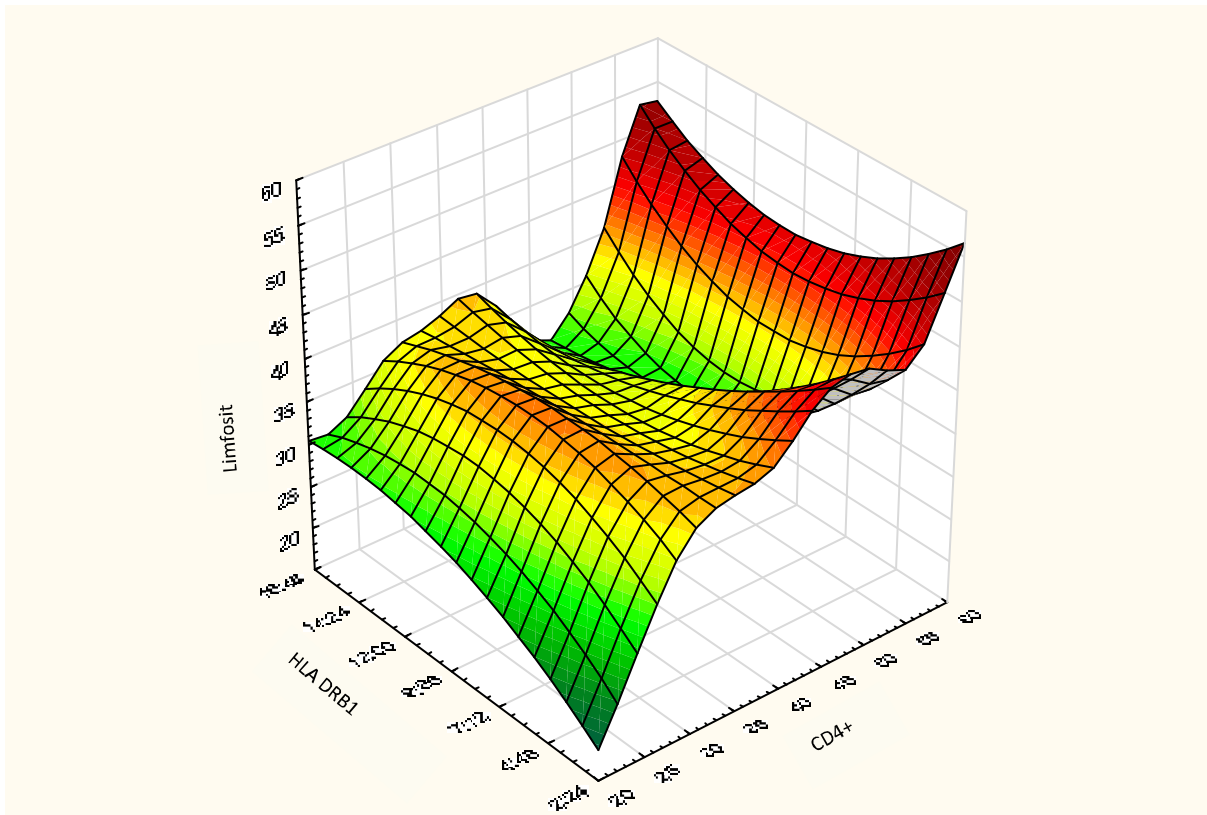
Qanda GAD 65 autoanticisimin səviyyəsinin artması T helper, $CD4^+$ hüceyrələrinin aşağı düşməsi ilə nəticələnir.

Cədvəl 4.1.2.

Şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqlarda HLA DRB1 genomu ilə CD-lər arasındakı əlaqə

Göstəricilər	Limfosit, %	T helper, % CD4+
HLA DRB1	$r=-0,29$ $p<0,05$	
GAD 65		$r=-0,38$ $p<0,007$

Bu göstəricilər arasındakı əlaqə əyani şəkildə aşağıdakı 4.1.1.-ci şəkildə verilmişdir.



**Şəkil. 4.1.1. HLA DR B1 ilə CD T helper, % CD4⁺,
limfositlər arasındakı korrelyasiya əlaqəsi**

Aldığımız nəticələr bir daha göstərir ki, immun sistemi mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin zədələnməsində aktiv iştirak edir [8, c.4, s.19]. Digər tərəfdən xəstələrdə HLA DRB1 genotipi ilə limfositlər arasında da sıx mənfi korrelyasiya əlaqəsi ($r=-0,29$ $p<0,05$) vardır.

4.2. Uzun müddət şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqlarda immun sistemin qiymətləndirilməsi

Tip 1 şəkərli diabet xronik autoimmun bir xəstəlikdir. Autoimmun prosesi nəticəsində mədəaltı vəzinin β -hüceyrələri destruksiyaya uğrayır. Anticisim üzərində antigen daşıyan hüceyrələri tərəfindən aktivləşən sitotoksik $CD4^+$ və $CD8^+$ hüceyrələri destruktiv prosesi artırır. Digər tərəfdən isə tənzimləyici T hüceyrələr immun sistemin tolerantlığında və davamlı homeostazının yaranmasında fəal iştirak edir və T effektor hüceyrələrin fəaliyyətini tormozlayır. Aktivasiyadan sonra T effektor müvəqqəti olaraq İL-2 sintezini artırır ki, bu da həm T effektor, həm də T tənzimləyici hüceyrələrin sayını artırır. Sonradan isə T tənzimləyici hüceyrələr T effektor hüceyrələrin yaranmasını tormozlayır. Bu iki qrup hüceyrə arasındakı münasibət β -hüceyrələrin qalıq funksiyasına təsir edir [198, c.383, s.93]. Məlumdur ki, T tənzimləyici hüceyrələr ($CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$) pankreas hüceyrələrini destruksiyadan qoruyur. Bunu nəzərə alaraq T tənzimləyici hüceyrələrin infuziyası hazırlanmış və şəkərli diabetli xəstələrə venadaxili bir və ya iki inyeksiya şəklində yeridilmişdir. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, xəstələrdə C-peptidin səviyyəsi yüksəlmiş, insulinə tələbat azalmışdır. Onun əlavə təsiri qeydə alınmamışdır [257, c.153, s.23]. T tənzimləyici hüceyrələrinin vəziyyətinə dəqiq qiymət vermək üçün T tənzimləyici hüceyrələrin genində baş verən dəyişikliklərin təyin edilməsi daha əhəmiyyətli xarakter daşıyır [298, c.65, s.1031]. Məlumdur ki, şəkərli diabetli xəstələrdə T tənzimləyici hüceyrələrin əhəmiyyətli rolu vardır. Tədqiqatlar nəticəsində məlum olmuşdur ki, bu hüceyrələr qanda səviyyəsi azalır, əksinə olaraq isə İL-12 və İL-18-in qanda səviyyəsi yüksəlir. İL-12 və İL-18 qlikohemoqlobinlə və C-reaktiv zülalla müsbət korrelyasida, $CD4^+ CD25^+$ (yüksək) $FOXP3^+$ requlyator T hüceyrələrlə mənfi korrelyasiyada olması aşkar edilmişdir. Yəqin ki, İL-12 və İL-18 sitokinlərinin səviyyəsinin yüksəlməsi T tənzimləyici hüceyrələrin azalmasına gətirib çıxarır və bu da destruktiv dəyişiklikləri gücləndirir [334, c.37, s.1513].

Tədqiqatda iştirak edən bir neçə il diabetlə xəstə olan 30 uşaqlarda CD immun göstəriciləri yoxlanılmışdır. Uşaqların diabetlə xəstələnmə müddəti $4,8 \pm 0,44$ il, orta yaşı

isə $12,3 \pm 0,47$ yaş olmuşdur. Nəzarət qrupu kimi 7-17 yaşlar arasında olan 15 nəfər uşaq müayinədən keçirilmişdir. Ac qarına qanda qlükozanın orta göstəricisi $222 \pm 13,77$ mg/dl, qlikohemoqlobinin $10,1 \pm 0,27\%$, C-peptidin $0,2 \pm 0,02$ ng/ml, GAD 65 autoanticişmin $112,5 \pm 16,81$ İU/ml və İA-2 autoanticişminin isə $94,85 \pm 16,81$ İU/ml olmuşdur. Aşağıdakı 4.2.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi diabetlə xəstə olan uşaqların və nəzarət qrupunun CD göstəriciləri arasında fərq dürüstlüyü verilmişdir.

Cədvəl 4.2.1.

Uzun müddət diabetlə xəstə olanlarda immun sisteminin CD göstəriciləri

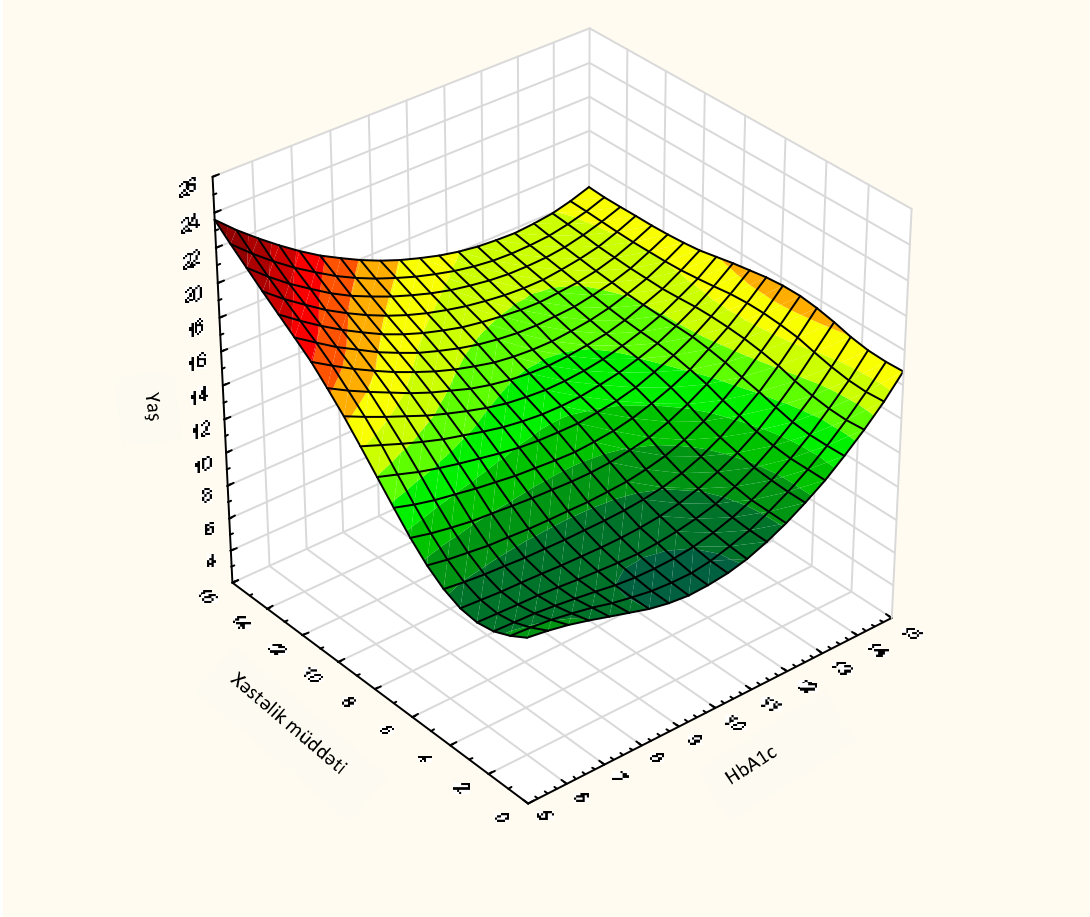
İmmun göstəricilər	Orta göstəricilər (n=30)	Nəzarət qrupu (n=15)	p
T-limfosit, % CD3 ⁺	$71,9 \pm 1,7$ (53-86)	$71,8 \pm 1,04$ (67-82)	p>0,05
T-helper, % CD4 ⁺	$39,5 \pm 1,3$ (23-55)	$39,0 \pm 1,08$ (30-49)	p>0,05
T-supressor, % CD8 ⁺	$30,0 \pm 1,7$ (15-43)	$28,1 \pm 1,39$ (19-38)	p>0,05
B-limfosit, % CD19 ⁺	$15,1 \pm 0,9$ (6-30)	$14,2 \pm 1,11$ (7-22)	p>0,05
T-limfosit/killer, % CD16 ⁺ /56 ⁺	$13,6 \pm 1,04$ (7-34)	$12,2 \pm 1,01$ (5-18)	p>0,05
İmmunorequlyator indeks (İRİ), CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,5 \pm 0,14$	$1,4 \pm 0,09$ (1,0-2,50)	p>0,05
Leykosit, 10 ⁹ /l	$7,8 \pm 0,41$ (1,0±12)	$7,5 \pm 0,82$ (4-16)	p>0,05
Limfosit, %	$43,8 \pm 1,15$ (34-60)	$39,4 \pm 2,60$ (26,0-63,0)	p>0,05

4.2.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi şəkərli diabetlə bir neçə il xəstə olanlarda (n=30) T limfosit, CD3⁺ $71,9 \pm 1,7\%$, nəzarət qrupunda (n=15) isə $71,8 \pm 1,04\%$ (p>0,05), xəstələrdə T helper CD4⁺ $39,5 \pm 1,3\%$, nəzarət qrupunda isə $39,0 \pm 1,08\%$ (p>0,05), xəstələrdə T supressor CD8⁺ $30,0 \pm 1,7\%$, nəzarət qrupunda isə $28,1 \pm 1,39\%$ (p>0,05), xəstələrdə B limfosit CD19⁺ $15,1 \pm 0,9\%$, nəzarət qrupunda isə $14,2 \pm 1,1\%$ (p>0,05), xəstələrdə T limfosit/killer, CD16⁺/56⁺ $13,6 \pm 1,04\%$, nəzarət qrupunda isə $12,2 \pm 1,01\%$ (p<0,05), xəstələrdə immunorequlyator indeks CD4⁺/CD8⁺ $1,5 \pm 0,14\%$, nəzarət qrupunda isə $1,4 \pm 0,09\%$ (p<0,05), xəstələrdə leykosit, 10⁹/

17,8±0,41%, nəzarət qrupunda isə 7,54±0,82% ($p<0,05$), xəstələrdə limfosit 43,8±1,15%, nəzarət qrupunda isə 39,4±2,60% ($p<0,05$) olmuşdur. 4.2.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi bir neçə il şəkərli diabetlə xəstələnlərin CD-ləri ilə nəzarət qrupu arasında fərq dürüstlüyü qeydə alınmamışdır.

Xəstələrin CD göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqəsi də öyrənilmişdir. Auto-anticismlərin 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.

4.2.1.-ci şəkildən görüldüyü kimi qlikohemoqlobinlə xəstəlik müddəti, yaş arasında müsbət əlaqə vardır. Xəstəlik müddəti və yaş artdıqca qlikohemoqlobinin göstəricisi də yüksəlir.



Şəkil.4.2.1. HbA1c ilə xəstəlik müddəti, yaş arasındakı əlaqə

Beləliklə, görüldüyümüz kimi xəstə uşaqların CD göstəriciləri ilə öyrənilən göstəricilər arasında sıx korrelyasiya əlaqəsi mövcuddur [8, c.4, s.20].

4.3. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immunitetinin göstəriciləri arasındakı əlaqənin öyrənilməsi

CD4⁺ - CD25⁺ T tənzimləyici hüceyrələri mədəaltı vəziyyə qarşı olan anticisimlərin stimulyasiyasından sonra aktivləşir. Bu hüceyrələr T hüceyrələri reaktivliyini tormozlayır və beləliklə də mədəaltı vəzinin zədələnməsinin qarşısını alır [118, c.172, s.5967]. Şəkərli diabetin patogenezinə T hüceyrələr əhəmiyyətli rol oynayır. Burada hər şey tənzimləyici T hüceyrələri ilə autoreaktiv T hüceyrələrin balansından asılıdır. Məlum olmuşdur ki, xəstələrdə CD4⁺CD25⁺CD127⁻/aşağı T tənzimləyici hüceyrələrin nəzarət qrupu ilə müqayisədə (xəstələr 35,16±4,93% ilə müqayisədə sağlam şəxslər 60,45± 5,26%, p=0,0015) qanda aşağı səviyyədə tapılır [50, c.12, s.240]. T hüceyrələrin autoreaktivliyə görə yaddaşı uzun müddət saxlanılır və anticisimlərin stimulyasiyasından sonra artır [132, s.1].

Məlumdur ki, T tənzimləyici hüceyrələr immun homeostaza nəzarət edir. Onların CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələrə təsiri nəticəsində müxtəlif sitokinlər yaranır və onlar da mədəaltı vəzinin iltihabi prosesində iştirak edir. T tənzimləyici hüceyrələr CCL3 və CCL4 sitokinləri sintez edir və onlar vasitəsilə CD4⁺ və CD8⁺ hüceyrələrə təsir etməklə immun sisteminin təsiri nəticəsində yaranan destruktiv, autoimmun prosesləri ləngidir [389, c.91, s.79]. Şəkərli diabetdə T tənzimləyici hüceyrələrin əhəmiyyəti böyükdür. Bu hüceyrələr periferik immun tolerantlıqda əhəmiyyətli rol oynayırlar. T tənzimləyici hüceyrələrin çatışmazlığı və ya funksiyasının pozulması autoimmun xəstəliklərə səbəb olur. Eyni zamanda bu hüceyrələrin sayının da qanda artıq olması patogen mexanizmlərə, şiş hüceyrələrinə qarşı mübarizədə mane ola bilər. T tənzimləyici hüceyrələrin T1ŞD yaranmasında da əhəmiyyəti aşkar edilmişdir [136, c.98,]. T hüceyrələrin effektor yaddaşının disfunksiyası autoimmun mənşəli şəkərli diabetə meyillik yaradır. Məlum olmuşdur ki, şəkərli diabeti olan uşaqların bacı və qardaşlarında CD4⁺ hüceyrələri CD25⁺ hüceyrələrin yaranmasına səbəb olur. Bunun nəticəsində də effektor mənşəli yaddaş hüceyrələri CD62L⁻ aktivləşir. Bu hüceyrələrin aktivləşməsinin nəticəsi olaraq İNF- γ və İL-10 sintez olunur. Hələlik bu mexanizmin hansı nəticələrə gətirib çıxarması barədə məlumatlar yoxdur [73, c.64, s.2161]. T tənzimləyici hüceyrələrin çatışmazlığı autoimmun və onkoloji xəstəliklərə yol acır və bu prosesləri

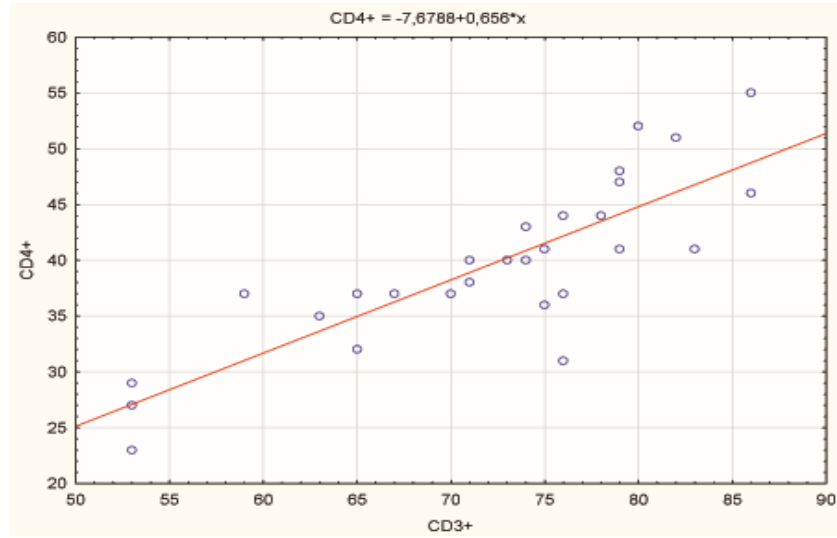
sürətləndirir. Bu hüceyrələrin aktiv olması isə autoimmun prosesləri, o cümlədən şəkərli diabetin manifestasiyasını ləngidir [136, c.32, s.834]. Bu prosesdə B limfositləri də aktiv iştirak edir. Qeyd olunmuşdur ki, T hüceyrələrin çatışmazlığı zamanı B hüceyrələr onların rolunu görür [61, c.110, s.19042]. İL-35 T hüceyrələrin proleferasiyasını supresiya edir və nativ T hüceyrələri T tənzimləyici hüceyrələr çevrilməsində iştirak edir ki, onlar da β -hüceyrələri zədələnmədən qoruyur [104, c.13, s.115]. T tənzimləyici hüceyrələr əsasən diabetdən qorunmaq funksiyasını daşıyır, onların çatışmazlığı, genetik qüsuru isə xəstəliyin kəskin və ağır şəkildə gedişatına səbəb olur [199, c.5, s.1; 375, c.199, s.1467]. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda hüceyrə immunitetinin vəziyyəti öyrənilmişdir. İlk xəstələnən uşaqların orta yaşı 8,7 yaş, bir neçə il diabetlə xəstə olanlarda isə 12,0 yaş təşkil etmişdir. Həm nəzarət, həm ilkin aşkarlanan, həm də bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqların CD-ləri arasındakı korrelyasiya əlaqəsinin nəticələri isə aşağıdakı 4.3.1.-ci cədvəldə verilmişdir. Göstəricilər arasında əlaqəni öyrənərkən belə məlum olmuşdur ki, əgər nəzarət qrupunda $CD3^+$, $CD4^+$ və $CD19^+$ arasında əlaqə varsa, artıq ilk aşkar olunan və bir neçə il xəstə olanlarda bu əlaqə müşahidə edilmir. Bildiyimiz kimi $CD19^+$ yəni B limfositlər şəkərli diabetdə mədəaltı vəzin destruksiyasında birbaşa olmasa da dolayı yolla iştirak edir [279, c.16, s.293]. Bu əlaqənin pozulması hüceyrələrin zədələnməsinə gətirib çıxarır [383, c.39, s.1313]. Əksinə olaraq $CD3^+$ və $CD4^+$ arasında yeni korrelyasiya əlaqəsi yaranır. $CD4^+$, yəni T helper hüceyrələr qoruyucu xarakter daşıyır və mədəaltı vəzi autoimmun zədələnmədən qoruyur. Bu xüsusiyyət özünü həm ilkin aşkar olunan, həm də bir neçə il diabetlə xəstə olanlarda biruzə verir. Xəstələrdə $CD4^+$ ilə immun tənzimləyici indeks $CD4^+/CD8^+$ arasında da əlaqə pozulur. Həm ilk dəfə, həm də bir neçə il xəstə olanlarda $CD4^+$ ilə $CD16^+/56^+$, yəni T helperlərlə, T killerlər arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi yaranır. Həm ilkin, həm də bir neçə il xəstə olanlarda $CD4^+$ üstünlük təşkil edir (müvafiq olaraq $39,1\pm 1,01\%$ və $39,5\pm 1,3\%$). Hər 3 qrupun (nəzarət, ilkin aşkarlanan, bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqların) CD-lərin 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 [8, c.4, s.20].

CD göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqəsinin öyrənilməsi

Nəzarət qrupu (n=15)		Korrelyasiya əmsalı	İlkin aşkarlanan şəkərli diabetli xəstələr (n=48)		Korrelyasiya əmsalı	Bir neçə il xəstə olanlar (n=30)		Korrelyasiya əmsalı
CD3+	CD8+	+0,61	CD3+	CD8+	+0,55	CD3+	CD8+	+0,60
CD3+	CD19+	-0,54	CD3+	CD19+	-0,29	CD3+	CD19+	-0,26
CD3+	CD 16 /56+	-0,55	CD3+	CD 16/56+	-0,50	CD3+	CD 16/56+	-0,60
			CD3+	CD4+	+0,83	CD3+	CD4+	+0,83
CD4+	CD19+	-0,62	CD4+	CD 19+	-0,05	CD4+	CD19+	-0,02
CD4+	İRİ	+0,71	CD4+	İRİ	+0,17	CD4+	İRİ	+0,15
CD4+	Leykosit	-0,63	CD4+	Leykosit	-0,32	CD4+	Leykosit	-0,17
			CD4+	CD 16/56+	-0,42	CD4+	CD 16/56+	-0,46
CD8+	CD 16/56+	-0,56	CD8+	CD 16/56+	-0,46	CD8+	CD 16/56+	-0,47
CD8+	İRİ	-0,85	CD8+	İRİ	-0,18	CD8+	İRİ	-0,18
CD16/56+	İRİ	+0,55	CD16/56+	İRİ	-0,11	CD 16/56+	İRİ	-0,03
						Leykosit 10 ⁹ /l	İRİ	-0,58

Korrelyasiyası olan CD-lər arasında xətti reqressiya öyrənilmişdir. CD-lər arasında paylanma normal olduğuna görə xətti reqressiya üsulundan istifadə olunmuşdur. Sağlam qrupda T limfositlərlə T supressorlar arasındakı əlaqə ilk dəfə xəstələnən və bir neçə il xəstə olan uşaqlarla müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Məlum olmuşdur ki, ilkin və bir neçə il xəstə olanlarda T limfositlərlə T helperlər arasında əlaqə yaranır və bu əlaqə müsbətdir. Maraqlı cəhət ondan ibarətdir ki, bir neçə il xəstə olanlarda bu əlaqə ilkin xəstələrlə müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Hər üç qrupda T limfositlərlə T killerlər arasında mənfi əlaqə vardır. T killerlər bir neçə il xəstə olanlarda daha aktiv olur. İlkin xəstələrdə isə onlar arasında əlaqə vardır, lakin bu əlaqənin gücü zəifdir. Bir neçə il və ilk dəfə xəstələnən uşaqlarda T limfositlərlə T helperlər arasında da sıx əlaqə

yanarır. Halbuki, sağlam qrupda belə bir əlaqə yoxdur. Bir neçə il xəstə olanlarda isə bu əlaqə daha çox əhəmiyyət kəsb edir. Sağlam qrupda T-helperlərlə B-limfositər arasında mənfi əlaqənin olmasına baxmayaraq, bu əlaqə çox zəifdir və ilkin, bir neçə il xəstə olanlarda bu əlaqə tamam itir. Eyni zamanda sağlam qrupda T helperlərlə immun requlyator indeks və leykositlər arasında əlaqənin olmasına baxmayaraq, bu əlaqələr də zəifdir və diabetli uşaqlarda bu əlaqə itir. Əksinə olaraq sağlam qrup ilə müqayisədə T helperlərlə T killerlər arasında mənfi əlaqə yaranır və bu əlaqə bir neçə il diabeti olanlarda daha əhəmiyyət çox kəsb edir. Aşağıdakı 4.3.1.-ci şəkildə CD4⁺ ilə CD3⁺ arasındakı yaranan əhəmiyyətli reqressiya əlaqəsi göstərilmişdir.



Şəkil. 4.3.1. CD4⁺ ilə CD3⁺ arasındakı reqressiya əlaqəsi

Sağlam uşaqlarda T supessorlarla T killerlər arasındakı mənfi əlaqə xəstə uşaqlarla müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Şəkərli diabeti ilkin aşkar olunmuş uşaqlarda isə onun əlaqəsi daha zəifdir. Eyni zamanda sağlam qrupda T killerlərlə immunorequlyator indeks arasında əlaqə var və bu əlaqə əhəmiyyətlidir, lakin tip 1 şəkərli diabet olan uşaqlarda isə bu əlaqələr itir. Əksinə olaraq bir neçə il şəkərli diabetdən əziyyət çəkən uşaqlarda leykositlərin sayı ilə immunorequlyator indeks arasında əlaqə yaranır və bu əlaqə daha əhəmiyyətlidir.

CD-lər arasındakı əlaqələrin əhəmiyyətlilik dərəcəsi aşağıdakı 4.3.2.-ci cədvəldə ətraflı şəkildə verilmişdir. Bu cədvəldən gördüyümüz kimi CD göstəriciləri arasında müxtəlif dərəcədə əlaqələr mövcuddur.

Cədvəl 4.3.2.

CD markerləri arasındakı reqressiya əlaqəsi

CD markerlər		b*	p	Determinasiya əmsalı (R)
Sağlam qrup				
CD3+	CD8+	0,613	p<0,05	p<0,001
CD3+	CD19+	0,540	p<0,05	p<0,03
CD3+	CD16/56+	0,560	p<0,05	p<0,03
İlkin xəstələr		b*	p	R
CD3+	CD8+	0,373	p<0,05	p<0,008
CD3+	CD16/56+	0,110	p>0,05	p<0,001
CD3+	CD4+	0,537	p<0,05	p<0,001
Uzun müddət xəstə olanlar		b*	p	R
CD3+	CD8+	0,576	p<0,05	p<0,001
CD3+	CD16/56+	0,600	p<0,05	p<0,001
CD3+	CD4+	0,834	p<0,05	p<0,001
Sağlam qrup		b*	p	R
CD4+	CD19+	0,003	p>0,05	p<0,001
CD4+	İRİ	0,145	p>0,05	p<0,001
CD4+	İRİ	0,145	p>0,05	p<0,001
İlkin xəstələr		b*	p	R
CD4+	CD16/56+	0,340	p<0,05	p<0,001
Uzun müddət xəstə olanlar		b*	p	R
CD4+	CD16/56+	0,460	p<0,05	p<0,01
Sağlam qrup		b*	p	R
CD8+	CD16/56+	0,560	p<0,05	p<0,001
CD8+	İRİ	0,850	p<0,05	p<0,001
İlkin xəstələr		b*	p	R
CD8+	CD16/56+	0,100	p>0,05	p<0,001
Uzun müddət xəstə olanlar		b*	p	R
CD8+	CD16/56+	0,100	p<0,05	p<0,001
Sağlam qrup		b*	p	R
İRİ	CD16/56+	0,548	p<0,05	p<0,03
Uzun müddət xəstə olanlar		b*	p	R
İRİ	leykosit	0,600	p<0,05	p<0,001

Qeyd: b* kofisient reqressiya əmsalı sayılır, onun göstəricisi 1,0-ə yaxındırsa korrelyasiya əlaqəsi daha əhəmiyyətlidir, p-dürüslük göstəricisidir.

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 əlaqəsi mövcuddur. Bir neçə il xəstə olanlarda da CD8⁺ ilə CD3⁺ arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi vardır (r=+0,60, p<0,05). Bir neçə il xəstə olanların

CD8⁺ ilə ilkin xəstələnlərin CD19⁺ arasında da müsbət əlaqə vardır ($r=+0,66$, $p<0,05$). Başqa bir korrelyasiya əlaqəsi isə bir neçə il xəstə olanların CD16/56⁺ ilə həmin xəstələrin İRİ arasında aşkar edilmişdir ($r=+0,67$, $p<0,05$). Aldığımız nəticələr göstərir ki, şəkərli diabetdə CD göstəriciləri arasında əhəmiyyətli əlaqə və statistik dürüstlük vardır.

Beləliklə, şəkərli diabetli xəstələrin CD-lərin orta göstəriciləri arasında dürüstlük yoxdur, lakin onların öz aralarında əhəmiyyətli əlaqələr vardır.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya:

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 3306

A.S.A. İsmayılov Samir Vüqar oğlu

Yaşı: 15 yaş 9 ay, 17.12.1998

Ünvan: Ağdaş r/n.

Daxil və xaric olma tarixi: 23.09.14 – 30.09.14

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E10.9.

Şöbə: endokrinoloji şöbə

Kodu: 479641314406

Tam klinik diaqnoz, ağırlaşmalar: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorğunluq, şəkərin yüksək olması.

Uşağın həyat anamnezi: anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir necə ildir ki, xəstədir və təkrari olaraq müraciət edir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər. Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti aktivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi 45 kg, boy 167 sm ($z=-0,66$), BKİ 16,1 kq/m² ($z=+2,18$). Bəd.sah. 1,44 m². Dəri qurudur. Dərialtı piy qatı kəfidir. Ödemlər yoxdur. Selikli qişalar təmizdir. Limfatik vəzilər tək-tək, xırda və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqalarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 16-dır. Nəbzi aritmikdir, sayı 80, A/T 100/60 mm civ. süt. Ürəyin sərhədləri normaldır. Ürəyin tonları karlaşıb, zəif sistolik küy eşidilir. Həzm orqanları tərəfindən iştaha artıb, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1 sm

əllənir, elastikdir. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətləri var. Pasternadski simptomu mənfidir. Psixiki inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişaf var, yaşına uyğundur. Hissiyat orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat və reflekslər normaldır.

Qanın ümumi analizi: (24.09.14) Hb- 10,8 q/l, er.- $3,69 \times 10^{12}$, r.g.- 0,87, ley.- $5,8 \times 10^9$, ç.-1 %, s.-56%, e.- 2 %, lim. - 38 %, m.- 3 %, EÇS- 3 mm/s. Qanın biokimyəvi analizi: (24.09.14) kreatinin 89,0 mkmol/l, sidik cövhəri- 5,1 mmol/l, ümum zülal –69,0 q/l, xolesterin- 4,4 mmol/l, Ca-1,87 mmol/l, Ca⁺⁺ - 0,92 mmol/l, P- 1,16 mmol/l, HbA1c -9,3 %. İmmunoloji müayinə (24.09.14): CD3 81%, mütləq 2493, CD4% 48%, mütləq 1196, CD8 26%, mütləq 6481, CD19 7%, mütləq 215, CD16/56 12%, müt. 369, İRİ =1,85, ley. $5,8 \times 10^9$, lim. 38%, lim. mütləq 3078, C-peptid 2,9 ng/ml (norma 0,5-3,2 ng/ml), İA-2- 0 UL/ml (norma <30 IU/ml), GAD 65- 141,0 UL/ml UL/ml (norma <30 IU/ml). Qanda qlükoza: (24.09.14-27.09.14): 16,9-17,2 - 10,3-10,8-7,2-4,2 mmol/l acqarına. Sidiyin ümumi analizi (24.09.14) şəkər- 1000 mq/dl, keton- 30 mq/dl, xüs. çək.- 1036, selik- yox, zülal- yoxdur, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, çox miqdarda oksalat duzları tapılıb. Qurd invaziyaları və parazitlər tapılmayıb.

Evə yazılarkən vəziyyəti: Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra nisbi yaxşılaşma ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontakta olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Təvsiyə: pəhriz, insulin rejimi: saat: 08⁰⁰ 8 v İnsan insulini (rDNA), 8v İzofan NPH insulini, saat: 13⁰⁰ 6 v İnsan insulini (rDNA), saat: 19⁰⁰ 6 v İnsan insulini (rDNA), saat 23⁰⁰ 8 v İzofan NPH insulini.

Bu xəstədə gördüyümüz kimi CD göstəriciləri normaldır, heç bir dəyişiklik qeyd edilməmişdir. Xəstədə yalnız GAD 65 autoanticismi yüksəkdir.

4.4. Tip 1 şəkərli diabetdə mədəaltı vəziyə aid olan autoanticimlərin əhəmiyyəti

Mədəaltı vəzinin hər hansı bir hissəsinə qarşı qanda autoanticimlərin olması birbaşa olaraq T1ŞD-in yaranması ilə assosiasiya olunur. Hər hansı bir autoanticismin aşkar edilməsi β-hüceyrələrin zədələnməsi üçün bir siqnaldır. Prosesin mürəkkəbliyi

xəstəliyin fenotipinin müxtəlif variantlarda olması ilə əlaqədardır. Belə ki, tip 1 şəkərli diabet olmayan zamanı da autoanticismlər aşkar edilə bilər. Qanda autoanticismlərin aşkar olunması tip 1 şəkərli diabetin və β -hüceyrələrin zədələnməsinin əlaməti ola bilər. Bəzi hallarda şəkərli diabetin yaranması zamanı qanda autoanticismlər aşkar edilmir. Lakin, qanda C-peptidin səviyyəsinin aşağı olması və ya normal olduğu halda qlükaqona zəif reaksiyası, xəstəliyin klinik gedişi tip 1 olmasını göstərir. İnsulinoepitopyadan bir müddət sonra isə qanda mədəaltı vəziyyətə qarşı anticismlər aşkar edilir [179, c.57, s.623]. Erkən yaşlarda şəkərli diabetin ilkin markerlərinə qanda autoanticismlərin aşkar edilməsi aiddir. Autoanticismlərin növlərinin sayı artıqca şəkərli diabetə risk də yüksəlir. Diabet üçün ən riskli yaş dövrü 1-5 yaş qrupu təşkil edir. Bu yaş dövründə qanda autoanticismlərin titri yüksək qeydə alınır. Digər HLA genlərinin də xəstədə aşkar edilməsi, ailədə T1ŞD olması riski daha da artırır [80, c.38, s.990]. Mədəaltı vəzinin destruksiyasında İA-2 autoanticismləri əhəmiyyətli rol oynayır. Tədqiqatların birində qanda daha yüksək İA-2 autoanticismləri olan xəstələrlə onun səviyyəsinin aşağı olan, lakin şəkərli diabeti progressivləşməyən xəstələr araşdırılıb. Məlum olmuşdur ki, İA-2 autoanticisinin titri yüksəldikcə şəkərli diabetin manifestasiya halları da artır [349, c.25, s.615]. T1ŞD GAD 65 autoanticisimi ilə assosiasiya olunur. Bu autoanticism diabet xəstəliyindən bir neçə il əvvəl uşaqların qanında aşkar edilir. GAD 65 autoanticisimi T1ŞD olmayan xəstələrin qanında aşkar etdikdə onu tip 1,5 şəkərli diabet və ya Latent Autoimmun Diabet də adlandırırlar [386, c.100, s.39]. Bir qrup xəstədə GAD 65 və İA-2 autoanticismləri ilə HLA arasındakı əlaqə öyrənilmişdir. HLA və İA-2 autoanticisimi arasında statistik əlaqə qeyd olunmuşdur [313, c.46, s.469]. Autoanticisim növünün, sayının çox olması şəkərli diabetin manifestasiyası ilə də korrelyasiya olunur [74, c.49, s.881]. Apardığımız tədqiqatın vəzifələrindən biri də ilkin aşkar olunan şəkərli diabetli uşaqlarda autoanticismlərin, C-peptid, HLA DRB1 genotipi ilə müxtəlif korrelyasiya əlaqələrini öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə şəkərli diabeti olan 106 uşaqda GAD 65 və İA-2 autoanticismləri təyin edilmişdir. “Uşaq və yeniyetmələrdə şəkərli diabet üzrə beynəlxalq cəmiyyətin” tövsiyələrinə əsasən uşaqlarda autoimmun diabet diaqnozunu qoymaq üçün GAD 65 və İA-2 autoanticismlərin təyininə əsaslanırlar

[45, s.23]. Başqa İCA, İAA, ZnT8Ab autoanticisimləri isə köməkçi kimi əlavə olaraq təyin oluna bilər. Lakin onların klinik əhəmiyyəti cüzdür. Adətən GAD 65 autoanticisimləri xəstələrin 70-80%-də, İA-2 isə 60% xəstədə aşkar edilir. Başqa autoanticisimlər 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 geni ilə anticisimlər arasında da əlaqə öyrənilmişdir. Lakin onlar arasında əlaqə aşkar edilməmişdir. Autoanticimlərlə qlikohemoqlobin arasında əlaqə də araşdırılmışdır. HbA1c ilə GAD 65 və İA-2 anticisimləri arasında ($n=106$) əlaqə olmamışdır. Lakin qanda qlükozanın səviyyəsi ilə GAD 65 arasında müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=+0,21$, $p=0,02$). Yəni GAD 65 autoanticisimi yüksək olan xəstələrdə qlükozanın da səviyyəsi yüksək olur. Şəkərli diabetin ketoasidoz vəziyyətində daxil olanların autoanticisimləri ilə ketoasidoz halında daxil olmayan xəstələrin autoanticisimləri müqayisə olunmuşdur (cədvəl 4.4.1.).

Cədvəl 4.4.1.

Ketoasidozlu xəstələrdə autoanticisimlərin göstəriciləri

Göstəricilər	№	M	Min	Max	Orta meyillik	Standart xəta	Assimetriya	Ekscess
İA-2 ketoz -	12	365,96	59,8	555,7	219,05	63,2	-0,48	-1,95
GAD 65 ketoz -	12	238,62	80,2	498,8	110,14	31,8	0,89	1,95
İA-2 ketoz+	9	260,36	38,5	547,6	171,44	57,1	0,23	-0,91
GAD 65 ketoz+	9	296,45	73,1	533,2	185,84	61,9	0,17	-1,99

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 ($r=-0,72$, $p<0,05$) autoanticisimləri 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 ($r=+0,75$, $p<0,05$). Autoimmun şəkərli diabeti olanlarda HLA DRB1 geninin aşağıdakı allelləri 03:01, 04:02, 04:05, 04:08, 09:01 diabetogen risk allelləri kimi aşkar edilmişdir (cədvəl 4.4.2.).

Cədvəl 4.4.2.

