

56411
26.04 21

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

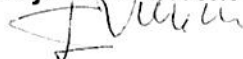
1. Kandidat: **dr med Maja Raičević**

2. Tema istraživanja : «**Trend incidence i regionalne karakteristike dijabetes melitusa tipa 1 kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori: jointpoint regresiona analiza 30-ogodišnjeg praćenja kohorte**»

3. Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata:

- **Prof. dr Dragan Laušević**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – predsjednik;
- **Prof. dr Mira Samardžić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)
- **Doc. dr Lidija Banjac**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije



21.04.2021

med 567



UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Maja Raičević
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	medicina
Broj indeksa	9/14
Ime i prezime roditelja	Ranko Raičević
Datum i mjesto rođenja	13.07.1989. godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Vojvodanska 23, Podgorica
Telefon	069/305-229
E-mail	majaraicevic89@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	2016.-2020. specijalizacija pedijatrije na Univerzitetu u Beogradu, Srbija (položila specijalistički ispit jula 2020. godine odličnim uspjehom) 2018. (septembar) Salzburg CHOP seminar- general pediatrics, Salzburg, Austrija 2014. i dalje student doktorskih studija Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (prosječna ocjena u dosadašnjem toku 10,0) 2014. Synapsist- A Summer School on Neuroscience, Istanbul, Turska 2013. (jul) International Summer School on Vaccinology, Antverp, Belgija 2012. (jul) program razmjene studenata IFMSA, Kursk, Rusija 2011. (jul) Summer School in Emergency Medicine, Dubrovnik, Hrvatska 2008.-2014. Medicinski Fakultet Podgorica (prosječna ocjena 8,25) 2004.-2008. Gimnazija "Slobodan Škerović", Podgorica (dobitnik diplome "Luča I") 1996.-2004. Osnovna škola "Maksim Gorki", Podgorica (dobitnik diplome "Luča")
Radno iskustvo	2020. i dalje specijalista pedijatrije na Odjelenju endokrinologije, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore 2017.-2020. specijalizant pedijatrije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta "Dr Vukan Čupić", Beograd, Srbija 2016.-2017. specijalizant pedijatrije u Institutu za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore 2015.-2016. klinički doktor na pedijatrijskoj klinici Instituta za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore
Popis radova	1. Raičević M, Milenković T, Hussain K, Đorđević M, Martić J, Todorović S, Mitrović K, Sarajlija A, Vuković R. Clinical and genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism in 21 non-consanguineous families from Serbia. Eur J Pediatr. 2021 Mar 26.

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

	doi: 10.1007/s00431-021-04051-w. Epub ahead of print. PMID: 33770274. 2. Mira Rudanović Perović, Lidija Banjac, Rada Rudanović, Danojla Dakić, Envera Lekić, Ljubinka Dragaš, Sandra Burić, Jelena Vukićević, Maja Raičević . Premature infant as a patient. J. Perinat. Med. 45. 2017; 612. 3. Burić S, Banjac L, Raičević M . Duvanski dim kao faktor rizika za prjevremeno rođenje i obolijevanje novorođenčeta. Medicinski zapisi, 2016. 65(2): 92-7. 4. Burić S, Banjac L, Lekić D, Dakić D, Dragaš Lj, Lekić E, Rudanović R, Raičević M . Uticaj prevencije prijevremenog rođenja na kvalitet rada u neonatalnim centrima. Medicinski zapisi, 2016. 65(1): 220. 5. Raičević M . Makroadenom hipofize. Medicinski zapisi, 2015. 64(1): 132-3. 6. Raičević M . Prevalence and determinants of tobacco use among youth. Medical Journal of Montenegro, 2015;3(4):31-4. doi:10.5937/cma2-9231
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Trend incidence i regionalne karakteristike dijabetes melitusa tipa 1 kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori: jointpoint regresiona analiza 30-ogodišnjeg praćenja kohorte
Na engleskom jeziku	Incidence trends and regional characteristics of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 years in Montenegro: jointpoint regression analysis of 30 years follow up of a cohort
Obrazloženje teme	
Dijabetes melitus (DM) je bolest metabolizma koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom nastalom kao rezultat poremećaja u stvaranju insulina i/ili njegovom djelovanju (1). Predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema 21. vijeka. Dovodi do teških komplikacija kao što su bubrežna slabost, oštećenje vida, amputacije donjih ekstremiteta, a značajan je i uzrok smrti, nalazeći se na sedmom mjestu među najčešćim uzročnicima. Prema podacima WHO, u svijetu od dijabetesa danas boluje više od 420 miliona ljudi, a očekuje se da će se za 20 godina broj oboljelih udvostručiti (2,3). Crna Gora spada u grupu zemalja sa visokom stopom incidence dijabetes melitusa tipa 1 (DMT1) (4, 5). Praćenje djece uzrasta 0-14 godina sa dijabetes melitusom tipa 1 u Crnoj Gori, tokom trideset godina, će omogućiti targetiranje populacione grupe koja, polno, uzrasno, geografski i po drugim kriterijumima, nosi najveći rizik od obolijevanja od ove hronične, autoimune bolesti. Analiza trenda incidencije u različitim vremenskim razdobljima, posmatrana kroz uzrasne i regionalne grupe, prikazaće jointpointe (tačke pregiba), tj. tačke u kojima se javila promjena u kretanju trenda, te bi mogla pomoći utvrđivanju djelujućih faktora okoline u Crnoj Gori (infekcije, alergije, klimatski uslovi, COVID19 pandemija,...). Samim tim, ova studija bi značajno doprinijela boljoj prevenciji i kontroli ove bolesti, odnosno kreiranju bolje zdravstvene politike.	
Pregled istraživanja	
Incidenca i prevalenca dijabetes melitusa tipa 1 u svijetu pokazuje trend rasta (6). U Evropi iznosi otprilike 15 na 100 000 ljudi (2,3), pri čemu je trend rasta oko 3 do 4 % godišnje (7). Razlog porasta incidencije DMT1 i dalje nije jasan. Zastupljenost genskog materijala koji nosi predispoziciju za tip 1 DM u opštoj populaciji se povećava, ali kako je promjena gena spor	

