

РИСКОВИ ФАКТОРИ И СТРАТЕГИИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТИП 1 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Доника Кандиларова

*Катедра „Социална медицина и организация на здравеопазването“,
Факултет по общественото здравеопазване, Медицински университет – Варна*

RISK FACTORS AND PREVENTION STRATEGIES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Donika Kandilarova

*PhD Student, Department of Social Medicine and Health Care Organization,
Faculty of Public Health, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Тип 1 захарен диабет (тип 1 ЗД) е едно от най-бързо развиващите се хронични аутоимунни заболявания, което се характеризира с бета-клетъчна деструкция, водеща до хипергликемия и дефицит на инсулин. Ранното идентифициране на хора с тип 1 ЗД в асимптомна фаза може да предскаже клиничното заболяване и да подобри здравните резултати.

Цел: Целта на настоящия обзор се поставя върху рисковите фактори и превенцията на пациенти с тип 1 захарен диабет.

Материали и методи: Направен е преглед и систематично търсене в базата данни на Pub Med по ключови думи *diabetes type 1*, *risk factors*, *prevention* за последните 10 години, от 2014 до 2024 г., и достъпен пълен текст на научните доклади, от които е изготвен настоящият обзор.

Резултати: Резултатите от проведеното проучване, съобразени с критериите за включване на участниците, установяват 17 резултата за систематични прегледи от общо 614 идентифицирани по ключови думи.

Дискусия: Установени са няколко рискови фактора за възникване на тип 1 захарен диабет, включващи генетично предразположение, семейна история, екологични и метаболитни биомаркери. Стратегиите за превенция - първична, вторична и третична, са важни за спиране на естественото развитие на болестта и идентифициране на субекти с висок риск.

Заключение: Продължаващото глобално разпространение на диабета представлява огромно предизвикателство за общественото здраве. Точното идентифициране и характеризиране

ABSTRACT

Type 1 diabetes is one of the most rapidly spreading chronic autoimmune diseases, characterized by beta-cell destruction leading to insulin deficiency and hyperglycemia. Early identification of individuals with type 1 diabetes in the presymptomatic phase can predict clinical disease and improve health outcomes.

Aim: The aim of this review is to focus on risk factors and prevention strategies in patients with type 1 diabetes.

Material and Methods: A review and systematic search were conducted in the PubMed database using the keywords: *type 1 diabetes*, *risk factors*, *prevention*. The search covered the last 10 years, from 2014 to 2024, and included the full text of available scientific reports from which this review was prepared.

Results: The study identified 17 systematic reviews that met the inclusion criteria out of a total of 614 results retrieved using the specified keywords.

Discussion: Several risk factors for the development of type 1 diabetes mellitus have been identified, including genetic predisposition, family history, environmental factors, and metabolic biomarkers. Prevention strategies—primary, secondary, and tertiary—are important to stop the natural progression of the disease and identify high-risk individuals.

Conclusion: The continuing global prevalence of diabetes represents a significant public health challenge. Accurate identification and characterization of populations at the highest risk are key to developing successful strategies for prevention, prophylaxis, and management of the disease. Predicting risk factors and implementing prevention strategies are important future steps in the treatment and control of the disease.

Keywords: *type 1 diabetes*, *risk factors*, *prevention*

на популациите с най-висок риск е ключов момент в успешното изграждане на стратегии за превенция, профилактика и управление на заболяването. Прогнозирането на рисковите фактори и стратегиите за превенция са важна бъдеща стъпка в лечението и контрола на заболяването.

Ключови думи: тип 1 захарен диабет, рискови фактори, превенция

ВЪВЕДЕНИЕ

Социалнозначимите заболявания имат дълбоко влияние върху живота на милиони хора по света и играят ключова роля в съвременното общество поради своето влияние върху здравеопазването, икономиката и социалната структура на населението. Те са причина за смъртността, заболяемостта и инвалидността във всяка страна, засягайки предимно активната и по-млада част от обществото. Тези заболявания представляват сериозно предизвикателство за индивидите и за обществото като цяло. Превенцията и управлението им са важна стъпка в подобряване на общественото здраве и качеството на живот на хората. По данни на Международната диабетна федерация (IDF Diabetes Atlas 10th Edition) диабетът е едно от най-бързо разпространяващите се социалнозначими заболявания на XXI в., засягащо милиони хора по целия свят. В световен мащаб приблизително 537 милиона възрастни живеят с диабет, като почти половината не знаят за него. Предвижда се броят им да достигне до 643 милиона до 2030 г. и 783 милиона до 2045 г. (1).