Autoimmun şəkərli diabeti olanlarda HLA DRB1 geninin allelləri

DRB1 allellər	Nəza-rət n	Xəstə-lər n	Ümumi n	Nəza-rət	Xəstə-lər	Chi2	p	Şans-lar əmsalı
03:01	31	60	91	7,4%	28,3%	42,48	$p<0,001$	4,93
04:02	29	53	82	6,9%	25,0%	35,26	$p<0,001$	4,47
04:05	9	16	25	2,2%	7,5%	10,31	$p<0,001$	3,71
04:08	1	7	8	0,2%	3,3%	10,39	$p<0,001$	14,24
09:01	1	4	5	0,2%	1,9%	4,81	$p<0,001$	8,02

Cədvəl 5.2.3.-dən göründüyü kimi DRB1 geninin təhlilində praktik sağlam uşaqlarda və autoimmun şəkərli diabeti olanlarda adları sadalanan allellərdə statistik fərq dürüslüyü aşkar edilmişdir [6, c.3, s.10].

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.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya:

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 1698

A.S.A. Əliyev Ruslan Murad oğlu, yaşı: 11 yaş 6 ay, 02.10.2002 Ünvan: Daşkəsən

şəh. Daxil və xaric olma tarixi: 23.04.14 – 30.04.14

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E10.9

Şöbə: endokrinoloji şöbə

Tam klinik diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E10.9, Enterobioz B 80.

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorğunluq, şəkərin yüksək olması.

Uşağın həyat anamnezi: Anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir neçə dəfədir ki, xəstəxanada yatır. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər. Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti aktivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi-36 kq, boy-148 sm (persentil 59,0), BKİ-16,4 kq/m² (persentil 32,4). Bədən sahəsi 1,20 m². Dərisi qurudur. Dərialtı piy qatı kafi inkişaf edib. Ödemlər yoxdur. Selikli qişalar təmizdir. Limfatik vəzilər tək-tək, xırda və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqlarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 16-dır. Ürək-qan damar sistemi tərəfindən nəbzi aritmikdir, sayı 80, A/T100/60 mm civ. süt. Ürəyin sərhədləri normaldır. Ürəyin tonları karlaşıb, zəif sistolik küy eşidilir. Həzm orqanları tərəfindən iştaha artıb, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1-2 sm əllənir, elastikdir. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətlər var. Pasternadski simptomu mənfidir. Psixi inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişafı var və yaşına uyğundur. Aşağı ətraflarda hissiyyat normaldır və reflekslər var.

Qanın ümumi analizi (24.04.14): Hb- 11,7 q/l, er.- 3,90- x 10¹² , r.g.- 0,90, ley.- 7,6 x 10⁹, ç.-1 %, s.-53%, e.- 5 %, lim.- 38 %, m.- 3 %, EÇS- 4 mm/s. Qanın biokimyəvi analizi (24.04.14): ümum zülal 67,0 q/l, xolesterin 4,8 mmol/l, Ca 1,85 mmol/l, Ca⁺⁺ 0,89 mmol/l, P 1,16 mmol/l, sidik cövhəri - 3,6 mmol/l, kreatinin 71,5 mkmol/l, HbA1c -5,5 %, C-peptid 3,7 ng//ml (norma 0,5-3,2 ng/ml), İA-2: 7,9 İU/ml (norma<30 IU/ml), GAD 65: 393,5 İU/ml (norma <30 IU/ml). Qanda qlükoza: (23.04.14-29.04.14): 8,5 – 7,4 - 9,2 – 8,3 – 8,1 – 9,1 mmol/l ac qarına. Sidiyin ümumi analizi (23.04.14): şəkər - 500 mq/dl, keton- 30 mq/dl, xüsusi çəki 1031, selik yoxdur, zülal yoxdur, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, çox miqdarda fosfat duzları tapılıb. Qurd invazyalarının və parazitlərin müayinəsi: (23.04.14) Enterobioz tapılıb. Döş qəfəsinin Rq.-sı (26.04.14): patoloji dəyişiklik yoxdur.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, insulinoterapiya rejimlə, Sol. Vit B₆ 1,0 ml 1 dəfə v/d, Sol. Vit. B12 200 mkq 1 dəfə, Sol. Kokarboksilaza 50 mg 1 dəfə v/d, Sol.Kalsium qlükonat 10% 8 ml v/d, Sol. 0,9%-li Natrium xlorid 400 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml, Sol. Panangin 10 ml, Sol. Aktovegin 2 ml 1 dəfə ə/d.

Evə yazılarkən vəziyyəti: Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra uşaq nisbi yaxşılaşma ilə valideynin təkidi ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontakda olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Təvsiyə: pəhriz, insulin rejimi: saat: 08⁰⁰ 6 v İnsan insulini (rDNA), 6 v İzofan (NPH) insulini, saat: 13⁰⁰ 6 v İnsan insulini (rDNA), saat: 19⁰⁰ 6 v İnsan insulini (rDNA), saat 23⁰⁰ 6 v İzofan (NPH) insulini.

Bu xəstədə gördüyümüz kimi İA-2 -7,9 İU/ml (norma <30 IU/ml) normadan az olduğu halda, GAD 65- 393,5 İU/ml (norma<30 IU/ml) pozitiv aşkar edilmişdir və bu da T1ŞD-in autoimmun mənşəli olmasını sübut edir.

V FƏSİL. ŞƏKƏRLİ DİABETİN KLİNİK ASPEKTLƏRİ VƏ TERAPEVTİK YANAŞMANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

5.1. Uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetin yaranmasında bağırsaq mikroflorasının rolu

Müasir dövrdə şəkərli diabetli xəstələrin artması müxtəlif ekoloji triqerlərlə, yəni qidalanma, virus və bakteriyalarla əlaqədardır [327, c.64, s.1503]. Son illər öyrənilmişdir ki, bağırsaq mikroflorasının dəyişməsi şəkərli diabetin yaranmasına gətirib çıxara bilər [358, c.56, s.336]. Məlum olmuşdur ki, bağırsaq traktında baş verən dəyişikliklər immun sistemindəki dəyişikliklərə gətirib çıxarır [134, c.49, s.828]. Bəzi tədqiqatlarda bağırsaq mikroflorası ilə tip 1 şəkərli diabet arasında əlaqənin olması aşkar olunmuşdur [138, c.81, s.102]. Tip 1 şəkərli diabet mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin destruksiyası, insulin çatışmazlığı, autoimmün dəyişikliklərlə səciyyələnən bir xəstəlikdir [328, c.63, s.3880]. Bu xəstəlik ildən ilə sürətlə artır və illik artım 3-4% təşkil edir və sonrakı illərdə şəkərli diabetin ikiqat artımı gözlənilir [293, c.3, s.2027]. Amma T1ŞD-in patogenezi hələ də axıra kimi məlum deyil. Bu təkcə genetik amillərlə, DRB1 və DQB1 allellərlə deyil eyni zamanda, ekoloji faktorlarla da əlaqədardır [360, c.60, s.1045]. Bəzi tədqiqatlara görə təbii qidalanmanın olmaması və viruslar da xəstəliyin yaranmasına səbəb ola bilər [224, c.91, s.1506S; 225, c.12, s.154]. Bağırsaq mikroflorası da şəkərli diabetin yaranmasında rol oynayır və bu tədqiqatlar hal-hazırda aparılmaqdadır [112, c.129, s.1298]. Bağırsaqda olan mikroorqanizmlərin genotipi insan genotipindən dəfələrlə artıqdır [247, c.489, s.220]. Öyrənilmişdir ki, bağırsaq mikroflorası bir sıra xəstəliklərin məsələn, piylənmə, autoimmün xəstəliklər, insulin rezistentliyi, şiş xəstəlikləri və metabolik funksiyaların tənzimində böyük rol oynayır [384, c.2, s 1, 124, c.70, s.S53]. Eksperimental tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, antibiotiklərin və prebiotiklərin tətbiqi şəkərli diabetin yaranmasında profilaktika rolunu görür [52, c.54, s.1398; 87, c.48, s.1565; 291, c.62, s.2036]. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, diabetlə xəstə olan və sağlam uşaqlarda bağırsaq mikroflorası Firmicutes və Bacteroides bakteriyalarının bir-birinə nisbətində müxtəlif olur [187, c.141, s.256]. Lakin belə bir vəziyyət Azərbaycan populyasiyasında olan uşaqlarda öyrənilməmişdir. Bağırsağın divarı, florası və

immuniteti müxtəlif allergik və immun xəstəliklər üçün əsas faktorlardan biri sayılır. Bağırsağ mikroflorasının formalaşmasına müxtəlif ekoloji faktorlar təsir edir və sonradan autoimmun proseslər nəticəsində şəkərli diabetin yaranmasının əsası qoyulur [263, c.7, s.9171]. T1ŞD-in yaranmasında etioloji faktoru inkar etmək olmaz. Bu xəstəlik şəkərli diabetə qarşı genetik dözümlü olan populyasiyalarda da ildən-ilə artmaq üzrədir [293, c.373, s.2027; 294, c.55, s.2142; 163, c.339, s.905]. Belə vəziyyət elmə hələ məlum olmayan faktorlardan asılıdır. Burada infeksiyaların rolu da vardır. Bəzi belə infeksiyalar simptomsuz keçir [187, c.17, s.56]. Şəkərli diabetin yaranmasında bir sıra bakteriyaların və virusların rolu araşdırılıb. Son zamanlar paralel olaraq bütün virus və bakteriyaların birlikdə təsiri öyrənilir [99, c.18, s.588]. Bu istiqamətdə tədqiqatların əksəriyyəti ABŞ-da və Avropada, bir tədqiqat Meksikada və başqa bir tədqiqat isə Çində aparılıb [262, s.1; 309, c.129, s. 1298]. T1ŞD-də infeksiyaların rolu əks edən bir sıra tədqiqatlar vardır [378, c.1150, s.1; 382, c.324, s.1035]. Şəkərli diabetin yaranmasında bakteriya və virusların rolu müxtəlif populyasiyalarda fərqlidir. Bir sıra populyasiyalarda bu hələ ki öyrənilməmişdir [320, c.19, s.4728]. Müxtəlif populyasiyalarda bakteriya və viruslar müxtəlif növdə və sayda rast gəlir ki, bu da qidalanma, ətraf mühit, həyat tərzini və başqa parametrlərlə əlaqədardır [378, c.1150, s.1]. Avropa populyasiyalarında şəkərli diabetlə əlaqəli mikrobların kombinasiyası artıq məlumdursa, başqa populyasiyalarda da onların öyrənilməsi maraqlı olardı [403, c.25, s.187]. 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. Nəzarət qrupuna eyni yaşdan və həyat tərzini nisbətən eyni olan iki 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 bağırsağ 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 (cədvəl 5.1.1.).

Cədvəl 5.1.1.

Nəcisi müayinə olunan uşaqların xarakteristikası

Göstəricilər Hər ölkədən olan nümunələr	T1ŞD olan uşaqlar (n = 71)	Nəzarət qrupu (n = 103)	Qeydlər
Azərbaycan	19	32	
İordaniya	20	20	
Nigeriya	14	13	
Sudan	18	38	
Yaş, illərlə (orta yaş, yaş diapazonu)	11,7 (7,8-13,7)		
Analiz götürülən zaman yaş, illərlə (orta yaş, yaş diapazonu)	11,8 (7,8 – 14,0)	11,3 (8,1 –13,7)	p = 0,75
Cins nisbəti qız:oğlan	37:33	51:52	p = 0,47
Xəstələnmə tarixi ilə analiz götürülməsi arasındakı müddət (median; orta göstərici; diapazon)			
Bütün ölkələr	med. 7, orta göstərici 6,5 (diapazon 3 - 12)		p = 0,02 Nigeriya ilə müqayisədə başqaları
Azərbaycan	med. 2, orta göstərici 2,4 (diapazon 1 - 3)		
İordaniya	med. 5, orta göstərici 5,5 (diapazon 4 - 6)		
Nigeriya	med. 246, orta göstərici 314 (diapazon 21 - 322)		
Sudan	med. 11, orta göstərici 15,5 (diapazon 9 - 13)		

Müayinə olunanların hər birində 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. Müxtəlif populyasiyalarda bakteriya və virusların T1ŞD yaranmasında rolu öyrənilmişdir [364, c.59, s.3174]. Həmçinin həmin bakteriya və virusların DNT-si təyin edilmiş və öyrənilən mikroorqanizmlərin şəkərli diabetlə əlaqəsi 5.1.2.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.1.2.

Müxtəlif bakteriyaların tip 1 şəkərli diabetlə əlaqəsinin əks olunması

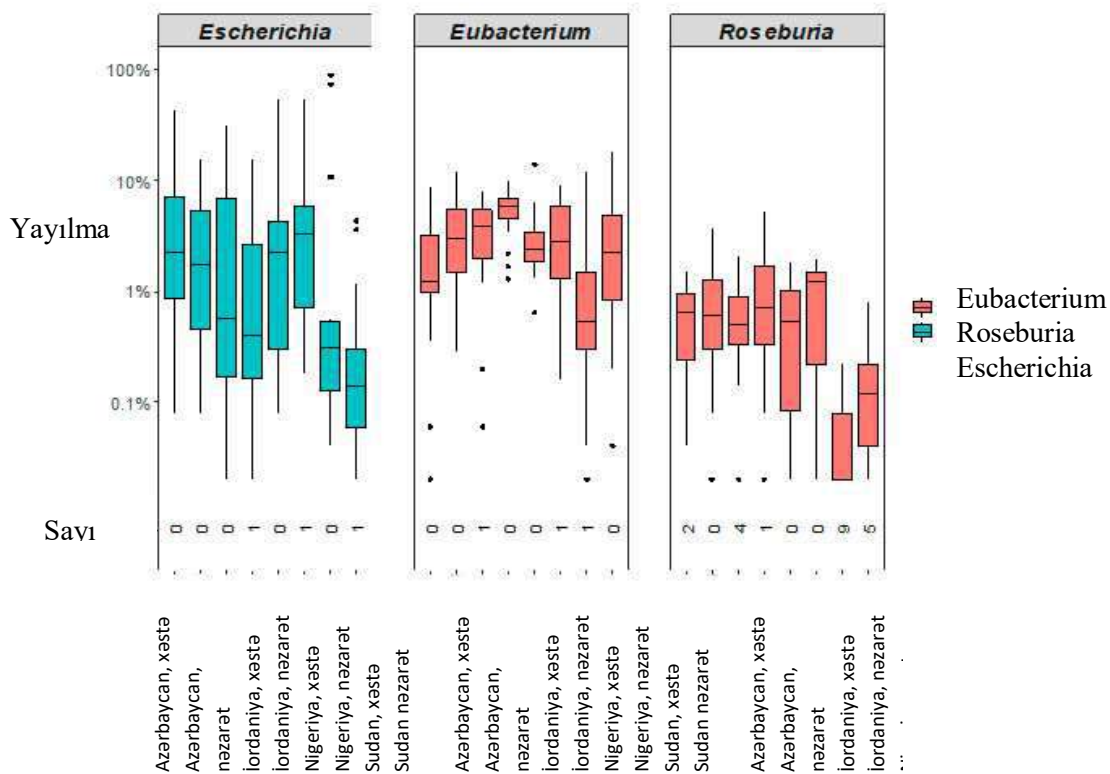
Göstəricilər	Tip	Proteo- Bacteria	Firmicutes	Firmicutes
	Sinf	Gammapro- teobacteria	Clostridia	Clostridia
	Cins	Escherichia	Eubacterium	Roseburia
Bakteriyaların taksonda faiz göstəricisi (yəni bakteriya həmin qrupda hansı faizi tutur)	% 16S rDNT profil	4,6 %	3,5 %	0,60 %
Nəzarət qrupu ilə müqayisədə rastgəlmə tezliyi	Fərq sayı	1,8	0,64	0,55
Phyloseq neqativ binomial reqressiya modeli üçün p əmsalı	p	0,050	0,041	0,018
Şərti loqistik reqressiya əmsalı, p	p	0,039	0,003	0,014
Azərbaycandan nümunələr	Rastgəlmə tezliyi %	4,4 %	3,3 %	0,80 %
	Fərq	2,2	0,69	0,84
	p	0,031	0,11	0,60

Cədvəl 5.1.2.-nin ardı

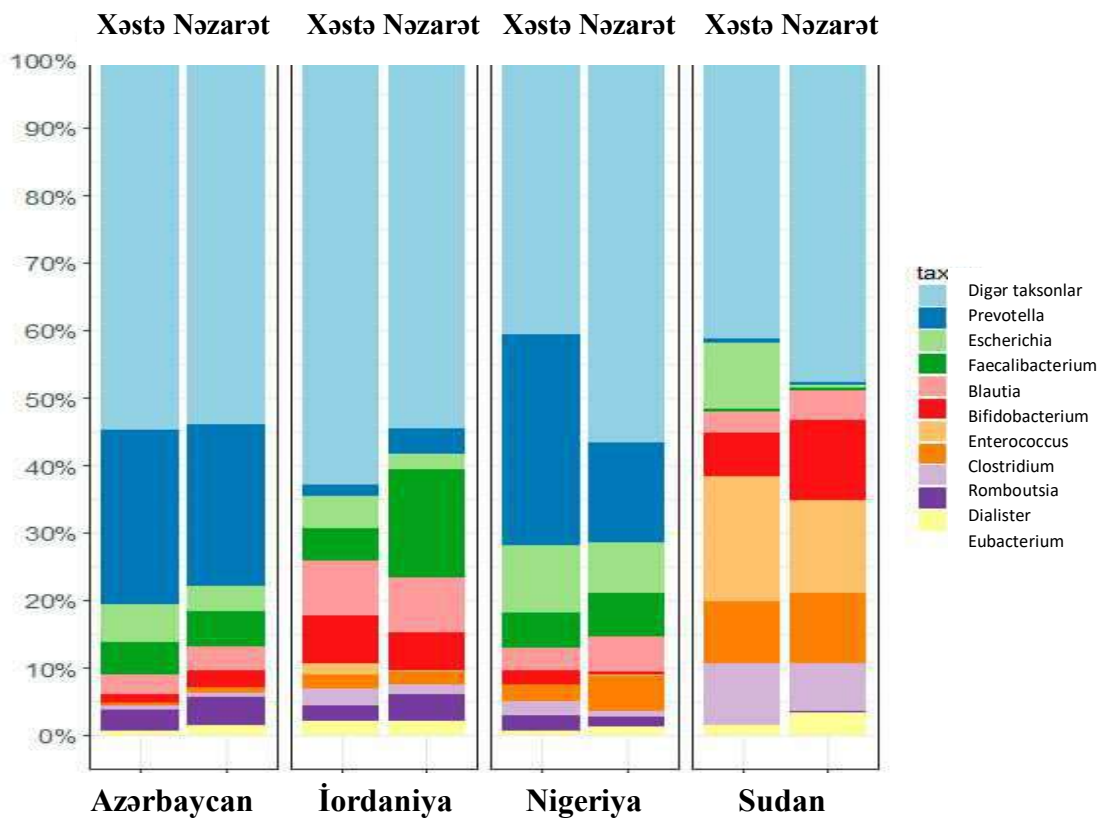
Nigeriyadan nümunələr	Rastgəlmə tezliyi %	8,9 %	3,5 %	0,82 %
	Fərq	3,4	1,5	0,76
	p	0,066	0,22	0,44
İordaniyadan nümunələr	Rastgəlmə tezliyi %	3,6 %	4,8 %	0,87 %
	Fərq	1,5	0,49	0,51
	Pp	0,36	0,0064	0,077
Sudandan nümunələr	Rastgəlmə tezliyi %	3,5 %	2,9 %	0,11 %
	Fərq	3,4	0,44	0,28
	P	0,0023	0,0054	0,00039

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 *Gammaproteobacteria* (sinf) ı *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 aşkar edilmişdir (şəkil 5.1.1.). Hər iki əlaqə logistik 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 logistik reqresiya modelində şanslar əmsalı 0,59 olmuşdur ($p=0,004$).

Aşağıdakı 5.1.2.-ci şəkildə bakteriyaların ölkələr üzrə rastgəlməsi göstərilmişdir. Şəkildən görüldüyü kimi, populyasiyalar arasında müxtəliflik vardır və bu qidalanma rejimi, qidalanma vərdişləri və ətraf mühit faktorlarından asılı ola bilər. Alfa-müxtəliflik həm xəstələrdə, həm də nəzarət qrupunda eyni olmuşdur. Sudandan olan taksonlarda, yəni bakteriyaların sayında müxtəliflik mövcuddur. Bu çox güman ki, qidalanma və iqlim müftəlifliyi ilə əlaqədardır və ya nümunələrin bir ölkədən başqa ölkəyə göndərilməsi zamanı temperaturun dəyişməsi nəticəsində də dəyişiklik baş verə bilər.



Populyasiya və şəkərli diabet
Şəkil. 5.1.1. Populyasiyadan asılı olaraq tip 1 şəkərli diabetlə mikroorqanizmlər arasındakı əlaqə



Şəkil. 5.1.2. Ölkələr üzrə bakteriyaların rastgəlmə tezliyi

Direks təsnifatı 5.1.2.-ci şəkildə göstərilən 3 komponentdə daha aydın biruzə verir. Müayinə olunanlarda aparılan genetik nəticələr 5.1.3-cü cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.1.3.

Genetik müayinənin nəticələri

Genetik müayinə	T1ŞD xəstə uşaqlar	Nəzarət qrupu	Dürüslük ŞƏ (şərtlər əmsalı)
HLA DQ2 və ya -DQ8 və ya hər ikisi	51/68 (75%)	35/91 (38%)	ŞƏ _{əsas} = 4,7 [2,3-10]; p=5,5x10 ⁻⁶ ŞƏ _{korr} = 7,5 [2,5-22]; p=3x10 ⁻⁴
HLA DQB1*0602	4/68 (5,9%)	13/91 (14%)	ŞƏ _{əsas} = 0,38 [0,09-1,3]; p=0,12 ŞƏ _{korr} = 0,38 [0,07-2,2]; p=0,28
İNS rs689 (-23 HphI), qoruyucu allel	55/70 (79%)	85/93 (91%)	ŞƏ _{əsas} = 0,35 [0,12-0,94]; p=0,024 ŞƏ _{korr} = 0,20 [0,02-1,9]; p = 0,16
İFİH1 rs1990760, 946Thr allel	48/70 (68%)	49/94 (53%)	OR _{əsas} = 2,0 [1,0-4,0]; p=0,037 OR _{korr} = 3,3 [1,3-8,6]; p=0,015

5.1.3.-cü cədvəldən göründüyü kimi 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%, İFİH1 rs1990760, 946Thr allel 68% və 53% aşkar edilmişdir. Genetik müayinələri yoxlayarkən xəstələrdə daha tez-tez HLA DQ8, DQ2 və ya hər iki allel (p=3×10⁻⁴ şərti logistik reqresiya modeli) və ya 946Thr İFİH1 rs1990760 alleli (p=0,015) rast gəlir. 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 [101, c.144, s.51; 112, c.129, s.1298]. Escherichia mikrobları öyrənilən hər dörd populyasiyada nəzarət qrupu ilə müqayisədə 2 dəfə daha çox aşkar edilir. Escherichia

Enterobacteriaceae bakteriyalarının və Gammaproteobacteria sinfinin ən çox tanınan nümayəndəsidir. Bu bakteriyalar əsasən zülali qidalarla qidalanan məməlilərdə rast gəlir [159, c.149, s.3575]. Escherichianın kolonizasiyası daha çox yenidoğulanlarda əsasən erkən yaşlı uşaqlarda olur. Əvvəllər aparılan tədqiqatlarda Escherichia əsasən şəkərli diabet tip 2, piylənmə ilə əlaqəli olması aşkar edilmiş, lakin autoimmun tip 1 şəkərli diabetlə heç bir əlaqəsi olmamışdır [264, c.37, s.1460; 310, c.490, s.55; 338, c.32, s.437]. Firmicutes tipinə, Clostridia sinfinə aid olan, Eubacterium və Roseburia bakteriyaları T1ŞD-lə əks əlaqə vasitəsilə əlaqəli olması aşkar edilmişdir. Əvvəlki tədqiqatlarda Murri və başqaları tərəfindən göstərilmişdir ki, Eubacterium (daha dəqiq desək E. rectale tərkibli qrup) daha çox şəkərli diabetli uşaqlardan fərqli olaraq daha çox sağlam uşaqlarda rast gəlir [269, s.1]. Eubacterium və Roseburia bağırsaqlarda butiratlar sintez olunmasında və asetatın mənimsənilməsində iştirak edir və bununla da bağırsağ keçiriciliyini artırır [64, c.66, s.1654]. Eyni zamanda onlar qlükolitik xüsusiyyətə malikdir və onların bağırsaqda E. Hallii çoxluğu karbohidratların səviyyəsinə təsir edir və onun eksperiment zamanı heyvanların bağırsaqlarına yeridilməsi insulinə rezistentliyi azaldır [131, c.73, s.1073; 384, s.1; 394, c.143, s.913].

Biz əvvəllər təklif olunan mikrobların yayılma tezliyini əks etdirən Direks təsnifatını sadələşdirməyə çalışdıq, lakin bu mikroorqanizmlər bağırsaqlarda geniş sahələri əhatə etdiynə görə buna nail ola bilmədik [107, c.3, s.8; 161, s.1; 178, c.7, s.813].

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. ABŞ-n Kolarado ştatının Denver şəhərində aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, Alistipes, Staphylococcus, Thalassospira və Bacteroidetes növündən olan mikroorqanizmlər T1ŞD olanlarda daha çox rast gəlir [53, c.64, s.3510]. 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. Finlandiyada aparılan tədqiqatların birində T1ŞD-lə Clostridium clusters IV və XIVa arasında əlaqə 3 yaşa qədər olan uşaqlarda aşkar edildiyi halda, bizim tədqiqatda daha böyük yaşlarda bu

əlaqə aşkar edilmişdir [101, c.144, s.51; 230, c.17, s.260]. Finlandiya və Estoniyada DIABIMMUNE adlanan tədqiqatda isə *Blautia*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcus* və *Streptococcus* bakteriyalarının T1ŞD-lə əlaqəsinin olması göstərildiyi halda bizim apardığımız tədqiqatda belə əlaqə aşkarlanmamışdır [230, c.17, s.260]. İspaniyadan və Türkiyədən olan başqa iki tədqiqatda da mikroorqanizmlərlə T1ŞD arasına olan əlaqə öyrənilmişdir, lakin İspaniyadan olan tədqiqatı bizim tədqiqatla müqayisə etmək texniki cəhətdən nəticə etibarlı ilə düzgün olmaz, çünki onlar bağırsaq mikroorqanizmlərinin başqa üsulla təyin etmişlər. Türkiyədən olan tədqiqatda isə *Bifidobacteria* bağırsaqda azalması və qeyri *E. coli* *Enterobacteriaceae* və *Candida* atması aşkar edilmişdir [269, s.1. Qeyri-Avropalı olan iki populyasiyada belə tədqiqatlar aparılmışdır. Çindən olan belə tədqiqatların birində 15 sağlam və 15 xəstə üzərində öyrənilən tədqiqatdan belə məlum olmuşdur ki, T1ŞD ilə *Blautia*, *Haemophilus*, *Lachnospira*, *Dialister* və *Acidaminococcus* mikroorqanizmləri arasında əlaqə vardır, lakin bizim tədqiqatda isə belə əlaqə aşkar edilməmişdir [309, c.129, s.1298]. Meksikanın Sonora ştatında aparılan başqa bir tədqiqatda isə 29 uşaq 8 nəfər T1ŞD olan xəstə ilə müqayisə olunmuşdur. Bu tədqiqatda müəlliflər, nəcis nümunələrində daha çox *Bacteroides*, lakin az miqdarda *Prevotella*, *Megamonas* və *Acidaminococcus* aşkar etmişlər, lakin bizim tədqiqatda isə belə əlaqə aşkar edilməmişdir [262, s.2].

Bizim tədqiqatın nəticələrini Avropalı və qeyri-Avropalı xalqlarla müqayisə etdikdə böyük fərq yaranır. Bu müxtəlif səbəblərlə izah olunur. Analizlərin toplanması, müayinə üçün uzaq məsafəyə göndərilməsi, müxtəlif müayinə üsulları, statistik hesablamaların müxtəlif olması nəticələrə təsir edir. Bizim tədqiqatın əsas güclü üstünlüyü 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, belə ki, məlumdur ki, bir ailənin müxtəlif üzvlərindən götürülən nümunələr bakteriya tərkibi baxımından demək olar ki, eynidir [245, c.23, s.1704]. Bizim 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. Tədqiqatın çatışmazlıqlarına yalnız Sudandan olan nümunələrin catdırılması zamanı quru buz əvəzinə adi buzdan istifadə olunması aid ola bilər, lakin nümunələri başqa nümunələrlə müqayisə etdikdə belə məlum olur ki, bakteriyaların tərkibində nəzərə çarpacaq dərəcədə fərq yoxdur və bu da sonrakı statistik hesablamalarda nəzərə alınmışdır [329, c.3, s.40]. Başqa bir analoji tədqiqatda da belə hal yaranmış və orada da *Granulicatella* və *Clostridium* sayında baş verən dəyişikliklər nəticələrdə öz əksini tapmışdır [225, c.91, s.1506S]. Başqa bir çətinlik isə Nigeriyadan olan nümunələrdə nəzərə alınmışdır. Belə ki, bu ölkədən toplanan nümunələrdə Ebola virusunun daha geniş yayılması dövrünü təsadüf etmişdir [346, c.6, s.867]. Buna görə də tədqiqatda həmin ölkədən olan iştirakçıların sayına təsir etmiş və beləliklə tədqiqat üçün az sayda nümunə həmin ölkədən göndərilmişdir və bu statistik hesablamalarda nəzərə alınmışdır.

Müayinə olunan uşaqlarda həqiqətən T1ŞD olmasına əmin olmaq üçün onlarda genetik analizlər də aparılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, müayinə olunanlarda HLA DQ, insulin geninin, *IFIH1* və *PTPN22* genlərinin polimorfizmi aşkar edilmişdir ki, bu da bir daha həmin uşaqlarda T1ŞD olmasını güman etməyə imkan verir [275, s.230]. Eyni zamanda öyrənilən qeyri avropalı populyasiyalar üçün xarakter olan qoruyucu xüsusiyyətə malik HLA DRB1*15:01 DQB1*06:02 allellərinin zəifləməsi aşkar edilmişdir [275, s.230]. 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 bağırsaqda birincili və ikincili dəyişikliklər bu xəstəlik üçün xasdır. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, bu mikroorqanizmlər xəstəliyin progressivləşməsində 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 uşaqlar 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 edilmişdir. Viruslardan isə Tymovirales, Caudovirales, Picornavirales qrupuna daxil olan 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 (Gammaproteobacteria sinfi, phylum Proteobacteria), Prevotellamassilia (c. Bacteroidia, p. Bacteroidetes) və Megaspheera (c. Clostridia, p. Firmicutes) aiddir. Neqativ assosasiya isə Clostridia (p. Firmicutes), Pseudobutyrovibrio, Eubacterium və Roseburia aiddir. Viruslarla isə heç bir əlaqə qeydə alınmamışdır [5, c.4, s.104, 101, c.144, s.51]. Müayinə olunanlarda koronavirusun 4 ştamı da yoxlanılmış və T1ŞD-lə əlaqə qeydə alınmamışdır. Diabetə risk kimi HLA DQ2 və/və ya DQ8 haplotipləri qeydə alınmışdır. Mikroorqanizmlərlə tip 1 şəkərli diabet arasındakı əlaqə Azərbaycan milliyyətindən 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 [5, c.4, s.103; 101, c.144, s.51]. Bu da önu göstərir ki, bir çox bakteriyalar autoimmun proseslərdə iştirak edir. Belə məlum olmuşdur ki, müayinə olunanlarda viruslarla şəkərli diabet arasında əlaqə aşkarlanmamışdır.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya:

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 2233

A.S.A. Fərəcli Məhəmməd Oqtay oğlu

Yaşı: 5 yaş 10 ay, 15.07.2010

Daxil və xaric olma tarixi: 21.05.16 – 29.05.16

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Şöbə: endokrinoloji şöbə, kodu: 383741142549

Tam klinik diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9, Enterobioz B 80.

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorğunluq, şəkərin yüksək olması, dəridə quruluq, qarın işləmənin tezləşməsi.

Uşağın həyat anamnezi: anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq ilk dəfədir ki, müraciət edir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər. Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti aktivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi-20,0 kq, boy -118,0 sm ($z=+0,57$), BKİ - 14,4 kq/m² ($z=-0,75$). Bəd.sah.0,81 m². Dəri qurudur. Dərialtı piy qatı kafidir. Ödemlər yoxdur. Selikli qişaları təmizdir. Limfatik vəzilər tək-tək və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqalarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 16-dır. Nəbzi aritmikdir, sayı 80, A/T 90/60 mm.civ.süt. Ürəyin sərhədləri normaldır. Ürəyin tonları karlaşıb. Həzm orqanları tərəfindən iştahası zəifləyib, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1 sm əllənir, elstatikdir. Qarın işləməsi tezləşib. Sidik-ifrazat sistemi tərəfindən sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətlər var. Paster-nadski simptomu mənfidir. Psixi inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişafı var və yaşına uyğundur. Hissiyat orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat və reflekslər var.

Qanın ümumi analizi (22.05.16): ley.- $7,9 \times 10^9/l$ (norma $6,1-11,4 \times 10^9/l$), er.- $4,7 \times 10^{12}/l$ (norma $2,7-5,0 \times 10^{12}/l$), Hb- 12,0 q/l, MCV- 26 fl (norma 77-108 fl), MCH- 26 pg (norma 25-35 pg), tromb. $358 \times 10^9/l$ (norma $180-320 \times 10^9/l$), lim.- 48 % (norma 22-60%), MXD - 2 % (norma 5-10%), neyt.- 50% (norma 30-50%), EÇS - 25 mm/s (norma 2-15). Qanın biokimyəvi analizi (23.05.16): ümumi zülal 63,0 q/l, xolesterin 4,6 mmol/l, Ca₁ 1,82 mmol/l, Ca⁺⁺ 0,80 mmol/l, P 1,10 mmol/l, sidik cövhəri 4,1 mmol/l, kreatinin 85,1 mkmol/l, qlükoza 11-14 mmol/l, HbA_{1c} 11 %. Qurd invaziya-larının və parazitlərin müayinəsi (23.05.16): enterobioz tapılıb. Sidiyin ümumi analizi (23.05.16): şəkər- 500 mq/dl, keton-20 mq/dl, xüs. çəki.- 1020, selik, zülal, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, az miqdarda oksalat duzları tapılıb. Döz qəfəsinin Rq-sı (26.05.16) Ağciyərlərdə patoloji dəyişiklik yoxdur.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, insulinoterapiya rejimlə, Sol.Vit B₆ 1 ml 1 dəfə v/d, Sol. Kokarboksilaza 50 mq 1 dəfə v/d, Sol. Kalsium qlükonat 10% 5 ml v/d, Sol. 0,9%-li Natrium xlorid 400 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml v/d. Evə yazılarkən vəziyyəti: Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra uşaq nisbi yaxşılaşma ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontaktda olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Xəstənin özünənəzarət vasitəsi vardır. Təvsiyə: pəhriz, insulin rejimi: saat: 08⁰⁰ 4 v Aspart, 5 Detemir, saat: 13⁰⁰ 3 v Aspart, saat: 19⁰⁰ 5 v Aspart, saat: 23⁰⁰ 5 v Detemir.

Aşağıdakı 5.1.4.-cü cədvəldə xəstənin nəcisindən aşkar olunan bakteriyaların rastgəlmə faizi verilmişdir. Aparılan müayinənin nəticəsindən də görüldüyü kimi nəcis nümunəsində daha çox Clostridia və Bacteroidia sınıfından olan bakteriyalar daha çox üstünlük təşkil edir.

Cədvəl 5.1.4.

Xəstənin nəcis analizində bakterioloji müayinənin nəticəsi

Sınaq şüşələri №	№ 7	№ 16	№ 13	№ 24
Mikro-orqanizm	Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Tip	Firmicutes	Firmicutes	Bacteroidetes	Firmicutes
Sınıf	Clostridia	Clostridia	Bacteroidia	Clostridia
Çins	Blautia	Eubacterium	Bacteroides	Pseudo-butyrivibrio
Növ	Blautia_luti	Eubacterium_hallii	Bacteroides_vulgatus/dorei	Eubacterium_rectale
nümunə faizlə	%	%	%	%
	7,3	4,5	7,6	2,1
№ 15	№ 12	№ 23	№ 34	№ 33
Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Bacteroidetes	Firmicutes	Firmicutes	Firmicutes	Firmicutes
Bacteroidia	Clostridia	Clostridia	Clostridia	Clostridia
Bacteroides	Fusicatenibacter	Anaerostipes	Clostridium	Blautia
Bacteroides fragilis	Fusicatenibacter saccharivorans	Anaerostipes hadrus	Clostridium_sp	Blautia_faecis

Cədvəl 5.1.4.-ün ardı

%	%	%	%	%
3,6	5,8	2,2	3	7,3
№ 48	№ 54	№ 91	№ 64	
Bacteria	Bacteria	Bacteria	Bacteria	
Bacteroidetes	Firmicutes	Firmicutes	Bacteroidetes	
Bacteroidia	Clostridia	Clostridia	Bacteroidia	
Bacteroides	Gracilibacter	Blautia	Alistipes	
Bacteroides_uniformis	Gracilibacter_thermotolerans	Blautia	Alistipes_Putredinis	
%	%	%	%	
2,7	3,4	2,1	2,7	

Virusoloji müayinənin nəticəsi isə 5.1.5.-ci cədvəldə verilmişdir:

Cədvəl 5.1.5.

Xəstənin nəcis analizində virusoloji müayinənin nəticəsi

Microviridae	Parabacteroides fazası YZ-2015a	virus hər 100,000:	694
Microviridae	Parabacteroides fazası YZ-2015b	virus hər 100,000:	4060

5.2. Uşaqlarda şəkərli diabetin klinik gedişatının xüsusiyyətləri

T1ŞD və ya tip 1 şəkərli diabet dedikdə adətən «tip 1A» şəkərli diabet nəzərdə tutulur. Diabetin bu tipi üçün autoimmun mənşəli olması xarakterikdir. Tip 1 –in başqa bir forması “tip 1B”-dir ki, burada insulinopeniya olur, lakin autoimmun dəyişikliklər aşkar olunmur. Bu sırf irsi olur və tip 1A-dan fərqli olaraq HLA sistemi ilə əlaqəli olmur. Tip 1B şəkərli diabetin səbəbi məlum deyil, lakin bəzi formaları monogen diabet kimi qəbul olunur. Tip 1 şəkərli diabet genetik meyillik olan şəxslərdə β-hüceyrələrin trigger kimi ətraf faktorların təsirindən onların autoimmun zədələnməsi nəticəsində başlayır, β-hüceyrələr zədələnir, qanda insulinopeniya yaranır və qlükoza hemostazı pozulur və bu da hiperqlikemiya gətirib çıxarır [323, c.63, s.3880].

Əvvəllər əksər hallarda şəkərli diabetin yalnız tip 1 formasını qeyd edirdilər. Lakin son illər diabetin başqa tipləri barədə məlumatlar var və tip 2 şəkərli diabet də geniş yayılmaqdadır. Şəkərli diabetin təsnifatı tam aydın deyil. Piylənməsi və pubertat dövründə olan, ailəsində, ŞDT2, insulin rezistentlik əlamətləri olan (akantosis niqrikans, hipertenziya və ya hiperlipidemiya) xəstələrdə adətən ŞDT2-ə rast gəlinir [20, s.24].

Lakin son illər çəkinin artımı ümumi populyasida artdığı üçün ŞDT1 olanlar arasında da piylənmə qeyd edilir. ŞDT1 olanlar arasında 25% halda piylənmə olur. Lakin ağır piylənmə daha çox şəkərli diabet tip 2 üçün səciyyəvidir. Ailədə diabetin olması diabetin tiplərinin differensasiyası üçün əsas sayıla bilməz. Ağ dərili insanlarda tip 2 diabet qara dərili insanlarla müqayisədə daha çox rast gəlir. Qlikohemoqlobinin göstəricisi hər iki tipi differensasiya etmək üçün əsas götürülə bilməz. Ketoz və ya ketoasidoz ŞDT1 üçün daha çox səciyyəvidir. Lakin ŞDT2-də 33% halda ketoz, 10% halda isə ketoasidoz müşahidə oluna bilər. Hiperqlikemiya β -hüceyrələrə toksik təsir edir və insulin səviyyəsini qanda azaldır, β -hüceyrələrin supressiv funksiyası zamanı C-peptidin səviyyəsi başlanğıc dövrdə müqayisə üçün istifadə oluna bilməz. ŞDT1-in remissiya dövründə C-peptidin səviyyəsi normal ola bilər. ŞDT2-yə şübhə olduqda iki il ərzində qanda C-peptid təyin olunmalıdır. Bu müddət ərzində C-peptidin təyin olunması əsas götürülür. Belə xəstələrdə insulinin səviyyəsi qanda yüksək ola bilər. ŞDT1-də isə qanda insulinin səviyyəsi adətən iki ildən sonra aşağı səviyyədə olur [20, s.11]. Şəkərli diabetin genetik formalarla gedən tipləri autoimmün mənşəli və HLA sistemi ilə əlaqəsi olmur, müxtəlif genetik stiqlər qeyd olunur, bəzən müxtəlif genetik sindromlarla yanaşı gedir [20, s.16].