proces, time se ne može objasniti značajan porast incidence u posljednjih 20-30 godina. Stoga je bitno prepoznati faktore okoline koji svojim uticajem na visoko rizični genotip uzrokuju porast incidence. Velika epidemiološka studija Pattersona i saradnika, sprovedena u 26 evropskih centara, kojom je obuhvaćena i Crna Gora, ukazala je na cikličnost u kretanju incidence obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1, na svake 4-6 godina, što je bila pretpostavka ranije radenih istraživanja, ali još uvijek nije nađeno objašnjenje za ovaj fenomen (2).

U Crnoj Gori, na ukupnoj površini od 13 812 km², prema popisu stanovništva iz 2011. godine, živi 625266 stanovnika od čega je 118 751 (19,2%) djece uzrasta od 0-14 godina (8).

Klima je na primorju sredozemna, u Skadarskoj zavali submediteranska, a u unutrašnjosti umjereno kontinentalna do planinska (9). Rezultati istraživanja sprovedenog u periodu 1997-2011. godine u Crnoj Gori kod djece mlađe od 15 godina ukazuju na najveći porast incidence kod dječaka mlađih od 5 godina i to u periodu od oktobra do aprila. Tom prilikom nije procjenjivana etiologija promjene incidence što je cilj ove studije (praćenjem regionalne pripadnosti pacijenata, perioda godine u trenutku rođenja djeteta i u trenutku postavljanja dijagnoze, udruženosti sa drugim autoimunim bolestima na početku bolesti) (4).

Porast prevalence gojaznosti među djecom u Evropi prati porast incidence DMT1 (10). Takozvana "hipoteza akceleracije" počiva na uvjerenju da gojaznošću posredovana insulinska rezistencija ubrzava proces nastanka dijabetes melitusa tipa 1 kod djece sa većim BMI (11). Kod mlađe djece se često registruje povišen BMI na početku DMT1 (12,13). Ranije sprovedena istraživanja su ukazala na porast incidence u najmlađoj uzrasnoj grupi na jesen i u zimu, što ukazuje na potrebu izdvajanja faktora okoline koji djeluju upravo u tom periodu (4). Stoga, povećan broj perinatalnih infekcija, ubrzan rast u prvim godinama života odnosno rano povećanje tjelesne mase mogli bi biti odgovorni za porast incidence u ovoj uzrasnoj kategoriji (14,15).