Бързото икономическо развитие, променящият се стандарт и начин на живот, както и стареенето превръщат захарния диабет (ЗД) във важен медицински проблем в световен мащаб (2–6).

Тип 1 захарен диабет (тип 1 ЗД) е комплексно аутоимунно заболяване, дължащо се на загуба на инсулиносекретиращите бета-клетки на панкреаса у генетично предразположени индивиди, което води до дефицит на инсулин и до хипергликемия (7). Тип 1 ЗД е хронично заболяване с нарастваща честота, което засяга около 9 милиона души по целия свят. Той е заболяване, което засяга не само физическото здраве на индивида, но и неговата социална интеграция и качество на живот. За лечението си пациентите с тип 1 ЗД се нуждаят от екзогенна инсулинова терапия.

Някои фактори като фамилна анамнеза и генетично предразположение, комбинирани с фактори на околната среда увеличават риска от развитие и прогресия на болестта. Ранното иден-

тифициране на хора с тип 1 ЗД в асимптомната фаза може да предскаже клинично заболяване, а съчетано с добра информираност и навременно лечение, да подобри здравните резултати (8). Скринингът и стратегиите за превенция, както и ескалиращите предизвикателства и бариери пред управление на заболяването (9) са важна бъдеща стъпка в лечението и грижата за пациентите.

Целта на настоящия обзор се поставя върху рисковите фактори и превенцията на пациенти с тип 1 захарен диабет.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Направен е преглед и систематично търсене в базата данни на Pub Med по ключови думи diabetes type 1, risk factors, prevention за последните 10 години, от 2014 до 2024 г., и достъпен пълен текст на научните доклади, от които е изготвен настоящият обзор. Обзорът се фокусира върху идентифицирането на рисковите фактори, прогресията и разработването на стратегии за превенция при пациенти с тип 1 ЗД.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведеното проучване, съобразени с критериите за включване на участниците, установяват 17 резултата за систематични прегледи от общо 614 идентифицирани по ключови думи. Проучването предложи индивидуализирани стратегии за превенция, базирани на идентифицираните рискови фактори.

Рискови фактори при тип 1 ЗД

Разликата в рисковите профили на болните с тип 1 ЗД и тип 2 ЗД и сложната патогенеза на заболяването подчертават спешната нужда от увеличаване на здравните грижи и познанията за диабета.

Многобройни проучвания през последните десетилетия поставят акцент върху няколко предсказващи фактора, свързани с бета-клетъчна деструкция, включващи фамилна анамнеза и генетично предразположение, комбини-

рани с фактори на околната среда. Съчетаното въздействие на няколко рискови фактора ги разглежда като спектър от интерактивни фактори, които в комбинация повишат риска от развитие на заболяване (10). Това налага прилагането на комплексен мултидисциплинарен подход, включващ индивидуални и обществени усилия за превенция и ранно откриване на хора с висок генетичен риск. Най-важното е пациентите да бъдат информирани и да управляват лечението си под медицинско наблюдение. Изучаването на рисковите фактори е от ключово значение за разработване на стратегии и програми за превенция и контрол на заболяването (11).

Тип 1 ЗД може да се появи във всяка възраст, въпреки че традиционно се класифицира с юношеско начало (12,13). С напредване на възрастта честотата на заболяването нараства, като 50% от случаите се срещат в зряла възраст. Хората, живеещи със ЗД, се нуждаят от всекидневен прием на инсулин, за да контролират нивата на кръвната си глюкоза (14). Нововъзникналите случаи на диабет при възрастни могат да имат променливо начало, започващо от краткотрайно заболяване за няколко седмици до бавно развиващ се процес, продължаващ години. За това общото разпространение на тип 1 ЗД е по-високо при възрастни, отколкото при деца (15). Световното разпространение на тип 1 ЗД е 5,9 на 10 000 души, докато заболяемостта от ЗД нараства бързо през последните 50 години и по последни данни се оценява на 15 на 100 000 души за година (16).

Точната причина за появата на ЗД е неизвестна. Етиологията на заболяването включва развитието на автоимунен процес, резултат от сложното взаимодействие на имунната система, гени и околната среда.