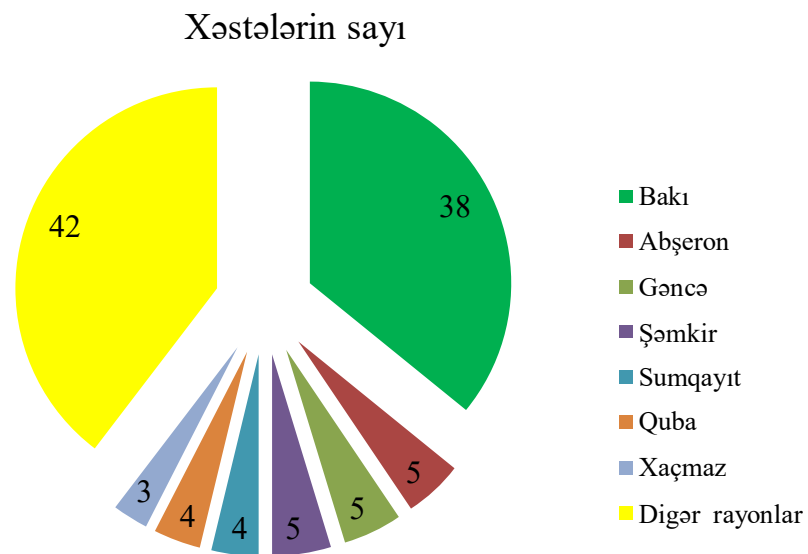
Uşaqlar arasında tip 1 şəkərli diabet daha çox rast gəlir. Lakin son illər tip 2 şəkərli diabet də rast gəlməkdədir və onun sayı artır. Bəzi kiçik etnik qruplarda diabetin bu tipinin rast gəlmə tezliyi yüksəkdir. Tip 2 şəkərli diabeti olan uşaqlarda klinik əlamətlər şəkərli diabet tip 1-də olduğu kimidir. Burada da poliuriya, polidipsiya, çəkinin azalması olur. Qanda şəkər səviyyəsi orta göstəricilərdə müşahidə edilir. Orta hesabla ŞDT2 olan uşaqların 10%-də diabetik ketoasidoz yarana bilər. 50% halda isə xəstəlik əlamətsiz keçir. Yaponiyada ŞDT2 olan uşaqların yalnız 1/3-nə sidikdə şəkər aşkar olunduqdan sonra diaqnoz qoyulub [179, c.57, s.623]. Xəstələrdə insulin rezistentliyi, hiperlipidemiya, hipertenziya, akantosis niqrikans olur. ŞDT2-in diaqnoz qoyulma yaş dövrü pubertat dövrünə 13-15 yaşa təsadüf edir. 10 yaşdan az da ola bilər, lakin bu nadir halda qeydə alınır. ŞDT2 olan yeniyetmələrin 90%-də izafi çəki artıqlığı (BKİ \geq 85 sentil yaş və cinsə görə) və ya piylənmə (BKİ \geq 90 sentil yaş və cinsə görə) qeydə

alınır. Akantoz 60-90% olur, 90% halda isə ailədə şəkərli diabet tip 2 rast gəlir. Qadınlarda risk daha böyükdür. Uşaqlarda ŞDT2 əsasən afrikalı-amerikalılarda, yerli amerikalılarda, cənubi və qərbi asiyalılarda, Sakit Okean adalarının sakinlərində yaranır, lakin başqa millətlərdə də qeydə alınır [115, c.297, s.2716].

Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasının endokrinoloji şöbəsinə və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasının “Uşaq Pulmonologiya, Allergologiya, Endokrinologiya” şöbəsinə müraciət edən ilkin xəstələnən 18 yaşa kimi 106 şəkərli diabetli xəstə müayinədən keçirilmişdir. Beynəlxalq Diabet Federasiyasının hesabatlarında xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 15 yaş götürüldüyü üçün rastgəlmə tezliyi 15 yaşa kimi olan uşaqlarda təhlil edilmişdir [195, s.46]. Xüsusi hazırlanmış anketdən istifadə olunmaqla xəstələrin valideynlərindən məlumat toplanmışdır. Bu məlumat vərəqəsində xəstənin yaşı, xəstələnmə tarixi, yaşadığı ərazi, ata və ana tərəfindən şəkərli diabetin olması, müraciət edərkən klinik əlamətlər, qanda qlükozanın və qlikohemoglobin təyini, istifadə olunan insulinlər, onların dozası, sayı göstərilmişdir. Bununla yanaşı olaraq uşaqlarda diaqnozun təsdiqi üçün anamnez toplanılmış, obyektiv müayinə aparılmış, qanda qlükoza, qlikohemoglobin göstəriciləri təyin edilmişdir. Qanda qlükoza MediSmart Sapphire qlükometri (Lobeck Medical A/G şirkəti, İsveçrə), qlikohemoglobin isə Clover A1c (İnfopiya, Koreya) cihazından istifadə edilməklə yoxlanılmışdır. Nəzarət qrupu kimi Bakı şəhəri 47 saylı orta ümumtəhsil məktəbində təhsil alan 200 uşaq müayinədən keçirilmişdir. Həm nəzarət qrupunda, həm də şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA DRB1 geninin 01:01-03, 03:01, 04:01-08, 07:01, 08:01, 08:03-04, 09:01, 10:01, 11:01, 11:03-04, 12:01-02, 13:01-05, 14:01, 14:03-07, 15:01-02, 16:01-02, 16:05 allelləri təyin olunmuşdur. Genetik müayinələr Amerika Birləşmiş Ştatlarının Kaliforniya ştatında yerləşən Oakland Elmi-Tədqiqat Uşaq Klinikasında aparılmışdır.

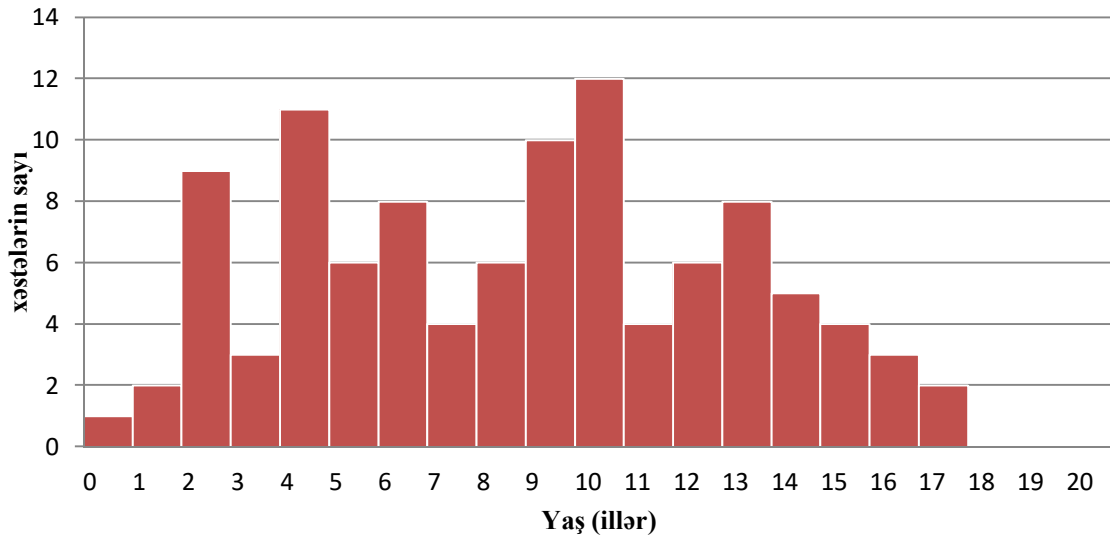
Xəstələrin 36,0%-i (n=38) Bakıdan, 4,7%-i (n=5) Abşeron rayonundan, 4,7%-i (n=5) Gəncədən, 4,7%-i (n=5) Şəmkirdən, 3,7%-i (n=4) Sumqayıtdan, 3,7%-i (n=4) Qubadan, 2,8%-i (n=3) Xaçmazdan olmuşdur. 39,7% (n=42) xəstə isə Azərbaycanın

müxtəlif regionlarından (28 rayondan, hər rayondan 1-2 nəfər) müraciət etmişdir. Alınan nəticələr 5.2.1.-ci şəkildə öz əksini tapmışdır. Uşaqlarda şəkərli diabetin müxtəlif tipləri rast gələ bilər. Uşaqlarda əsasən tip 1 şəkərli diabet rast gəlir, lakin tip 2, monogen şəkərli diabet və başqa tiplər də aşkarlana bilər [211, s.1]. Tip 1 şəkərli diabetin dünya üzrə rastgəlmə tezliyi müxtəlif ərazilərdə hər 100 000 uşağa 1 nəfərdən 60 nəfərə kimi, (məsələn Finlandiya və Venesuela) düşür [110, c.15, s.4]. Bu həm genetik, həm də ətraf mühit faktorları ilə əlaqədardır və sona kimi səbəbi məlum deyil [211, s.1]. Diabetin başqa tiplərinin rastgəlməsi barədə məlumat isə yalnız bir qisim ölkələrdə mövcuddur. Bizim respublika üzrə hələlik şəkərli diabetin tiplərinin rastgəlmə tezliyi barədə məlumat isə yoxdur. Bu məqsədlə bir il ərzində 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasına və ATU Tədris Terapevtik Klinikasına müraciət edən şəkərli diabetli uşaqlarda klinik, laborator və genetik analizlər aparılmışdır. Xəstələrin 48-i (45%) stasionara daxil olduğu gün, 39-u (37%) bir həftə ərzində, 10-u (9%) 1 həftə- 1 ay arası, 8-i (8%) 1 ay- 6 ay arası, 1-i isə (1%) 6 aydan sonra müayinədən keçirilmişdir. Nəzarət qrupuna isə 200 sağlam uşaq daxil olmuşdur. Xəstələrin yaşı, cinsi, etnik mənsubiyyəti, yaşadığı şəhər və rayon, diaqnozun qoyulma tarixi qeyd olunmuşdur. Şəkərli diabetin tiplərinin aşkar olunması klinik və laborator analizlərə əsaslanmışdır. Xəstələrin vəziyyəti klinik olaraq qiymətləndirilmişdir. Onlarda ketoasidoz vəziyyəti həm klinik, həm də sidikdə ketonların təyininə görə aşkar edilmişdir [194,



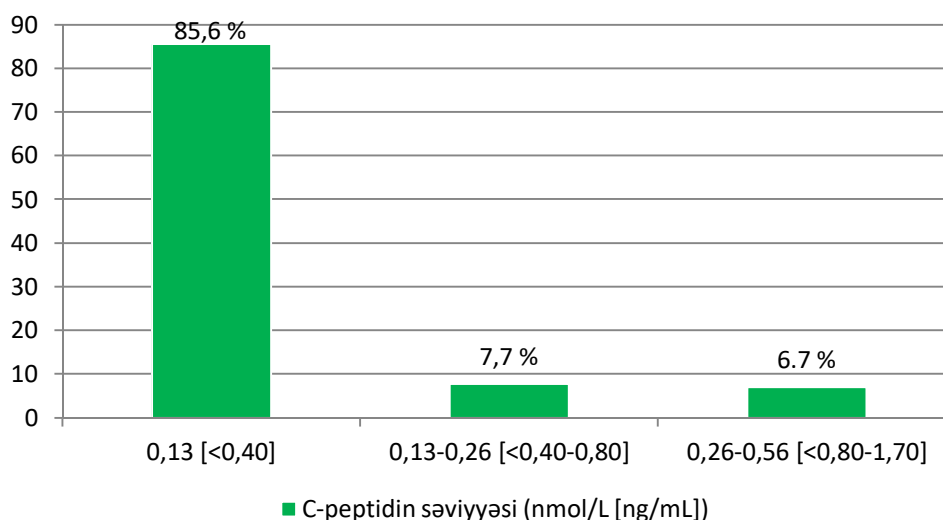
Şəkil. 5.2.1. İlk aşkarlanan xəstələrin sayı

www.lifeforachild.org/about/education-resources/dka-prevention.html]. Xəstələrin bədən kütləsi və boyu standartlara uyğun olaraq ölçülmüşdür. Bədən kütlə indeksi DST standartlarına uyğun olaraq <5 yaşa kimi və >5-18 yaş arası xüsusi proqramdan istifadə etməklə qiymətləndirilmişdir [123, c.85, s.660; 400, <https://www.who.int/childgrowth/mgrs/en/>]. Xəstələrdə qanda qlükoza, qlikohemoqlobin, GAD 65, İA-2 autoanticisimləri, C-peptid, HLA allelləri (n=104) təyin edilmişdir [238, c.69, s.192; 398, c.185, s.34-35]. HLA allelləri yalnız 104 uşaqlarda təyin edilmişdir. Bir illik (01/03/2014-05/03/2015) müşahidə nəticəsində şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi təyin edilmişdir. Bunlardan 43 nəfəri Bakı və Abşerondan olmuşlar. Populyasiyasını nəzərə almaqla bir il ərzində tip 1 şəkərli diabetin Bakı və Abşeron üzrə xəstələnmə tezliyi hesablanmışdır və bu hər 100000 nəfərə 7,05 nəfər təşkil etmişdir [168, c.7, s.88; 380, <http://www.stat.gov.az/source/demography/?lang=en>]. Aparılan müşahidələr göstərmişdir ki, 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 formaları (1 nəfərdə atipik şəkərli diabet, 1 nəfərdə Wolcott-Ralison, başqasında isə Koolen di Vriessindr 17q21.31 genetik sindromları) aşkar edilmişdir [7, c.3, s.11]. HLA yoxlanılan tip 1 şəkərli diabetli 104 xəstənin 56 nəfərini oğlan (54%), 48-ni isə (46%) qız 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. Aşağıdakı 5.2.2.-ci şəkildə xəstələrdə (n=106) şəkərli diabetin yaş üzrə manifestasiyası verilmişdir. Xəstəliyin orta rastgəlmə yaşı 9,3 yaşdır. Pik yaş dövrü isə 10 yaş təşkil edir. T1ŞD 1 yaş - 4 yaşda 5%, 5-9 yaşda 32,7%, 10-14 yaşda 33,7% və 15-18 yaşda isə 8,7% aşkar edilmişdir (şəkil 5.2.2.). Xəstələrin (n=106) çoxunda klinik olaraq poliuriya, polidipsiya və arıqlama olmuşdur. 58% xəstədə isə diabetik ketoasidoz qeydə alınmışdır. DKA 1 yaş - 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%, kənar 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 meyllik 6,10-2,61 (orta göstərici=-1,06) təşkil etmişdir.



Şəkil. 5.2.2. 18 yaşa qədər uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetin yaşlar üzrə rastgəlmə tezliyi

3 nəfərdə BKİ standart meyilliyi >2 yüksək olmuşdur (interval 2,07-2,61). Bu 3 nəfərdə bir autoanticişim müsbət, 2 nəfərdə isə BKİ $<5,0$ olmuşdur (interval 5,53-6,10). Burada hər iki uşaqda autoanticişim 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. Bütün xəstələr insulinlə müalicə almışlar. 60 xəstə (58%) orta 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 orta 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 hipoglükemik hallar yarandıqından 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 (şəkil 5.2.3.).



Şəkil. 5.2.3. Uşaqlarda C-peptidin göstəriciləri

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 Wolfram sindromu vardır. Başqa bir xəstədə isə Koolen-de Vries sindromu (17q21.31) aşkar edilmişdir. Bu xəstədə də hər iki autoanticisim (GAD 65 və İA-2) müsbət olmuşdur. 3-cü xəstədə isə Gülükoza-6 fosfat dehidrogenaza çatışmazlığı aşkar edilmişdir. 3 xəstədə (3%) yanaşı olaraq başqa xəstəlik də olmuşdur. 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 (xəstələrin birində atipik şəkərli diabet, başqasında Wolcott-Ralison sindromu, üçüncü xəstədə isə Koolen di Vriessindr 17q21.31 genetik sindromu) aşkar edilmişdir.

C-peptid, autoanticisimlər və diabetik ketoasidoz arasındakı əlaqə aşağıdakı 5.2.1.-ci cədvəldə verilmişdir. 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 autoanticisim 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.

Cədvəl 5.2.1.
C-peptid, anticisimlər və diabetik ketoasidoz arasındakı əlaqə

Göstəricilər	C-peptid			Autoanticisilər				
	C-peptid <0,13 nmol/L (<0,40 ng/mL)	C-peptid 0,13-0,26 nmol/L (0,40-0,80 ng/mL)	C-peptid 0,26-0,56 nmol/L (0,80-1,70 ng/mL)	GAD 65 \geq 30	İA2 \geq 30	Hər iki auto-anticisim	Bir auto-anticismi olanlar	Auto-antismi olmayanlar
	n=89	n=8	n=7	n=64	n=41	n=28	n=77	n=27
Diabetik ketoasidoz (n=60)	50 (83%)	7 (12%)	3 (5%)	42 (70%)	25 (42%)	19 (32%)	48 (80%)	12 (20%)
C-peptid <0,13 nmol/L (<0,40 ng/mL) (n=89)				54 (61%)	33 (37%)	23 (26%)	64 (72%)	25 (28%)
C-peptid 0,13-0,26 nmol/L (0,40-0,80 ng/mL) (n=8)				6 (75%)	4 (50%)	2 (25%)	8 (100%)	0 (0%)
C-peptid 0,26-0,56 nmol/L (0,80-1,70 ng/mL) (n=7)				4 (57%)	4 (57%)	3 (43%)	5 (71%)	2 (29%)

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. Əlavə 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 allellərlə assosiasiyanın analizi göstərmişdir ki, bu allellərin 14-ü şəkərli diabeti olanlarda kifayət qədər rast gəlinir (cədvəl 5.2.2.).

Cədvəl 5.2.2.

Şəkərli diabeti olan uşaqların HLA allellərinin tezliklərinin sağlam

DRB1 alleli	Xəstələr (n)	Nəzarət (n)	ŞƏ (95% Dİ)	P əmsalı	Dürüslük
01:01	0,0385 (8)	0,0383 (16)	1,01 (0,37 – 2,54)	9,91E-01	Dürüst deyil
03:01	0,2885 (60)	0,0742 (31)	5,06 (3,08 – 8,4)	7,77E-13	*
04:02	0,25 (52)	0,0694 (29)	4,47 (2,67 – 7,57)	2,27E-10	*
04:04	0,0144 (3)	0,0311 (13)	0,46 (0,08 – 1,69)	2,13E-01	Dürüst deyil
04:05	0,0721 (15)	0,0215 (9)	3,53 (1,42 – 9,3)	1,90E-03	*
07:01	0,0625 (13)	0,0789 (33)	0,78 (0,37 – 1,56)	4,58E-01	Dürüst deyil
11:01	0,0144 (3)	0,0789 (33)	0,17 (0,03 – 0,56)	1,09E-03	*
11:04	0,0144 (3)	0,0789 (33)	0,17 (0,03 – 0,56)	1,09E-03	*
13:01	0,0096 (2)	0,0646 (27)	0,14 (0,02 – 0,57)	2,05E-03	*
13:02	0,0144 (3)	0,0383 (16)	0,37 (0,07 – 1,31)	1,01E-01	Dürüst deyil
14:01	0 (0)	0,0526 (22)	0 (0 – 0,35)	7,56E-04	*
15:01	0,0144 (3)	0,0694 (29)	0,2 (0,04 – 0,65)	3,28E-03	*
15:02	0,0048 (1)	0,0646 (27)	0,07 (0 – 0,43)	6,53E-04	*
16:01	0,0337 (7)	0,0335 (14)	1 (0,34 – 2,71)	9,92E-01	Dürüst deyil
Lokuslar	0,1683 (35)	0,0335 (14)	0,78 (0,49 – 1,23)	2,63E-01	Dürüst deyil

Başqa 24 allel isə ŞD-lə assosiasiya olunmur. Bu lokus səviyyəsində şəkərli diabeti olanlarda və sağlam qrupda əhəmiyyətli heterogenlik aşkar edilmişdir ($p<2,22E-16$). DRB1*03:01 və DRB1*04:02 şəkərli diabetlə pozitiv assosiasiyada olmuşdur (ŞƏ=5,06 və 4,47; $p=7,77E-13$ və $2,27E-10$). Həmçinin DRB1*04:05 pozitiv olaraq

təyin edilmişdir ($\chi^2=3,53$; $p=1,90E-03$). 14 alleldən 6-sı xəstəliklə neqativ, yəni qoruyucu assosiasiyada olmuşdur. Bura DR2 haplotipinin allelləri DRB1*15:01 və DRB1*15:02 aiddir. Uşaqlar arasında şəkərli diabetin rast gəlməsi barədə məlumat Beynəlxalq Diabet Federasiyasının atlasında məlumat verilmişdir [195, s.27]. Bu atlasda Azərbaycanda 15 yaşa kimi olan uşaqlar arasında şəkərli diabetin rastgəlməsi cəmi 928 xəstə göstərilmişdir. Azərbaycanlılar türk dilli xalqlardandır və bu populyasiyanın başqa populyasiyalarla müqayisə olunması daha məqsəduyğundur [411, c.27, s.405]. Məsələn, Türkiyədə 18 yaşa qədər olan uşaq populyasiyasında şəkərli diabetin yayılmasını 2011-2013-cü illərdə öyrənmişlər və belə məlum olmuşdur ki, bu populyasiyada diabetin rastgəlməsi hər 100000 nəfərə 10,8 nəfər düşür, Özbəkistanda isə 2014-cü ilin göstəricilərinə görə isə 15 yaşa qədər olan uşaqlar arasında isə bu göstərici hər 100000 nəfərə 3,8 nəfər təşkil edir [320, c.19, s.158]. Aparılan tədqiqatdan belə məlum olmuşdur ki, Bakı və Abşeron üzrə hər 100000 nəfərə bu göstərici 7,05 nəfər təşkil edir [169, c.144, s.252].

Rusiya Federasiyasında aparılan başqa bir tədqiqatda da pik yaş dövrü 5-9 və 10-14 yaş kimi aşkar edilmişdir [44, c.13, s.52].

Bəzi hallarda şəkərli diabet letallıqla da nəticələnə bilər [280, c.17, s.380-381]. Lakin Bakıda müayinə olunan uşaqların şəhər əhalisi olduğundan yəqin ki, bu xəstələrə vaxtında yardım olunmasını nəzərə alsaq ölüm hallarının sayı az ola bilər. Bu tədqiqatda uşaqların 96,3%-də T1ŞD diaqnostika olunub. Azərbaycanda T1ŞD-in strukturası Avropa və Türk populyasiyalarına xəstəliyin rastgəlmə pikinə və klassik əlamətlərinə görə eynilik təşkil edir [60, c.27, s.635; 411, c.27, s.405]. Bu tədqiqatda Türkiyədə aparılan tədqiqatdan fərqli olaraq göstərilir ki, şəkərli diabet fəslə xarakter daşımır. Türkiyədə isə xəstəlik fəslə xarakter daşıyır və əsasən qış və payız aylarında daha tez-tez aşkar edilir [60, c.27, s.635]. Türkiyədə və Özbəkistanda əsasən qızlar arasında bu xəstəlik daha tez-tez rast gəldiyi halda, Azərbaycanda isə əksinə oğlanlar arasında xəstəlik daha tez-tez rast gəlməyə meyillidir [320, c.19, s.158]. Lakin əvvəllər aparılan statistik hesablamalara görə oğlan və qızların nisbəti müxtəlif dərəcədə dəyişilib [24, s.175-177]. Dünyada diabetik ketoasidozun rastgəlmə tezliyi 12-80% halda olduğu halda, Azərbaycanda bu göstərici 57,7% təşkil edir. Bu göstərici böyük

göstəricidir, lakin Özbəkistanda diabetik ketoasidoz 50,8%, Türkiyədə isə bu 65,9%-dir [60, c.27, s.635, 411, c.27, s.405]. Diabetik ketoasidozun böyük faizlə rastgəlməsi xəstələr arasında ölüm riskini yüksəldir və xronik ağırlaşmaların yaranması üçün şərait yaradır [88, c.37, s.1554; 128, c.5, s.98]. Xəstələrin 48%-i Bakıya uzaq rayonlardan müraciət edənlər olmuşlar və onlar arasında da diabetik ketoasidozun rast gəlmə faizi Bakı şəhəri ilə eynilik təşkil etmişdir. İtaliya və Avstraliya əhalisi arasında maarifləndirmənin aparılması diabetik ketoasidozun rastgəlmə faizini xeyli azaltmışdır [226, c.13, s.647; 391, c.22, s.7].

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 [168, c.144, s.255]. Başqa türk millətlərində belə məlumatlar çox azdır. Yalnız Türkiyədə aparılan tədqiqatların birində 63% uşaqda GAD 65 autoanticismi müsbət, İranda yaşayan azərbaycanlılar arasında isə bu göstərici 27,6% müsbət olmuşdur [256, c.31, s.70]. İran Azərbaycanlılarında C-peptid isə 94,1% halda ($<0,17$ nmol/L ($<0,50$ ng/mL)) normadan az qeydə alınmışdır [256, c.31, s.70].

Amerika Birləşmiş Ştatalarında aparılan geniş tədqiqatlardan birinin nəticələri ilə bizim tədqiqatda GAD 65 autoanticismin və C-peptidin göstəriciləri arasında eynilik vardır [115, c.297, s.2716]. 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 [168, c.144, s.252].

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 rastgələn), 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 [217, c.4, s.189]. 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, birillik müşahidə nəticəsində ilkin müraciət edən şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları və bizim populyasiyada DRB1 geni üçün xas olan diabetogen və qoruyucu allellər aşkar edilmişdir.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya (şəkil 5.2.4.):

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 1774

A.S.A. Məmmədquluzadə Aytac Kəyanəddin qızı

Yaşı: 8 yaş 7 ay, 23.08.2006

Daxil və xaric olma tarixi: 06.05.2015-17.05.2015

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 2 şəkərli diabet E 11.9, Piylənmə E 66.0

Şöbə: endokrinoloji şöbə

Tam klinik diaqnoz: Tip 2 şəkərli diabet E 11.9, Piylənmə E 66.0

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorğunluq, şəkərin yüksək olması. Uşağın həyat anamnezi: Anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir

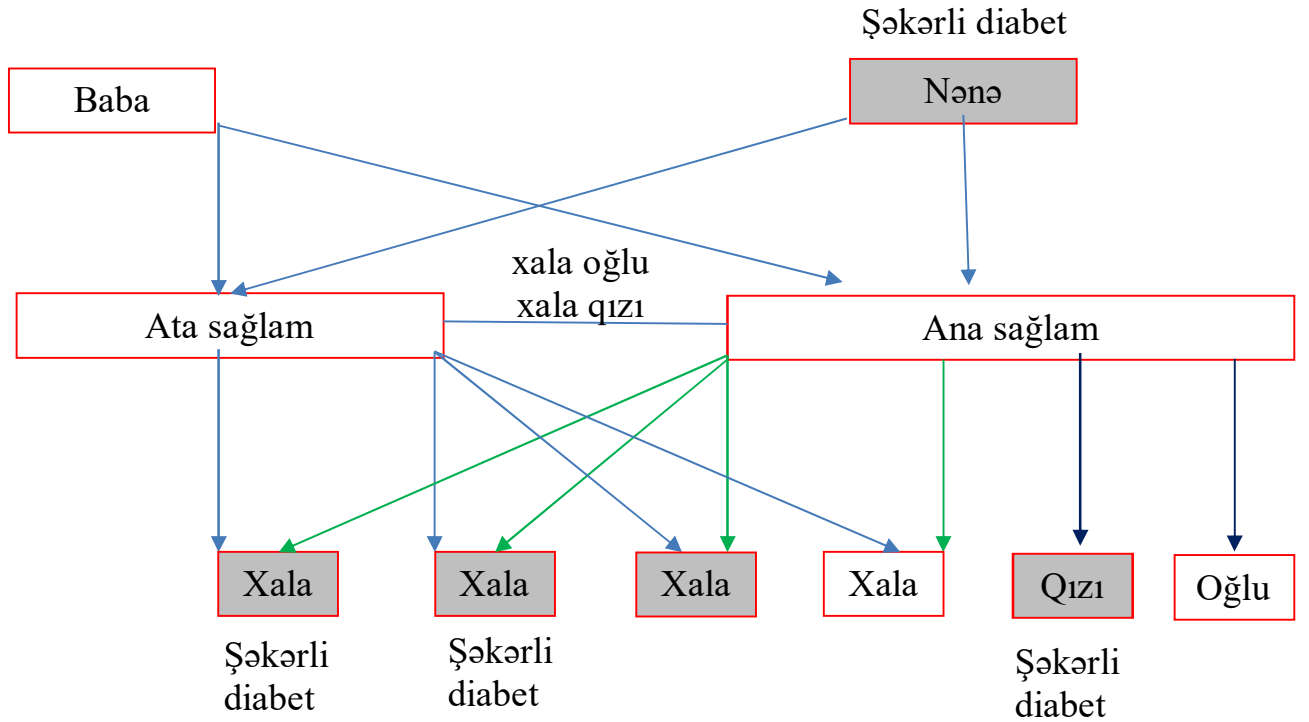
neçə ildir ki, xəstədir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər. Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti passivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi 48 kq, boy 138,5 sm ($z=+1,31$), BKİ $25,0 \text{ kq/m}^2$ ($z=+2,84$), bədən sahəsi $1,36 \text{ m}^2$.



Şəkil. 5.2.4. Xəstənin klinik təsviri

Xəstənin dərisi qurudur. Dəriqltı piy qatı kafi dərəcədə inkişaf edib. Ödemləri yoxdur. Selikli qişalar təmizdir, açıq cəhrayı rəngdədir. Limfatik vəzilər tək-tək, elastikdir və palpasiyada ağrısızdır. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqlarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 17-dir. Ürək-qan damar sistemi tərəfindən nəbzin sayı 80, A/T 110/90 mm c.s.-dir. Ürəyin sərhədləri normaldır, ürəyin tonları karlaşıb, zirvədə zəif sistolik küy eşidilir. Həzm orqanları tərəfindən iştahası artıb, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1-2 sm əllənir, elastikdir və ağrısızdır. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı sərbəstdir, ağrısızdır. Diuretik əlamətləri var. Pasternadski simptomu hər iki böyrək nahiyəsində mənfidir. Psixi inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişafı var və yaşına uyğundur. Hissiyat orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat normaldır və reflekslər alınır. Ailədə bir necə nəsildə şəkərli diabet xəstəliyi vardır və bu aşağıdakı 8.2.5-ci şəkildə xəstənin genioloji kökü verilmişdir. Qanın ümumi analizi (07.05.15): Hb- 11,0 q/l, er.-

3,65 x², r.g.- 0,72, ley.- 6,8 x 10⁹, ç.- 1 %, s.- 54%, e.- 4 %, lim. - 39 %, m.- 2 %, EÇS- 12 mm/s. Qanın biokimyəvi analizi: ümum zülal – 65,0 q/l, xolesterin- 4,8 mmol/l, Ca - 1,86 mmol/l, Ca⁺⁺-0,81 mmol/l, P-1,14 mmol/l, kreatinin 73,2 mkmol/l (norma 33-97 mkmol/l), sidik cövhəri-3,1 mmol/l, HbA1c-7,2 %.



Şəkil. 5.2.5. Xəstənin genioloji kökü

Qan analizləri (09/07/2013): Qanda qlükoza 66,0 mg/dl (norma 60,0-100,0 mg/dl), total kreatinkinaza 70,0 İU/l (norma 30-135 İU/l), laktat 15,0 mg/dl (norma 5,7-22 mg/dl), GAD 65: 143,65 U/ml (norma 0,0-10,0 U/ml), C-peptid 2,10 ng/ml (norma 1,05-4,35 ng/ml), insulinə qarşı autoanticisim 53,8 % (norma <8,2%), adacıq anticismləri zəif pozitivdir. Qan analizləri (14/03/2014): qanda qlükoza 137 mg/dl, ALT 19,6 U/L (norma <31 U/L), AST 32,4 U/L (norma <31 U/L), ümumi bilirubin 0,46 mg/dl (norma 0,1-1,2 mg/dl), birləşmiş bilirubin 0,06 mg/dl (<0,2 mg/dl), sərbəst bilirubin 0,40 mg/dl (norma 0,4-1,0 mg/dl), qlükoza sidikdə 3,4 mg/dl (norma 0-40 mg/dl), Anti TPO 6,60 İU/ml, Anti-TQ-tireoqlobulin 86,0 İU/ml (norma 0-100 İU/ml), TSH 3,42 mU/L (norma 0,27-4,2 mU/L), sərbəst T₃ 6,78 pmol/L (norma 3,1-6,8 pmol/L), sərbəst T₄ 1,8 ng/dl (norma 0,8-1,9 ng/dl). Qanda qlükoza: 9,1-7,3-7,3-6,3-5,4-5,2 mmol/l ac qarına. Sidiyin ümumi analizi (07.05.15): şəkər 500 mq/dl, keton mənfi, xüs. çək. 1030, selik yoxdur, zülal yoxdur, vərəm mikobakteriyalar yoxdur, az

miqdarda kalsium oksalat duzları tapılıb. Qanda lipidlər: xolesterin 190 mg/dl, yüksək sıxlıqlı lipoproteidlər 52 mg/dl, triqliseridlər 51 mg/dl, aşağı sıxlıqlı lipoproteidlər 122 mg/dl, ümumi xolesterin/yüksək sıxlıqlı lipoproteidlər 3,6. Nəcisdə qurd invaziya və parazitlər tapılmayıb. Döş qəfəsinin Rq-sı: Ağ ciyərlərdə patoloji dəyişiklik yoxdur.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, saat 09.00 tab. Metfoqamma 500 mq, saat 14.00 Tab. Metfoqamma 1000 mq, saat: 18.00 Tab. Metfoqamma 500 mq 1 dəfə, Sol. VitB₆ 1,0 ml 1 dəfə v/d, Sol. Vit B12 200 mkq 1 dəfə, Sol. Kokarboksilaza 50 mg 1 dəfə v/d, Sol. 0,9 %-li Natrium xlorid 400 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml, Sol. Pananqin 10 ml v/d. Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra uşaq nisbi yaxşılaşma ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontaktda olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Xəstənin özünənəzarət vasitəsi vardır. Təvsiyə: pəhriz çörək vahidləri ilə, saat 09.00 tab. Metfoqamma 500 mq, saat 14.00 Tab. Metfoqamma 1000 mq, saat: 18.00 Tab. Metfoqamma 500 mq 1 dəfə.

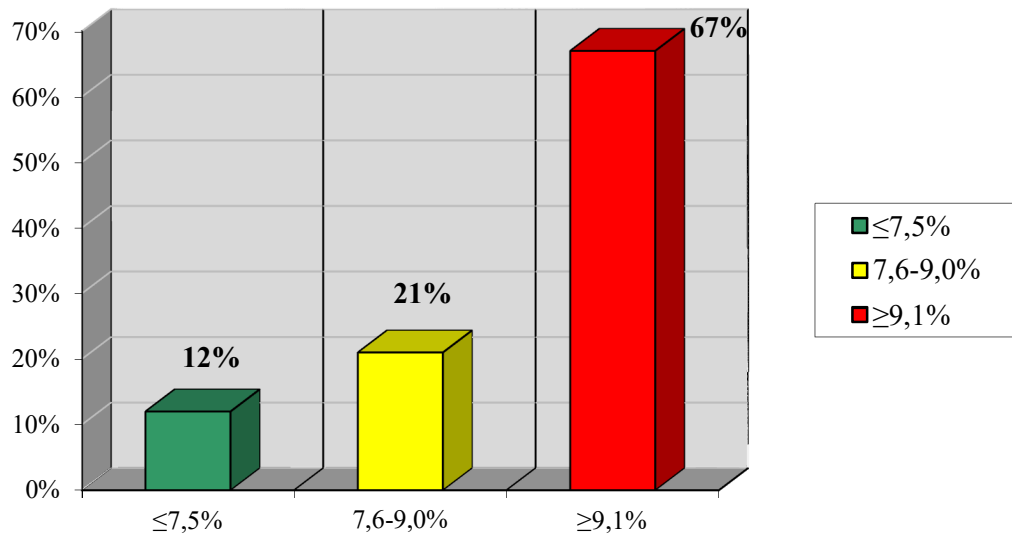
Buradan gördüyümüz kimi xəstədə piylənmə, yaxın qohumlarında isə şəkərli diabet xəstəliyi vardır. Laborator analizlərində bir neçə ildir ki, C-peptid normaldır, autoantiböslər müsbətdir. Klinik gedişatı nəzərə alaraq xəstəyə tip 2 şəkərli diabet diaqnozu qoyulur.

5.3. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda Aspart və Detemirin bazis-bolyus rejimlərdə istifadəsinin müqayisəli qiymətləndirilməsi

“Diabetə və onun ağırlaşmalarına nəzarət” adlı beynəlxalq tədqiqat başa çatdıqdan sonra belə məlum oldu ki, şəkərli diabetin kompensasiyası şəkərli diabetin ağırlaşmalarının profilaktikası üçün əhəmiyyət kəsb edir. Bu tədqiqat göstərdi ki, qlikohemoglobinin 9%-dən 7%-ə kimi enməsi 63% retinopatiyanın, 54% nefropatiyanın, 60% neyropatiyanın azalmasına gətirib çıxarır [121, c.45, s.1289]. 1995-ci ildən sonra ultraqısa təsirli insulin analoqlarının istehsalı şəkərli diabetin müalicəsində daha geniş imkanlar açdı, xəstələrin qida rejimini sərbəst etdi. Maksimum zirvə təsiri olmayan insulinlərin kəşfi qlikemiyanın variasiyasının minimuma enməsinə səbəb oldu. Bir sıra müəlliflərə görə məhz qlikemiyanın bu variasiyaları xronik ağırlaşmalara səbəb olur

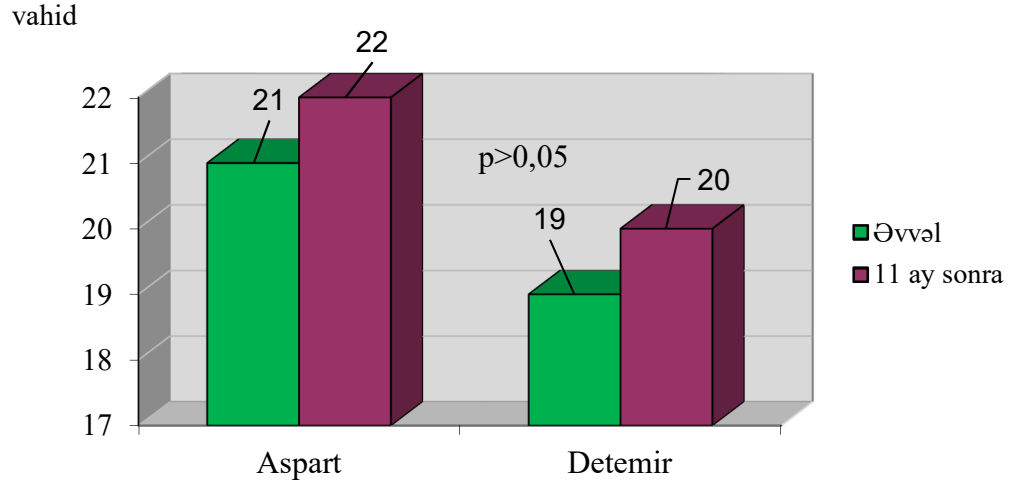
[121, c.45, s.1289]. Xronik ağırlaşmalar isə əsasən özünə nəzarət və diabet üzrə təlim keçməyən yeniyetmələr arasında daha çox rast gəlinir [39, c.4, s.9]. İntensiv insulinoterapiya ilə müalicə bir sıra xronik ağırlaşmaların risk faktorlarının qarşısını alır [20, s.43; 214, c.18, s.340]. Yaponiyada aparılan tədqiqatların birində göstərilmişdir ki, postprandial hiperqlikemiya diabetik retinopatiyanın yaranması üçün əsas risk faktorudur və retinopatiya və neyropatiya ilə müsbət korrelyasiya edir. Postprandial qlíkemiya diabetik nefropatiya ilə də əlaqəlidir [281, c.28, s.103]. Bu günə kimi tip 1 şəkərli diabetin ağırlaşmalarının qarşısının alınmasının əsas üsulu karbohidrat mübadiləsinin normaya salınmasıdır [299, c.20, s.202]. Müasir texnologiyalar və insulinlər metabolik nəzarəti yaxşılaşdırmağa imkan yaradır [40, c.1, s.99]. İnsulinin istifadəsindən öncə xəstələrdə ölümün əsas səbəbi komatoz hallar (47,7%), sonra isə damar ağırlaşmaları olmuşdur (22,6%). İnsulin terapiyası bu nisbəti dəyişmiş və ilk yeri şəkərli diabetin xronik ağırlaşmaları olan mikro- və makroangiopatiyalar tutmuşdur [299, c.20, s.202]. Müasir müalicə üsullarından istifadə zamanı uşaqlar arasında ölüm standartlaşdırılmış ölüm göstəricisi ölkələrdə fərqli olaraq dəyişir və inkişaf etməmiş ölkələrdə yüksəkdir [292, s.6]. Şəkərli diabetin müalicəsində yaxşı nəticələr almaq üçün praktikaya farmakokinetik xüsusiyyətləri yaxşılaşdırılmış yeni preparatların tətbiq olunmasıdır [407, c.97, s.587]. Digər tərəfdən xəstələrdə yaxşı nəticə əmək üçün onların müalicəsinə kompleks yanaşmaq lazımdır, buraya, yeni növ insulinlərin tətbiqi, diabet üzrə təlim, mütəmadi olaraq profilaktik tədbirlərin aparılması aiddir [38, c.46, s.6-7]. Son illər insulin analoqlardan geniş istifadə olunmağa başlanılmışdır. Piki olmayan orta təsirli insulinlərdən istifadə də xəstələrdə maksimal olaraq insulinin fizioloji təsirini imitasiya etməyə imkan verir ki, bu da hipoglikemiya riskini və qlíkemiyanın səviyyəsinin variabilliyini azaldır [252, c.46, s.256]. 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 Detemirdən 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) [45, s.242] tövsiyələrindən istifadə olunmuşdur (kompensasiya $HbA1c \leq 7,5\%$; subkompensasiya $HbA1c 7,6-9,0\%$; dekompensasiya $HbA1c \geq 9,1\%$) (şəkil 5.3.1.). 5.3.1-ci şəkildən görüldüyü kimi qlikohemoqlobin göstəricisinin 7,5%-dən aşağı olanlar 12%, 7,6-9,0% olanlar 21% və 9,1%-dən yüksək olanlar isə 67% olmuşdur. Şəkildən görüldüyü kimi şəkərli diabetin dekompensasiyasında olanlar 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 uşaq isə stasionarda müalicə qəbul etmişdir.



Şəkil. 5.3.1. Xəstə uşaqların HbA1c göstəricilərinə görə qruplara bölünməsi

Tədqiqatın əvvəlində bütün uşaqlar uzun təsirli insulin olan izofan (NPH) insan və qısa təsirli insan insulinindən (rDNA, Novo Nordisk A/G) istifadə etmişlər. Sonradan isə uşaqlara yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemir təyin olunmuşdur. Bu uşaqlar insulin rejiminə görə iki qrupa bölünmüşlər. 1-ci qrupa daxil olan 95 uşaq sutka ərzində əsas qidalardan əvvəl bir neçə dəfə Aspart və yatmadan öncə bir dəfə Detemir insulinini, 2-ci qrupa daxil olan 120 uşaq isə səhər və axşam yatmadan öncə Detemir və hər qida qəbulundan əvvəl isə Aspart insulinini qəbul etmişdir. Detemirin dozası hər 2-3 gündən bir qanda qlükozanın dozasına uyğun olaraq korreksiya olunmuşdur. Eyni zamanda xəstələrdə ultraqısa təsirli insulinin də dozası tənzimlənmişdir. Xəstələr bütün tədqiqat boyu Heydər Əliyev Fondunun və NovoNordisk A/G şirkətinin maliyyə dəstəyi ilə Detemir, Aspart insulinləri, insulin qələmləri və iynə ucluqları ilə pulsuz təmin olunmuşlar. Bütün xəstələrdə Clover A1c cihazı vasitəsilə qlikohemoqlobin, qanda qlükoza yoxlanılmışdır. Qarşıya məqsəd kimi 2-3 həftə ərzində qlikemiyanın qida qəbulundan əvvəl 4,0-7,0 mmol/l, yeməkdən sonra isə 10 mmol/l olması qoyulmuşdur. Xəstələr 11 ay ərzində hər ay müraciət etmişlər. Bu müddət ərzində aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir: 2-ci qrupda qanda qlükozanın nəticələri 1-ci qrupla müqayisədə aşağı olmuşdur (qruplar arasında fərq 1-2 mmol/l olmuşdur, $p < 0,01$). Qlikohemoqlobin göstəriciləri arasında isə dürüstlük qeydə alınmamışdır (-0,3%). 2-ci qrupda qlükozanın variasiyası fərq doğuracaq dərəcədə aşağı olmuşdur ($p < 0,05$). Qruplar arasında da qlikemiya profilində fərq qeydə alınmış, 2-ci qrupda daha aşağı göstəricilər olmuşdur. Bədən kütlə indeksində dürüstlük qeydə alınmamışdır ($p > 0,05$). İlkin aşkar olunan diabetli uşaqlarda isə insan insulinini (rDNA) və izofan (NPH) insan insulinini 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 $21 \pm 8,1$ vahiddən $22 \pm 8,4$ vahidə kimi yüksək artım olmamışdır (şəkil 5.3.2.). 6 xəstədə səhərlər qlükoza yüksək olduğuna görə səhər saat 6-da əlavə olaraq Aspartdan istifadə olunmuşdur. Ümumi qrupda tədqiqatın əvvəlində qlikohemoqlobinin göstəricisi $10,1 \pm 2,49\%$, 11 aydan sonra isə $7,2 \pm 1,97\%$ ($p < 0,001$) təşkil etmişdir.



Şəkil. 5.3.2. Xəstələrdə Aspart və Detemirin orta dozaları

Xəstələrdə hipoglikemiyaların sayı əsasən gecələr azalmışdır ($p < 0,001$). 4 nəfər xəstədə insulin inyeksiyaları nahiyələrində qısamüddətli qızartı, şişkinlik, qaşınma olmuş və sonradan keçmişdir. Aşağıdakı 5.3.1.-ci cədvəldə xəstələrin klinik və laborator xarakteristikası verilmişdir.

Cədvəl 5.3.1.

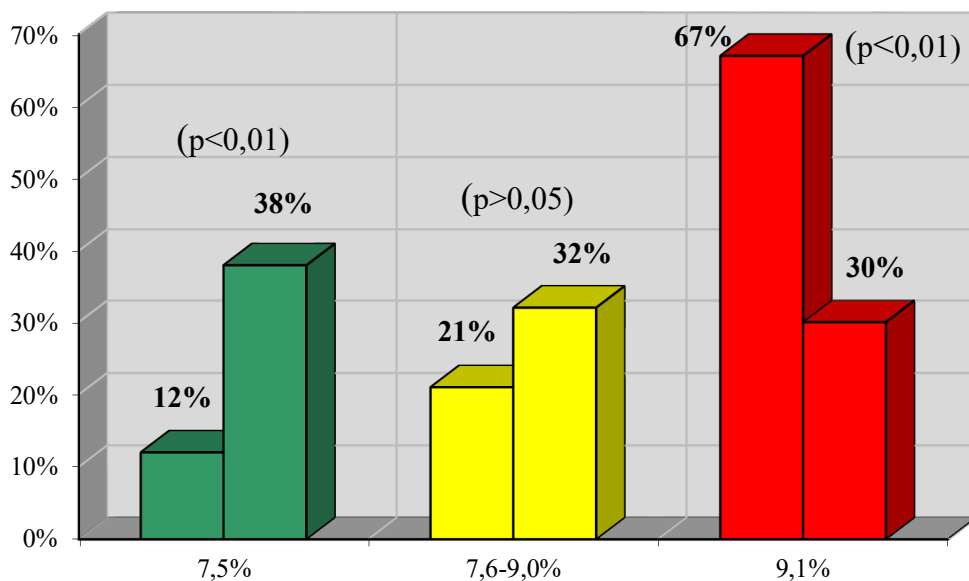
Xəstələrin klinik və laborator səciyyəvəlməsi

Göstərici	İzofan (NPH) insulini / insan insulini (rDNA), (n=215)	Aspart/ Detemir, (n=215)	p
Yaş, il, orta yaş, (\pm SD)	12,8 \pm 4,0	13,4 \pm 4,1	$p < 0,05$
Bədən Kütlə İndeksi (kg/m^2)	19,0 \pm 3,0	18,5 \pm 3,3	$p > 0,05$
Diabetlə xəstəlmə müddəti	4,2 \pm 2,8	5,1 \pm 2,8	$p < 0,001$
HbA1c göstəricisi, (%)	10,1 \pm 2,49	7,2 \pm 1,97	$p < 0,001$
Qlükozanın ac qarına konsentrasiyası mmol/l	11,3 \pm 4,88	7,4 \pm 2,24	$p < 0,001$
İnsulinlərin ümumi dozası vahid/kg	0,90 \pm 0,46	1,05 \pm 0,46	$p < 0,001$
Bazal insulinin dozası vahid/kg	0,44 \pm 0,22	0,61 \pm 0,15	$p < 0,001$
Qida insulinin dozası vahid/kg	0,56 \pm 0,16	0,51 \pm 0,10	$p < 0,01$

Cədvəl 5.3.1.-in ardı

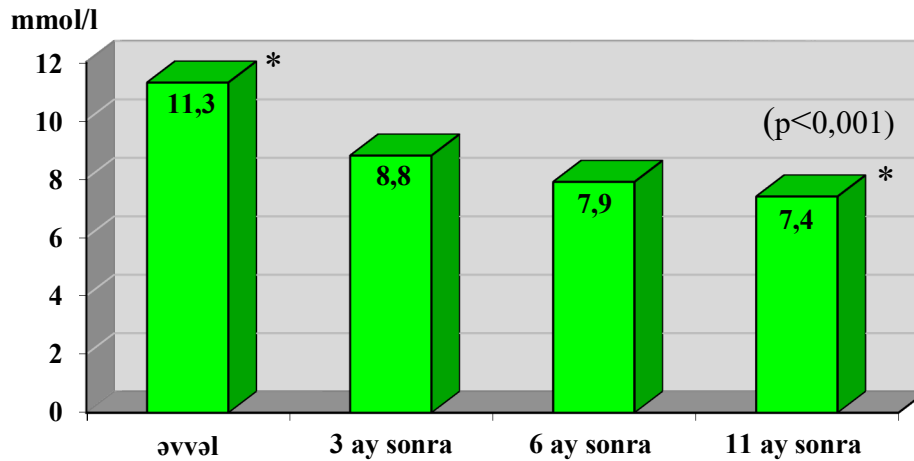
Hipoqlikemiya cəmi (1 ay ərzində)	37	4	$p<0,001$
Gecə hipopqlikemiya (%)	35%	5%	$p<0,001$
Səhər əlavə inyeksiya (%)	35%	12,9%	$p<0,001$

5.3.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi 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%). Aşağıdakı 5.3.3.-cü şəkildə HbA1c göstəricilərinin müsbət dinamikası verilmişdir. Dekompensasiyası olan qrupda daha yaxşı nəticələr əldə edilmişdir. Belə ki, tədqiqatın əvvəlində HbA1c göstəricisi 67% uşaqda yüksək olduğu halda 11 aydan sonra 30% uşaqda dekompensasiya aşkar edilmişdir ($p<0,01$). Subkompensasiya qrupunda isə HbA1c-nin göstəriciləri 32% yaxşılaşmışdır. Kompensasiya olan qrupda da HbA1c göstəricilərində müsbət dinamika qeydə alınmış və bu aşağıdakı 5.3.3.-cü şəkildə verilmişdir. Bazal insulinin effektivliyi səhər qanda qlükozanın səviyyəsinə görə qiymətləndirilmişdir.



Şəkil. 5.3.3. Uşaqların kompensasiya dərəcələrinə görə qruplara bölünməsi

Statistik olaraq 12 həftədən sonra müsbət nəticələr 5.3.4.-cü şəkildə göstərilmişdir.



Şəkil. 5.3.4. 11 ay ərzində qlükozanın ac qarına dinamikası

Detemir qəbul edənlərdə izofan (NPH) insan insulini 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. Ultraqısa təsirli insulinin dozasında isə dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Beləliklə, müşahidəmiz göstərmişdir ki, insulin dozasının korreksiyasında daha çox orta təsirli insulin analoquna ehtiyac duyulur. Karbohidrat mübadiləsinin korreksiyası zamanı qlükemiyaya nəzarətlə yanaşı olaraq hipoglükemiyaların sayına da fikir vermək lazımdır.

Məlumdur ki, intensiv insulinoterapiya zamanı hipoglükemiyaların sayı 3 dəfə artır [122, c.7, s.73]. Detemir qəbul edən xəstələrdə hipoglükemiyanın rastgəlmə tezliyi 35%-dən 5%-kimi azalmışdır ($p<0,001$). Eyni zamanda Detemir bədən kütlə indeksinə də təsir etmir [158, c.39, s.502]. 11 ay ərzində karbohidrat mübadiləsinin normallaşması fonunda intensiv insulinoterapiya 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 nəticələri aşağıdakı 5.3.2.-ci cədvəldə verilmişdir. 5.3.2.-ci cədvəldən görüldüyü kimi 2 yaştan kiçik olan uşaqlarda yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemirlə müqayisədə insan izofan (NPH) və insan insulinlərinin (rDNA) birlikdə istifadəsi daha effektivdir və qlükohemoqlobinin orta göstərici

8,9±1,24% olduğu halda yeni insulin analogları qəbul edənlərdə bu göstərici 11,5±2,22% təşkil etmişdir ($p<0,001$) [30, c.11, s.34-35].

Cədvəl. 5.3.2.

2 yaşdan kiçik olanlarda insulin effektivliyinin öyrənilməsi

Göstərici	İzofan (NPH) insan insulini / insan insulini (rDNA), (n=21)	Aspart/ Detemir, (n=21)	p
Yaş, il, orta yaş, (\pm SD)	1,1±3,25	1,9±3,25	$p<0,001$
Diabetlə xəstələnmə müddəti	0,9±0,22	1,60±0,22	$p<0,001$
HbA1c göstəricisi, (%)	8,9 ±1,24	11,5±2,22	$p<0,001$
İnsulinlərin ümumi dozası vahid/kq	0,50±0,17	0,55±0,14	$p>0,05$
Bazal insulinin dozası vahid/kq	0,52±0,23	0,71±0,17	$p<0,01$
Qida insulinin dozası vahid/kq	0,36±0,07	0,41±0,10	$p> 0,05$
Hipoqlikemiyaaların cəmi (1 ay ərzində)	5	4	$p> 0,05$

Hətta insulin analoglarının ümumi dozalarının artıq olmasına baxmayaraq kompensasiya əldə olunmamışdır.

Beləliklə, 11 ay ərzində aparılan müşahidə göstərmişdir ki, 2 yaşdan yuxarı uşaqlarda insulin analoglarından 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 analogdan istifadə zamanı hipopqlikemiyaaların sayı azalmış, xəstələrin həyat keyfiyyəti daha da yaxşılaşmışdır.

5.4. İnsulin pompası ilə müalicə alan şəkərli diabetli xəstələrin vəziyyətlərinin qiymətləndirilməsi

Şəkərli diabetin müalicə üsullarından biri də insulin pompasıdır. İnsulin pompası çoxsaylı insulin inyeksiyalarının alternativi sayılır. Bu cihazda yalnız ultraqısa təsirli insulinədən istifadə olunur [307, c.32, s.21]. Cihazın bir sıra üstünlükləri vardır. Belə

ki, onun istifadəsi xəstələrin həyat şəraitini yaxşılaşdırır, sərbəst qidalanma, fiziki hərəkətlər rejimi seçməyə imkan yaradır, daha asanlıqla və daha dəqiq insulin dozalarını yeritmək olur [96, c.51, s.43]. İnsulin pompasından istifadə xəstələrdə gələcəkdə yarana biləcək ağırlaşmaların qarşısını vaxtında alır [66, c.9, s.231]. Son illər istehsal olunan yeni model pompalarda bir sıra əlavə funksiyaların olması, məsələn, yeridilən insulin dozasının avtomatik olaraq hesablanması, qida qəbulu vaxtlarını xatırlatma, görmə problemi olan şəxslər üçün ekran olmadan istifadə, vurulan insulin dozalarının tarixcəsi, məsafədən onun idarə olunması onun əhəmiyyətini daha da artırır [186, c.5, s.1-2]. Öyrənilmişdir ki, diabetin müalicəsində istifadə olunan uzun müddətli insulin xəstələrdə qanda qlükozanın tam nəzarət altında saxlanılmasına imkan yaratmır, ayrı-ayrı günlərdə qanda onun səviyyəsi müxtəlif olur və bu da gecə hipoqlikemiya hallarına gətirib çıxarır [122, c.7, s.73]. İnsulin pompasında istifadə olunan insulin isə qısa təsirə malik olduğuna görə tez mənimsənilir və buna görə də məhz ondan istifadə edilir. Pompanın modelindən asılı olaraq cihaz 0,025-0,1 vahid insulin yeritmək qabiliyyətinə malikdir. Pompada insulin analoqlarından istifadə olunur. İnsulinin dozası çox kiçik olduğundan dərialtından tez sorulur. Uzun müddətli insulin qəbul edən xəstələrdə bu insulin dərialtından müxtəlif sürətlərdə sorulur və buna görə də qanda qlükozanın səviyyəsi müxtəlif olur. İnsulin pompasından istifadə zamanı isə bu problem aradan götürülür [186, c.5, s.1]. Cihazın digər üstünlüyü ondan ibarətdir ki, onun kateteri hər 3-4 gündən bir dəyişilir. Amma bildiyimiz kimi intensiv insulinoterapiyada gün ərzində 5-6 inyeksiya etmək lazım gəlir. İnsulin pompasına keçidə göstəriş yaxşı kompensasiya (qlikohemoqlobin göstəricisi 7%-dən aşağı) əldə edə bilməmək, qanda qlükozanın səviyyəsinin tez-tez dəyişməsi, hipoqlikemiya meyillik, "səhər üfütü" fenomeni, müxtəlif günlərdə insulinin dəyişkən olmasıdır [43, c.23, s.15; 105, c.80, s.679]. İntensiv insulinoterapiya ilə müqayisədə insulin pompasının üstünlüyü sübut olunmuşdur [66, c.9, s.231]. İnsulin pompasından istifadə xəstəni müalicə prosesində iştirakını daha da artırır və xəstənin üzərinə böyük məsuliyyət düşür. Sübut olunmuşdur ki, insulin pompası istifadə edənlərin xərcləri, intensiv insulin terapiya qəbul edənlərin xərci ilə müqayisədə daha səmərəlidir [105, c.80, s.679].

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 bilməmişlər. Onlar üzərində nəzarət Bakı şəhəri 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasında aparılmışdır. Bütün uşaqlara insulin pompasından istifadə qaydaları mükəmməl öyrənildikdən sonra ondan istifadəyə icazə verilmişdir. Aşağıdakı cədvəllərdə nəzarətdə olan uşaqların müxtəlif göstəricilərinin orta rəqəmləri verilmişdir. 2014-cü ildə nəzarətdə olan uşaqların orta statistik göstəriciləri 5.4.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.4.1.

2014-cü ildə insulin pompasından istifadə

Göstəricilər	Orta göstərici	Orta xəta	Minimum	Maksimum	Standart meyillik	As-simet-riya	Eks-tses
Yaş	13,3	1,22	7,1	16,7	1,22	-0,97	-0,12
Bədən kütləsi	47,6	4,87	26,0	65,0	4,87	-0,52	-1,11
Boy	157,0	5,43	135,0	172,0	5,43	-0,67	-1,31
Qlikohemoqlo bin HbA1c %	8,78	0,51	7,6	10,0	0,51	0,39	-2,99
Bazal doza	1,25	0,15	0,58	2,0	0,16	0,39	0,21
Pompadakı ümumi doza	51,2	6,11	30,0	80,0	6,10	0,63	-0,79

Aşağıdakı 5.4.2.-ci cədvəldə isə 2015-ci ildə insulin pompasından istifadə etmiş uşaqların orta statistik göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 5.4.2.

2015-ci ildə insulin pompasından istifadə edən uşaqların (n=11) orta statistik göstəriciləri edən uşaqların (n=21) orta statistik göstəriciləri öyrənilməsi

Göstəricilər	Orta gös-tərici	Orta xəta	Minimum	Maksimum	Stan-dart meyil-lik	As-sime-triya	Eks-tses
--------------	-----------------	-----------	---------	----------	---------------------	---------------	----------

Cədvəl 5.4.2.-nin ardı

Yaş	11,0	1,0	5,1	14,7	3,32	-0,38	-1,19
Cəki	37,3	3,75	19,0	53,0	12,4	-0,22	-1,47
Bədən kütləsi	146,8	5,45	115,0	169,0	18,1	-0,33	-1,21
Qlikohemoqlobin HbA1c %	8,7	0,60	5,9	13,0	2,01	0,81	0,82
Bazal doza	0,82	0,1	0,31	1,4	0,33	-0,29	-0,14
Pompadakı ümumi doza	42,7	6,37	15,0	80,0	21,1	0,39	-0,74

Aşağıdakı 5.4.3.-cü cədvəldə isə 2016-cı ildə insulin pompasından istifadə etmiş uşaqların orta statistik göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 5.4.3.
2016-cı ildə insulin pompasından istifadə edən uşaqların (n=8) orta statistik göstəriciləri

Göstəricilər	Orta göstərici	Orta xəta	Minimum	Maksimum	Standart meyillik	Assimetriya	Eks-tses
Yaş	13,3	1,22	7,1	16,7	1,22	-0,97	-0,12
Bədən kütləsi	47,6	4,87	26,0	65,0	4,87	-0,52	-1,11
Boy	157,0	5,43	135,0	172,0	5,43	-0,67	-1,31
Qlikohemoqlobin HbA1c %	8,78	0,51	7,6	10,0	0,51	0,39	-2,99
Bazal doza	1,25	0,15	0,58	2,0	0,16	0,39	0,21
Pompadakı ümumi doza	51,2	6,11	30,0	80,0	6,10	0,63	-0,79

Aşağıdakı 5.4.4.-cü cədvəldə isə 2014-cü ildə müayinə olunan uşaqların göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələri verilmişdir.

Cədvəl 5.4.4.
2014-cü ildə müayinə olunan uşaqların müxtəlif göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələri (p<0,05)

Göstəricilər	HbA1c	Yaş	Bazal doza	Cəmi doza
Xəstəlik müddəti	r= - 0,69			
Bədən kütləsi		r= 0,89		r= 0,84
Boy		r= 0,87		r= 0,85
Bazal doza		r= 0,88		r= 0,96
Cəmi doza		r= 0,89	r= 0,85	

5.4.4.-cü cədvəldən göründüyü kimi uşaqların xəstəlik müddəti ilə qlikohemoqlobin HbA1c arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi vardır ($r=-0,69$, $p<0,05$). 2014-cü və 2015-ci illəri müqayisə edərkən belə məlum olmuşdur ki, 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. Xəstələrin yaşı artdıqca bədən kütləsi, boyu da artır və onlar arasında, yaşla insulin dozaları arasında da müsbət korrelyasiya əlaqəsi vardır. Eyni zamanda xəstələrə təyin olunan bazal və ümumi insulin dozası ilə də bədən kütləsi və boy arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir.

Aşağıdakı 5.4.5.-ci cədvəldə isə 2015-ci ildə müayinə olunan uşaqların göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələri verilmişdir.

Cədvəl 5.4.5.
2015-ci ildə müayinə olunan uşaqların müxtəlif göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələri ($p<0,05$)

Göstəricilər	HbA1c	Yaş	Bazal doza
Yaş	$r= 0,63$		$r= 0,76$
Bədən kütləsi		$r= 0,94$	$r= 0,69$
Boy		$r= 0,84$	$r= 0,75$
HbA1c			$r= 0,71$
Cəmi doza			$r= 0,65$

5.4.5.-ci cədvəldən göründüyü kimi xəstələrin yaşı ilə qlikohemoqlobin arasında müsbət korrelyasiya vardır ($r= 0,63$, $p<0,05$). Bu da o deməkdir ki, xəstələrin yaşı artdıqca HbA1c-də yüksəlir. Digər tərəfdən bədən kütləsi, boy ilə bazal doza arasında korrelyasiya olduğu halda, ümumi insulin dozası ilə bədən kütləsi və boy arasında belə əlaqə yoxdur. Belə fikirləşmək olar ki, xəstələr kifayət qədər insulin istifadə etməmişlər. Əksinə olaraq xəstələrin 2015-ci ildə istifadə etdikləri insulinin ümumi dozası ($m=42,7\pm 21,14$ vahid) 2014-cü illə müqayisədə ($m=13,5\pm 5,34$ vahid) daha artıq olmuşdur ($p<0,0001$). Buradan göründüyü kimi xəstələr bolyus dozaları kifayət qədər istifadə etmişlər. 2015-ci ildə HbA1c-nin orta göstəricisi $8,7\pm 2,01\%$ olduğu halda, 2014-

cü ildə bu göstərici $9,4 \pm 1,45\%$ olmuşdur ki, onlar arasında da etibarlılıq qeydə alınmamışdır ($p=0,32$), lakin buradan göründüyü kimi aşağıya meyillik vardır. Görünür uşaqlar insulin dozasını rasional olaraq düzgün istifadə etməmişlər və xəstələrlə təlim proseslərində müəyyən qüsurlar olmuşdur. 2016-cı ildə müayinə olunan uşaqların göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələrinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, yalnız xəstələrin yaşı ilə bədən kütləsi arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi olmuşdur ($r=0,99$, $p<0,05$). Öyrənilən başqa göstəricilər arasında isə korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilməmişdir. Aşağıdakı 5.4.6.-cı cədvəldə 3 il ərzində nəzarətdə olan uşaqların qlikoheмоqlobinin orta göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 5.4.6.

Qlikohemoqlobinin müxtəlif illər üzrə orta göstəriciləri

Göstəricilər	2014-cü il (n=19)	2015-ci il (n=11)	2016-cı il (n=8)	Dürüslük əmsalı, p
HbA1c %	$9,40 \pm 0,33$	$8,73 \pm 2,01$	$8,78 \pm 1,14$	$p > 0,05$
Assimetriya	0,64	0,80	0,39	
Ekstsəs	-0,39	0,82	-2,99	

5.4.6.-cı cədvəldən göründüyü kimi qlikoheмоqlobinin illər üzrə müqayisə etdikdə onun orta göstəriciləri arasında dürüslük olmasa da qlikoheмоqlobinin göstəricisində azalma qeydə alınmışdır. Digər tərəfdən müxtəlif illər üzrə qlikoheмоqlobinlə yaş arasında olan korrelyasiya əlaqələrinin etibarlılığı yoxlanılmışdır (cədvəl 5.4.7.). Belə məlum olmuşdur ki, 2014-cü il və 2015-ci illərdə bu göstəricilər arasında yüksək etibarlılıq qeydə alındığı halda başqa illər üzrə belə dürüslük aşkar edilməmişdir. Bu göstəricilərin müqayisəli təhlili 5.4.7.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.4.7.

Qlikohemoqlobinlə yaş arasında olan korrelyasiya əlaqələrinin

Göstəricilər	2014-cü il (n=19)	2015-ci il (n=11)	2016-cı il (n=8)
Korrelyasiya əmsalı	$r = -0,04^*$	$r = 0,69^*$	$r = 0,49$

Qeyd: * $p=0,0238$

Beləliklə, apardığımız tədqiqatdan belə nəticəyə gəlmək olar ki, uşaqlarda insulin pompasından düzgün istifadə etməklə şəkərli diabetin kompensasiyasına nail olmaq olar. İnsulin dozasının kortəbii sürətdə artırılması kompensasiya gətirib çıxarmır. İllüstrasiya kimi aşağıdakı xəstəlik tarixlərini nümayiş etdiririk.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya:

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 2213

Xəstə: Bağirov Nicat Zabil oğlu

Yaşı: 16 yaş 3 ay, 17.09.2000

Daxil və xaric olduğu tarix: 02.06.2014-14.06.14

Ünvan: Abşeron r/n, Masazır qəs.

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Şöbə: endokrinoloji şöbə Kodu: 516841115404

Tam kliniki diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorğunluq, şəkərin yüksək olması, dəridə quruluq.

Uşağın həyat anamnezi: anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir neçə dəfədir ki, müraciət edir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün müraciət ediblər.

Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti passivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi-56,0 kq, boy-168,0 sm ($z=-0,52$), BKİ- 20,5 kq/m² ($z= +0,09$). Bəd.sah.1,62 m². Dərisi qurudur. Dərialtı piy qatı kafi dərəcədə inkişaf edib. Ödemləri yoxdur. Selikli qişaları təmizdir. Limfa vəziləri tək-tək, xırda və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqlarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 16-dır. Ürək-qan damar sistemi tərəfindən nəbzi aritmikdir, sayı 90, A/T 110/60 mm civ.süt. Ürəyin sərhədləri normaldır. Ürəyin tonları karlaşıb. Həzm orqanları tərəfindən iştaha artıb, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1-2 sm əllənir, elastikdir. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətlər var. Pasternadski simptomu mənfidir. Psixi inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişafı var, yaşına uyğundur. Hissiyat

orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat və refleksləri var. Qanın ümumi analizi (03.06.2014): ley.- $8,7 \times 10^9/l$ (norma $6,1-11,4 \times 10^9/l$), er.- $5,0 \times 10^{12}/l$ (norma $2,7-5,0 \times 10^{12}/l$), Hb- $12,0 \text{ q/l}$, MCV- 80 fl. (norma $77-108 \text{ fl.}$), MCH- 28 pg (norma $25-35 \text{ pg}$), tromb. $281 \times 10^9/l$ (norma $180-320 \times 10^9/l$), lim.- 43% (norma $22-60\%$), MXD - 7% (norma $5-10\%$), neyt.- 50% (norma $30-50\%$), EÇS- 16 mm/s (norma $2-15$). Qanın biokimyəvi analizi (03.06.2014): ümumi zülal $70,0 \text{ q/l}$, xolesterin $5,0 \text{ mmol/l}$, Ca $1,95 \text{ mmol/l}$, Ca^{++} ionlaşmış $0,92 \text{ mmol/l}$, fosfor $1,24 \text{ mmol/l}$, sidik cövhəri $4,6 \text{ mmol/l}$, kreatinin 85 mkmol/l , HbA1c $10,0\%$, qlükoza $14,1 \text{ mmol/l}$. Sidiyin ümumi analizi (03.06.2014): şəkər 100 mq/dl , keton 10 mq/dl , xüs. çək. 1029 , selik, zülal, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, az miqdarda fosfat duzları tapılıb. Döş qəfəsi orqanlarında patoloji dəyişiklik yoxdur.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, insulin rejimlə: saat 08.00 14 vahid Aspart, saat 13.00 14 vahid Aspart, saat 18.00 16 vahid Aspart, saat 23.00 26 vahid Glargin, Sol. Vitamin B₆ 1 ml 1 dəfə v/d, Sol. Kokarboksilaza 50 mg 1 dəfə v/d, Sol. Kalsium qlükonat 10% 10 ml v/d, Sol. 0,9%-li Natrium xlorid 400 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml v/d.

Evə yazılarkən vəziyyəti: Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra nisbi yaxşılaşma ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontaktda olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Xəstənin özünənəzarət vasitəsi vardır. Tövsiyə: qanda qlükozanın göstəriciləri və HbA1c yüksək olduğuna görə xəstəyə insulin pompası tövsiyə olundu. İnsulin pompası “Dana” Bazal doza 22 vahid Aspart, 50 vahid bolyus doza, pəhriz.

Eyni xəstə 5 aydan sonra təkrar olaraq xəstəxanaya yenidən müraciət etmişdir.

Xəstəlik tarixindən illüstrasiya:

Stasionar xəstənin tibbi kartasından çıxarış № 4040

Xəstə: Bağırov Nicat Fazil oğlu

Yaşı: 16 yaş 8 ay, 17.09.2000

Daxil və xaric olduğu tarix: 11.11.2014 -17.11.14

Daxil olarkən diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Şöbə: endokrinoloji şöbə

Kodu: 516841115404

Tam klinik diaqnoz: Tip 1 şəkərli diabet E 10.9

Xəstənin şikayətləri: tez-tez və çoxlu miqdarda su içmək, sidiyə tez-tez getmək, arıqlama, iştahanın pozulması, gecələr sidiyə tez-tez durmaq, halsızlıq, yorgunluq, şəkərin yüksək olması, dəridə quruluq.

Uşağın həyat anamnezi: anada hamiləlik kafi keçib. Uşaq bir neçə dəfədir ki, müraciət edir. Valideynin sözlərinə görə şəkərləri yüksək olduğuna görə müalicə üçün təkrari müraciət ediblər. Uşaq insulin pompadan istifadə edir.

Xəstənin ümumi vəziyyəti hal-hazırda orta ağırdır. Huşu aydındır. Vəziyyəti aktivdir. Fiziki inkişafı: bədən kütləsi 62 kq, boy 169,0 sm ($z=-0,93$), BKİ- 21,7 kq/m² ($z=+0,31$). Bəd.sah.1,71 kq/m². Dərisi qurudur. Dərialtı piy qatı kafi dərəcədə inkişaf edib. Ödemləri yoxdur. Selikli qışaları təmizdir. Limfatik vəziləri tək-tək, xırda, və elastikdir. Əzələ tonusu normaldır. Sümük deformasiyaları və oynaqalarda dəyişiklik yoxdur. Bir dəqiqədə tənəffüsün sayı 18-dir. Ürək-qan damar sistemi tərəfindən nəbzi aritmikdir, sayı 80, A/T 100/60 mm civ.süt. Ürəyin sərhədləri normaldır. Ürəyin tonları karlaşıb. Həzm orqanları tərəfindən iştahası artıb, dili təmizdir. Qarın yumşaqdır, qaraciyər +1 sm əllənir, elastikdir. Qarın işləməsi normaldır. Sidik ifrazı ağrısızdır. Diuretik əlamətlər var. Pasternadski simptomu mənfidir. Psixi inkişafı uşağın yaşına uyğundur. Patoloji reflekslər yoxdur. Cinsi inkişafı var, yaşına uyğundur. Hissiyat orqanları tərəfindən aşağı ətraflarda hissiyyat və reflekslər var.

Qanın ümumi analizi (12.11.14): ley.- 7,0 x10⁹/l (norma 6,1-11,4 x10⁹/l), er.- 4,7x10¹²/l (norma 2,7-5,0x10¹²/l), Hb- 13,0 q/l, MCV- 90 fl. (norma 77-108 fl), hematokrit- 41%, MCH-27 pg (norma 25-35 pg), tromb. 300 x10⁹/l (norma 180-320 x10⁹/l), lim.- 37 % (norma 22-60%), MXD - 4 % (norma 5-10%), neyt.- 58 % (norma 30-50%), EÇS- 28 mm/s (norma 2-15). Qanın biokimyəvi analizi (12.11.14): ümumi zülal 70,2 q/l, xolesterin 4,8 mmol/l, Ca 2,17 mmol/l, fosfor 1,33 mmol/l, sidik cövhəri 3,6 mmol/l, kreatinin 80,2 mkmol/l, HbA1c 8,9 %, qlükoza 9,3 mmol/l. Sidiyin ümumi analizi (12.11.14): şəkər 500 mq/dl, keton 0 mq/dl, xüs. çək. 1020, selik, zülal, vərəm mikobakteriyaları yoxdur, az miqdarda oksalat duzları tapılıb. Döş qəfəsinin Rq-sı (12.11.14): patoloji dəyişiklik yoxdur.

Aparılan müalicə: pəhriz çörək vahidləri ilə, insulin pompası, Sol. Vitamin B₆ 1,0 ml 1 dəfə v/d, Sol. Vitamin B12 200 mkg 1 dəfə, Sol. Kokarboksilaza 50 mq 1 dəfə v/d, Sol. Kalsium qlükonat 10% 10 ml v/d, Sol. 0,9%-li Natrium xlorid 400 ml v/d, Sol. Ringer 400 ml, Sol. Pananqin 10 ml v/d.

Evə yazılarkən vəziyyəti: Aparılan müayinə və müalicə kursundan sonra nisbi yaxşılaşma ilə evə yazılır. Şöbədə olarkən infeksiya ilə kontaktda olmayıb. Endokrinoloqun nəzarəti altına göndərilir. Diabet üzrə təlim keçirilib. Xəstənin özünənəzarət vasitəsi vardır. Təvsiyə: diabetik pəhriz, insulin “Dana” pompa rejimi bazal 50 vahid sutka, bolyus rejim 60-70 vahid Aspart.

Buradan gördüyümüz kimi xəstə birinci dəfə xəstəxanaya daxil olmuş, lakin xəstəliyin tam kompensasiyası qeydə alınmamış və yenidən xəstəxanaya müraciət etmişdir. Buna səbəb xəstənin uzun müddət dekompensasiya vəziyyətində olmasıdır. Xəstənin insulin pompası istifadə etməsinə baxmayaraq vaxtlı-vaxtında qanda qlikemiyaya nəzarət olunmayıb və buda nəticədə qanda şəkərin yüksəlməsinə gətirib çıxarmış və xəstənin vəziyyəti pisləşmişdir. Amma 5 ay ərzində xəstədə müsbət nəticələr alınmışdır. Belə ki, HbA_{1c} göstəricisi 10,0%-dən 8,9%-ə kimi enmiş, bədən kütləsi 6 kq, boyu 1 sm artmış, BKİ-i yüksəlmiş və qanda şəkəri nisbətən stabilləşmişdir.

5.5. Azərbaycanın müxtəlif ərazilərində yaşayan şəkərli diabeti olan uşaqlarda klinik və laborator dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi

Xəstəliyin əlilliyə səbəb olması və yüksək ölümlə (ürək qan-damar və şiş xəstəliklərindən sonra üçüncü yer) nəticələnməsi üzündən onu əksər dünya ölkələrinin milli səhiyyə sisteminin prioritet vəzifələrindən biri etmişdir [17, c.2, s.181]. Şəkərli diabetin retinopatiya, nefropatiya, neyropatiya və s. kimi ağırlaşmaları vardır [41, c.1, s.13]. Hal-hazırda şəkərli diabetin ağırlaşmalarının erkən diaqnostikası xəstələrdə yarana biləcək ağır fəsadların qarşısını vaxtında alır. Xronik ağırlaşmaların profilaktikası optimal metabolik kompensasiya və qlikemiyanın normallaşmasıdır [121, c.45, s.1289]. Elmi tədqiqat işinin əsas vəzifələrindən biri də Azərbaycan Respublikasının bir neçə ərazisində yaşayan şəkərli diabeti olan uşaqların klinik və

laborator göstəricilərini müqayisəli qiymətləndirilməsindən ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə Bakı və Gəncə şəhərlərində yaşayan şəkərli diabetli uşaqlar müayinədən keçirilmişdir. Xəstələrin əksəriyyəti Gəncə şəhərində qeydiyyatda olduğu üçün müqayisə məqsədilə məhz Gəncə şəhərində qeydiyyatda duran xəstələr götürülmüşdür. Bu məqsədlə də Gəncə şəhərində 2007-ci və 2009-cu illərdə müayinə aparılmışdır. Müayinədən keçən uşaqların göstəriciləri aşağıdakı 5.5.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.5.1.

Müayinə olunan uşaqların klinik və laborator göstəriciləri

Göstəricilər	Gəncə 2007-ci il (n=26)	Gəncə 2009-cu il (n=20)	Bakı şəhəri 2010-cu il (n=27)	p
Yaş	15,3±1,20	15,5±1,44	14,5±0,61	p>0,05
Xəstəlik müddəti	7,21±0,99	6,7±1,21	7,05±0,69	p>0,05
HbA1c	*8,1±0,46	7,44±0,34	*10,1±0,99	p<0,05
Qlükoza qanda	268,3±25,5	252,5±22,0	314,9±24,6	p>0,05
Sidik cövhəri qanda	*4,36±0,34	4,10±0,30	*2,91±0,57	p<0,05
Mikroalbuminuriya	4,0±3,21	5,5±1,69	10,8±6,44	p>0,05
Kreatinin sidikdə	*870,8±164,23	*100,0±0,00	*650,0±101,7	p<0,0001
Sidikdə qlükoza	*742,1±101,83	*261,1±39,09	*417,3±65,5	*p<0,0001
Sistolik arterial təzyiq	113,5±4,17	112,7±3,25	119,2±2,67	p>0,05
Diastolik arterial təzyiq	*66,7±2,11	69,3±2,96	*75,9±2,06	p<0,001
Nəbz	101,8±4,75	98,1±4,19	91,8±2,29	p>0,05

Şəkərli diabetin kompensasiya göstəricilərindən biri də qanda qlikohemoqlobinin təyin edilməsidir. 5.5.1.-ci cədvəldən görüldüyü kimi Gəncə şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarda Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarla müqayisədə müsbət və fərq doğuracaq göstərici qeydə alınmışdır (p<0,05). Əksinə olaraq isə qanda sidik cövhərinin, sidikdə kreatinin və qlükozanın göstəricilərinə görə isə Bakı şəhərində müalicədə olan uşaqlarda isə müsbət nəticələr aşkar edilmişdir (p<0,05). Başqa maraqlı bir nəticə isə Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarda Gəncə şəhəri ilə müqayisədə diastolik arterial təzyiqin göstəricilərində fərq doğuracaq dərəcədə yüksək olmamışdır (p<0,001).