Класификацията за тип 1 ЗД зависи и от на други рискови фактори като подтипове, включване на клинични характеристики (напр. възраст при поставяне на диагнозата, индекс на телесна маса (ИТМ), биомаркери (напр. панкреатични автоантитела) (17).

Поставянето на диагноза ЗД не представлява затруднение за опитните клиницисти, като с най-голяма информативна стойност са промени в стойностите на кръвната глюкоза и гликирания хемоглобин. Клиничната картина може да се различава, но характерните оплаквания от повишена жажда, сухота в устата, често уриниране, редукция на теглото, комбинирани с данни за фамилна анамнеза, находки от клиничния преглед и клинично-лабораторни резултати насочват към заболяването тип 1 ЗД (18).

Генетиката на тип 1 ЗД е сложна и все още не добре проучена. Няма ген, наследен от родител, който да доказва 100% връзката му със заболяването, но има такива, които увеличават шансовете му за развитие. Генетичната предразположеност може да обясни до 50% от риска (19). Големи епидемиологични проучвания доказват значението на първородствената връзка в семейството (брат, сестра, майка, баща) като причина за по-висок риск (около 15–20 пъти) от развитие на заболяването (0,4% сред общата популация) в сравнение с тези без роднини (20,21). Степента на съответствие за тип 1 ЗД е съответно 25–50% при еднородни близнаци и 6–7% при двуродни близнаци, братя и сестри (21,22). Поради повишения риск при роднините програмите за скрининг и клиничните изпитвания често са насочени към тази група. Общият риск през целия живот на човека зависи до голяма степен и от държавата и географския регион, но като цяло е около един на 250 души.

Комплексът човешки левкоцитен антиген (HLA) и по-специално два HLA халотипа клас 2 (DRB1*0301-DQA1*0501-DQ*B10201 (DR3) и HLA DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301 (DR4-DQ8)) играят ключова роля в патогенезата на тип 1 ЗД и обясняват около 50% от наследствеността на заболяването, обикновено при белите хора (23). Освен него са доказани и други над 60 вида не-HLA локуса на чувствителност, доказващи риска, свързани с реакция на имунната система и фактори от околната среда. Резултати от проучвания, свързани с оценка на генетичен риск (GRS), включват локуси на чувствителност, предсказващи автоимунитет и развитие на тип 1 ЗД при рискови индивиди (24). Комбинираното измерване на два от тях - HLA и не-HLA, у генетично предразположени индивиди подпомагат прогнозирането на риска и разграничаването му от тип 2 ЗД.

Други рискови индекси (напр. индекс 60 и рисков рейтинг тип 1 [DPTRS]) могат да предскажат прогресията в ранен стадий на заболяването. Приложими са също и генетични прегледи, метаболитни маркери, намирането на автоантитела (AA) и оценка на генетичния риск при прогнозирането на заболяването (25–27).

Проучвания върху патогенезата на тип 1 ЗД доказват връзката и сложното взаимодействие между β -клетките на панкреаса и вродената имунна система (28).

Много експозиции на околната среда са свързани с тип 1 ЗД, включително диета при бебета и възрастни, ограничен прием на витамин D, ра-

нен контакт с вируси и нарушение в чревния микробиом (29).

Инфекциите в детска възраст са най-широко изследваните фактори за развитие на тип 1 ЗД. Ентеровирусен протеин (HEV) е една от възможните причини хора с тип 1 ЗД да развият атипична, хронична вирусна инфекция на β -клетките, водеща до възпаление и появата на първото автоантитяло (31). HEV са вируси, които влизат в червата и се разпространяват при лоша хигиена или санитарни условия. Резултати от малки проучвания докладват за открит ентеровирусен главен капсиден протеин VP1 и РНК в островчета от хора с наскоро появил се тип 1 ЗД (31) и други показатели на вирусна инфекция, при хора живели с болестта от много години. Вирусната хипотеза е трудна за тестване, но важна за изследване и разработване на антивирусни терапии и ваксини, насочени срещу ентеровирусите.

Редица серологични изследвания показват също, че коксаки В вирусите (CBV), особено серотипът CBV4, може да е причина за тип 1 ЗД (32,33). За разлика от него връзката му с инфекцията от рубеола и респираторните инфекции е противоречива и с липсващи доказателства.

TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) е едно от най-мащабните проучвания, опитващо се да разкрие връзката между тип 1 ЗД, вирусните инфекции и храненето, изследващи множество фактори от околната среда (34).