Aşağıdakı 5.5.2.-ci cədvəldən görüldüyü kimi Gəncə şəhərində 2 il ərzində aparılan müşahidələrin göstəricilərində statistik dürüstlük qeydə alınmamışdır.

Cədvəl 5.5.2.

Gəncə şəhərində müxtəlif illərdə fiziki inkişafın və insulinlə terapiyanın müqayisəli təhlili

Göstəricilər	Gəncə 2007-ci il (n=26)	Gəncə 2009-cu il (n=20)	p
Bədən kütləsi	43,7±3,11	42,1±4,34	p>0,05
Boy	148,1±3,55	145,0±4,25	p>0,05
Bədən kütlə indeksi	19,3±0,71	18,7±1,17	p>0,05
Boy (z)	-0,99±0,27	-1,52±0,46	p>0,05
İnyeksiya sayı	3,03±0,14	3,05±0,18	p>0,05
İnsulin doza ümumi	38,8±2,99	39,4±3,52	p>0,05
İnsan insulinin (rDNA) dozası	21,7±1,75	20,5±1,88	p>0,05
İzofan (NPH) insan insulinin dozası	18,8±1,66	18,3±1,91	p>0,05

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 oynaq tərəfindən nadir rastgələn ağırlaşmalarından biri sayılır. Bakı və Gəncə şəhərlərində yaşayan uşaqların klinik və laborator göstəriciləri arasında korrelyasiya da öyrənilmişdir.

Gəncə şəhərində 2007-ci ildə xəstələrin yaşı ilə qlikohemoqlobin ($r=0,83$, $p<0,05$), insulin dozası ($r=0,89$, $p<0,05$), insan (rDNA) ($r=0,88$, $p<0,05$) və izofan (NPH) insan ($r=0,78$, $p<0,05$) insulinləri arasında müsbət korrelyasiya qeydə

alınmışdır. Xəstəlik müddəti ilə sidikdə kreatinin ($r=0,71$, $p<0,05$), qlikohemoqləbinlə insulin dozası ($r=0,78$, $p<0,05$), insan insulini (rDNA) ($r=0,76$, $p<0,05$) və izofan (NPH) insan insulini ($r=0,76$, $p<0,05$) arasında müsbət korrelyasiya olmuşdur. Bədən kütlə indeksi ilə sidikdə mikroalbuminuriya arasında da müsbət korrelyasiya aşkar edilmişdir ($r=0,68$, $p<0,05$). Uşaqlarda bədən kütləsi ($r=0,81$, $p<0,05$) və boy ($r=0,70$, $p<0,05$) göstəriciləri arasında da müsbət əlaqə olmuşdur. Arterial təzyiqin göstəriciləri ilə başqa parametrlər arasında isə korrelyasiya olmamışdır (cədvəl 5.5.3.).

Cədvəl 5.5.3.

Gəncə şəhərində 2007-ci ildə qeydiyyatda olan xəstələrin (n=26) laborator və klinik göstəriciləri arasında

Göstəricilər	HbA1c	Xəstəlik müddəti	Mikro-albuminuriya	p
Yaş	$r=0,83$			$p<0,05$
Sidik cövhəri qanda		$r=-0,77$		$p<0,05$
Kreatinin sidikdə		$r=-0,71$		$p<0,05$
Boy	$r=0,77$			$p<0,05$
BKİ			$r=0,68$	$p<0,05$
İnsulin dozası	$r=0,78$			$p<0,05$
İnsan insulini (rDNA)	$r=0,76$			$p<0,05$
İzofan (NPH) insan insulini	$r=0,76$			$p<0,05$

2007-ci ildə yaşla bədən kütləsi ($r=0,89$, $p<0,05$), boy arasında ($r=0,96$, $p<0,05$) arasında korrelyasiya əlaqəsi olduğu halda, 2009-cu ildə yaşla bədən kütləsi arasında ($r=-0,23$, $p>0,05$) belə əlaqə qeydə alınmamışdır. 2009-cu ildə yaşla boy arasında mənfi korrelyasiya olmuşdur ($r=-0,86$, $p<0,05$). Əgər 2007-ci ildə BKİ ilə nəbz arasında müsbət korrelyasiya olmuşdusa ($r=0,67$, $p<0,05$), 2009-cu ildə isə bu göstəricilər arasında korrelyasiya olmamışdır ($r=-0,66$, $p>0,05$). BKİ ilə sidikdə şəkər arasında mənfi əlaqə qeydə alınmışdır ($r=-0,71$, $p<0,05$), (cədvəl 5.5.4.).

Cədvəl 5.5.4.**Gəncə şəhərində 2009-cu ildə qeydiyyatda olan xəstələrin (n=20) laborator və klinik göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqəsi**

Göstəricilər	İnsulin dozası	insan insulini (rDNA)	İzofan (NPH) insan insulini	Boy	Sidikdə şəkər	p
Yaş				-0,86		p<0,05
Sidik cövhəri qanda	r=-0,82	r=-0,77	r=-0,79			p<0,05
BKİ					-0,71	p<0,05

Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqların göstəricilərini təhlil edərkən məlum olmuşdur ki, sistolik arterial təzyiqlə xəstəlik müddəti ($r=0,90$), mikroalbuminuriya ($r=0,85$) və sidikdə qlükoza arasında ($r=0,90$) müsbət korrelyasiya olmuşdur (cədvəl 5.5.5.). Xəstəlik müddəti ilə qlikohemoqlobin arasında mənfi ($r=-0,82$), mikroalbuminuriya ilə isə müsbət korrelyasiya ($r=0,84$) olmuşdur. Sidikdə mikroalbuminuriya ilə kreatinin arasında mənfi ($r=-0,94$), sidikdə qlükoza arasında isə müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=0,87$). Dəyişikliklər aşağıdakı 5.5.5.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.5.5.**Bakı şəhərində 2010-cu ildə qeydiyyatda olan xəstələrin (n=27) laborator və klinik göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqəsi**

Göstəricilər	HbA1c	Xəstəlik müddəti	Mikro-albuminuriya	Sidikdə qlükoza	p
Sistolik A/T		$r=0,90$	$r=0,85$	$r=0,82$	p<0,05
Xəstəlik müddəti	r=-0,82		$r=0,84$		p<0,05
Kreatinin sidikdə			$r=-0,94$		p<0,05
Sidikdə qlükoza			$r=0,87$		p<0,05

Beləliklə, həm Gəncə və həm də Bakı şəhərlərində qeydiyyatda duran şəkərli diabeti olan uşaqların klinik və laborator göstəriciləri və onlarda rast gəlinən xronik ağırlaşmalar təhlil edilmişdir [9, c.2, s.50-51].

5.6. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda lipid profilinin xüsusiyyətləri

Dislipidemiya lipoprotein metabolizminin pozulmasıdır ki, bu zaman yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərin (YSLP), aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ASLP), triqliserinlərin serumda qeyri - normal nəticələri qeyd olunur və bu zaman şəkərli diabetin xronik ağırlaşmaları üçün şərait yaranır, aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin səviyyəsinin 1,0 mmol/l yüksəlməsi ağırlaşma riskini 1,57 dəfə artırır [22, c.24, s.1586]. Aşağıdakı 5.6.1-ci cədvəldə uşaqlarda lipidlərin normal və patoloji nəticələri verilmişdir. Bu göstəricilər NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey- Milli Sağlamlıq və Qidalanmaya Nəzarət Tədqiqatı, ABŞ) tərəfindən hazırlanmışdır [301, s.363].

Cədvəl 5.6.1.

Uşaqlarda lipidlərin normal və patoloji göstəriciləri

Lipidlər	Normal (mq/dl)	Sərhəd (mq/dl)	Qeyri-normal (mq/dl)
Total xolesterol	<170	170-199	≥200
Triqliserinlər	<90	90-129	≥130
YSLP	>45	40-45	<40
ASLP	<110	110-129	≥130
Qeyri HDL-X	<120	120-144	≥145

Bir sıra genlər (transkripsiya faktoru 7-TGF7L2, piylənmə ilə əlaqəli olan gen-FTO) vardır ki, bunlar piylənməyə səbəb olur və buda nəticədə dislipidemiya gətirib çıxarır [29, c.3, s.28]. Bəzi müəlliflərə görə tip 2 şəkərli diabetdə hiperxolesterinemiya və piylənməyə səbəb, piylənmə ilə əlaqədar olan gen polimorfizmindəki dəyişikliklərlə əlaqədardır [28, c.3, s.28].

Uşaqlarda lipid profilinin qiymətləndirilməsi 9-11 yaş arası üçün münasib sayılır, çünki bu yaş dövründə lipid profili stabilləşir [57, c.3, s.S169]. Diabetik dislipidemiya və onun statinlərlə müalicəsi böyüklərdə daha geniş şəkildə öyrənilmişdir [19, c.1, s.162]. Uşaqlarda isə dislipidemiyanın müalicəsi 10 yaşdan sonra aparılır [57, c.43, s.S169].

Müayinə üçün 2014-2015-ci illər ərzində şəkərli diabetlə ilkin xəstələnən 63 uşaq və bir neçə il xəstə olan 70 uşaq müayinə olunmuşdur. Aparılan müayinələr nəticəsində məlum olmuşdur ki, ilkin aşkarlanan xəstələrdə xolesterinin orta göstəricisi 145,3

mq/dl olmuş, 9,7%-də (n=6) sərhəd göstərici, 6,5%-də (n=4) patoloji göstərici qeydə alınmışdır. YSLP orta göstəricisi 44,5 mq/dl, 11,4 %-də (n=7) sərhəd göstərici, 47,5 %-də (n=29) patoloji göstərici olmuşdur. Triqliserinlərin orta göstəricisi 91,1 mq/dl, sərhəd göstəricisi 19,7 % (n=12), patoloji göstərici 16,4 % (n=10) olmuşdur. ASLP orta göstəricisi 81,3 mq/dl olmuş, 8,2 %-də (n=5) sərhəd göstərici, 6,6 %-də (n=4) patoloji göstərici olmuşdur. X/YSLP orta göstəricisi 3,5, qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 12,5 % təşkil etmişdir. İlkin xəstələnən uşaqların orta yaşı 8,7 yaş, bir neçə il xəstələnənlərin yaşı isə 11,3 yaş olmuşdur. İlkin xəstələnənlərin 32 nəfərini oğlan, 31 nəfərini qızlar, bir neçə il xəstələnənlərin isə 32 nəfəri oğlan, 38 nəfərini isə qızlar təşkil etmişdir. Diabetlə xəstələnmə müddəti 3,7 il olmuşdur. Bir neçə il xəstə olan uşaqlarda xolesterinin orta göstəricisi 159,1 mq/dl olmuş, 25,7%-də (n=18) sərhəd göstərici, 11,4%-də (n=8) patoloji göstərici qeydə alınmışdır. YSLP-nin orta göstəricisi 48,9 mq/dl, 24,3 %-də (n=17) sərhəd göstərici, 20,0 %-də (n=14) patoloji göstərici olmuşdur. Triqliserinlərin orta göstəricisi 99,6 mq/dl, sərhəd göstəricisi 28,6 % (n=20), patoloji göstərici 17,1 % (n=12) olmuşdur. ASLP-nin orta göstəricisi 91,0 mq/dl olmuş, 17,1 %-də (n=12) sərhəd göstərici, 5,7 %-də (n=4) patoloji göstərici olmuşdur. X/YSLP-nin orta göstəricisi 3,8, qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 10,1 % təşkil etmişdir [1, c.2, s.23-24]. Müayinə olunun xəstələrin 15,6%-ni (n=11) “Dana” insulin pompası (Sooil, Koreya) ilə müalicə alan xəstələr təşkil etmişdir. İnsulin pompasında olan uşaqlarda qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 9,7% təşkil etmişdir. Bu xəstələrdəki orta göstəricilər 5.6.2.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.6.2.

İnsulin pompasında olan uşaqların ilkin göstəriciləri

Xəstəlik müddəti	Qanda qlükoza	HbA1c	Xolesterin	YSLP	Triqliserinlər	ASLP	X/YSLP
3,2 il	178 mq/dl	9,7%	164 mq/dl	51,2 mq/dl	93,1 mq/dl	94,5 mq/dl	3,3

5.6.3.-cü cədvəldə ilkin aşkar olunan və uzun müddət xəstə olan şəkərli diabetli uşaqların laborator göstəriciləri verilmişdir. Cədvəldən göründüyü kimi bir neçə il xəstə olanlarda xolesterin, YSLP, ASLP göstəriciləri fərq doğuracaq dərəcədə yüksək olmuşdur.

Cədvəl 5.6.3.

İlkin aşkar olunan və uzun müddət xəstə olan şəkərli diabetli uşaqlarda lipid və karbohidrat mübadiləsi göstəricilərinin müqayisəli təhlili

Göstəricilər	İlkin aşkar olunan (n=63)	Uzun müddət xəstə olan (n=70)	p
Yaş (orta yaş)	8,4 yaş Min.-1,0 Max.-17,0	11,3 yaş Min.-3,0 Max.-18,0	p<0,001
Oğlanlar % (n)	50,8% (n=32)	45,7% (n=32)	Dürüst deyil
Qızlar % (n)	49,2% (n=31)	54,3% (n=38)	Dürüst deyil
Qlükoza acqarına, mq/dl	248 mq/dl Min.-38,0 Max.-506,0	217 mq/dl Min.-56,0 Max.-558,0	Dürüst deyil
HbA1c	12,5% Min.-9,1 Max.-14,0	10,1% Min.-5,8 Max.-14,0	p<0,01
Xolesterin, mq/dl	145,3 mq/dl Min.-100,0 Max.-233,0	159,1 mq/dl Min.-111,0 Max.-253,0	p<0,01
Yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər, mq/dl	44,5 mq/dl Min.-15,0 Max.-75,0	48,9 mq/dl Min.-21,0 Max.-78,0	p<0,01
Triqliserinlər, mq/dl	91,1 mq/dl Min.-48,0 Max.-259,0	99,6 mq/dl Min.-50,0 Max.-409,0	Dürüst deyil
Aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər, mq/dl	81,3 mq/dl Min.-39,0 Max.-178,0	91,0 mq/dl Min.-40,0 Max.-142,0	p<0,05
X/YSLP nisbəti	3,5 Min.-1,9 Max.-8,1	3,8 Min.-1,9 Max.-7,0	Dürüst deyil
Xəstəlik müddəti	0,3 il Min.-0 Max.-0,3	3,7 il Min.-0,6 Max.-13	p<0,001

Xəstələrdə qlükoza, qlikohemoqlobin, xolesterin, YSLP, triqliserinlər, ASLP, X/YSLP nisbəti və yaşla, xəstələnmə müddəti ilə korrelyasiyası da öyrənilmişdir. Alınan nəticələr 5.6.4.-cü cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.6.4.

İlkin xəstələrdə müxtəlif göstəricilər arasındakı əlaqə

Göstəricilər	HbA1c	Qlükoza	Xol.	YSLP	TG	ASLP
Qlükoza	p<0,0136					
YSLP			p<0,0023			
TG		p<0,0243	p<0,0289	p<0,0004		
ASLP			p<0,0001			
Xol/YSLP		p<0,0459	p<0,0094	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

5.6.4.-cü cədvəldən göründüyü kimi, qlükoza ilə qlikohemoqlobin, triqliserinlərlə qlükoza, xolesterin arasında, YSLP, YSLP-lə xolesterin arasında, Xol/YSLP nisbəti ilə qlükoza, xolesterin, YSLP, triqliserinlər, ASLP arasında müsbət korrelyasiya aşkar olunmuşdur. Beləliklə, şəkərli diabeti ilkin aşkar olunan xəstələrdə qanda qlükozanın səviyyəsinin yüksəlməsi triqliserinlərin və Xol/YSLP nisbətinin yüksəlməsinə səbəb olur. 5.6.5.-cü cədvəldə bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olanların göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 5.6.5.

Bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olanlarda müxtəlif göstəricilər arasındakı əlaqə

Göstəricilər	HbA1c	Xolesterin	YSLP	TG	ASLP
Yaş	p<0,0140	p<0,0004			p<0,0010
Xəstəlik müddəti		p<0,0007		p<0,0014	p<0,0033
Qlükoza	p<0,0007			p<0,0019	
Xolestesterin			p<0,0003	p<0,0049	p<0,0001
YSLP				p<0,0024	

Beləliklə, 5.6.5-ci cədvəldən görüldüyü kimi qlikohemoqlobinin yaşla, qlükoza ilə, xolesterinin yaşla, xəstəlik müddəti ilə, YSLP-in xolesterinlə, triqliserinlərin xəstəlik müddəti, qlükoza, xolesterin, YSLP-lə əlaqəsi, ASLP-in yaşla, xəstəlik müddəti və xolesterinlə əlaqəsi vardır [1, c.2, s.23-24]. Buradan görünür ki, bir neçə il diabetlə xəstə olanlarda xəstəlik müddəti artdıqca qanda xolesterinin, triqliserinlərin, ASLP-in səviyyəsi də yüksəlir [1, c.2, s.23-24].

5.7. Tip 1 şəkərli diabeti olan uşaqlarda HLA sisteminin

DRB1 geni ilə lipidlər arasında əlaqənin öyrənilməsi

Şəkərli diabetli uşaqlarda HLA DRB1 geninin 01:01-03, 03:01, 04:01-08, 07:01, 08:01, 08:03-04, 09:01,10:01,11:01, 11:03-04, 12:01-02, 13:01-03, 13:05, 14:01, 14:03-07, 15:01-02, 16:01-02, 16:05 allelləri öyrənilmişdir. İlk aşkarlanan xəstələrin 56%-ni oğlanlar (n=27), 44%-ni (n=21) qızlar təşkil etmişdir. Müayinə olunan xəstələrin statistik orta göstəriciləri aşağıdakı 5.7.1.-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 5.7.1.

Şəkərli diabetli uşaqların (n=48) statistik göstəriciləri

	Orta göstərici	Standart meyillik	Variasiya əmsali	Minimum	Maximum	Standart assimetriya	Standart ekstsess
Yaş (il)	8,4	4,5	53,5%	1,0	16,3	-0,14	-1,86
Xəstəlik müddəti (ay)	0,3	0	0%	0,3	0,3	-2,92	-2,95
Qanda qlükoza (mq/dl)	262,0	108,5	41,4%	38,0	506,0	0,47	0,073
HbA1c (%)	12,6	1,20	9,5%	9,1	14,0	-2,65	0,86
Xolesterin (mq/dl)	149,3	34,1	22,8%	100,0	233,0	2,24	0,19
YSLP (mq/dl)	45,3	14,3	31,6%	15,0	75,0	2,24	0,19
ASLP (mq/dl)	85,5	28,1	32,9%	39,0	178,0	2,90	2,12
Trigliserin (mq/dl)	91,8	39,2	42,7%	50,0	240,0	5,34	5,35
Aterogen indeks	3,5	1,3	36,5%	1,9	8,1	4,28	3,28

5.7.1.-ci cədvəldən göründüyü kimi şəkərli diabeti olan uşaqlarda qanda qlükoza və qlikohemoqlobinin göstəriciləri yüksək olmuşdur. Sonrakı mərhələdə bu göstəricilərlə HLA DRB1 geninin allelləri arasındakı korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir. Bu korrelyasiya əlaqəsi aşağıdakı 5.7.2-ci cədvəldə ətraflı verilmişdir.

Cədvəl 5.7.2.

Şəkərli diabeti olan uşaqlarda (n=48) HLA DRB1 geninin allelləri arasındakı korrelyasiya

	Yaş	Xolesterin	Qlükoza	YSLP
HLA DRB1	0,29			
p	0,04			
YSLP		0,35		
p		0,012		
ASLP		0,92		
p		0,000		
Trigliserin		0,314	0,34	-0,420
p		0,029	0,016	0,002
Aterogen indeks		0,325		-0,694
p		0,023		0,0000

5.7.2.-ci cədvəldən göründüyü kimi xolesterinin göstəriciləri ilə YSLP, ASLP, triqliserin və aterogen indekslə müsbət əlaqələr vardır. Qandakı qlükoza ilə yalnız triqliserin arasında əlaqə aşkar olunmuşdur. Qanda qlükozanın səviyyəsi artdıqca triqliserinin də səviyyəsi artır. YSLP-lə triqliserin və aterogen indeks arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi aşkar olunmuşdur. Lipidlər ayrı-ayrılıqda oğlan və qızlar da müqayisə öyrənilmişdir.

Aşağıdakı 5.7.3-cü cədvəldə oğlanlarda aparılan müayinələrin (qanda qlükoza, qlikohemoqlobin, xolesterin, YSLP, ASLP, triqliserin, aterogen indeks) orta göstəriciləri, standart meyillik, variasiya əmsalı, diapazon, standart assimetriya və standart ekstses göstəriciləri verilmişdir.

Həmçinin, oğlanlar arasında lipidlərlə və HLA DRB1 geni arasındakı əlaqənin olması da araşdırılıb və belə əlaqə qeydə alınmayıb.

Cədvəl 5.7.3.**Şəkərli diabeti olan oğlanlarında (n=27)
laborator müayinələrin orta göstəriciləri**

	Yaş, il	Qlü-koza mq/dl	HbA1c %	Xolesterin mq/dl	YSLP mq/dl	ASLP mq/dl	Trigliserin mq/dl	Aterogen indeks
Yaş orta göstərici	8,1	260,7	12,3	142,7	45,8	79,1	88,0	3,4
Standart meyillik	4,8	114,7	1,34	27,9	15,6	22,0	37,2	1,3
Variasiya əmsalı	59,5%	44,0%	10,8%	19,5%	34,1%	28,8%	42,2%	39,9%
Minimum	1,0	38,0	9,1	100,0	15,0	39,0	50,0	1,9
Maximum	15,1	506,0	14,0	199,0	74,0	133,0	183,0	8,1
Diapazon	14,1	468,0	4,9	99,0	59,0	94,0	133,0	6,2
Stand. assimetriya	-0,03	0,6	-1,47	0,52	0,19	0,97	3,40	4,1
Stand. ekstses	-1,78	-0,01	-0,18	-0,5	-0,6	-0,006	1,63	4,5

Aşağıdakı 5.7.4.-cü cədvəldən görüldüyü kimi YSPL-lə xolesterin, triqliserin, aterogen indeks arasında, ASLP-lə xolesterin, aterogen indeks arasında, triqliserinlə aterogen indeks arasında korrelyasiya vardır.

Cədvəl 5.7.4.**Şəkərli diabeti olan oğlanlarda (n=27)
lipidlər arasındakı əlaqənin göstəriciləri**

Göstəricilər	Xolesterin	Trigliserin	Aterogen indeks
YSLP	0,46	-0,54	-0,74
p	0,013	0,0031	0,000
ASLP	0,87		0,38
p	0,000		0,04
Trigliserin			0,78
p			
Yaş		-0,42	
p		0,026	

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 gəlir. Yuxarıda qeyd etmişdik ki, triqliserinlə insulinin səviyyəsi arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi vardır. Deməli, daha kiçik yaşlarda insulin çatışmazlığı tez-tez biruzə verir və bu yaşlarda da ŞD daha tez-tez rast gəlir. Oğlanlar arasında yaşla HLA DRB1 geninin haplotipləri arasında əlaqə isə qeydə alınmamışdır [7, c.1, s.11-14]. Aşağıdakı 5.7.5.-ci cədvəldə şəkərli diabeti olan qızlarda laborator müayinələrin orta göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 5.7.5.

Şəkərli diabeti olan qızların (n=21) laborator göstəriciləri

Göstəricilər	Yaş il	Qlükoza mq/dl	HbA1c %	Xolesterin mq/dl	YSLP mq/dl	ASLP mq/dl	Trigliserin mq/dl	Aterogen indeks
Orta göstərici	8,9	263,7	12,9	157,9	44,6	93,8	96,6	3,7
Standart meyillik	4,1	102,8	0,9	39,8	12,8	32,5	42,0	1,2
Variasiya əmsalı	47,0%	38,9%	7,1%	25,2%	28,7%	34,7%	43,5%	32,7%
Minimum	2,0	49,0	10,3	112,0	29,0	48,0	58,0	2,2
Maximum	16,3	500,0	14,0	233,0	75,0	178,0	240,0	6,5
Diapazon	14,3	451,0	3,7	121,0	46,0	130,0	182,0	4,3
Stand. assimetriya	-0,01	-0,10	-1,7	1,43	1,50	1,89	4,21	1,73
Stand. ekstsess	-0,6	0,50	1,95	-0,63	-0,093	0,86	5,84	0,04

Oğlanlarda olduğu kimi qızlar arasında da müxtəlif göstəricilər arasındakı korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir [7, c.1, s.11-14]. Alınan nəticələr aşağıdakı 5.7.6.-ci cədvəldə ümumiləşdirilmişdir. 5.7.6.-cı cədvəldən göründüyü kimi xolesterinlə ASLP, ASLP-lə aterogen indeks və triqliserin arasında, aterogen indekslə triqliserin arasında əlaqə vardır. Burada daha maraqlı korrelyasiya əlaqəsi aterogen indekslə qızların yaşı arasında olan əlaqədir. Bu müsbət əlaqədir və o oğlanlarda qeyd olunmadığı halda qızlar arasında aşkar olunmuşdur.

Cədvəl 5.7.6.**Şəkərli diabeti olan qızlarda (n=27) lipidlər
arasındakı əlaqənin statistik göstəriciləri**

Göstəricilər	ASLP	Aterogen indeks	Trigliserin
Xolesterin	0,94	0,55	0,51
p	0,000	0,009	0,015
ASLP		0,73	0,47
p		0,0001	0,030
Trigliserin	0,47	0,66	
p	0,030	0,001	
Yaş		0,54	
p		0,01	

YEKUN

Apardığımız tədqiqatın vəzifələrindən biri T1ŞD-lə HLA -nın genləri arasındakı əlaqəni öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Populyasiyalarda HLA-nın polimorfik genlərinin allelləri müxtəlif variantlarda rast gəlir. HLA-nın diabetdə öyrənilməsi HLA ilə diabet arasındakı əlaqəni tapmağa imkan verir, xəstəliyin proqnozu, differensial diaqnostikası, müalicə taktikasının seçilməsi üçün imkanlar yaradır. Tip 1 şəkərli diabetdə genetik səbəbləri araşdırmaq məqsədilə elmi tədqiqat işi aparılmışdır. Bu 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.

Tədqiqatımızın nəticələrindən belə məlum olmuşdur ki, Azərbaycan populyasiyasında 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 daşıyır.

Beləliklə, DRB1 allelləri öyrənilən populyasiyalarda çox fərqli şəkildə müşahidə olunur. DR3 və DR4 haplotipləri diabetlə assosiasiya olunur və onlar geniş intervalda rast gəlir. Bəzi allellər (məsələn, DRB1*11:01) müxtəlif populyasiyalarda bir-birinə əks xüsusiyyətə malikdir. Bəzi populyasiyalarda DR3 və DR4 haplotipləri diabetə həssas haplotiplər sayılırlar [274, c.64, s.101].

Tədqiqatımızda Azərbaycan populyasiyasından olan 160 nəfər şəkərli diabeti olan uşaqda 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. Şəkərli diabeti olanlar 5 ay-18 yaş arası olmuşlar. 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. Müayinə olunan xəstələr 6 saylı uşaq klinik xəstəxanasında müayinədən keçmişlər. Xəstələr üçün xüsusi sorğu vərəqələri hazırlanmış və bura yalnız Azərbaycan milliyətindən olan uşaqlar daxil edilmişdir. Nəzarət qrupu

kimi 271 nəfər 1 və 2 saylı Tibb Kollecinin tələbələri götürülmüşdür. Onlardan 29,1 %-ni (n=79) oğlanlar, 70,9 %-ni isə (n=192) qızlar təşkil etmişdir. Tədqiqatımızdan məlum olmuşdur ki, DQB1 geninin DQB1*02, *0302, və *0304 allelləri diabetə meyilli allellər kimi, DQB1*0301, *0503,*0601 və *0602 allelləri isə diabetə neqativ 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. 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 (DQ2.5/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 müəyinə olunan xəstələrin 74% xromosumunda, 17% sağlam qrupda rast gəlmişdir (şanslar əmsalı 6,3; 95%, Dİ: 4,3-9,2). Lakin DQB1*02-DQA1*02 haplotipi (DQ2.2 haplotipi) üzrə 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% olmuşdur. Növbəti mərhələdə DQ8 haplotipi olanlarda DRB1*04 subtipi öyrənilmişdir. DRB1*0403 alleli qoruyucu xüsusiyyətə malik olmuşdur (şanslar əmsalı 0,04, etibarlılıq intervalı 0,01-0,35). DRB1*0402 və DRB1*0405 allelləri şəkərli diabetli xəstələrdə daha tez-tez rast gəlməsinə baxmayaraq fərq dürüstlüyü qeydə alınmamışdır. Yaşla bu genlər arasında əlaqə qeydə alınmamışdır. Lakin DQB1*0302 üçün p=0,21, DQB1*02 p=0,28, DQB1*02 /DQB1*0302 heteroziqotluğu üçün p=0,28 olmuşdur.

Azərbaycan populyasiyası üçün tip 1 şəkərli diabetə genetik riski əsas HLA DQ2 haplotipi, sonra isə HLA DQ8 haplotipi təşkil edir. Bu populyasiya üçün ayrılıqda DQB1*0304 alleli də qeyri-adi olaraq yüksək risk təşkil edir (şanslar əmsalı 10,9, 95% etibarlılıq intervalı 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 gəlməmiş və neytral allel kimi aşkar edilmişdir. DQB1*02, DQB1*0302 və DQB1*0304 allelləri isə diabetə risk kimi müəyyən edilmişdir. DQA1 genini təhlil edərkən müəyyən olmuşdur ki, DQA1*01 qoruyucu, DQA1*03 isə diabetə risk kimi aşkar edilmişdir. DQA1*05 alleli isə neytral xarakter daşımışdır. 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 səciyyəvi xarakter daşıyır, belə ki DQB1*0304 diabetə risk kimi, DQB1*0601 alleli isə qoruyucu xüsusiyyəti vardır. DQB1*0601 alleli sağlam şəxslərin 15%-də rast gəlir və bir sıra Asiya və İran xalqları üçün səciyyəvidir. DQ8 haplotipi olanlarda DRB1*04 subtiplərinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, DRB1*0403 alleli diabetə qoruyucu xüsusiyyətə malikdir. DRB1*0403 allelinin DRB1*0406 alleli ilə birlikdə rast gəlməsi qoruyucu effekti daha da artırır. Azərbaycan populyasiyasında diabetə görə yüksək riskə malik olan DQB1*0302-DQA1*03/DQB1*02-DQA1*05 (DQ8/DQ2.5) haplotipidir.

Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında ilk dəfə olaraq HLA-nın II sinfinin genləri ilə T1ŞD arasındakı əlaqə öyrənilmişdir və belə məlum olmuşdur ki, HLA DQ2 haplotipi azərbaycanlılarda daha çox risk təşkil edir. HLA DQ8 haplotipi də HLA DQ2 haplotipindən sonra az da olsa risklidir. Qeyri-adi olaraq bu populyasiya üçün HLA DQB1*0304 alleli də diabetə risk təşkil edir. Hal-hazırda HLA sisteminin strukturunun və funksiyalarının öyrənilməsi hələ tam başa çatmayıb [270, c.7, s.S75]. Tədqiqatımızın digər istiqaməti Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda HLA DQ2 haplotipinə görə diabetik riski araşdırmaqdan ibarət olmuşdur. Genetik müayinə məqsədilə şəkərli diabeti olan 160 uşaq müayinədən keçirilmişdir. Nəzarət qrupunu müxtəlif yaşlardan olan 271 nəfər təşkil etmişdir.

Müayinə olunan diabetli 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 ailələrində 7,5%-də (n=12) T1ŞD, 31,2%-də (n=50) T2ŞD qeydə alınmışdır. Sağlam uşaqların 18,8%-də (n=51) HLA DQ2 haplotipi aşkar edilmişdir. Şəkərli diabeti olan uşaqlarda isə bu göstərici 39,4% (n=63) təşkil etmişdir ($p<0,02$). Xəstələrin əksəriyyətində fərq doğuracaq dərəcədə DQA1*0501 və DQB1*0201 allelləri (DQ2) aşkar edilmişdir. Eyni zamanda HLA DQ allelləri ilə ailədə diabetin müxtəlif tiplərinin olması, diabetin manifestasiya yaşı arasındakı korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir. Ailədə tip 1 diabetin olması ilə diabetin manifestasiya dövrü arasında isə mənfi korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=-0,21$, $p<0,05$). 5-9 yaşlar arasında DQ2 haplotipi daha çox (48%) aşkar edilmişdir.

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 DQ2 haplotipi öyrənildikdən sonra tədqiqatımızın başqa bir vəzifəsi Azərbaycan milliyətindən olan uşaqlarda şəkərli diabetlə HLA DQ8 haplotip arasındakı əlaqəni öyrənmək və diabetə olan riski araşdırmaqdan ibarət olmuşdur. HLA DQ8 haplotipi üzrə yaşlar arasında dürüstlük qeydə alınmamışdır. HLA DQ2/8 seropinin 5-9 yaş və 10-14 yaşlar arasında dürüstlük yüksəkdir ($p<0,0002$). HLA DQ 8 xəstələrdə 53,8% (n=160), sağlamda 22,9% (n=271) aşkar edilmişdir. HLA DQ 2/8 xəstələrdə 31,9% (n=160), sağlamlarda isə 3,0 % (n=271) aşkar olunmuşdur.

Beləliklə, şəkərli diabeti olan xəstələrdə HLA DQ2 və HLA DQ2/8 haplotipləri daha tez-tez rast gəlir ($p<0,0001$).

Tədqiqatımızın başqa bir vəzifəsi Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda CTLA-4 genin polimorfizmini öyrənilməsindən ibarət olmuşdur. Beləliklə, aparılan tədqiqat nəticəsində CTLA-4 +49 A/G polimorfizmi ilə T1ŞD arasında əlaqə aşkar edilməmişdir.

Tədqiqat zamanı qarşıya qoyduğumuz vəzifələrdən biri də Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda insulin geninin -23 HphI öyrənilməsi olmuşdur.

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, $p < 0,0001$) dürüslük göstəricisi yüksək olmuş, T/T homoziqot formada şanslar əmsalı 0,56 (0,15-2,0, $p > 0,05$) dürüslük göstəricisi aşkar edilməmişdir. Ayrı-ayrılıqda -23HphI gen markerinin T allelinə görə fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 0,28 (0,17-0,46, $p < 0,0001$) dürüslük göstərici yüksək olmuş, lakin A allelinin fenotip tezliyinin şanslar əmsalı 0,28 (0,17-0,46, $p > 0,05$) dürüslük 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) dürüslük göstəricisi yüksək olmuşdur. Bütün aparılan hesablamalar onu göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında şəkərli diabetin yaranmasında insulin geni-23HphI polimorfizmi əhəmiyyət kəsb etmir. Azərbaycan populyasiyasında PTPN22 geninin 3 polimorfizmi -1123 (rs2488457), +1848 (rs2476601, və ya R620W), +2740 (rs1217412) bizim tədqiqatımızda öyrənilmişdir. Tip 1 şəkərli diabetlə yalnız R620W polimorfizmi arasında əlaqə vardır. Burada minor allel (W) şəkərli diabeti olan 8 nəfərdə (5%) və yalnız 2 nəfər sağlamda (0,74%) aşkar edilmişdir ($\chi^2 = 7,1$; 95%, Dİ: 1,5-34) ki, bu da dürüstdür. -1123 C/G və +2740 A/G polimorfizmləri ilə diabet arasında isə korrelyasiya aşkar edilməmişdir. 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 (şanslar əmsalı=14,8; 95% etibarlılıq intervalı 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 şəkərli diabetli xəstələrin sayının az olması bununla da izah oluna bilər.

Azərbaycan populyasiyasında -1123C W620+2740G haplotipinin şanslar əmsalı daha yüksəkdir (şanslar əmsalı=14,8, 95% etibarlılıq intervalı 2,0–651). Cinslər

arasında isə korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilməmişdir. Eyni zamanda tendensiya da qeydə alınmamışdır.

Tədqiqat nəticəsindən görüldüyü kimi qohumluq niqahları daha çoxdur və dürüstlük təşkil edir. Yaxın qohumlarda şəkərli diabetin əsasən tip 2 ŞD rast gəlmə tezliyi yüksəkdir. Ana və ya ata tərəfindən diabetin rastgəlməsində isə dürüstlük qeydə alınmamışdır. Hər iki tərəfdən diabetin rast gəlməsi arasında dürüstlük yoxdur.

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 dekompensasiya 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 alleli 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 immun sistemin xüsusiyyətləri və onun HLA DRB geni ilə əlaqəsi öyrənilmişdir.

Aparılan tədqiqatda sağlam uşaqlarla, ilk dəfə şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqların ($n=48$) CD göstəriciləri arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. İlkin şəkərli diabetlə xəstələnlərin 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 dürüstlüyü olmamışdır. Hər iki qrupda CD-lərin

göstəricilərinin normal paylanması öyrənilmişdir. Aparılan tədqiqatdan belə məlum olmuşdur ki, HLA DRB1 genotipi 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 anticismnin 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 genotipi 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. Xəstəlik müddəti və yaş artdıqca qlikohemoqlobinin göstəricisi də yüksəlir. 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 immun sisteminin göstəriciləri arasındakı əlaqənin öyrənilmişdir. Göstəricilər arasında əlaqəni öyrənərkən belə məlum olmuşdur ki, əgər nəzarət qrupunda $CD3^+$, $CD4^+$ və $CD19^+$ arasında əlaqə varsa, artıq ilk 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 autoimmun 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, 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. Korrelyasiyası olan CD-lər arasında xətti reqressiya öyrənilmişdir. CD-lər arasında paylanma normal olduğuna görə xətti reqressiya üsulundan istifadə olunmuşdur. Sağlam qrupda T limfositlərlə T supressorlar arasındakı əlaqə ilk dəfə xəstələnən və uzun müddət xəstə olan uşaqlarla müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Məlum olmuşdur ki, ilkin və uzun müddət xəstə olanlarda T limfositlərlə T-helperlər arasında əlaqə yaranır və bu əlaqə müsbətdir. Maraqlı cəhət ondan ibarətdir ki, uzun müddət xəstə olanlarda bu əlaqə ilkin xəstələrlə müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Hər üç qrupda T limfositlərlə T killerlər arasında mənfi əlaqə vardır. T killerlər uzun müddət xəstə olanlarda daha aktiv olur. İlkin xəstələrdə isə onlar arasında əlaqə var, lakin bu əlaqənin gücü zəifdir. Uzun müddət və ilk dəfə xəstələnən uşaqlarda T limfositlərlə T helperlər arasında da sıx əlaqə yaranır. Halbuki, sağlam qrupda belə bir əlaqə yoxdur. Uzun müddət xəstə olanlarda isə bu əlaqə daha əhəmiyyət kəsb edir. Sağlam qrupda T helperlərlə B-limfositər arasında mənfi əlaqənin olmasına baxmayaraq, bu əlaqə çox zəifdir və ilkin, uzun müddət xəstə olanlarda bu əlaqə tamam itir. Eyni zamanda sağlam qrupda T helperlərlə immunorequlyator indeks ($CD4/CD3$) və leykositlər arasında əlaqənin olmasına baxmayaraq, bu əlaqələr də zəifdir və diabetli uşaqlarda bu əlaqə itir. Əksinə olaraq sağlam qrup ilə müqayisədə T-helperlərlə T-killerlər arasında mənfi əlaqə yaranır və bu əlaqə bir neçə il diabeti olanlarda daha əhəmiyyət kəsb edir. Sağlam uşaqlarda T supressorlarla T killerlər arasındakı mənfi əlaqə xəstə uşaqlarla müqayisədə daha əhəmiyyətlidir. Diabeti ilkin aşkarlanan uşaqlarda isə onun əlaqəsi daha zəifdir. Eyni zamanda sağlam qrupda T killerlərlə immunorequlyator indeks arasında əlaqə var və bu əlaqə əhəmiyyətlidir, lakin ŞD-i olan uşaqlarda isə bu əlaqələr itir. Əksinə olaraq bir neçə il ŞD-i olanlarda leykositlərin sayı ilə immunorequlyator indeks arasında əlaqə yaranır və bu əlaqə daha əhəmiyyətlidir.

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 bir neçə il xəstə olanlarda $CD 16^+/56^+$, İRİ arasında əlavə olaraq statistik

etibarlıq aşkar edilmişdir. Həm ilkin, həm də uzun müddət xəstə olanların CD markerlərinin 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 xəstələrin 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.

Apardığımız tədqiqatın başqa vəzifələrindən biri ilkin aşkar olunan şəkərli diabetli uşaqlarda autoanticimlərin, C-peptidin, HLA DRB1 genotipinin təyininə əsasən diabetin müxtəlif tiplərini aşkar etməkdən ibarət olmuşdur. Autoanticimlərin öz arasında əlaqəni öyrənərkən məlum olmuşdur ki, onlar arasında ($r=+0,067$, $p=0,46$) korrelyasiya yoxdur. GAD 65 autoanticismi ilə C-peptid arasında da korrelyasiya olmamışdır ($r=+0,025$, $p=0,011$). Eyni zamanda 104 nəfər uşaqda HLA DRB1 geni ilə autoanticimlər arasında da əlaqə öyrənilmişdir. Lakin onlar arasında belə bir əlaqə aşkar edilməmişdir. Autoautoanticimlərlə qlikohemoqlobin arasında əlaqə də araşdırılmışdır. HbA1c ilə GAD 65 və İA-2 autoanticimləri arasında ($n=106$) belə əlaqə olmamışdır. Lakin qanda qlükozanın səviyyəsi ilə GAD 65 arasında müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=+0,21$, $p=0,02$). Yəni qanda qlükozanın səviyyəsi yüksəldikcə GAD 65 autoanticisminin də səviyyəsi yüksəlir. Ketoasidozu olmayan lakin İA-2 göstəriciləri yüksək 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 ($r=-0,72$, $p<0,05$) autoanticimləri normadan yüksək olan uşaqlar arasında müsbət korrelyasiya olmuşdur. C-peptidlə qanda İA-2 göstəriciləri yüksək olan uşaqlarda bu göstəricilər arasında ($n=9$) müsbət korrelyasiya olmuşdur ($r=+0,75$, $p<0,05$).

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

Tədqiqatımızın başqa vəzifələrindən biri ilkin aşkarlanan şəkərli diabetli uşaqlarda bağırsağın mikroflorasının etioloji bir faktor kimi rolunu öyrənməkdən ibarət olmuşdur. Müayinə məqsədilə 19 nəfər ilkin aşkarlanan şəkərli diabeti olan uşaq və nəzarət qrupu kimi 32 nəfər müayinə olunmuşdur. Bunlardan 20 nəfərini qızlar və 31 nəfərini isə oğlanlar təşkil etmişdir. Müayinə olunan uşaqların yaşı 3-18 yaş arası olmuşdur. Uşaqlarda bakteriyalar (Prevotella, Bacteroidia, Prevotellamassilia, Parabacteroides, Alistipes, Parabacteroides, Alistipes və s. cəmi 10 növ), tərkibində az miqdarda nukleotid olan xüsusi növ bakteriyalar sayılan 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 olan 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 məlum olmuşdur ki, tip 1 şəkərli diabeti olanlarda Escherichia (Gammaproteobacteria sinfi, phylum Proteobacteria), Prevotellamassilia (c. Bacteroidia, p. Bacteroidetes) və Megasphaera (c. Clostridia, p. Firmicutes) bakteriyaları daha çox aşkar edilmiş, göstəricilər arasındakı fərq dürüst olmuşdur. Neqativ assosiasiyaya isə Clostridia (p. Firmicutes), Pseudobutyrvibrio, Eubacterium və Roseburia bakteriyaları aiddir. Viruslarla 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 104 nəfər daxil olmuşdur. Alınan nəticələr demək olar ki, üst-üstə düşmüşdür.

Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasından olan uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetə risk yaradan mikroorqanizmlər 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. Ədəbiyyatda T1ŞD-ın iki klinik forması qeyd edilir. Birinci klinik forma autoimmün şəkərli diabet adlanır. Xəstələrin 74,0 %-də (n=77) autoimmün şəkərli diabet, 26,0%-də (n=27) isə qeyri-autoimmün diabet aşkar edilmişdir (p<0,05).

Beləliklə, birillik müşahidə nəticəsində ilkin müraciət edən şəkərli diabetin müxtəlif klinik formaları və bizim populyasiya üçün xas olan diabetogen allellər aşkar edilmişdir. 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.

Azərbaycan populyasiyasını nəzərə almaqla Bakı və Abşeron üzrə tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə tezliyi hesablanmışdır və ratgəlmə tezliyi hər 100000 nəfərə 7,05 nəfər təşkil etmişdir [168, c.7, s.88; 380, [http:// www.stat.gov.az/source/ demography/?lang=en](http://www.stat.gov.az/source/demography/?lang=en).].

Tip 1 şəkərli diabetli 104 xəstənin 56 nəfərini oğlan (54%), 48-ni isə (46%) qız 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 1 yaş - 4 yaşda 25%, 5-9 yaşda 32,7%, 10-14 yaşda 33,7% və 15-17 yaşda isə 8,7% aşkar edilmişdir. 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-lı xəstənin 41-də (39%) İA-2 pozitiv, 64-də (61%) 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 autoanticismini 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. Əlavə 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 allellər ilə assosiasyanın analizi göstərmişdir ki, bu allellərin 14-ü şəkərli diabeti olanlarda kifayət qədər rast gəlir.

Tədqiqatda T1ŞD-li xəstələrin 61%-də GAD 65 autoanticismini, 39%-də İA-2 autoanticismini və yalnız 27%-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 [203, c.30, s.803]. Başqa türk millətlərində belə məlumatlar çox azdır. Yalnız Türkiyədə aparılan tədqiqatların birində 63% uşaqda GAD 65 autoanticismini müsbət, İranda yaşayan azərbaycanlılar arasında isə bu göstərici 27,6% müsbət olmuş, C-peptid isə 94,1% halda ($< 0,17$ nmol/L ($< 0,50$ ng/mL)) normadan aşağı qeydə alınmışdır [203, c.30, s.803; 208, c.80, s.238; 256, c.31, s.70].

Amerika Birləşmiş Ştatalarında aparılan geniş tədqiqatlardan birinin nəticələri ilə bizim tədqiqatda GAD 65 autoanticismin və C-peptidin göstəriciləri arasında eynilik vardır [115, c.297, s.2716]. Bu tədqiqatda da GAD 65 anticisimi 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 [168, c.144, s.252]. 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 diabetin 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) allelləridir. DRB1*15:xx və ya 16:xx haplotipində rastgələn DQB1*06:02, DQB1*05:03 və DQB1*06:01 allelləridir ki, bunlar da adətən Avropa populyasiyası üçün 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 [217, c.4, s.189]. DQB1*03 alleli həm qoruyucu allel kimi aşkar edilib, lakin 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 də 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.

Tədqiqatımızın başqa bir vəzifəsi uşaqlarda tip 1 şəkərli diabetin müalicəsini optimallaşdırmaqdan ibarət olmuşdur. Bu məqsədlə uşaqlarda yeni insulin analoqları (Novo Nordisk A/G) olan Aspartdan və Detemirdən 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 hipoglikemiyaların sayı, bədən kütlə indeksi və klinik vəziyyət qiymətləndirilmişdir. Tədqiqat bir neçə qrupda 11 ay ərzində Bakı şəhəri 6 sayılı uşaq klinik xəstəxanasında aparılmış və ilkin aşkarlanan və diabetlə xəstələnmə müddəti $4,2 \pm 0,5$ il olan uşaqlar daxil olmuşdur. Qlikohemoqlobinin ilkin göstəricisi

orta hesabla $10,1 \pm 0,4\%$ təşkil etmişdir. Xəstələr 0-18 yaş arasında olmuş, orta yaş dövrü $12,3 \pm 0,7$ yaş təşkil etmişdir. Xəstələr kompensasiya dərəcələrinə görə də bölünmüşlər və bu məqsədlə qlikohemoqlobulinin İSPAD Consensus Guidelines, 2014 [45, s.242] tövsiyələrindən istifadə olunmuşdur (kompensasiya $HbA1c \leq 7,5\%$; subkompensasiya $HbA1c 7,6-9,0\%$; dekompensasiya $HbA1c \geq 9,1\%$). Xəstələrin 45%-də şəkərli diabet stabil keçmiş, 55%-də isə labil gedişə malik olmuş, kəskin metabolik dəyişikliklər, insulin dozasının korreksiyasında dəyişiklik etmək lazım olmuşdur. Bir qrup uşaqlar isə stasionarda müalicə qəbul etmişlər. Tədqiqatın əvvəlində bütün uşaqlar uzun təsirli insulin olan izofan (NPH) insan insulinini və qısa təsirli insan insulinindən (rDNA) istifadə etmişlər. Sonradan isə uşaqlar yeni insulin analoqları olan Asparta və Detemirə keçmişlər. Bu uşaqlar insulin rejiminə görə iki qrupa bölünmüşlər. 1-ci qrupa daxil olan 95 uşaq sutka ərzində əsas qidalardan əvvəl bir neçə dəfə Aspart və bir dəfə yatmadan öncə Detemir insulinini qəbul etmişlər. 2-ci qrupa daxil olan 120 uşaq isə səhər və axşam yatmadan öncə Detemir iki dəfə və hər qida qəbulundan əvvəl isə bir neçə dəfə Aspart insulinini qəbul etmişdir. Detemirin dozası hər 2-3 gündən bir qanda qlükozanın dozasına uyğun olaraq korreksiya olunmuşdur. Eyni zamanda ultraqısa təsirli insulinin də dozası tənzimlənmişdir. Bütün xəstələr bütün tədqiqat boyu Heydər Əliyev Fondunun və NovoNordisk A/G maliyyə dəstəyi ilə Detemir, Aspart insulinləri, insulin qələmləri və iynə ucluqları ilə pulsuz təmin olunmuşlar. Bütün xəstələrdə hər 2,5 aydan bir Clover A1c cihazı vasitəsilə qlikohemoqlobin analizi yoxlanılmışdır. Tədqiqatda 215 nəfər iştirak etmişdir. 2-3 həftə ərzində qlikemiyanın qida qəbulundan əvvəl $4,0-7,0$ mmol/l, yeməkdən sonra isə 10 mmol/l olması qarşıya məqsəd kimi qoyulmuşdur. Xəstələr 11 ay ərzində bir neçə dəfə təkrar müraciət etmişlər. Bu müddət ərzində aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir: 2-ci qrupda qanda qlükozanın nəticələri 1-ci qrupla müqayisədə aşağı olmuşdur (qruplar arasında fərq $1-2$ mmol/l, $p < 0,01$). Qlikohemoqlobin göstəriciləri arasında dürüstlük qeydə alınmamışdır ($-0,3\%$). 2-ci qrupda qlükozanın variasiyası fərq doğuracaq dərəcədə aşağı olmuşdur ($p < 0,05$). Qruplar arasında da qlikemiya profilində fərq qeydə alınmış, 2-ci qrupda daha aşağı göstəricilər olmuşdur. Bədən kütlə indeksində dürüstlük qeydə alınmamışdır ($p > 0,05$). Başqa bir

qrupa isə 1-2 yaşlar daxil edilmişdir. Bu qrupda qlükozanın variasiyası və qlikohe-moqlobinin nəticələri yüksək olmuşdur ($p<0,05$). İlkin aşkar olunan diabetli uşaqlarda isə izofan (NPH) insan insulini və insan insulini (rDNA) istifadə edənlərlə müqayisədə daha tez kompensasiya yaranmışdır. 11 ay ərzində uzun müddətli insulin analoqunun dozası fərq doğuracaq dərəcədə yüksək olmamış, orta hesabla $18\pm 8,1$ vahiddən $20\pm 1,2$ vahidə kimi ($p>0,05$) təşkil etmişdir. Aspartın dozasında da $20\pm 6,4$ vahiddən $22\pm 5,6$ vahidə kimi yüksək artım olmamışdır. 6 xəstədə səhərlər qlükoza yüksək olduğuna görə səhər saat 6-da əlavə olaraq Aspartdan istifadə olunmuşdur. Xəstələrdə hipoqlikemiya sayı əsasən gecələr azalmışdır ($p<0,01$). 4 nəfər xəstədə insulin inyeksiyaları nahiyələrində qısamüddətli qızartı, şişkinlik, qaşınma olmuş və sonradan keçib getmişdir. Məlum olmuşdur ki, Aspart/Detemir qəbul edən qrupun HbA1c göstəricilərində stabilləşmə qeydə alınmışdır. Bu göstərici müalicənin əvvəlində $10,1\pm 0,4\%$ təşkil etdiyi halda, müalicənin sonunda $7,2\pm 1,7\%$ təşkil etmişdir ($p<0,05$). 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%). HbA1c göstəricilərinin müsbət dinamikası öyrənilmişdir. Dekompensasiyası olan qrupda daha yaxşı nəticələr əldə edilmişdir. Belə ki, tədqiqatın əvvəlində HbA1c göstəricisi 67% uşaqda yüksək olduğu halda 11 aydan sonra 30% uşaqda dekompensasiya aşkar edilmişdir ($p<0,05$). Subkompensasiya qrupunda isə HbA1c göstəriciləri 32% yaxşılaşmışdır. Kompensasiya olan qrupda da HbA1c göstəricilərində müsbət dinamika qeydə alınmışdır. Detemir qəbul edənlərdə İzofan insan insulini (NPH) qəbul edənlərlə müqayisədə səhər qanda qlükozanın səviyyəsi daha çox hallarda normal olur və əlavə inyeksiyaya ehtiyac qalmır. İlkin bazal doza $0,44$ vahid/kq/sutka olduğu halda sonradan $0,61$ vahid/kq/sutka yüksəlmişdir ($p<0,01$). Beləliklə, Detemirin dozası artıq olmuşdur. Ultraqısa təsirli insulinin dozasında isə dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Beləliklə, müşahidə göstərmişdir ki, insulin dozasının korreksiyasında daha çox orta təsirli insulinə ehtiyac duyulur. Karbohidrat mübadiləsinin korreksiyası zamanı qlikemiya nəzarətə yanaşı olaraq hipoqlikemiya sayına da fikir vermək lazımdır. Detemir qəbul edən xəstələrdə hipoqlikemiyanın rastgəlmə tezliyi 35%-dən 5%-kimi azalmışdır ($p<0,01$). 11 ay

ərzində karbohidrat mübadiləsinin normallaşması fonunda intensiv insulinoterapiya zamanı Detemir qəbul edənlərdə BKİ yüksəlməmişdir ($p>0,05$). 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemirlə müqayisədə izofan (NPH) və insan insulinlərinin (rDNA) birlikdə istifadəsi daha effektivdir və qlikohemoqobinin orta göstərici $8,9\pm 1,2\%$ olduğu halda yeni insulin analoqları qəbul edənlərdə bu göstərici $11,5\pm 0,8\%$ təşkil etmişdir ($p<0,05$). Hətta insulin analoqlarının ümumi dozalarının artıq olmasına baxmayaraq kompensasiya əldə olunmamışdır.

Beləliklə, aparılan müşahidə göstərmişdir ki, insulin analoqlarından istifadə zamanı qlikohemoqlobinin göstəricisində müsbət dinamika qeydə alınır. 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 azalır, BKİ isə yüksəlmir. İnsulin pompası ilə müalicə alan şəkərli diabetli xəstələrin vəziyyətləri də qiymətləndirilmişdir. 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 Diab-care R Remote System" (Seoul, Koreya, SOOIL Development) insulin pompasından istifadə etmişlər. Onlar üzərində nəzarət Bakı şəhəri 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasında aparılmışdır. Bütün uşaqlara insulin pompasından istifadə qaydaları mükəmməl öyrənildikdən sonra ondan istifadəyə icazə verilmişdir. Məlum olmuşdur ki, uşaqların HbA1c göstəriciləri arasında fərq dürüstlüyü olmamasına baxmayaraq, xəstəlik müddəti ilə HbA1c arasında mənfi korrelyasiya vardır ($r=-0,69$, $p<0,05$) və bu da müsbət nəticədir. Xəstələrin yaşı artdıqca bədən kütləsi, boyu da artır və onlar arasında, yaşla insulin dozaları arasında da müsbət korrelyasiya vardır. Eyni zamanda xəstələrə təyin olunan bazal və ümumi insulin dozası ilə də bədən kütləsi və boy arasında müsbət korrelyasiya aşkar edilmişdir. Tədqiqat zamanı xəstələrin yaşı ilə qlikohemoqlobin arasında müsbət korrelyasiya olduğu aşkar olunmuşdur ($r= 0,63$, $p<0,05$). Bu da o deməkdir ki, xəstələrin yaşı artdıqca HbA1c-də yüksəlir. Digər tərəfdən bədən kütləsi, boy ilə bazal doza arasında korrelyasiya olduğu halda, ümumi insulin dozası ilə bədən kütləsi və boy arasında bel əlaqə yoxdur. Belə fikirləşmək olar ki, xəstələr kifayət qədər insulin istifadə etməmişlər. Əksinə olaraq xəstələrin 2015-ci ildə istifadə etdikləri insulinin

ümumi dozası ($m=42,7\pm 21,14$ vahid) 2014-cü illə müqayisədə ($m=13,5\pm 5,34$ vahid) daha artıq olmuşdur ($p<0,0001$). Buradan görüldüyü kimi xəstələr bolyus dozaları kifayət qədər istifadə etmişlər, lakin kompensasiya qeydə alınmamışdır. Digər tərəfdən isə 2015-ci ildə HbA1c orta göstəricisi $8,7\pm 2,01\%$ olduğu halda, 2014-cü ildə bu göstərici $9,4\pm 1,45\%$ olmuşdur ki, onlar arasında da etibarlılıq qeydə alınmamışdır ($p=0,32$), lakin buradan görüldüyü kimi aşağıya meyillik aşkar olunur. Görünür uşaqlar insulin dozasını rəşional olaraq düzgün istifadə etməmişlər. 2016-cı ildə müayinə olunan uşaqların göstəriciləri arasındakı korrelyasiyanın öyrənilməsi göstərmişdir ki, yalnız xəstələrin yaşı ilə bədən kütləsi arasında müsbət əlaqə olmuşdur ($r=+0,99$, $p<0,05$). Öyrənilən başqa göstəricilər arasında isə korrelyasiya aşkar edilməmişdir. Digər tərəfdən müxtəlif illər üzrə qlikohemoglobinlə yaş arasında olan əlaqələrin etibarlılığı yoxlanılmışdır. Belə məlum olmuşdur ki, 2014-cü il və 2015-ci illərdə bu göstəricilər arasında yüksək etibarlılıq qeydə alındığı halda başqa illər üzrə belə dürüstlük aşkar edilməmişdir.

Beləliklə, aparılan tədqiqatdan belə nəticəyə gəlmək olar ki, uşaqlarda insulin pompasından düzgün istifadə etməklə şəkərli diabetin kompensasiyasına nail olmaq olar. İnsulin dozasının kortəbii sürətdə artırılması kompensasiya gətirib çıxarmır.

Elmi tədqiqat işində Azərbaycanın bir neçə ərazisində yaşayan şəkərli diabetli uşaqların klinik və laborator göstəriciləridə qiymətləndirilmişdir. Bu məqsədlə Bakı və Gəncə şəhərlərində yaşayan şəkərli diabeti olan uşaqlar müayinədən keçirilmişdir. Gəncə şəhərində 2007-ci və 2009-cu illərdə müayinə aparılmışdır. Bu uşaqların klinik və laborator göstəriciləri Bakı şəhərində qeydiyyatda olan xəstələrlə müqayisə olunmuşdur. 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. Şəkərli diabetin kompensasiya göstəricilərindən biri də qanda qlikohemoglobinin təyin edilməsidir. Gəncə şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarda Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarla müqayisədə yaxşı və fərq doğuracaq göstərici qeydə alınmışdır ($p<0,05$). Əksinə olaraq isə qanda sidik cövhərinin, sidikdə kreatinin və qlükozanın göstəricilərinə görə isə Bakı şəhərində müalicədə olan uşaqlarda isə müsbət nəticələr aşkar edilmişdir ($p<0,05$). Başqa maraqlı bir nəticə isə

Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqlarda Gəncə şəhəri ilə müqayisədə diastolik arterial təzyiqin göstəricilərində fərq doğuracaq dərəcədə yüksək nəticə əldə edilməsidir ($p < 0,001$). Məlum olmuşdur ki, Gəncə şəhərində 2 il ərzində aparılan müşahidələrin göstəricilərində statistik etibarlılıq qeydə alınmamışdır. 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 ağırlaşmalarından biri sayılır. Bakı və Gəncə şəhərlərində yaşayan uşaqların klinik və laborator göstəriciləri arasında korrelyasiya da öyrənilmişdir. Gəncə şəhərində 2007-ci ildə xəstələrin yaşı ilə qlikohemoqlobin ($r=0,83$, $p < 0,05$), insulin dozası ($r=0,89$, $p < 0,05$), insan insulini (rDNA) ($r=0,88$, $p < 0,05$) və izofan (NPH) insan insulini ($r=0,78$, $p < 0,05$) arasında müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır. Xəstəlik müddəti ilə sidikdə kreatinin ($r=0,71$, $p < 0,05$), qlikohemoqlobinlə insulin dozası ($r=0,78$, $p < 0,05$), insan insulini (rDNA) ($r=0,76$, $p < 0,05$) və izofan (NPH) insan ($r=0,76$, $p < 0,05$) insulini arasında müsbət korrelyasiya olmuşdur. Bədən kütlə indeksi ilə sidikdə mikroalbuminuriya arasında da müsbət korrelyasiya aşkar edilmişdir ($r=0,68$, $p < 0,05$). Uşaqlarda bədən kütləsi ($r=0,81$, $p < 0,05$) və boy ($r=0,70$, $p < 0,05$) ilə də müsbət əlaqə olmuşdur. Arterial təzyiqin göstəriciləri ilə başqa parametrlər arasında isə korrelyasiya olmamışdır. 2007-ci ildə yaşla bədən kütləsi ($r=0,89$, $p < 0,05$), boy arasında ($r=0,96$, $p < 0,05$) arasında korrelyasiya olduğu halda, 2009-cu ildə yaşla bədən kütləsi arasında ($r=-0,23$, $p > 0,05$) belə əlaqə qeydə alınmamışdır. 2009-cu ildə yaşla boy arasında mənfi korrelyasiya olmuşdur ($r=-0,86$, $p < 0,05$). Əgər 2007-ci ildə BKİ ilə nəbz arasında müsbət korrelyasiya olmuşdursa, ($r=0,67$, $p < 0,05$), 2009-cu ildə isə bu göstəricilər arasında korrelyasiya olmamışdır ($r=-0,66$, $p > 0,05$). BKİ ilə sidikdə şəkər arasında mənfi əlaqə qeydə alınmışdır ($r=-0,71$, $p < 0,05$). Bakı şəhərində qeydiyyatda olan uşaqların göstəricilərini təhlil edərkən

məlum olmuşdur ki, sistolik arterial təzyiqlə xəstəlik müddəti ($r=0,90$), mikroalbuminuriya ($r=0,85$) və sidikdə qlükoza arasında ($r=0,90$) müsbət korrelyasiya olmuşdur. Xəstəlik müddəti ilə qlikohemoqlobin arasında mənfi ($r=-0,82$), mikroalbuminuriya ilə isə müsbət korrelyasiya ($r=0,84$) olmuşdur. Sidikdə mikroalbuminuriya ilə kreatinin arasında mənfi ($r=-0,94$), sidikdə qlükoza arasında isə müsbət korrelyasiya qeydə alınmışdır ($r=0,87$). Beləliklə, həm Gəncə, həm də Bakı şəhərlərində qeydiyyatda olan şəkərli diabeti olan uşaqların klinik və laborator göstəriciləri və onlarda rast gəlinən xronik ağırlaşmalar təhlil edilmişdir.

Şəkərli diabetli uşaqlarda lipid profilinin xüsusiyyətləri də araşdırılmışdır. Müayinə üçün 2014-2015-ci illər ərzində şəkərli diabetlə ilkin xəstələnən 63 uşaq və bir neçə il xəstə olan 70 uşaq müayinə olunmuşdur. Aparılan müayinələr nəticəsində məlum olmuşdur ki, ilkin aşkarlanan xəstələrdə xolesterinin orta göstəricisi 145,3 mq/dl olmuş, 9,7%-də ($n=6$) sərhəd göstərici, 6,5%-də ($n=4$) patoloji göstərici qeydə alınmışdır. YSLP orta göstəricisi 44,5 mq/dl, 11,4 %-də ($n=7$) sərhəd göstərici, 47,5 %-də ($n=29$) patoloji göstərici olmuşdur. Triqliserinlərin orta göstəricisi 91,1 mq/dl, sərhəd göstəricisi 19,7 % ($n=12$), patoloji göstərici 16,4 % ($n=10$) olmuşdur. ASLP orta göstəricisi 81,3 mq/dl olmuş, 8,2 %-də ($n=5$) sərhəd göstərici, 6,6 %-də ($n=4$) patoloji göstərici olmuşdur. Qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 12,5 %, X/YSLP orta göstəricisi isə 3,5 təşkil etmişdir. İlkin xəstələnən uşaqların orta yaşı 8,7 yaş, bir neçə il xəstələnənlərin yaşı isə 11,3 yaş olmuşdur. İlkin xəstələnənlərin 32 nəfərini oğlan, 31 nəfərini qız, bir neçə il xəstələnənlərin isə 32 nəfəri oğlan, 38 nəfərini isə qız təşkil etmişdir. Diabetlə xəstələnmə müddəti 3,7 il olmuşdur. Bir neçə il xəstə olan uşaqlarda xolesterinin orta göstəricisi 159,1 mq/dl olmuş, 25,7%-də ($n=18$) sərhəd göstərici, 11,4%-də ($n=8$) patoloji göstərici qeydə alınmışdır. YSLP-nin orta göstəricisi 48,9 mq/dl, 24,3 %-də ($n=17$) sərhəd göstərici, 20,0 %-də ($n=14$) patoloji göstərici olmuşdur. Triqliserinlərin orta göstəricisi 99,6 mq/dl, sərhəd göstəricisi 28,6 % ($n=20$), patoloji göstərici 17,1 % ($n=12$) olmuşdur. ASLP-nin orta göstəricisi 91,0 mq/dl olmuş, 17,1 %-də ($n=12$) sərhəd göstərici, 5,7 %-də ($n=4$) patoloji göstərici olmuşdur. X/YSLP-nin orta göstəricisi 3,8, qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 10,1 % təşkil etmişdir. Müayinə olunun xəstələrin 15,6%-ni ($n=11$) “Dana” insulin pompası (Sooil,

Koreya) ilə müalicə alan xəstələr təşkil etmişdir. İnsulin pompasında olan uşaqlarda qlikohemoqlobinin orta göstəricisi 9,7% təşkil etmişdir. Xəstələrdə qlükoza, qlikohe- moqlobin, xolesterin, YSLP, triqliseridlər, ASLP, X/YSLP nisbəti və yaşla, xəstələnmə müddəti ilə korrelyasiya da öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, qlükoza ilə qli- kohemoqlobin, triqliserinlərlə qlükoza, xolesterin arasında, YSLP-lə xolesterin arasın- da, Xol/YSLP nisbəti ilə qlükoza, xolesterin, YSLP, triqliserinlər, ASLP arasında müs- bət korrelyasiya vardır. Bir neçə il şəkərli diabetlə xəstə olanların göstəriciləri öyrə- nilməsi göstərmişdir ki, qlikohemoqlobinin yaşla, qlükoza ilə, xolesterinin yaşla, xəstə- tək müddəti ilə, YSLP-in xolesterinlə, triqliserinlərin xəstəlik müddəti, qlükoza, xo- lesterin, YSLP-lə əlaqəsi, ASLP-in yaşla, xəstəlik müddəti və xolesterinlə əlaqəsi var- dır. Şəkərli diabetli uşaqlarda HLA DRB1 geninin 01:01-03, 03:01, 04:01-08, 07:01, 08:01-04, 09:01,10:01,11:01-04, 12:01-02, 13:01-03, 13:05, 14:01, 14:03-07, 15:01- 02, 16:01-02, 16:05 allelləri öyrənilmişdir. İlk aşkarlanan xəstələrin 56%-ni oğlan (n=27), 44%-ni (n=21) qız təşkil etmişdir. Xolesterinin göstəriciləri ilə YSLP, ASLP, triqliserin və aterogen indekslə müsbət əlaqələr vardır. Qandakı qlükoza ilə yalnız tri- qliserin arasında əlaqə aşkar olunmuşdur. Qanda qlükozanın səviyyəsi artdıqca triqli- serinin də səviyyəsi artır. YSLP-lə triqliserin və aterogen indeks arasında mənfi kor- relyasiya aşkar olunmuşdur. Lipidlər ayrı-ayrılıqda oğlan və qızlar da müqayisə öyrənilmişdir. Eyni zamanda, oğlanlar arasında lipidlərlə və HLA DRB1 geni arasındakı əlaqənin olması da araşdırılıb və belə əlaqə qeydə alınmayıb. YSPL-lə xolesterin, triqliserin, aterogen indeks arasında, ASLP-lə xolesterin, aterogen indeks arasında, triqliserinlə aretogen indeks arasında əlaqə vardır. Başqa maraqlı əlaqə isə oğlanların yaşı ilə triqliserin arasındakı mənfi korrelyasiyanın olmasıdır ($r=-0,42$, $p=0,026$). Kicik yaşlı uşaqlarda triqliserinin yüksək olması daha tez-tez rast gəlir. Yuxarıda qeyd etmişdik ki, triqliserinlə insulinin səviyyəsi arasında mənfi korrelyasiya əlaqəsi vardır. Deməli, kicik yaşlarda insulin çatışmazlığı tez-tez biruzə verir və bu yaşlarda da diabet daha tez-tez rast gəlir. Oğlanlar arasında yaşla HLA DRB1 geninin haplotipləri arasında əlaqə qeydə alınmamışdır. Oğlanlarda olduğu kimi qızlar arasında da müxtəlif göstəricilər arasındakı korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir. Xolesterinlə ASLP, ASLP-lə aterogen indeks və triqliserin arasında, aterogen indekslə triqliserin

arasında əlaqə vardır. Burada daha maraqlı korrelyasiya aterogen indekslə qızların yaşı arasında olan əlaqədir. Bu müsbət əlaqədir və o oğlanlarda qeyd olunmadığı halda qızlar arasında aşkar olunmuşdur.

Beləliklə, uşaqlarda lipid mübadiləsinin göstəriciləri arasındakı əlaqələr ətrafı surətdə araşdırılmışdır.

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 (DQ2.5/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 gəlinir.
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.
3. Diabetik nefropatiya ilə HLA DQB1 geninin allelləri arasında əlaqə vardır ($r=0,66$, $p<0,05$).
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 dürüstlüyü qeydə alınmışdır ($p<0,05$).
5. Azərbaycan populyasiyasında ilkin aşkar olunan tip 1 şəkərli diabetlə (T1ŞD) Escherichia (Gammaproteobacteria sinfi, tip Proteobacteria), Prevotellamassilia (c. Bacteroidia, p. Bacteroidetes) və Megaspheera (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.

6. T1ŞD-li olan uşaqların lipid profili ilə DRB1 geninin allelləri arasında əlaqə aşkar edilməmişdir. Oğlanların yaşı ilə triqliserinlər arasında mənfi korrelyasiya vardır ($r=-0,42$, $p=0,026$).
7. Bakı və Abşeron üzrə uşaqlar arasında tip 1 şəkərli diabetin rastgəlmə 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 fəslə 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%).
8. 2 yaşdan kiçik olan uşaqlarda insan izofan (NPH) və insan insulinin (rDNA) birlikdə istifadəsi ($HbA1c=8,9\pm1,24\%$) yeni insulin analoqları olan Aspart və Detemirlə müqayisədə ($HbA1c=11,5\pm2,22\%$) 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 $10,1\pm2,49\%$ təşkil etdiyi halda, müalicənin sonunda $7,2\pm1,97\%$ 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 gəlməmişdir ($p<0,05$).

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Tip 1 şəkərli diabetə olan riski erkən aşkar etmək üçün İnsan Leykositə 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.

İSTİFADƏ EDİLMİŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Azərbaycanda səhiyyə, sosial müdafiə və mənzil şəraiti / Azərbaycan Respublikasının Dövlət Statistika Komitəsi. Statistik məcmuə, –Bakı. -2020. 260 s.
2. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda insan leykositar anticisim sisteminin DR-DQ2 serotipi və insulindənasılı şəkərli diabetə risk //-Bakı: Sağlamlıq Jurnalı,- 2016. №6, - s. 119-123.
3. 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.
4. Əhmədov, G.Ə. Şəkərli diabetin ağırlaşmaları ilə risk genləri arasında əlaqələr //-Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı , -2017. №2, -s.5-8.
5. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda şəkərli diabetin yaranmasında bağırsaq mikroflorasının rolu // -Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Naliyyətləri, -2017. №4, -s.103-106.
6. Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda şəkərli diabetin müxtəlif klinik formalarının aşkar edilməsi //-Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2016. №3, -s.9-12.
7. Əhmədov, G.Ə. İnsulindənasılı şəkərli diabeti olan uşaqlarda İnsan Leykositar Sistemin DRB1 geni ilə lipidlər arasında əlaqənin öyrənilməsi / G.Ə. Əhmədov, A.A. Əyyubova, V.A. Mirzəzadə [və b.] // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, -Bakı: -2015. c. 1. №4, -s.10-16.
8. Əhmədov, G.Ə. Uzun müddət şəkərli diabetlə xəstə olan uşaqlarda immun sistemin öyrənilməsi / G.Ə.Əhmədov, G.M. Nəsrullayeva, V.R. Məmmədova [və b.] // Azərbaycan Allerqologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı, -Bakı: -2016. cild 4, №2, -s. 18-21.
9. 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.
10. Əhmədov, G.Ə. Azərbaycan populyasiyasında insulindənasılı şəkərli diabeti olan uşaqlarda İnsan Leykositar 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.
- 11.Əhmədov, G.Ə. Uşaqlarda insulindənəsılı şəkərli diabetə genetik meyilliyin öyrənilməsi / G.Ə. Əhmədov, J. Noble, M. Atkinson M.[və b.] // Sağlamlıq Jurnalı, -Bakı: -2016. №1, -s. 140-144.
- 12.Əliyev, T.Ə., Mirzəzadə A.Ə. “Endokrinologiya”. Dərslik /-Bakı: "Maarif" nəşriyyatı, -1993. -328 s.
- 13.Qurbanov Y.Z., Qanyaradıcı və endokrin sistemi xəstəliklərinin propedevtikası. Dərslik. /-Bakı: -A zərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, ATU, CBS Nəşriyyatı, -2016. Cild 4, -325 s.
- 14.Məmməd həsənov, R.M. Daxili xəstəliklər. Dərslik / - Bakı: CBS, -2011.-464 s.
- 15.Məmməd həsənov, R.M. Şəkərli diabet. Dərslik. / R.M. Məmməd həsənov. -Bakı; Təbib, -2017. -319 s.
- 16.Məmməd həsənov, R.M. Endokrinologiya. Dərslik. / R.M.Məmməd həsənov.-Bakı: - Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, ATU, “Mert Promosyon” nəşriyyatı, -2019. -284 s.
- 17.Süleymanlı, A.A. I tip şəkərli diabetin klinik aspektləri //-Bakı: Azərbaycan Təbabətinin müasir nəaliyyətləri, -2012. №2, -s.181-184.
- 18.Süleymanlı, A.A., Əyyubova, A.A. I tip şəkərli diabeti olan uşaqlarda immun sistemin vəziyyəti və immunoterapiya //-Bakı: Metabolizm jurnalı, -2010. №3, -s. 3-7.
- 19.Şirəliyeva, G.Ş. Diabetik dislipidemiyanın müalicəsində statinlərin rolu / G.Ş. Şirəliyeva, V.Ə.Əzizov, Ş.S.İbrahimova [və b.] //-Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2016. №1, -s.162-169.
- 20.Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları / - Bakı, Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyası, -2017. -135 s.
- 21.Zeynalova, N.V. Şəkərli diabetin dünyada yayılması / N.V.Zeynalova, Y.Z., Qurbanov, A.A Nəsibli. [və b.] //Sağlamlıq jurnalı, -Bakı: -2017, №2, -s.164-166.

- 22.Аметов А.С., Сокарева Е.В. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2–го типа и их коррекция // -Москва: Русский Медицинский Журнал, -2009. №24, -s. 1586.
- 23.Алиева, Т.Т. Заболевимость сахарным диабетом Азербайджане, странах СНГ и странах Европы // -Bakı: Metabolizm jurnalı, -2008. cild 9, № 2, -s.10-12.
- 24.Алиева, Т.Т. Сахарный диабет в Азербайджанской Республике, странах СНГ и Европы. Тенденции развития. Монография / Т.Т. Алиева, -Баку: АзерДиаб., -2007. -200 с.
- 25.Алиева, Т.Т. Динамика распространенности сахарного диабета в Азербайджанской Республике в 1994-2012 гг., и прогноз на 2030 г. //-Казань, Казанский медицинский журнал, -2014. т 95, № 4, -с.566-569.
- 26.Алиева, Т.Т. Распространенность сахарного диабета среди районах Азербайджана по данным официальной статистики //-Bakı: Azərbaycan təbabətinin müasir nəliyyətləri, -2008. № 3, -с.182-185.
- 27.Алиева, Т.Т. Индекс клинико-метаболического статуса как показатель эффективности комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом //-Казань, Казанский медицинский журнал, -2014. т 95, № 6, -с.791-794.
- 28.Ахмедова, З.Г., Ахмедова, У.А. Распределение генотипов–кандидатов у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного диабетической нефропатией в Азербайджане //-г.Москва: Журнал Ожирение и Метаболизм, -2012. №3, -s.26-28.
- 29.Ахмедова, З.Г. Некоторые аспекты гормональной регуляции жирового обмена при сахарном диабете 2 типа // -г. Москва: Жур. Биомедицина, -2012. №3, -с. 24-29.
- 30.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.

31. 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.
32. 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.
33. Ахмедов, Г.А. Сравнительный анализ генов DQB1 и DQA1 II класса системы человеческих лейкоцитарных антигенов в Азербайджанской популяции // -г. Казань: Казанский Медицинский Журнал, -2017. том 98, №5, -с. 704-708.
34. Ахмедов, Г.А. Изучение гена RTPN22 у детей с сахарным диабетом типа 1 в Азербайджанской популяции // -г. Тбилиси: Georgian Medical News, -2017. №10 (271), Октябрь, -с. 45-49.
35. 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, выпуск 4, том 2 (134), -с. 52-55.
36. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. / Диагностика и классификация сахарного диабета // -Москва: Сахарный диабет, - 1999. № 3, -с. 11-17.
37. Дедов, И.И. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство / И.И. Дедов Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, -2007. - 160 с.
38. Касаткина Э.П. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков [Электронный ресурс] / Э. П. Касаткина, Е. А. Одуд, И. Г. Сичинава [и др.] // г. Москва, жур. Клиническая Эндокринология, -2000, Том 46, № 1, <https://doi.org/10.14341/probl11828>.
39. Касаткина Э.П. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина . Г.И. Сивоус , Э.А. Очирова , И.Г. Сичинава // -г. Москва, жур. Сахарный диабет, -2004. № 4, стр.9-12.

40. Миронов, Л.Л., Солнцева, А.В., Крестелёва, И.М. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей. Пособие для врачей / -Минск: БелМАПО, -2014. -27 с.
41. Мирзазаде, М.В. Сахарный диабет: медицинские, социальные, психологические, экономические аспекты // -Москва: Биомедицина, -2001. №1, -с. 12-17.
42. 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.
43. Петеркова, В.А. Сахарный диабет 1 типа у детей / В.А. Петеркова, М.В. Шестакова, О.Б. Безлепкина [и др.] // -Москва: жур. Сахарный диабет, -2020. т.23 (1S),-с. 4-40
44. Самойлова, Ю.Г, Новосёлова, М.В., О.А. Олейник / Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 1-го типа по данным регистра г. Томска и Томской области // -Иркутск: Бюллетень сибирской медицины, -2014. т.13, №2, -с.49-53.
45. Сахарный диабет у детей и подростков Консенсус ISPAD по клинической практике / Перевод с английского под редакцией профессора, чл.-кор. РАН В.А. Петерковой, - Москва: ГЭОТАР-Медиа, -2016.- 656 с.
46. Сунцов, Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова [и др.] // -Москва: жур. Сахарный диабет, - 2011. № 1, -с. 15-18.
47. Щербачева, Л.Н. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации (предварительные данные) / Л.Н. Щербачева, Т.Л.Кураева, Т.Ю.Ширяева [и др.] // -Москва: Сахарный диабет, -2004. № 3, -с. 392-406.
48. Aaron Cohn, M. Anthony Sofia, Sonia S. Kupfer. Type 1 Diabetes and Celiac Disease // Clinical Overlap and New Insights Disease Pathogenesis Curr. Diab. Rep., -2014. № 14(8), -p. 517-524.