Протеинът на кравето мляко и по-специално говеждият серумен албумин (BSA) е млечният протеин, възприеман като причина за автоимунен отговор, водещ до генетичен риск и развитие на ЗД. В изследване на 142 финландски деца с новодиагностициран инсулинозависим ЗД при всички са установени повишени серумни концентрации на антитела срещу говежди серумен албумин (BSA) в началото на заболяването. Анти-BSA антителата са предимно IgG и реагират срещу албуминов пептид, съдържащ 17 аминокиселини (ABBOS) (35).

Други проучвания демонстрират благоприятен ефект от добавянето на витамин D срещу прогресията на автоимунните заболявания, но и тук резултатите подлежат на допълнителни изследвания. Доказано е, че всички клетки на имунната система имат рецептори за витамин D и по този начин те могат да бъдат регулирани от калцитриола (36). Витамин D (калцитриол) повлиява вродения и придобития имунитет и намалява възпалението и разрушаването на клет-

ки в панкреаса обикновено в ранните стадии на заболяването.

Fritsch et al. посочват ползите от добавянето на витамин D и омега-3 мастни киселини в средиземноморската диета при деца с тип 1 ЗД и има благоприятен ефект в началните етапи на болестта (37).

Позитивен ефект от откриването на автоантитела (IA) срещу бета-клетки и комбинацията от тях се смятат за подходяща стратегия за прогнозиране прогресията на тип 1 ЗД. Описани са пет основни типа островни автоантитела: автоантитела срещу инсулин (IAA), автоантитела срещу асоцииран с инсулином антиген-2 (IA-2), автоантитела срещу декарбоксилаза на глутаминова киселина (GAD), автоантитела срещу цинк-транспортен 8 (ZnT8) и островноклетъчни антитела (ICA) (38). Пиковата честота за поява на първо островно автоантитяло е преди 3-годишна възраст (39–41). След тази възраст рискът от развитие на островен автоимунитет намалява. Титрите на автоантителата също влияят върху риска от прогресия на заболяването. Високият титър на автоантитела на островните клетки на IAA и IA-2 е свързан с висок риск от прогресия през 5-те години след появата на първото автоантитяло (42,43). Към днешна дата островните автоантитела остават като златен стандарт за идентифициране на риска при клинично манифестиран тип 1 ЗД.

Прогресия на тип 1 ЗД

Прогресията на заболяването е хетерогенна и нееднородна. Тип 1 ЗД се причинява от разрушаването на инсулин-продуциращите β -клетки чрез имунни механизми, включващи Т-клетки (V, CD4+ и CD8+). Мишени на имунните клетки при тип 1 ЗД са автоантитела (AA), които реагират с протеини при индивиди в предклиничен и изявен стадий на заболяването. Идентифицирани са няколко молекулярни мишени на AA, като първите са проинсулинът и инсулинът (44,45), а впоследствие са открити и други антигени като декарбоксилаза на глутаминова киселина 65 (GAD65), островен антиген 2 (IA-2), специфичен за острова глюкозо-6-фосфатазен каталитичен, свързан със субединицата протеин (IGRP), цинков транспортер 8 (ZnT8) и хромогранин А (46).

За идентифициране на лица, изложени на риск от тип 1 ЗД, често се използват модели за прогнозиране, при които се проследява заболяването през годините, с цел забавяне на прогресията му. Моделът на Eisenbarth опитва да обясни прогресията на тип 1 ЗД (47), като описва

три основни етапа в естественото развитие на заболяването.

Първият етап („асимптоматична фаза“) се характеризира с наличието на автоантитела (най-малко две островни автоантитела) с нормални нива на кръвната захар и без симптоми (48), но с функционална загуба на β -клетки, хипергликемия и често кетоацидоза. При генетично предразположени индивиди факторите на околната среда могат да действат като тригер на Т-клетъчни и хуморални автоимунни отговори срещу β -клетките (49).

Вторият етап („ранни метаболитни промени с асимптоматично състояние“) се определя от положителността на две или повече автоантитела с промени в метаболизма на глюкозата, които не са диагностични за ЗД, все още при липса на клинични симптоми.

Третият етап („клиничният диабет“) се характеризира с появата на клинични прояви (50).

Предсказването на всяка фаза от заболяването има за цел да забави процеса на автоимунитет и да предотврати прогресията и клиничната изява на заболяване:

Определянето на етапите дава полезна информация и за идентифициране на лица в риск от проведени кохортни клинични проучвания и описват следните характеристики: АА идентифицира риска, но продължителността на всяка фаза и скоростта на прогресия до клинична изява на тип 1 ЗД може да варира за всеки индивид поотделно; преходът в етапите не е напълно известен, а рискът се променя според възрастта и броя на АА в серума на индивида (51–53); етапите не включват директни измервания на имунния процес или намаляване на β -клетките (54); отделните етапи може да не бъдат ясно разграничими при всички индивиди.

Въпреки че генетичните фактори играят ключова роля в патогенезата на заболяването, съществуват някои стратегии, които могат да помогнат в управлението на рисковите фактори за хора с висок генетичен риск, като например: генетична консултация и тестване за хора с фамилна обремененост за тип 1 ЗД, включване в клинични изпитвания насочени към разработването на инсулинови терапии или други методи за управление на диабета.

Стратегии за превенция при тип 1 ЗД

Успешната превенция зависи от доброто идентифициране на рисковите индивиди и от избора на безопасни интервенции за лица, които никога не биха развили тип 1 ЗД.

Характерни са три нива на превенция при тип 1 ЗД:

Първична превенция - предназначена за индивиди с висок риск от развитие на тип 1 ЗД и насочена към предотвратяване на автоимунитет срещу островни автоантигени;

Вторична превенция - предназначена за индивиди с множество островни автоантитела с цел спиране на автоимунните процеси и избягване на клиничното начало на диабета;

Третичната превенция - фокусирана върху усложненията на заболяването, която се стреми да ги сведе до минимум или да отложи началото им (54).

Стратегиите за първична превенция са насочени към ранните етапи от живота на човек, с цел избягване на β -клетъчната деструкция и прогресия на болестта. Тъй като инфекциите имат потенциална роля в патогенезата на заболяването, учените проучват възможности за прилагане на ваксина срещу вируси, свързани с тип 1 ЗД. Фондацията за изследване на младежкия диабет (JDRF) финансира изследвания в тази област и предлага обещаващи перспективи в близко бъдеще (55). В процес на разработка са освен вирусни ваксини и ваксини, предизвикващи имуноен толеранс към β -клетъчни антигени (56,57).

Ролята на чревната микробиота е от съществено значение за имунната регулация и съзряването на имунната система при кърмачета. Няколко кохорти проучвания за раждане като DAISY, TEDDY, DIPP и BABYDIAB са използвани в няколко проучвания като инструменти, изследващи връзката между нарушения чревен микробиом и развитието на автоимунитет. В данни от проучването TEDDY например са открити IAA при 6,5% от децата през първите 6 месеца от раждането и пикова концентрация през първата година, с умерени промени в микробния състав и развитие на островен автоимунитет (58). Изследвания, свързани с чревната микробиота, са стъпка в разработването на безопасни стратегии за модулиране на имунната регулация при бебета и деца.

Стратегиите за вторична превенция включват прилагането на метаболитни маркери. *Steck и колектив* проследява ролята на непрекъснатото проследяване на глюкозата (CGM) в процеса на прогнозиране на тип 1 ЗД при лица в риск. Предимството на метаболитни маркери, получени от орален глюкозо-толерантен тест (OGTT), пред CGM е способността им точно да предсказват прогресията на тип 1 ЗД при високорискови

индивиди, изследвайки отговора на изкуствено-то натоварване с глюкоза (59).

Няколко имунни интервенции бележат напредък в процеса на забавяне на β -клетъчната деструкция (60). Herold и колектив доказват, че лекарството Teplizumab значително забавя (с 2 години) клиничното начало на тип 1 ЗД при високорискови групи, роднини на пациенти с диабет с наличие на най-малко две автоантитела, както и абнормален ОГТТ при влизане в проучването (61).

Стратегиите за запазване на масата на β -клетките и/или за удължаване на фазата на ремисия след началото на тип 1 ЗД са част от третичната профилактика. Тези стратегии позволят избягването или забавянето на усложненията, тъй като масата на β -клетките бързо намалява през първите 1–2 години след началото на заболяването (62).

Добавянето на витамин D в диетата на пациентите е предложена стратегия за третична профилактика. В периода 2017–2020 г. е проведено рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване за проверка на ефективността на витамин D и запазване на остатъчната островна бета-клетъчна функция във „фазата на медения месец“ или частична клинична ремисия (PCR) (63).