49. Afzali, B. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease / B. Afzali, G. Lombardi, R.I. Lechler [et al.] // Clin. Exp. Immunol., -2007. Apr; 148(1), -p.32-46.
50. Aghili, B. Altered Suppressor Function of Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes / B. Aghili, A.A. Amirzargar, A. Rajab [et al.] // Iran J Immunol. -2015. Dec; 12(4), -p.240-251.
51. Alhonen S., Extended family history of diabetes and autoimmune diseases in children with and without type 1 diabetes / S. Alhonen, S. Korhonen [et al.] // Diabetes Care, 2011. Jan; 34(1): -p.115-117.
52. Alam, C. Effects of a germ-free environment on gut immune regulation and diabetes progression in non-obese diabetic (NOD) mice / C. Alam, E. Bittoun, D. Bhagwat, [et al.] // Diabetologia. -2011. 54, -p.1398–1406.
53. Alkanani, A.K. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate with Susceptibility to Type Diabetes / A.K. Alkanani, N. Hara, P.A. Gottlieb [et al.] // Diabetes, -2015. Oct; 64(10), -p.3510-3520.
54. Altobelli, E. HLA DR/DQ alleles and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study / E. Altobelli, A. Blasetti, R. Petrocelli [et al.] // Clin. Exp. Med., -2005. Jul; № 5(2), -p.72-79.
55. Alves, L.I. Autoantibodies and high-risk HLA susceptibility markers in first-degree relatives of Brazilian patients with type 1 diabetes mellitus: a progression to disease based study / L.I. Alves, E. Davini, M.R. Correia [et al.] // J. Clin. Immunol., -2012. Aug; № 32(4), -p.778-785.
56. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / Diabetes Care, -2017. Jan; 40 (Suppl 1), -p.S11–S24.
57. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of medical care in diabetes-2020 / Diabetes Care, -2020. 43 (Suppl 1), -p.S163-S182.
58. Angstetra, E. An indirect role for NK cells in a CD4(+) T-cell-dependent mouse model of type I diabetes / E. Angstetra, K.L. Graham, Y. Zhao [et al.] // Immunol. Cell Biol., -2012. Feb; № 90 (2), -p. 243-247.

59. Ardıçlı, D., Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset / D. Ardıçlı, N. Kandemir, A. Ali-kasifoğlu [et al.] // *J. Pediatr Endocrinol Metab.* -2014 Jul. 27(7-8), -p.635-641.
60. Arslan, D. The effect of autoimmunity on the development time of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus / D. Arslan , A. Merdin , D. Tural [et al.] // *Med. Sci. Monit.* -2014. Jul 10; 20, -p.1176-1179.
61. Aschermann, S. B cells are critical for autoimmune pathology in Scurfy mice / S. Aschermann, C.H. Lehmann, S. Mihai [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, -2013. Nov 19; 110(47), -p.19042-19047.
62. Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment // *Lancet*, -2001. № 358, -p. 221–229.
63. Awa, W. DPV-Wiss Study Group and the German Competence Network Diabetes Mellitus. HLA DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus / W.L. Awa , B.O. Boehm , T. Kapellen [et al.] // *Euro J. Endocrinol.* -2010. Jul; № 163(1), -p.97-104.
64. Barcenilla, A. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut / A. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martin Kapellen [et al.] // *Appl. Environ Microbiol.* -2000. 66, -p.1654-1661.
65. Barker, J.M. Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) / J.M. Barker, K.J. Barriga, L. Yu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, -2004 Aug. 89(8), -p.3896-902.
66. Barnard, K.D. High reported treatment satisfaction in people with type 1 diabetes switching to latest generation insulin pump regardless of previous therapy / K.D. Barnard, M. Bromba, M. de Lange [et al.] // *J. Diabetes Sci Technol.* -2015. 9(2), -p. 231–236.
67. Baschal, E.E. HLA DPB1*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302 DAISY population / E.E. Baschal, T.A. Aly, S.R. Babu [et al.] // *Diabetes*, -2007. Sep; № 56(9), -p.2405 -2409.

68. BD Simultest TM ÌMK Plus, catalog № 349217 [Electronic resource] / Becton, Dickinson and Company BD Biosciences, USA: -2015. URL: <http://www.Bdbiosciences.com/ds/is/tds/23-3178.pdf>, -58 p.
69. Bender, C. GAD autoantibody affinity in school children from the general population / C. Bender , M. Schlosser , U. Christen [et al.] // *Curr. Diab. Rep.*, -2014. № 14(8), -p. 1911-1918.
70. Bennett, S.T. IDDM2-VNTR-encoded susceptibility to type 1 diabetes: dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus / S.T. Bennett , A.J. Wilson , F. Cucca [et al.] // *J. Autoimmun.*, -1996. Jun; 9(3), -p.415-421.
71. Benmansour J. Association of single nucleotide polymorphisms in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and susceptibility to autoimmune type 1 diabetes in Tunisians / Jihen Benmansour, Stayoussef M., Al-Jenaidi Fayza A [et al.] // *Clin Vaccine Immunol.*, -2010. Sep;17(9):-p.1473-1477.
72. Bentley, G. High-resolution, high-throughput HLA genotyping by next-generation sequencing / G. Bentley, R. Higuchi, B. Hoglund [et al.] // *Tissue Antigens.* -2009. 74, -p.393–403.
73. Bian, M.L. Reactivated CD4⁺T_H cells of T1D patients and siblings display an exaggerated effector phenotype with heightened sensitivity to activation-induced cell death / M.L. Bian , O. Haigh , D. Munster [et al.] // *Diabetes*, -2015. Jun; 64(6), -p.2161-2171.
74. Bingley, P.J., Gale, E.A. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk // *Diabetologia*, -2006. May; 49(5), -p.881-890.
75. Bjørnvold, M. Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA-4 genes on the risk of type 1 diabetes / M. Bjørnvold , D.E. Undlien , G. Joner [et al.] // *Diabetologia*, -2008. Apr; № 51(4), -p. 589-596.

- 76.Black, M.H. HLA-associated phenotypes in youth with autoimmune diabetes / M.H.Black , J.M.Lawrence , C.Pihoker [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. -2013. Mar; № 14(2), -p. 121-128.
- 77.Boitard, C. Pancreatic islet autoimmunity // *Presse Med.*, -2012. Dec; №41 (12, P2), -p.636-650.
- 78.Boitard, C. T-lymphocyte recognition of beta cells in type 1 diabetes: clinical perspectives // *Diabetes Metab.*, -2013. Dec., № 39(6), -p.459-466.
- 79.Bonifacio, E. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion / E.Bonifacio, J.Krumsiek, C.Winkler [et al.]// *Acta Diab.*-2014. №51(3),-p.403-411.
- 80.Bonifacio, E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers // *Diabetes Care*. -2015. Jun; 38 (6). -p 989-996.
- 81.Bonifacio, E. Maternal type 1 diabetes reduces the risk of islet autoantibodies: relationships with birth weight and maternal HbA1c / E.Bonifacio, M. Pflüger, S. Marienfeld [et al.] // *Diabetologia*, -2008. № 51, -p. 1245–1252.
- 82.Bottini, N. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes / N.Bottini, L.Musumeci, A.Alonso [et al.] // *Nat Genet.*, -2004. 36; -p.337-338.
- 83.Brorsson, C. Danish Study Group of Childhood Diabetes. Correlations between islet autoantibody specificity and the SLC30A8 genotype with HLA DQB1 and metabolic control in new onset type 1 diabetes / C.Brorsson, F.Vaziri-Sani, R. Bergholdt [et al.] // *Autoimmunity*, -2011. Mar; № 44(2), -p. 107-114.
- 84.Brorsson, C.A. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Novel Association Between Immune-Mediated Susceptibility Loci and Persistent Autoantibody Positivity in Type 1 Diabetes / C.A.Brorsson , S.Onengut , W.M.Chen [et al.] // *Diabetes*, -2015. Aug; 64(8), -p.3017-3027.
- 85.Bulek, A.M. Structural basis for the killing of human beta cells by CD8(+) T cells in type 1 diabetes / A.M. Bulek, D.K. Cole, A. Skowera [et al.] // *Nat. Immunol.*, -2012. Jan, 15, №13 (3), -p.283-289.

86. Buryk, M.A. Neuronal T-cell autoreactivity is amplified in overweight children with new-onset insulin-requiring diabetes / M.A. Buryk, H.M. Dosch, I. Libman [et al.] // *Diabetes Care*, -2015. Jan; № 38(1), -p.43-50.
87. Calcinaro, F. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse / F. Calcinaro, S. Dionisi, M. Marinaro [et al.] // *Diabetologia*. -2005. 48, -p.1565–1575.
88. Cameron, F.J. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children / F.J. Cameron, S.E. Scratch, C. Nadebaum [et al.] // *Diabetes Care*, -2014. 37, -p.1554-1562.
89. Cardwell, C.R. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies/ C.R. Cardwell, L.C. Stene, G. Joner [et al.] // *Diabetologia*, - 2008. № 51, -p. 726–735.
90. Carlsson, A. Low risk HLA DQ and increased body mass index in newly diagnosed type 1 diabetes children in the Better Diabetes Diagnosis study in Sweden. Swedish Better Diabetes Diagnosis Study Group / A. Carlsson, I. Kockum, B. Lindblad [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*, 2012. May; № 36(5), -p.718-724.
91. Cejkova, P. HLA DRB1, DQB1 and insulin promoter VNTR polymorphisms: interactions and the association with adult-onset diabetes mellitus in Czech patients / P. Cejkova, P. Novota, M. Cerna [et al.] // *Int. J. Immunogenet.*, -2008. Apr; № 35(2), -p.133-140.
92. Chee, J. Effector-memory T cells develop in islets and report islet pathology in type 1 diabetes / J. Chee, H.J. Ko, A. Skowera [et al.] // *J. Immunol.*, -2014. Jan 15; 192 (2), -p.572-580.
93. Chen, J.J. Hardy-Weinberg testing for HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1, and DPB1) loci in 26 human ethnic groups / J.J. Chen, J.A. Hollenbach, E.A. Trachtenberg [et al.] // *Tissue Antigens.*, -1999. Dec; 54(6), -p.533-542.
94. Chen, X.L. Induction of autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice requires interleukin-21-dependent activation of autoreactive CD8(+) T cells / X.L. Chen, D. Bobbala, G.M. Rodriguez [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* -2013. Aug, 173 (2), -p.184–194.

95. Chen, Y.G.,. Blood-based signatures in type 1 diabetes / Y.G.Chen, Cabrera S.M., Hagopian, W.A., Hessner, M.J // *Diabetologia*, -2016. Mar; № 59(3), -p.414-425.
96. Cherubini, V. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study / V. Cherubini, R.Gesuita R.Bonfanti [et al.] // *Acta Diabetol.*, -2014. 51(1), -p.43–51.
97. Cifuentes, R.A., Rojas-Villarraga, A., Anaya, J.M. Human leukocyte antigen class II and type 1 diabetes in Latin America: a combined meta-analysis of association and family-based studies // *Hum Immunol.*, -2011. Jul; № 72(7), -p.581-586.
98. Cinek, O. The CTLA-4 -49A/G dimorphism is not associated with type 1 diabetes in Czech children / O.Cinek, P.Drevinek, Z.Sumnik [et al.] // *Eur.J.Immunogenet.* -2002. 29, -p.219–222.
99. Cinek, O. Imbalance of bacteriome profiles within the Finnish Diabetes Prediction and Prevention study: Parallel use of 16S profiling and virome sequencing in stool samples from children with islet autoimmunity and matched controls / O.Cinek, L.Kramna, J.Lin [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2017. 18, -p.588-598.
100. 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.
101. 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.Mazan-kova [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* -2018. Oct; 144, -p.51-62.
102. Classification of Diabetes Mellitus 2019:[Electronic resource] / Geneva:World Health Organization, -2019.URL:https://www.who.int/health-topics/diabetes, -37 p.
103. Collin, R. The Mouse *idd2* Locus Is Linked to the Proportion of Immunoregulatory Double-Negative T Cells, a Trait Associated With Autoimmune Diabetes Resistance / R.Collin, V.Dugas, A.N.Pelletier, [et al.] // *J. Immunol.*, -2014. Oct; № 193(7), -p.3503-3512.

104. Collison, L.W. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional / L.W.Collison, G.M.Delgoffe, C.S.Guy [et al.] // *Nat. Immunol.* -2012 Feb 5. 13 (3), -p.115–290.
105. Conget Donlo, I. Cost-utility analysis of insulin pumps compared to multiple daily doses of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain (Spanish; Castilian). *Rev.* / I. Conget Donlo, D. Serrano Contreras, J.M. Rodriguez Barrios [et al.] // *Esp. Salud Publica*, -2006. 80 (6), -p.679–95.
106. Coppieters, K.T. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients / K.T. Coppieters, F. Dotta, N. Amirian [et al.] // *J. Exp. Med.* -2012. Jan 16, 209 (1), -p.51–60.
107. Costea, P.I. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition / P.I.Costea, F.Hildebrand A.Manimozhiyan [et al.] // *Nat.Microbiol.* -2018. 3, -p.8-16.
108. Cox, S.L., Silveira P.A. Emerging roles for B lymphocytes in Type 1 diabetes // *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, -2009. 5, -p.311–324.
109. Cox, N.J. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families / N.J.Cox, B.Wapelhorst , V.A.Morrison [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.*, -2001. № 69, -p. 820-830.
110. 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.
111. Cruz-Tapias, P. Shared HLA Class II in Six Autoimmune Diseases in Latin America: A Meta-Analysis / P.Cruz-Tapias, O.M.Pérez-Fernández, A.Rojas-Villarraga [et al.] // *Autoimmune Dis. On-line pub.*, -2012. Article ID 569728, -p.10, <https://doi.org/10.1155/2012/569728>.
112. Cui-Juan, Qi. Imbalance of Fecal Microbiota at Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Chinese Children / Qi Cui-Juan, Zhang Qian, Yu Miao [et al.] // *Chin.Med. J. (Engl)*. -2016. Jun 5; 129(11), -p.1298–1304.

113. Culina, S. Materno-Fetal Transfer of Preproinsulin Through the Neonatal Fc Receptor Prevents Autoimmune Diabetes / S. Culina , N.Gupta , R.Boisgard [et al.] // *Diabetes*. -2015 Oct; 64(10), -p.3532-3542.
114. Dabelea, D. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Incidence of diabetes in youth in the United States / D.Dabelea, R.A.Bell, R.B. Jr. D'Agostino [et al.] // *JAMA*. -2007. Jun 27; 297(24), -p.2716-2714.
115. Dahlquist, G., Mustonen, L. Childhood onset diabetes - time trends and climatological factors // *Int. J. Epidemiol* .,-1994. № 23, -p.1234-1241.
116. Dahlquist, G.G., Patterson, C., Soltsz, G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group // *Diabetes Care*, -1999. № 22, -p.1698–1702.
117. Dalia, A. PTPN22 gene rs2476601 SNP is associated with type 1 diabetes and not anti-Gad autoantibodies in Egyptian children / A. Dalia, Aal El, F.Marianne [et al.] // *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, -2015. May; vol. 3(2), -p.30-34.
118. Danke, N.A. Autoreactive T cells in healthy individuals / N.A.Danke, D.M. Koelle , C.Yee [et al.] // *J.Immunol.*, -2004. May; № 172(10), -p.5967-5972.
119. Danke, N.A. Comparative study of GAD 65-specific CD4+ T cells in healthy and type 1 diabetic subjects / N.A.Danke, J.Yang, C.Greenbaum [et al.] // *J Autoimmun.* - 2005. Dec; 25(4), -p.303-311.
120. Davies, J.L. A genome-wide search or human type 1 diabetes susceptibility genes / J.L.Davies, Y.Kawaguchi, S.T.Bennett [et al.] // *Nature*,-1994. № 371, -p.130-136.
121. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long - term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes*, -1996. №45 (10), -p.1289-1298.
122. De Leeuw, I. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin / I.De Leeuw, P.Vague, J.L.Selam [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. Jan; N 7(1). - p.73-82.

123. De Onis, M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. De Onis, A.W.Onyango, E.Borghgi [et.al] // Bull World Health Organ. -2007. Sep; 85(9), -p.660-667.
124. De Vos, W.M., de Vos, E.A. Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation // Nutr Rev. -2012.70 (Suppl 1), -p.S45- S56.
125. Dedov, I.I. Nozological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus / I.I. Dedov, M.V.Shestakova, T.L.Kuraeva [et al.] // Vestn Ross Akad Med Nauk. -2015. (2), -p.132-138.
126. Delong, T. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion / T.Delong , T.A.Wiles, R.L.Baker [et al.] // Science. -2016 Feb; 12, 351(6274), -p.711-714.
127. 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.
128. Diabetes Control and Complication Trial Research group // N. England J.Med., -1993. 329, -p.977-986.
129. Diaz-Horta, O. Enteroviruses and causality of type 1 diabetes: how close are we? / O.Diaz-Horta , A.Baj, G.Maccari // Pediatr Diabetes.-2012 Feb;13(1): -p.92-99.
130. Diaz-Horta, O. Relationship of type 1 diabetes to ancestral proportions and HLA DR/DQ alleles in a sample of the admixed Cuban population / O.Diaz-Horta, A.Cintado, M.E.Fernandez-De-Cossio [et al.] // Ann. Hum. Biol., -2010. Nov; № 37(6), -p.778-788.
131. Duncan, S.H. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces / S.H.Duncan, A.G.Belenguer, A.M.Holtrop Johnstone //Appl. Environ. Microbiol. -2007. 73, -p.1073-1078.
132. Ehlers, M.R., Rigby, M.R. Targeting memory T cells in type 1 diabetes [Electronic resource] // Curr. Diab. Rep., - 2015. Nov; 15(11), [URL:https://doi.org/10.1007/s11892-015-0659-5](https://doi.org/10.1007/s11892-015-0659-5).
133. Ei Wafai, R.J. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism

- with type 1 diabetes /R.J.Ei Wafai, H.N.Chmaisse, R.F. Makki [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl., -2011. Mar; № 22(2), -p. 273-281.
134. Eiji Kawasaki, Katsumi Eguchi. Type 1 diabetes in Japan // Diabetologia, -2006. 49(5), -p.828-836.
135. Eisenbarth, G.S. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease // N. Engl.J. Med. , -1986. № 314, -p.1360–1368.
136. El Essawy, B., Li, X.C. Type 1 diabetes and T regulatory cells // Pharmacol. Res., -2015. Aug; № 98, -p.22-30.
137. Elias, J., Hoorweg-Nijman, J.J., Balemans, W.A. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands // Diabet. Med., -2015. № 32(6), -p.834-838.
138. Emani, R. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice /R.Emani, C.Alam, S.Pekkala [et al.] // Scand J. Immunol. -2015. Feb; 81(2), -p.102-109.
139. Erlich, H. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families / H. Erlich , A.M.Valdes, J.Noble [et al.] // Diabetes, -2008. Apr, № 57(4), -p.1084-1092.
140. Erlich, H.A., Valdes, A.M., Noble, J.A. Prediction of type 1 diabetes // Diabetes, -2013. Apr; № 62(4), -p.1020-1027.
141. Erlich, H.A., Valdes, A.M., Shana, L.M. Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) / H.A.Erlich , A.M.Valdes, L.M.Shana // Diabetes. -2013 Jul;62(7): -p.2618-2622.
142. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe / Lancet, -2000. № 355, -p.873–876.
143. Fekih Mrissa, N. Association of HLA, DR-DQ polymorphisms with diabetes in Tunisian patients / N.Fekih Mrissa, M.Mrad, H.Ouertani [et.all] // Transfus Apher Sci. -2013. Oct; № 49(2), -p.200-204.
144. Fendler, W. Increased risk of type 1 diabetes in Polish children – association

- with INS-IGF2 5'VNTR and lack of association with HLA haplotype / W.Fendler, I.Klich, A.Cieřlik-Heinrich [et al.] // *Endokrynol. Pol.*, -2011. № 62(5), -p.436-442.
145. Ferreira, A.C. Type 1 diabetes susceptibility determined by HLA alleles and CTLA-4 and insulin genes polymorphisms in Brazilians / A.C.Ferreira, K.B.Gomes, I.B.Sampaio [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, -2009. Apr; № 53(3), -p.368-373.
146. Ferreira, R.C. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes / R.C.Ferreira, H.Guo, R.M. Coulson [et al.] // *Diabetes*. -2014. Jul; 63(7), -p.2538-2550.
147. Fierabracci, A. The potential of multimer technologies in type 1 diabetes prediction strategies // *Diabetes Metab. Res.*, -2011. Mar, 27 (3), -p.216–229.
148. Fillatreau, S. Pathogenic functions of B cells in autoimmune diseases: IFN- γ production joins the criminal gang // *Eur. J. Immunol.*, -2015. Apr; 45(4), -p.966-970.
149. Fornari, T.A. Comprehensive Survey of miRNA-mRNA Interactions Reveals That Ccr7 and Cd247 (CD3 zeta) are Posttranscriptionally Controlled in Pancreas Infiltrating T Lymphocytes of Non-Obese Diabetic (NOD) Mice / T.A.Fornari, P.B.Donate, A.F.Assis [et al.] // *PLoS One*, -2015. Nov; № 10(11), -p.68-77.
150. Galgani, A. Diabfin Study Group. HLA class II typing in newborns reveals a low frequency of the DRB1*04 allele and a high frequency of DRB1*11 allele in three regions of continental Italy / A.Galgani, A.Petrone, M.Spoletini [et al.] // *Hum. Immunol.*, -2004. Apr; № 65(4), -p.366-372.
151. Gardner, S.O. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis / S.O.Gardner, P.J.Bingley, P.A.Sawtell [et al.] // *BMJ*, -1997. № 315, -p.713- 717.
152. Gavrilov, D.K. Frequency analysis of HLA DQA1 and HLA DQB1 gene alleles and susceptibility to type 1 diabetes mellitus in Russian patients / D.K.Gavrilov, T.L.Kuraeva, I.I.Dedov [et al.] // *Acta Diabetol.* -1994. Jun; 31(2), -p.82-86.

153. Ge, X. Differences in self-peptide binding between T1D-related susceptible and protective DR4 subtypes / X.Ge, E.A.James, H.Reijonen [et al.] // *J. Autoimmun.*, 2011. Mar, № 36(2), -p.155-160.
154. George, S. Eisenbarth. Insulin and type 1 Diabetes / S.E.George. *Diabetes Care*, -2013. №.36, -p1437-1442.
155. Gillespie, K.M. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings/K.M.Gillespie , R.J.Aitken, I.Wilson [et al.] // *Diabetes.*, -2014. № 63(3), -p.1041-1047.
156. Glisic, S. Genetic association of HLA DQB1 with CD4+CD25+(high) T-cell apoptosis in type 1 diabetes / S.Glisic, M.Klinker, J.Waukau [et al.] // *Genes Immun.*, -2009. Jun; №10(4), -p.334-340.
157. Gol-Ara, M., Jadidi-Niaragh, F., Sadria R. [et al.] The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [Electronic resource] / Hindawi Publishing Corporation, *Arthritis*, -2012. Oct 24; Article ID 805875, -16 p. [URL:https://doi:10.1155/2012/805875](https://doi:10.1155/2012/805875)
158. Goldman-Levine, J.D., Lee, K.W. Insulin detemir – a new basal insulin analog // *Ann Pharmacother.*, -2005. Mar; № 39(3). -p. 502-507.
159. Gordon, D.M., Cowling, A. The distribution and genetic structure of *Escherichia coli* in Australian vertebrates: host and geographic effects // *Microbiology*, -2003. 149, -p.3575-3586.
160. Gorodezky, C. HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example / C. Gorodezky, C.Alaez, A.Murguía [et al.] // *Autoimmun Rev.*, -2006. Mar; № 5(3), -p.187-194.
161. Gorvitovskaia, A., Holmes, S.P., Huse, S.M. Interpreting *Prevotella* and *Bacteroides* as biomarkers of diet and lifestyle [Electronic resource] / *Microbiome*, published online, -2016. Apr 12; article IDPMC4828855, 4:15, -p.12. [URL:https://doi:10.1186/s40168-016-0160-7](https://doi:10.1186/s40168-016-0160-7).
162. Gough, S.C.L. Genetic of insulin-dependent diabetes mellitus. *Baillinre's Clinical Paediatrics // Childhood Diabetes*, -1996. №4, -p.593-608.

163. Green, A, Gale E.Patterson, C.C. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study // *Lancet*, -1992, № 339, -p. 905–909.
164. 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.
165. Gutierrez, D.A. Type 1 diabetes in NOD mice unaffected by mast cell deficiency / D.A.Gutierrez, F.Wenxian, S.Schonefeldt [et al.]// *Diabetes*. -2014, Nov; 63 (11), -p.3827-3834.
166. Gullstrand, C. Progression to type 1 diabetes and autoantibody positivity in relation to HLA-risk genotypes in children participating in the ABIS study / C.Gullstrand, J.Wahlberg, J. Ilonen [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2008. Jun; 9 (3Pt 1), -p.182-190.
167. Gunduz, Ahmedov. Genetic association of type 1 diabetes in an Azerbaijanian population: the HLA DQ, -DRBI*04, the insulin gene, and CTLA-4 / G. Ahmedov, L.Ahmedova, P.Sedlakova [et al.] // *Pediatric Diabetes*, -2006. 7, -p.88-93.
168. Gunduz, Ahmad Ahmadov. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA DRB1 status / Ahmadov Gunduz Ahmad, Govender Denira, Atkinson Mark Alvin [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* -2018. Oct; 144, -p.252-259
169. Hamilton-Williams, E.E. Beta cell MHC class I is a late requirement for diabetes / E.E.Hamilton-Williams, S.E.Palmer, B.Charlton [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, -2003. 100(11), -p.6688–6693.
170. 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*, -2016. Dec; №87 (1), -p.25-30.
171. Harjutsalo, V., Sjoberg, L., Tuomilehto, J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study // *Lancet*, -2008. № 371, -p.1777–1782.

172. Harty, J.T., Bevan, M.J.. Responses of CD8⁺ T cells to intracellular bacteria // *Curr. Opin. Immunol.*, -1999. 11, -p.89–93.
173. Haseda, F. CD4⁺ CD45RA⁺ FoxP3^{high} activated regulatory T cells are functionally impaired and related to residual insulin-secreting capacity in patients with type 1 diabetes / F.Haseda, A.Imagawa, Y.Murase-Mishiba [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* -2013. Aug; № 173 (2), -p.207-216.
174. Hassan, M. CD33⁺ HLA DR Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Increased in Frequency in the Peripheral Blood of Type 1 Diabetes Patients with Predominance of CD14⁺ Subset / M.Hassan, H.M.Raslan., H.G.Eldin. [et al.] // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* -2018. Feb; 9, 6(2), -p.303-309.
175. Hauben, E. Beneficial autoimmunity in type 1 diabetes mellitus / E.Hauben, M.G. Roncarolo, U.Nevo [et al.] // *Trends in Immunology.* -2005. №26 (5), -p.248–253.
176. He, Q. Thymic development of autoreactive T cells in NOD mice is regulated in an age-dependent manner. / Q.He, Y.M.Morillon, N.A.Spidale [et al.] // *J. Immunol.* -2013. Dec 15; 191(12), -p.5858-5866.
177. Hekkala, A. Finnish Paediatric Diabetes Register. Family history of diabetes and distribution of class II HLA genotypes in children with newly diagnosed type 1 diabetes: effect on diabetic ketoacidosis / A.Hekkala , J.Ilonen , M.Knip [et al.] // *Euro J. Endocrinol.*, -2011. Nov; №165(5), -p.813-817.
178. Holmes, I., Harris, K, Quince, C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics // *PLoS One*, -2012. 7, -p.301-326.
179. Horie, I. Emergence of anti-islet autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes / I.Horie, E.Kawasaki, A.Shimomura [et al.] // *Endocr. J.* -2010. May 5; 57(7), -p.623-628.
180. Hornum, L., Markholst, H. New autoimmune genes and the pathogenesis of type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.*, -2004. Apr; № 4(2), -p.135-142.
181. Howson, J.M. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Evidence of gene-gene interaction and age-at-diagnosis effects in type 1 diabetes / J.M.Howson, J.D. Cooper, D.J. Smyth [et al.] // *Diabetes*, -2012. Nov; № 61(11), -p.3012-3017.

182. Howson, J.M. HLA class II gene associations in African American type 1 diabetes reveal a protective HLA DRB1*03 haplotype / J.M.Howson, M.S. Roy, L.Zeitels [et al.] // *Diabet Med.*, -2013. Jun; № 30(6), -p.710-716.
183. Howson, J.M. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct / J.M.Howson, H.Stevens, D.J.Smyth [et al.] // *Diabetes*. -2011. Oct; 60(10), -p.2635-2644.
184. 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.
185. Hummel, M. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents / M.Hummel, E.Bonifacio, S.Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.*, -2004. № 140, -p.882–886.
186. Hussain, T., Akle, M., Nagelkerke, N., Deep, A. Comparative study on treatment satisfaction and health perception in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injection of insulin, insulin pump and sensor-augmented pump therapy [Electronic resource] / *SAGE Open Medicine*, 5, -2017. Feb 23; PMID: 5347412, -p.6. [URL:https://doi: 10.1177/ 2050 312 117 694938.](https://doi.org/10.1177/2050312117694938)
187. 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.
188. Hyoty, H. Virses in type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*, -2016. 17 Suppl 22, -p.56-64.
189. Ikeda, T. Suppression of Th1-mediated autoimmunity by embryonic stem cell-derived dendritic cells / T.Ikeda, S.Hirata, K.Takamatsu [et all] // *PLoS One*, -2014. Dec; №9(12), -p.51-58.
190. Ikegami, H. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian population / H.Ikegami, Y.Kawabata, S.Noso [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.*, -2007. Sep; №77(1), -p.S116-S221.

191. Ilonen, J. Atterns of β -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life / J.Ilonen , A.Hammais, A.P.Laine // *Diabetes*. -2013. Oct; 62(10), -p.3636-3640.
192. Ilonen, J., HLA DR-DQ haplotypes and type 1 diabetes in Macedonia / J.Ilonen, M.Kocova, K.Lipponen [et al.] // *Hum. Immunol.* -2009. Jun; №70(6),-p.461-463.
193. In't Veld P. Insulitis in human type 1 diabetes: a comparison between patients and animal models // *Semin Immunopathol.*, -2014. Sep; № 36 (5), -p. 569-579.
194. International Diabetes Federation, & Life for a Child. (n.d.). DKA Prevention [Electronic resource] / -2017. December 10. URL: [https:// www.lifeforachild.org /about/education-resources/dka-prevention.html](https://www.lifeforachild.org/about/education-resources/dka-prevention.html).
195. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (9th ed.) / -Brussels: International Diabetes Federation, -2019, -168 p.
196. Jaber-Douraki M., Autoimmune responses in T1DM: quantitative methods to understand onset, progression, and prevention of disease / M. Jaber-Douraki, S.W. S.Liu, M. Pietropaolo [et al.] // *Pediatr Diabetes*. 2014 May;15(3):-p.162-174.
197. Jaber-Douraki, M., Pietropaolo, M., Khadra, A. Predictive models of type 1 diabetes progression: understanding T-cell cycles and their implications on autoantibody release [Electronic resource] / *PLoS One*, -2014. Apr; 4, 9(4). -p.16. URL: [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0093326](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093326).
198. Jaber-Douraki, M., Pietropaolo, M., Khadra, A. Continuum model of T-cell avidity: Understanding autoreactive and regulatory T-cell responses in type 1 diabetes // *J.Theor. Biol.*, -2015. Oct; 21, 383, -p.93-105.
199. Jana, S., Campbell, H., Woodliff, J. [et al.] The type of responder T-cell has a significant impact in a human in vitro suppression assay [Electronic resource] / *PLoS ONE*, -2010. Dec 3, PMID: PMC2997082, -p.10. / URL: [https://doi.org/ 10.1371/ journal.pone.0015154](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015154).
200. Jensen, R.A., Agardh, E., Lernmark, A. [et al]. HLA genes, islet autoantibodies and residual C-peptide at the clinical onset of type 1 diabetes mellitus and the risk of retinopathy 15 years later [Electronic resource] / *PLoS One*. 2011. Mar 11;

6(3), PMID: PMC3055880, -p.11. [URL:https:// doi: 10.1371/ journal. pone. 0017569.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017569)

201. Jiang, H. HLA-E restricted regulatory CD8 (+) T cells are involved in development and control of human autoimmune type 1 diabetes / H.Jiang, S.M.Canfield, M.P.Gallagher [et al.] // *J. Clin. Invest.* -2010. №120 (10), -p.3641–3650.
202. Johnson, M.B. Genetic Mechanisms Highlight Shared Pathways for the Pathogenesis of Polygenic Type 1 Diabetes and Monogenic Autoimmune Diabetes / M.B.Johnson, K.Cerosaletti, S.E.Flanagan [et al.] *Curr Diab Rep.* -2019 Mar 19; 19(5):20. URL: [http:// doi: 10.1007/s11892-019-1141-6.](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1141-6)
203. Jones, A.G., Hattersley, A.T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes // *Diabet Med.*, -2013. Jul; 30(7), -p.803–817.
204. Jung, M.H. Association of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and HLA class II alleles with the development of type 1 diabetes in Korean children and adolescents / M.H.Jung, J.Yu, C.H.Shin [et al.] // *J. Korean Med. Sci.*, 2009. Dec; №24(6), -p.1004-1009.
205. Kahles, H. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto`s thyroiditis or Addison`s disease in the German population / H.Kahles, E.B.Ramos-Lopez, O.Zwermann [et al.] // *Eur.J.Endocrinol.* -2005. 153, -p.895-899.
206. Kaila, B., Taback, S.P. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies // *Diabetes Care*, -2001. №24, -p.1353–1358.
207. Kantarova, D., Buc, M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans // *Physiol Res.*, -2007. 56, -p.255-266.
208. Karaguzel, G, Simsek, S, Deger, O. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings / G.Karaguzel, S.Simsek, O.Deger [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* -2008. May; 80(2), -p.238-243.

209. Katahira, M. Reevaluation of human leukocyte antigen DR-DQ haplotype and genotype in type 1 diabetes in the Japanese population / M.Katahira, T.Ishiguro, S.Segawa [et al.] // *Horm. Res.* -2008. № 69(5), -p.284-289.
210. Katahira, M., Segawa, S., Maeda, H. Effect of human leukocyte antigen class II genes on acute-onset and slow-onset type 1 diabetes in the Japanese population / M.Katahira, S.Segawa, H.Maeda [et al.] // *Hum. Immunol.*, -2010. Aug; №71(8), -p.789-794.
211. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir S., Rawshani A. [et al.] Type 1 diabetes mellitus [Electronic resource] / *Nat. Rev. Dis. Primers.* -2017. Mar; 30, 3:17016, PMID: 2835803. URL: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.
212. Katz, J., Benoist, C., Mathis, D. Major histocompatibility complex class molecules are required for the development of insulinitis in nonobese diabetic mice // *Eur. J. Immunol.*, -1993. 23, -p.3358-3360.
213. Kawasaki, E. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations / E.Kawasaki, T.Awata, H.Ikegami [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.*, -2006. 140, -p.586-593.
214. Keller, M. Insulin regimens, diabetes knowledge, quality of life, and HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes / M.Keller, R.Attia, J.Beltrand [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2017. Aug; 18 (5), -p.340-347.
215. Kenefick, R. Follicular helper T cell signature in type 1 diabetes / R.Kenefick, C.J.Wang, T. Kapadi [et al.] // *J. Clin. Invest.*, -2015. Jan; №125(1), -p.292-303.
216. Kennedy, G.C., German, M.S., Rutter, W.J. The mini- satellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription // *Nat Genet.*, -1995. 9, -p. 293–298.
217. Keskin, M. Trends in the frequency of HLA DR-DQ haplotypes among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in the Southeast Region of Turkey / M.Keskin, A.Aygun, S.Pehlivan [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* -2012. 4 (4), -p.189–192.

218. Khazae, M.H. HLA DQB1 subtypes predict diabetic retinopathy in patients with type I diabetes mellitus / M.H. Khazae, J. Tavakol Afshari, B.Khazae [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.*, - 2009. Jul-Aug; 19(4), -p.638-645.
219. Kilshaw, P.J., Brent L., Pinto, M. Suppressor T-cells in mice made unresponsive to skin allografts // *Nature.*, -1975. 255, -p.489–491.
220. Kim, H.J. The first Vietnamese patient with fulminant type 1 diabetes mellitus / H.J.Kim, H.S. Kim, J.R.Hahm [et al.] // *Intern Med.*, -2012. № 51(17), -p.2361-2363.
221. Kimpimaki, T. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population / T.Kimpimaki, P.Kulmala, K.Savola [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -2002. №87, -p.4572–4579.
222. King, B.R. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes / B.R. King, N.J.Howard, C.F.Verge [et al.] // *Pediatric Diabetes*, -2012. 13, -p.647-651.
223. Klich, I. Effect of the IP10 (CXCL10) and HLA genotype on the risk of type 1 diabetes in children / I. Klich, W. Fendler, K.Wyka [et al.] // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.*, -2011, №17(1), -p.10-13.
224. Knip, M., Virtanen, S.M., Akerblom, H.K. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* -2010. May; 91(5), -p.1506S-1513S.
225. Knip, M., Siljander, H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* -2016. 12, -p.154-167.
226. Kocova, M. A cold spot of IDDM incidence in Europe. Macedonia / M. Kocova, M. Trucco, M. Konstantinova [et al.] // *Diabetes Care*, -1993, №16, -p. 1236–1240.
227. Komulainen, J. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes / J. Komulainen, P. Kulmala, K. Savola [et al.] // *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes Care*, -1999. 22, -p.1950-1955.

228. Kordonouri, O. Genetic risk markers related to diabetes-associated autoantibodies in young patients with type 1 diabetes in Berlin, Germany / O. Kordonouri, R.Hartmann, N.Charpentier [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, -2010. Apr; 118(4), -p.245-249.
229. Kornete, M., Mason, E.S., Piccirillo, C.A. Immune regulation in T1D and T2D: prospective role of Foxp3+ Treg cells in disease pathogenesis and treatment [Electronic resource] / *Front Endocrinol (Lausanne)*, Published online -2013. Jun; 25, PMID: 23805128 PMCID: PMC3691561. [URL:https://doi: 10.3389/fendo.2013.00076](https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00076).
230. Kostic, A.D, Gevers, D., Siljander, H. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes / A.D. Kostic, D. Gevers, H. Siljander [et al.] // *Cell Host Microbe*, -2015. 17, -p.260-273.
231. Kouki, T. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves disease / T.Kouki, Y.Sawai, C.A.Gardine [et al.] // *J.Immun.* 2000. vol.165, -p. 6606-6611.
232. Kozich, J.J. Development of a dual-index sequencing strategy and curation pipeline for analyzing amplicon sequence data on the MiSeq Illumina sequencing platform / J.J.Kozich, S.L.Westcott, N.T.Baxter [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.*, -2013. 79, -p.5112-5120.
233. Kukko, M. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population / M.Kukko, T.Kimpimäki, S.Korhonen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, -2005. May; 90(5), -p.2712-2717.
234. Kupila, A. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children / A. Kupila, P.Keskinen, T.Simell [et al.] // *Diabetes*. -2002 Mar;51(3): -p.646-651.
235. Kupila, A. Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort / A.Kupila, P.Muona, T.Simell [et al.] // *Diabetologia*, -2001. № 44, -p.290–297.

236. Ladner, M.B. Association of the single nucleotide polymorphism C1858T of the PTPN22 gene with type 1 diabetes / M.B.Ladner, N.Bottini, A.M.Valdes [et al.] // *Hum. Immunol.*, -2005. 66, -p.60-64.
237. Lamb, M.M. The effect of childhood cow's milk intake and HLA DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young / M.M.Lamb, M.Miller, J.A.Seifert [et al.] // *Pediatr. Diabetes*, -2015. Feb; №16(1), -p.31-38.
238. Lancaster, A.K. PyPop update a software pipeline for large-scale multilocus population genomics / A.K.Lancaster, R.M.Single, O.D.Solberg [et al.] // *Tissue Antigens*, -2007. Apr; 69 Suppl 1. -p.192-197.
239. Lempainen, J. Finnish Pediatric Diabetes Register. Associations of polymorphisms in non-HLA loci with autoantibodies at the diagnosis of type 1 diabetes: INS and IKZF4 associate with insulin autoantibodies / J.Lempainen, T.Harkonen, A.Laine [et al.] // *Pediatr. Diabetes*, - 2013. Nov; №14(7), -p.490-496.
240. Lin, X.H. Advances in distinguishing natural from induced Foxp3(+) regulatory T cells / X.H.Lin, M.G.Chen, Y.Liu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, -2013. 6, -p.116-123.
241. Lipner, E.M. HLA class I and II alleles are associated with microvascular complications of type 1 diabetes / E.M.Lipner, Y.Tomer, J.A.Noble [et al.] // *Hum. Immunol.*, -2013. May; №74(5), -p. 538-544.
242. Lipton, R.B. HLA DQ haplotypes differ by ethnicity in patients with childhood-onset diabetes / R.B.Lipton, M.Drum, S.A.Greeley [et al.] // *Pediatr Diabetes*, - 2011. Jun; № 12 (2), -p.388-395.
243. Liu, C.L. The associations of HLA DQB1 gene with onset age and autoantibodies in type 1 diabetes / C.L.Liu, Y.R.Yu, H.Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, -2004. Aug; 21(4), -p.368-371.
244. Li M, Song LJ, Qin XY. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *J Cell Mol Med*. 2014 May;18(5):749-758.
245. Lozupone, C.A. Meta-analyses of studies of the human microbiota / C.A. Lozupone, J.Stombaugh, A.Gonzalez [et al.] // *Genome Res.*, -2013. 23, - p.1704-1714.