Важно да се отбележи, че около 50% от пациентите с тип 1 ЗД не успяват да претърпят частична клинична ремисия (64). За учените е предизвикателство да идентифицират тази група пациенти с висок риск, за да се поставят нови стратегии в лечението, да се постигне по-добър гликемичен контрол и да се избегнат или забавят съдовите усложнения.

ДИСКУСИЯ

Установени са няколко рискови фактора за възникване на тип 1 захарен диабет, включващи генетично предразположение, фамилна история, екологични и метаболитни биомаркери. Освен родствена връзка по първа линия (сестра, брат, родител) са доказани и два HLA-халотипни класа, свързани с развитието на ЗД. Според някои автори съществен принос за развитие на заболяването имат също и рискът от инфекции и грешки в диетата.

Стратегиите за превенция - първична, вторична и третична, са важни за спиране на естественото развитие на болестта и идентифициране на субекти с висок риск. Първичната превенция е насочена към индивиди с висок риск от развитие на ЗД, вторичната към стопиране на ав-

тоимунните процеси в организма, а третичната към отлагане на усложненията, свързани със ЗД. Превантивните стратегии трябва да бъдат индивидуализирани и съобразени с рисковите фактори на всеки индивид. Въпреки положителните резултати остава необходимостта от продължително проследяване на пациентите, за да бъдат утвърдени ефективни методи за превенция и управление на заболяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продължаващото глобално разпространение на диабета представлява огромно предизвикателство за общественото здраве. Точното идентифициране и характеризиране на популациите с най-висок риск е ключов момент в успешното изграждане на стратегии за превенция, профилактика и управление на заболяването. Прогнозирането на рисковите фактори и стратегиите за превенция са важна бъдеща стъпка в лечението и контрола на заболяването.

Това проучване е подкрепено от Фонд „Наука“, който стимулира развитието на научноизследователската дейност в Медицинския университет във Варна по проект № 23001 „Промоция на здравословни навици и профилактични мероприятия в работна среда при професии, изискващи статична поза“.

ЛИТЕРАТУРА

1. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Ebbesson SO, Schraer CD, Risica PM, Adler AI, Ebbesson L, Mayer AM, et al. Diabetes and impaired glucose tolerance in three Alaskan Eskimo populations. The Alaska-Siberia Project. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):563–9.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):782–7.
4. Motala AA, Omar MAK, Pirie FJ. Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa. *J Cardiovasc Risk*. 2003 Apr;10(2):77–83.
5. Nyenwe EA, Odia OJ, Ihekweba AE, Ojule A, Babatunde S. Type 2 diabetes in adult Nigerians: a study of its prevalence and risk factors in Port Harcourt, Nigeria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Dec;62(3):177–85.
6. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving

- diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med.* 2004 Jun 1;140(11):945–50.
7. Георгиева Б, Панчева Р, Ушева Н, Главчева С, Йотов Йото, Бочева Я, et al. Препоръки за хранене и хранителни предизвикателства при пациенти със захарен диабет тип 1. *Наука Ендокринология.* 2018;
8. Simmons KM, Sims EK. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We? *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Nov 17;108(12):3067–79.
9. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023 Jul 15;402(10397):203–34.
10. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May;8(5):436–46.
11. Танкова Цветелина. Рискови фактори за захарен диабет. *Наука Ендокринология.* 2007;
12. Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Med.* 2017 Nov 8;15(1):199.
13. Forga Llenas L, Goñi Iriarte MJ, Cambra Contin K, Ibáñez Beroiz B, Chueca Guendulain M, Berrade Zubiri S. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain). *Gac Sanit.* 2015;29(1):51–4.
14. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
15. Rg M, Am S, Rk S, Tj S, Tj O. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Jan 20];61(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851572/>
16. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020 Mar 30;10(2):98–115.
17. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2015 Nov 2;5(11):e009088.
18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Jan 21]. *Diabetes Symptoms.* Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/symptoms.html>
19. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW, et al. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1647–8.
20. Dhatriya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med.* 2016 Feb;33(2):252–60.
21. Schober E, Rami B, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia.* 2010 Jun;53(6):1057–61.
22. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014 Apr;133(4):e938–945.
23. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:101–12.
24. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshes AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Dec;7(12):949–58.
25. So M, Speake C, Steck AK, Lundgren M, Colman PG, Palmer JP, et al. Advances in Type 1 Diabetes Prediction Using Islet Autoantibodies: Beyond a Simple Count. *Endocr Rev.* 2021 Sep 28;42(5):584–604.
26. Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Aug;26(4):181–7.
27. Sims EK, DiMeglio LA. Cause or effect? A review of clinical data demonstrating beta cell dysfunction prior to the clinical onset of type 1 diabetes. *Mol Metab.* 2019 Sep;27S(Suppl):S129–38.
28. Hull CM, Peakman M, Tree TIM. Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? *Diabetologia.* 2017;60(10):1839–50.
29. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016 Jun 4;387(10035):2340–8.
30. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS. *Endocr Pract.* 2016 Jun;22(6):753–62.

31. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015 May;64(5):1682–7.
32. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1147–54.
33. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Sep;20(9):571–5.
34. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Web Site [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://teddy.epi.usf.edu/TEDDY/index.htm>
35. Garrett CJ, Choudhary P, Amiel SA, Fonagy P, Ismail K. Recurrent diabetic ketoacidosis and a brief history of brittle diabetes research: contemporary and past evidence in diabetic ketoacidosis research including mortality, mental health and prevention. *Diabet Med*. 2019 Nov;36(11):1329–35.
36. Kalscheuer H, Seufert J, Lanzinger S, Rosenbauer J, Karges W, Bergis D, et al. Event Rates and Risk Factors for the Development of Diabetic Ketoacidosis in Adult Patients With Type 1 Diabetes: Analysis From the DPV Registry Based on 46,966 Patients. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):e34–6.
37. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes*. 2011 Jun;12(4 Pt 1):307–12.
38. Everett E, Mathioudakis N. Association of Area Deprivation and Diabetic Ketoacidosis Readmissions: Comparative Risk Analysis of Adults vs Children With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3473–80.
39. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):980–7.
40. Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012 Jul 1;55(7):1926–36.
41. Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1937–43.
42. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):808–13.
43. Ng K, Anand V, Stavropoulos H, Veijola R, Toppari J, Maziarz M, et al. Quantifying the utility of islet autoantibody levels in the prediction of type 1 diabetes in children. *Diabetologia*. 2023;66(1):93–104.
44. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974 Nov 30;2(7892):1279–83.
45. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983 Dec 23;222(4630):1337–9.
46. Purcell AW, Sechi S, DiLorenzo TP. The Evolving Landscape of Autoantigen Discovery and Characterization in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2019 May;68(5):879–86.
47. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):222–32.
48. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Sep;155:107797.
49. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):321–3.
50. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:155–77.
51. Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vähäsalo P, Karjalainen J, Löppönen T, et al. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. *The Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Invest*. 1998 Jan 15;101(2):327–36.
52. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473–9.
53. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):808–13.

54. Semenkovich K, Berlin KS, Ankney RL, Klages KL, Keenan ME, Rybak TM, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis hospitalizations and hemoglobin A1c among youth with Type 1 diabetes. *Health Psychol.* 2019 Jul;38(7):577–85.
55. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000–2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality - Jennifer Wright, Katie Ruck, Roberta Rabbitts, Mary Charlton, Parijat De, Tim Barrett, Varadarajan Baskar, Christine Kotonya, Sanjay Saraf, Parth Narendran, 2009 [Internet]. [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1474651409353248>
56. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015 Jun 1;3(6):450–60.
57. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2126–40.
58. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019 May;63:9–14.
59. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, Wan JY, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract.* 2007;13(1):22–9.
60. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Dec;14(12):1149–54.
61. Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JGB, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug;62(4):857–71.
62. Goueslard K, Petit JM, Cottenet J, Chauvet-Gelinier JC, Jollant F, Quantin C. Increased Risk of Rehospitalization for Acute Diabetes Complications and Suicide Attempts in Patients With Type 1 Diabetes and Comorbid Schizophrenia. *Diabetes Care.* 2018 Nov;41(11):2316–21.
63. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008381.
64. Wong-Rieger D, Rieger FP. Health coaching in diabetes: empowering patients to self-manage. *Can J Diabetes.* 2013 Feb;37(1):41–4.

Доника Кандиларова
Катедра „Социална медицина и организация на
здравеопазването“
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: kandilarova.d@gmail.com