246. Lozupone, C., Hamady, M., Knight, R. UniFrac - An online tool for comparing microbial community diversity in a phylogenetic context [Electronic resource] / BMC Bioinformatics 7, 371, 2006. Aug; 7, PMID: 16893466, PMCID :PMC 1564 154. URL:[https://doi: 10.1186/1471-2105-7-371](https://doi:10.1186/1471-2105-7-371), -14 p.
247. Lozupone, C.A., Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota / C.A.Loosupone, J.I. Stombaugh, J.I.Gordon [et al.] // Nature, -2012. 489, -p.220–230.
248. Lozupone, C.A. Unraveling Interactions between the Microbiome and the Host Immune System To Decipher Mechanisms of Disease [Electronic resource] / mSystems. -2018. Mar6;3(2):e00183-17. URL: <https://doi:10.1128/mSystems.00183-7>.
249. Luan, L. Anti-serum with anti-autoantibody activity decreases autoantibody-positive B lymphocytes and type 1 diabetes of female NOD mice / L. Luan, R. Xue, C. Lu [et al] // Autoimmunity, -2016. Sep; 49 (1). -p.21-30.
250. Mahne, A.E. Therapeutic regulatory T cells subvert effector T cell function in inflamed islets to halt autoimmune diabetes / A.E.Mahne, J.E.Klementowicz, A.Chou [et al] // J. Immunol., -2015. Apr; №194(7), -p.3147-3155.
251. Maier, L.M., Wicker, L.S. Genetic susceptibility to type 1 diabetes // Curr. Opin Immunol., -2005. 17, -p.601-608.
252. Maiorino, M.I. Treatment satisfaction and glycemic control in young type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI / M.I.Maiorino, G.Bellastella, M.Petrizzo [et al.] // Endocrine, -2014. 46(2), -p.256–262.
253. Malcova, H. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence / H.Malcova, Z.Sumnik, P.Drevinek [et al.] // Eur .J. Pediatr, -2006, №165, -p. 114–119.
254. Manan, H., Angham, A.M., Sittelbanat, A. Genetic and diabetic auto-antibody markers in Saudi children with type 1 diabetes // Hum. Immunol., -2010. Dec; № 71(12), -p.1238-1242.

255. Mansoori Derakhshan, S. The Association between Human Leukocyte Antigen Class II DR3-DQ2 Haplotype and Type 1 Diabetes in Children of the East Azerbaijan State of Iran / S. Mansoori Derakhshan, F. Zeinali Sehrig, N. Sohrabi [et al.] // Iran Red Crescent Med. J. -2015. № 28, -p.17-19.
256. Marandi, L.Y. Islet cell autoantibodies in patients younger than 20 years of age with recently diagnosed diabetes in Northwest of Iran / L.Y.Marandi, M.Rajaii, A.Aliasgarzadeh [et al.] // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. -2011.Apr; 31(2),-p.70-75.
257. Marek-Trzonkowska, N. Therapy of type 1 diabetes with CD4 (+) CD25 (high) CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets - results of one year follow-up. / N.Marek-Trzonkowska, M.Myśliwiec, A.Dobyszek [et al.] // Clin. Immunol., -2014. Jul; № 153(1), -p.23-30.
258. Marigliano, M. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes / M.Marigliano, A.Morandi, M.Maschio [et al.] // Eur. J. Endocrinol. -2012. Dec; 10, 168(1), -p.107-111.
259. Martinuzzi, E. The frequency and immunodominance of islet-specific CD8+ T-cell responses change after type 1 diabetes diagnosis and treatment / E.Martinuzzi, G.Novelli, M.Scotto [et al.] // Diabetes, -2008. May; № 57(5), -p.1312-1320.
260. Matthews, D.E., Farewell, V.T. Using and understanding medical statistics. Book / D.E.Matthews, V.T.Farewell, Karger, -2007. -322 p.
261. McLaughlin, K.A. HLA DR4-associated T and B cell responses to specific determinants on the IA-2 autoantigen in type 1 diabetes / K.A.Mc Laughlin, K.Gulati, C.C.Richardson, D. Morgan [et al.] // J Immunol. -2014. Nov; v. 1, № 193(9), -p.4448-4456.
262. Mejia-Leon, M.E., Petrosino, J.F., Ajami, N.J., Dominguez-Bello, M.G., de la Barca, A.M. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes [Electronic resource] / Sci. Rep. -2014. 4, -p.3814. -2014. Jan; 22. URL:[https://doi: 10.1038/srep03814](https://doi.org/10.1038/srep03814), PMID: 24448554, -5 p.
263. Mejía-León, M.E., Barca A.C. / Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution // Nutrients. -2015 Nov 6;7(11): -p.9171-9184.

264. Million, M. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* / M.Million, E.Angelakis, M.Maraninchi [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*, -2013. 37, -p.1460-1466.
265. Mohr, S.B. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide / S.B.Mohr, C.F.Garland, E.D.Gorham [et al.] // *Diabetologia*, -2008. № 51, -p.1391-1398.
266. Morán-Auth, Y., Penna-Martinez, M., Badenhop, K. VDR FokI polymorphism is associated with a reduced T-helper cell population under vitamin D stimulation in type 1 diabetes patients // *Steroid Biochem., -Mol. Biol.*, -2015. Apr; №148, -p.184-186.
267. Morran, M.P. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus / M.P.Morran, A.Vonberg, A.Khadra [et al.] // *Mol. Aspects. Med.*, 2015. № 42, -p. 42-60.
268. Mukhopadhyay, N., Noble, J.A., Govil, M., Marazita, M.L., Greenberg, D.A. Identifying genetic risk loci for diabetic complications and showing evidence for heterogeneity of type 1 diabetes based on complications risk [Electronic resource] / *PLoS One*. -2018. Feb; 14, 13(2):e0192696. URL:[https://doi: 10.1371/journal.pone.0192696](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192696). eCollection 2018, -15 p.
269. Murri, M., Leiva, I., Gomez-Zumaquero, J.M., Tinahones, F.J., Cardona, F., Sorriquer, F. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study [Electronic resource] / *BMC Med*, -2013. 11:46, PMID: 23433344, PMCID: PMC3621820. URL:[https://doi: 10.1186/1741-7015-11-46](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46), -12 p.
270. Mychaleckyj, J.C. HLA genotyping in the international Type 1 Diabetes Genetics Consortium. T1DGC / J.C.Mychaleckyj, J.A.Noble, P.V.Moonsamy [et al.] // *Clin. Trials.*, -2010. № 7 (1 Suppl), -p.S75-S87.
271. Nakanishi, K, Saitoh, S. Clinical and genetic characteristics of patients with type 1 diabetes associated with interferon therapy // *Diabetes Care*, -2011. Feb; № 34(2), -p.471-473.

272. Nakayama, M. Regulatory vs. inflammatory cytokine T-cell responses to mutated insulin peptides in healthy and type 1 diabetic subjects / M.Nakayama, K.McDaniel, L.Fitzgerald-Miller [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA, -2015. Apr; v. 7, № 112(14), -p.4429-4434.
273. Nakayama, M., Kimberly, M. S., Michels A.W. Molecular Interactions Governing Autoantigen Presentation in Type 1 Diabetes // Curr Diab Rep, -2015 Dec;15 (12):113. doi: 10.1007/s11892-015-0689-z.
274. Noble, J.A. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review // Autoimmun. 2015 Nov; 64: -p.101-112.
275. 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).
276. Noble, J.A. HLA class II genotyping of African American type 1 diabetic patients reveals associations unique to African haplotypes / J.A.Noble, J.Johnson, J.A.Lane [et al.] // Diabetes, -2013. Sep; № 62(9), -p.3292-3299.
277. Noble, J.A. Race-specific type 1 diabetes risk of HLA DR7 haplotypes / J.A.Noble, J.Johnson, J.A.Lane [et al.] // Tissue Antigens, -2011. Nov; № 78(5), -p. 348-351.
278. 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.
279. Oneill, S.K., Liu, E., Cambier, J.C. Change you can B(cell)eive in recent progress confirms a critical role for B cells in type 1 diabetes // Curr. Opin. Endocrinol. Obes.,-2009. Aug;16 (4), -p.293–298.
280. Ogle, G.D., Middlehurst A.C., Silink, M. The IDF Life for a Child Program Index of diabetes care for children and youth // Pediatr Diabetes, -2016. 17,-p.374–384.
281. Ohkudo, Y. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus:a randomized prospective 6- year study / Y.Ohkudo, H.Kishikewa, E.Araki [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. -1995. 28(2),-p.103-117.

282. Oilinki, T. Prevalence and characteristics of diabetes among Somali children and adolescents living in Helsinki, Finland / T.Oilinki, T.Otonkoski, J.Ilonen [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2012. Mar; №13(2), -p.176-180.
283. Onengut-Gumuscu, S. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families / S.Onengut-Gumuscu, K.G.Ewens, R.S.Spielman [et al.] // *Genes Immun.*, -2004. 5, -p.678-680.
284. Osawa, H. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in the insulin gene: evidence for a high frequency of -23T-A in Japanese subjects / H.Osawa, H.Onuma, A.Murakami [et al.] // *Biochem Biophys Res. Commun.* -2001. 286: -p. 451–455.
285. Pappas, D.J. Bridging ImmunoGenomic Data Analysis Workflow Gaps (BIG-DAWG): An integrated case-control analysis pipeline / D.J.Pappas, W.Marin, J.A.Hollenbach [et al.] // *Hum. Immunol.* -2016. Mar; 77(3), -p.283-287.
286. Parikka, V. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk / V.Parikka, K.Nanto-Salonen, M.Saarinen [et al.] // *Diabetologia*, -2012. Jul; 55(7), -p.1926-1936.
287. Park, Y. Closer association of IA-2 humoral autoreactivity with HLA DR3/4 than DQB1*0201/*0302 in Korean T1D patients / Y.Park, B.D.Tait, E.Kawasaki [et al.] // *Ann NY Acad. Sci.* -2004. Dec; 1037, -p.104-109.
288. Patelarou, E. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: A systematic review / E.Patelarou, C.Girvalaki, H.Brokalaki [et al.] // *Nutr. Rev.* -2012. 70, -p.509–519.
289. Patente, T.A. Linkage disequilibrium with HLA DRB1-DQB1 haplotypes explains the association of TNF-308G>A variant with type 1 diabetes in a Brazilian cohort / T.A.Patente, M.B.Monteiro, S.M.Vieira [et al.] // *Gene.*, -2015. № 568 (1), -p.50-54.

290. Pathiraja, V. Proinsulin-specific, HLA DQ8, and HLA DQ8-transdimer-restricted CD4+ T cells infiltrate islets in type 1 diabetes / V.Pathiraja, J.P.Kuehlich, P.D.Campbell [et al.] // *Diabetes*, -2015. Jan; 64(1), -p.172-182.
291. Patrick, C. Promotion of autoimmune diabetes by cereal diet in the presence or absence of microbes associated with gut immune activation, regulatory imbalance, and altered cathelicidin antimicrobial peptide / C.Patrick, G.S.Wang, D.E.Lefebvre [et al.] // *Diabetes*, -2013. 62, -p.2036–2047.
292. Patterson, C.C. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [Electronic resource] / C. C. Patterson, S. Karuranga, P. Salpea [et all] // *Diabetes Res Clin Pract*, -2019 Nov;157:107842. [URL:http: doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842](http://doi:10.1016/j.diabres.2019.107842)
293. Patterson, C.C. EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study / C.C.Patterson, G.G.Dahlquist, E.Gale [et al.] // *Lancet*, -2009. Jun 23, 373 (9680), -p. 2027-2033.
294. Patterson, C.C. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase / C.C.Patterson, E.Gyürüs, J. Rosenbauer [et al.] // *Diabetologia*, -2012. 55, -p.2142-2147.
295. Patterson, S.J. T regulatory cell chemokine production mediates pathogenic T cell attraction and suppression / S.J.Patterson, A.M.Pesenacker, A.Y.Wang [et al.] // *J. Clin Invest.*, -2016. Mar 1, №126 (3), -p.1039-1051.
296. Peakman, M. Lymphocyte subset abnormalities, autoantibodies and their relationship with HLA DR types in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes and their first degree relatives / M.Peakman, T.Warnock, A.Vats [et al.] // *Diabetologia*, -1994. Feb; №37(2), -p.155-165.
297. Perez, S. Selective immunotargeting of diabetogenic CD4 T cells by genetically redirected T cells / S.Perez, S.Fishman, A.Bordowitz [et al.] // *Immunology*, -2014. Dec; 143(4), -p.609-617.

298. Pesenacker, A.M. A Treg gene signature is a specific and sensitive biomarker to identify children with new onset type 1 diabetes / A.M.Pesenacker, A.Y.Wang, A.Singh [et al.] // *Diabetes*, -2016. Jan; 19, 65, -p.1031-1039.
299. Peuchant, E. Short-term insulin therapy and normoglycemia: effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients / E.Peuchant, M.C.Delmas-Beauvieux, A. Couchouren [et al.] // *Diabetes Care*, -1997. Feb; 20(2), -p.202-207.
300. Peet A. Birth weight in newborn infants with different diabetes-associated HLA genotypes in three neighbouring countries: Finland, Estonia and Russian Karelia / Pille Kool, Jorma Ilonen, Mikael Knip, Vallo Tillmann, DIABIMMUNE Study Group // *Diabetes Metab Res Rev*. -2012 Jul;28(5): -p.455-461.
301. *Pediatric Practice Endocrinology* / editors, M.S.Kappy, D.B. Allen, M.E. Geffner // 2nd edition, -2010, -p.482.
302. Pihoker, C., Gilliam, L.K., Hampe, C.S., Lernmark, A. Autoantibodies in diabetes / C.Pihoker, L.K.Gilliam, C.S.Hampe [et al.] // *Diabetes*, -2005. Dec; 54 Suppl 2, -p.S52- S61.
303. Pinkse, G.G. Autoreactive CD8 T cells associated with beta cell destruction in type 1 diabetes / G.G.Pinkse, O.H.Tysma, C.A.Bergen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, -2005. Dec; №102(51), -p.18425-18430.
304. Pociot, F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation // *Clin Transl Immunology*. 2017 Dec 1;6(12):e162. doi: 10.1038/cti.2017.51.
305. Pociot, F., McDermott, M.F. Genetics of type 1 diabetes mellitus // *Genes Immun.*, -2002. № 3(5), -p.235-249.
306. Portuesi, R. VNTR and PTPN22 genes using the Bayesian network approach / R.Portuesi, P.Pozzilli, B.Boehm [et al.] // *PLoS One*, 2013. Nov; v.18, № 8(11), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079506>
307. Pozzilli, P. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics / P. Pozzilli, T. Battelino, T. Danne [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2016 Jan; 32(1): -p.21-39.

308. Pugliese, A., Eisenbarth, G.S. Type 1 diabetes mellitus of man: genetic susceptibility and resistance // *Adv. Exp. Med. Biol.*, -2004, 552, -p.170-203.
309. Qi, C.J. Imbalance of Fecal Microbiota at Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Chinese Children / C.J.Qi, Q.Zhang, M.Yu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*, -2016. 129, -p.1298-1304.
310. Qin, J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J.Qin, Y.Li, Z.Cai [et al.] // *Nature*, -2012. 490, -p.55-60.
311. Qiu, Y.H. Identification of novel risk genes associated with type 1 diabetes mellitus using a genome-wide gene-based association analysis / Y.H. Qiu, F.Y.Deng, M.J.Li [et al.] // *J.Diabetes Investig*, -2014, № 5(6), -p. 649-656.
312. Qiu, Y.H. Functional relevance for type 1 diabetes mellitus-associated genetic variants by using integrative analyses / Y.H.Qiu, F.Y.Deng, Z.X.Tang [et al.] // *Hum. Immunol.*, 2015. Oct; № 76 (10), -p.753-758.
313. Qu, H.Q., Polychronakos. C. The effect of the MHC locus on autoantibodies in type 1 diabetes // *J Med Genet.*, -2009. Jul; 46(7), -p.469-471.
314. Raache, R. Susceptibility genes, HLA and diabetic retinopathy in the Algerian population / R.Raache, R.Hennachi, H.Amroune [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.*, -2013. Mar; 36(3), -p.247-254.
315. 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.
316. Radenkovic, M. Characterization of resident lymphocytes in human pancreatic islets / M.Radenkovic, K.Uvebrant, O.Skog [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* -2017. Mar; 187(3), -p.418-427.
317. Raha, O. Role of HLA class II loci polymorphism in the manifestation of type 1 diabetes in a Bengali Indian patient population / O.Raha, B.Sarkar, P.Veerraju [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* -2013. Jan;17(1), -p.52-61.
318. Rajagopalan, G. IL-10-deficiency unmasks unique immune system defects and reveals differential regulation of organ-specific autoimmunity in non-obese

- diabetic mice / G.Rajagopalan, Y.C.Kudva, M.M. Sen [et al.] // *Cytokine*, -2006. 34, -p.85–95.
319. Rakhimova, G.N. Epidemiological data of type 1 diabetes mellitus in children in Uzbekistan, 1998-2014 / G.N.Rakhimova, N.U.Alimova, A. Raboshtan [et al.] // *Pediatric Diabetes*, -2018. 19 (1), -p.158-165.
320. Rampelli, S. Characterization of the human DNA gut virome across populations with different subsistence strategies and geographical origin / S.Rampelli, S. Turroni, S.L.Schnorr [et al.] // *Environ Microbiol.* -2017. Nov; 19 (11), -p.4728-4735.
321. Redondo, M.J. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins / M.J.Redondo, J.Jeffrey, P.R.Fain [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, -2008. №359, -p.2849–2850.
322. Resic-Lindehammer, S. Temporal trends of HLA genotype frequencies of type 1 diabetes patients in Sweden from 1986 to 2005 suggest altered risk / S.Resic-Lindehammer, K.Larsson, E.Ortqvist [et al] // *Acta Diabetol.*, -2008. Dec; № 45(4), -p.231-235.
323. Rewers, A. Current concepts and controversies in prevention and treatment of diabetic ketoacidosis in children // *Curr. Diab. Rep.*, - 2012. Oct;12(5), -p.524-532.
324. Rewers, M. Ludvigsson, J. Environmental risk factors for type 1 diabetes // *Lancet*. 2016 Jun 4; 387 (10035):-p.2340-2348.
325. Rewers, M. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY) / M.Rewers , T.L.Bugawan, J.M.Norris [et al.] // *Diabetologia*, -1996, № 39, -p.807-812.
326. Risch, N. Genetics of IDDM: Evidence for complex inheritance with HLA // *Genet. Epidemiol.*, -1989. № 6, -p.143–148.
327. Rodriguez-Calvo, T., Von Herrath, M.G. Enterovirus infection and type 1 diabetes: Closing in on a link? // *Diabetes*, -2015. 64, -p.1503-1505.
328. Rodriguez-Calvo, T. Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes / T.Rodriguez-Calvo, O.Ekwall, N.Amirian [et al.] // *Diabetes*, -2014. Nov; № 63(11), -p.3880-3890.

329. Roesch, L.F. Influence of fecal sample storage on bacterial community diversity / L.F.Roesch, G.Casella, O.Simell [et al.] // *Open Microbiol. J.*, -2009. 3, -p.40-46.
330. Rohana, A.G. HLA DQ A1, DQB1 and DRB1 gene polymorphism-in Malay type 1 diabetes mellitus patients and their use for risk prediction / A.G.Rohana, K.C.Loh, S.K.Tin [et al.] // *Med. J. Malaysia*, -2011. Jun; 66(2), -p.133-137.
331. Rojas-Villarraga, A., Botello-Corzo, D., Anaya, J.M. HLA Class II in Latin American patients with type 1 diabetes // *Autoimmun Rev.*, -2010. Aug; № 9(10), -p. 666-673.
332. Ronkainen, M.S., Savola, K., Knip, M. Antibodies to GAD 65 epitopes at diagnosis and over the first 10 years of clinical type 1 diabetes mellitus // *Scand. J. Immunol.*, -2004. Mar; 59(3), -p.334-340.
333. Ronningen, K.S., Keiding, N., Green, A. EURODIAB ACE Study Group: Europe and diabetes: correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes // *Diabetologia*, -2001. № 44, -p.B51-B59.
334. Ryba-Stanisławowska, M. Elevated levels of serum IL-12 and IL-18 are associated with lower frequencies of CD4(+) CD25 (high) FOXP3 (+) regulatory T cells in young patients with type 1 diabetes / M.Ryba-Stanisławowska, K.Rybarczyk-Kapturska, M.Mysliwiec [et al.] // *Inflammation*, -2014. Oct; №37 (5), -p.1513-1520.
335. Sabbah, E. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes / E.Sabbah, K.Savola, T.Ebeling [et al.] // *Diabetes Care*, -2000. 23, -p.1326-1332.
336. Sandra, A.P, Lizbeth, B.S., Ana, M. C. A population-wide applicable HLA DQ2 and DQ8 genotyping using DNA from dried blood spots and duplex allele-specific qPCR amplification / *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. -2016. volume 76, Issue 7, -p.581-587.
337. Sanjeevi, C.B. Swedish Childhood Diabetes and the Diabetes Incidence in Sweden Study Groups. Risk conferred by HLA DR and DQ for type 1 diabetes in 0-35-year age group in Sweden / C.B.Sanjeevi , S.K.Sedimbi , M.Landin-Olsson [et al.] // *Ann N. Y. Acad. Sci.*, -2008. Dec; №1150, -p.106-111.

338. Santacruz, A. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A.Santacruz, M. C.Colado, L.Garcia-Valdes [et al.] // *Br. J. Nutr.* -2010. 104, -p.83-92.
339. Santamaria, P. The long and winding road to understanding and conquering type 1 diabetes // *Immunity.*, -2010. 32, -p.437-445.
340. Santoni, M. Toll like receptors and pancreatic diseases: From a pathogenetic mechanism to a therapeutic target / M.Santoni, K.Andrikou, V.Sotte [et al.] // *Cancer Treat, Rev.* -2015. Jul; 41(7), -p.569-576.
341. Sarikonda, G. CD8 T-cell reactivity to islet antigens is unique to type 1 while CD4 T-cell reactivity exists in both type 1 and type 2 diabetes / G.Sarikonda, J.Pettus, S.Phatak [et al.] // *J. Autoimmun.*, -2014. May; № 50, -p.77-82.
342. Saruhan-Direskeneli, G. HLA DR and -DQ associations with insulin-dependent diabetes mellitus in a population of Turkey / G.Saruhan-Direskeneli, F.A.Uyar, F.Bas [et al.] // *Hum.Immunol.*, -2000. Mar; №61(3), -p.296-302.
343. Sayad, A. Investigation The Role of Gender on The HLA DRB1 and -DQB1 Association with Type 1 Diabetes Mellitus in Iranian Patients / A.Sayad, M.T.Akbari, M.Pajouhi [et al.] // *Cell. J.* -2013. №15(2), -p.108-115.
344. Shawkatova, I. HLA class II allele frequencies in type 1A diabetes mellitus Slovak patients / I.Shawkatova, D.Michalkova, L.Barak [et al.] // *Bratisl. Lek Listy*, -2006, №107(3), -p. 76-79.
345. Shigetaka, S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan // *Pediatric endocrinology reviews*, -2012. PER 10 Suppl 1, -p. 62-71.
346. Shuaib, F. Ebola virus disease outbreak – Nigeria / F.Shuaib, R.Gunnala, E.O.Musa [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, -2014. July-September; 6, -p.867-872.
347. Silink, M. Childhood diabetes: a global perspective // *Horm Res.*, -2002. 57 Suppl 1, -p.1-5.
348. Silink, M. APEG handbook on childhood and adolescent diabetes. The management of insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus (IDDM) // M. Silink Australian Paediatric Endocrine Group, -1996. -154 p.

349. Siljander, H. Role of insulin autoantibody affinity as a predictive marker for type 1 diabetes in young children with HLA-conferred disease susceptibility / H.Siljander, T.Harkonen, R.Hermann [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* -2009. Oct; 25(7), -p.615-622.
350. Skrodeniene, E. HLA class II alleles and haplotypes in Lithuanian children with type 1 diabetes and healthy children (HLA and type 1 diabetes) E.Skrodeniene, D.Marciulionyte, Z.Padaiga [et al.] // *Medicina (Kaunas)*, -2010. №46(8), -p.505-510.
351. Sobel, A., Grzywa, M. Maternal age at the moment of birth and occurrence of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) in the child // *Pol Arch Med Wewn.* -1994. № 91, -p. 274–281.
352. Sobel, D.O., Creswell, K. Characterization of anti-islet cytotoxic human T-cell clones from patients with type 1 diabetes mellitus // *Autoimmunity*, -2006. Jun; № 39(4), -p.323-332.
353. Soderlund, J. FinnDiane Study Group. HLA class II is a factor in cardiovascular morbidity and mortality rates in patients with type 1 diabetes / J.Soderlund, C. Forsblom, J.Ilonen [et al.] // *Diabetologia*, -2012. Nov; 55(11), -p.2963-2969.
354. Sohrabi, N., Shkari, K.M., Mansoori, D.S. Evaluation of Association Between HLA Class II DR4-DQ8 Haplotype and Type I Diabetes Mellitus in Children of East Azerbaijan State of Iran // *Adv. Pharm. Bull.*, -2015. № 5(1), -p.137-140.
355. Soltesz, G., Patterson, C.C., Dahlquist, G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? // *Pediatr Diabetes*, -2007. 8, Suppl 6, -p.6-14.
356. Soltsz, G., Jeges, S., Dahlquist, G. Non-genetic determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood // *Acta Paediatr.*, -1994, №83, -p.730–735.
357. Soria, J. Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain / J.Soria, J.M.Garagorri, M.Rodríguez [et al.] // *Diabetes Res. Clin Pract.* -2008. Jan; 79(1), -p.112-116.

358. Soyucen, E. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes / E.Soyucen, A.Gulcan, A.C.Aktuglu-Zeybek [et al.] // *Pediatr Int.* -2014. 56, -p.336–343.
359. Stayoussef, M. Glutamic acid decarboxylase 65 and islet cell antigen 512/IA-2 autoantibodies in relation to human leukocyte antigen class II DR and DQ alleles and haplotypes in type 1 diabetes mellitus / M.Stayoussef, J.Benmansour, F.A.Al-Jenaidi [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.*, -2011. Jun; №18(6), -p.990-993.
360. 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.
361. Steck, A.K. Rewers, M.J. Genetics of type 1 diabetes // *Clin. Chem.*, 2011. № 57(2), -p.176-185.
362. Steck, A.K. TEDDY Study Group. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) / A.K. Steck, K.Vehik, E. Bonifacio [et al.] // *Diabetes Care*, -2015. May; 38(5), -p.808-813.
363. Stene, L.C. Does the relative risk for type 1 diabetes conferred by HLA DQ, INS, and PTPN22 polymorphisms vary with maternal age, birth weight, or cesarean section? / L.C.Stene, K.S.Ronningen, D.E. Undlien [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2011. Mar; №12(2), -p.91-94.
364. Stene, L.C. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY) / Lars C Stene, Oikarinen Sami, Hyöty Heikki [et all.] // *Diabetes*.-2010. Dec;59 (12): -p.3174-3180.
365. Sterner, Y. TEDDY Study Group. Country-specific birth weight and length in type 1 diabetes high-risk HLA genotypes in combination with prenatal characteristics / Y.Sterner, C.Torn, H.S.Lee [et al.] // *J.Perinatol.*, -2011, Dec; №31(12), -p.764-769.

366. Storling, J., Brorsson, C.A. Candidate genes expressed in human islets and their role in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.*, -2013. Oct, №13(5) -p. 633-641.
367. Stoupa, A., Dorchy, H. HLA DQ genotypes - but not immune markers - differ by ethnicity in patients with childhood onset type 1 diabetes residing in Belgium // *Pediatr Diabetes.*, - 2016, Aug 17 (5) , -p.342-350.
368. Stumpp, C. Neonatal and infant beta cell hormone concentrations in relation to type 1 diabetes risk / C.Stumpp, A.Beyerlein, A.G.Ziegler [et al.] // *Pediatr Diabetes.* 2014. Nov;15(7):528-533.
369. Sugihara, S. Japaese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families / S.Sugihara, T. Ogata, T.Kawamura [et al.] // *Pediatr. Diabetes*, -2012. Feb; № 13(1), -p.33-44.
370. Sumnik, Z. Higher maternal age at delivery, and lower birth orders are associated with increased risk of childhood type 1 diabetes mellitus / Z.Sumnik, P.Drevinek, V.Lanska [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, -2004, №112,-p.294-297.
371. Sutherland, A. IL-21 promotes CD8(+) ctl activity via the transcription factor T-bet / A.Sutherland, N.Joller, M.Michaud [et al.] // *J. Immunol.*, 2013. Apr, 15, №190 (8), -p.3977-3984.
372. Taborsky, G.J., Jr Ahrén, B., Havel, P.J. Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired α -cell responses in type 1 diabetes // *Diabetes*, -1998. Jul, № 47 (7), -p.995–1005.
373. Tandon, N. Understanding type 1 diabetes through genetics: Advances and prospects // *Indian. J. Endocrinol. Metab.*, -2015, №19 (Suppl 1), -p.39-43.
374. Taplin, C.E., Barker, J.M. Autoantibodies in type 1 diabetes // *Autoimmunity*, - 2008. Feb; 41(1),-p.11-18.
375. Tarbell, K.V. CD25(+) CD4(+) T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes / K.V.Tarbell, S.Yamazaki, K.Olson [et al.] // *J. Exp. Med.* -2004 Jun.7, 199 (11), -p.1467–1477.

376. Tauschmann, M., Prietl, B., Treiber, G., Gorkiewicz, G., Kump, P., Högenauer C, Pieber TR. Distribution of CD4(pos) -, CD8(pos) - and regulatory T cells in the upper and lower gastrointestinal tract in healthy young subjects [Electronic resource] / PLoS One. -2013. Nov; 12;8(11):e80362, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827200/>, URL: doi: 10.1371/journal.pone.0080362.
377. The DIAMOND Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide // Diabetes Care, -2000. 25 (16), -p. 1516–1526
378. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study // Ann NY Acad. Sci. -2008. 1150, -p.1-13.
379. The EURODIAB Substudy 2 Study Group: Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus // Diabetologia, -1999. № 42, -p. 51–54.
380. The State Statistical Committee of the Republic of Azerbaijan. Population: [Electronic resource] /-2018. February 10. URL: [https:// www.stat.gov.az/source/demography/?lang=en](https://www.stat.gov.az/source/demography/?lang=en).
381. Tsutsumi, C. Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies/ C.Tsutsumi, A. Imagawa, H. Ikegami [et all] // J Diabetes Investig. -2012 Feb 20; 3(1): -p 62-69.
382. Tishkoff, S.A. The genetic structure and history of Africans and African Americans / S.A.Tishkoff, F.A.Reed, F.R.Friedlaender [et al.] // Science, -2009. 324, -p.1035-1044.
383. Tonkin, D.R., Haskins, K. Regulatory T cells enter the pancreas during suppression of type 1 diabetes and inhibit effector T cells and macrophages in a TGF-beta-dependent manner // Eur.J.Immunol., - 2009. 39, -p.1313-1322.
384. Udayappan, S., Manneras-Holm, L., Chaplin-Scott, A., Belzer, C., Herrema, H., Dallinga-Thie, G.M. [et al.]. Oral treatment with Eubacterium hallii improves insulin sensitivity in db/db mice [Electronic resource] / NPJ Biofilms Microbiomes, -2016. 2:16009. doi: <http://10.1038/npjbiofilms.2016.9>.

385. Undlien D.E. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene /D.E.Undlien, S.T.Bennett, J.A.Todd [et all] // *Diabetes*. 1995 Jun; 44(6), -p.620-625.
386. Uibo, R., Lernmark, A. GAD 65 autoimmunity-clinical studies // *Adv. Immunol.*, -2008. 100, -p.39-78.
387. Uusitalo, U. TEDDY Study Group. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study / U.Uusitalo, X.Liu, J.Yang [et al.] // *JAMA Pediatr.*, -2016. 170 №1, -p.20-28.
388. Valdes, A.M. Use of class I and class II HLA loci for predicting age at onset of type 1 diabetes in multiple populations / A.M.Valdes, H.A.Erlich, J.Carlson [et al.] // *Diabetologia*, -2012. Sep; 55(9), -p.2394-2401.
389. Van, Belle T.L., Coppieters, K.T., Von, Herrath M.G. Type 1 diabetes etiology, immunology, and therapeutic strategies // *Physiol Rev.*, -2011. 91, -p.79–118.
390. Vanelli, M. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8 year study in schools and private practices / M.Vanelli, G.Chiari, L.Ghizzoni [et al.] // *Diabetes Care*, -1999. 22, -p.7-9.
391. Varney, M.D. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DPA1, DPB1 alleles and haplotypes contribute to the risk associated with type 1 diabetes: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families / M.D.Varney, A.M. Valdes, J.A.Carlson [et al.] // *Diabetes*, -2010. Aug; №59(8), -p. 2055-2062.
392. Vehik, K. Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes / K.Vehik, R.F.Hamman, D.Lezotte [et al.] // *Diabetes Care*, -2008. Jul; №31(7), -p.1392-1396.
393. Virtanen, S.M. Maternal food consumption during pregnancy and risk of advanced β -cell autoimmunity in the offspring / S.M.Virtanen, L. Uusitalo, M.G.Kenward [et al.] // *Pediatr Diabetes*, -2011. Mar; №12(2), -p.95-99.
394. Vrieze, A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A.Vrieze, E.Van Nood, F.Holleman // *Gastroenterology*, -2012. 143, -p.913-916.

395. Walker, L.S., Von Herrath, M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes // Clin. Exp. Immunol., -2016. Jan; 183(1), -p.16-29.
396. Wang, J.P. Relationship between autoantibodies and HLA DQ genotypes in patients with type 1 diabetes mellitus / J.P.Wang, C.Zhang, J.Lin [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. -2007. Sep; 11, 87(34), -p.2380-2384.
397. Wang, X., Zhang, A., Liu, Y., [et al] Anti-idiotypic antibody specific to GAD 65 autoantibody prevents type 1 diabetes in the NOD mouse: [Electronic resource] / PLoS ONE. -2012. № 7 (2, article e32515). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22384267>, - 8 p.
398. Wasserfall, C. Validation of a rapid type 1 diabetes autoantibody screening assay for community-based screening of organ donors to identify subjects at increased risk for the disease / C.Wasserfall, E.Montgomery, L.Yu [et al.] // Clin. Exp. Immunol., -2016. Jul; 185(1), -p.33-41.
399. Wasserfall, C. Persistence of Pancreatic Insulin mRNA Expression and Proinsulin Protein in Type 1 Diabetes Pancreat / C.Wasserfall, D.Beachy, L.Haataja [et al.] // Cell Metabolism, 01 Sep 2017, 26(3): -p.568-575.
400. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development [Electronic resource] / -Geneva: World Health Organization, -2006. -312 p. <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>.
401. Wilmot-Roussel, H. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes / H.Wilmot-Roussel, D.J.Levy, C.Carette [et al.] // Diabetes Metab. -2013. May; 39(3), -p.244-249.
402. Witas, H.W., Jedrychowska-Dańska K, Zawicki P. Changes in frequency of IDDM-associated HLA DQB, CTLA-4 and INS alleles // Int. J. Immunogenet, -2010. Jun; № 37(3), -p.155-158.

403. Witsø E, Cinek O, Tapia G, Rasmussen T, Stene LC, Rønningen KS. HLA-DRB1 -DQA1-DQB1 genotype and frequency of enterovirus in longitudinal monthly fecal samples from healthy infants. *Viral Immunol.* 2012 Jun;25(3):187-192.
404. Wong, F.S. Activation of insulin-reactive CD8 T-cells for development of auto-immune diabetes / F.S.Wong, L.K.Siew, G.Scott [et al.] // *Diabetes*, -2009. May; №58(5), -p.1156-1164.
405. Xu, X. Characterization of immune response to novel HLA-A2-restricted epitopes from zinc transporter 8 in type 1 diabetes / X.Xu, Y.Gu, L.Bian [et al.] // *Vaccine*, -2016. Feb; 3, 34(6), -p.854-862.
406. Yamashita, H. Analysis of the HLA and non-HLA susceptibility loci in Japanese type 1 diabetes. Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics / H. Yamashita, T, Awata, E, Kawasaki [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.*, -2011. Nov; №27(8), -p.844-848.
407. Yan, J.H. Insulin regimes and impact on glycemic control in patients with type 1 diabetes / J.H.Yan, Y.Zhang, X.Y.Zheng [et al.] // *Journal of Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, -2017, 28; 97(8):-p.587-591.
408. Yang, J. TEDDY Study Group. Prevalence of obesity was related to HLA DQ in 2-4-year-old children at genetic risk for type 1 diabetes / J. Yang, A.Lernmark, U.M.Uusitalo [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*, -2014. №38(12), -p.1491-1496.
409. Yarkoni, S. Targeting of IL-2 receptor with a caspase fusion protein disrupts autoimmunity in prediabetic and diabetic NOD mice / S.Yarkoni, A. Kaminitz, Y.Sagiv [et al.] // *Diabetologia*, -2010. Feb; 53(2), -p.356-368.
410. Yesilkaya, E. First report on the nationwide incidence and prevalence of type 1 diabetes among children in Turkey / E.Yesilkaya, P.Cinaz, N.Andıran [et al.] // *Diabetic Medicine*, -2017. March; 27, -p.405-410.
411. Youssef, M Mosaad. HLA DQB1* alleles and genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus / Mosaad Youssef M., Auf Fatma A., Metwally Shereen S. [et al.] // *World Journal of Diabetes*, -2012. 3(8), -p.149-155.
412. Zemin, Z. Type 1 diabetes associated HLA DQ2 and DQ8 molecules are relatively resistant to HLA DM mediated release of invariant chain-derived CLIP peptides

- / Z. Zemin, R. Eduardo, E. Hernando [et al.] // Eur. J. Immunol. -2016. Apr; 46(4), -p.834–845.
413. Zha, M., Yang, T., Chen, J.W. Molecular genetics of autoimmune diabetes // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi., -2010. Oct; 27(5), -p.521-523.
414. Zhang, X.M. HLA DQ, DR allele polymorphism of type 1 diabetes in the Chinese population: a meta-analysis / X.M.Zhang, H.Y. Wang, Y.Y.Luo [et al.] // Chin. Med. J. (Engl), -2009. Apr; 20, №122(8), -p.980-986.
415. Zhao, Y. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4(+) T cells to proliferate / Y.Zhao, N.A.Scott, H.S.Quah [et al.] // Eur. J. Immunol. - 2015. Sep; 45(9), -p.2494-2503.
416. Ziegler, A.G. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children / A.G.Ziegler, M.Pflueger, C.Winkler [et al.] // J. Autoimmun. -2011. Aug; 37(1), -p.3-7.
417. Ziegler, A.G. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth / A.G.Ziegler, B.Hillebrand, W.Rabl [et al.] // Diabetologia, -1993. № 36, -p.402–408.

ŞƏRTİ İXTİSARLAR

ASLP	Aşağı sıxlıqlı lipoproteid
AT	Arterial təzyiq
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 2
DQ8	Allellər qrupu, haplotip 8
DQA1	Hüceyrə membranı üzərindəki α 1-zəncirinin geni
DNT	Dezoksiribonuklein turşusu
DRB	Hüceyrə membranı üzərindəki β -zəncirin geni
DRB1	Hüceyrə membranı üzərindəki β 1-zəncirin geni
DST	Dünya Səhiyyə Təşkilatı
GAD 65	Qlütam dekarboksalaza enzimə qarşı autoanticism
HbA1c	Qlikohemoqlobin
HLA	İnsan Leykositar Antigenləri
İAA	İnsulinə qarşı autoanticisimlər
İA-2	Protein tirozin fosfatazaya qarşı autoanticisim
İL	İnterleykin
INS	İnsulin geni
İCA	Adacıq hüceyrə autoanticisimi
İRİ	İmmunorequlyator indeks
İFN- γ	İnterferon qamma

LADA	Latent autoimmun diabet
MIX	Qarışıq məhlul
MODY	Yetkinlik Yaşının Diabeti
PTPN22	Qeyri reseptor tip 22 tirozinfosfotaza zülallarının geni
PZR	Polipeptid zəncir reaksiyası
ŞD	Şəkərli diabet
T1ŞD	Tip 1 şəkərli diabet
T2ŞD	Tip 2 Şəkərli diabet
TSH	Tireostimuləedici hormon
YSLP	Yüksək sıxlıqlı lipoproteid
ZnT8Ab	Sink nəqedici-8 autoanticisimi
-23HphI	Insulin geninin polimorfizmə məruz qalan markeri