Sezonski karakter incidence DMT1 se odnosi na period godine u trenutku rođenja i u trenutku obolijevanja, i fenomen je koji su opisali mnogi autori, međutim postoje i oprečne studije (16-22). Postoji i hipoteza da novi SARS-CoV2 virus, izazivač pandemije COVID19, može biti okidač za nastanak novootkrivenog dijabetes melitusa tipa 1, i u tom slučaju pacijent se može prezentovati kliničkom slikom teške dijabetesne ketoacidoze (23,24). Rezultati studije sprovedene u Velikoj Britaniji sredinom 2020. godine, potvrđuju značajan porast incidence novootkrivenog dijabetes melitusa tipa 1 kod djece, pri čemu se 70% prezentovalo stanjem dijabetesne ketoacidoze (52% je imalo pH<6,82), a 18% testiranih je imalo pozitivna IgG antitijela na SARS-CoV2 i 9,5% pozitivan PCR test (23). Nije poznato kojim mehanizmom, pokrećući inflamaciju i aktivaciju citokina, SARS-CoV2 virus dovodi do destrukcije ćelija pankreasnih ostrvaca i smanjenog stvaranja insulina (25). Tokom 2020. godine, COVID19 pandemija je značajno uticala na uobičajeno funkcionisanje pružanja usluga u ustanovama zdravstvenog sistema (i zbog organizacije rada sistema, ali i zbog straha roditelja da sa svojom djecom posjete zdravstvene ustanove), i istovremeno dovela do smanjenja broja posjeta pedijatru. Cilj ovog istraživanja je i da se ispita da li je to za pacijente sa novootkrivenim DMT1 značilo kasno prepoznavanje bolesti, odnosno porast učestalosti akutnih komplikacija tipa dijabetesne ketoacidoze.

Dijabetesna ketoacidoza (DKA) je jedna od najozbiljnijih posljedica nedostatka insulina, vodeći je uzrok akutnog morbiditeta i mortaliteta kod djece oboljele od DM tipa 1. Javlja se na početku bolesti kod 11% do 79,8% pacijenata sa DM tipa 1 (26,27) i nerijetko završava smrtnim ishodom, u 0,18-13,4% (28,29). Između 2000. i 2019. godine incidenca mortaliteta kao posljedice dijabetes melitusa je porasla za 70% na globalnom nivou, a upravo je u zemljama istočnog Mediterana, kojima Crna Gora pripada, zabilježen najveći porast (3). Pacijenti sa DKA na prezentaciji bolesti su češće mlađeg uzrasta, imaju veće vrijednosti HbA1c i niži BMI, tj. oni su duže izloženi

hiperglikemiji i intenzivnijem katabolizmu (30).

DMT1 je autoimuno oboljenje čija se udruženost sa drugim autoimunim bolestima manifestuje velikom varijabilnošću i nestabilnošću glikemija, povećanom potrebom za insulinom, gubitkom u tjelesnoj masi, zastojem u rastu djeteta i slično, te pravovremeno otkrivanje ove udruženosti značajno utiče na uspostavljanje dobre metaboličke kontrole i prevencije hroničnih komplikacija (31). IA-2 antitijela su pozitivna u oko 60%, a GAD antitijela u 70-80% pacijenata sa DMT1 na početku bolesti (32,33).

U posljednjoj dekadi zabilježen je porast učestalosti istovremene pojave DMT1 i drugih autoimunih bolesti u svim dobnim grupama, zbog čega je preporučen rani skrining ovih bolesti kod pacijenata sa DMT1 (34,35). DMT1 je najčešće udružen sa Hashimoto tireoiditisom (15-30%), celijakijom (1-9%), vitilgom (2-10%), a najpodložniji su pacijenti koji imaju pozitivna antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline GAD65 At) (34,36,37).

Precizno targetiranje populacione grupe koja nosi najveći rizik od obolijevanja od DMT1 je od velikog značaja i za terapijske modalitete koji se trenutno istražuju a usmjereni su na prevenciju, odnosno na odlaganje prezentacije dijabetes melitusa tipa 1. Teplizumab, humanizovano FcR nevezujuće monoklonsko antitijelo, usmjereno na ϵ lanac CD3 molekula na T ćelijama, prema rezultatima dosadašnjih istraživanja dovodi do odlaganja početka DMT1 i do 2 godine (38). Za djecu u pubertetu i periodu adolescencije, kada je metabolička kontrola najlošija ovo skraćenje trajanja bolesti ili odlaganje početka je veoma značajno, a redukovano je i rizik od komplikacija DMT1 (39,40).

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja su:

- utvrđivanje kumulativne incidence obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 u Crnoj Gori za period od 30 godina u populaciji djece 0-14 godina,
- utvrđivanje brzine povećanja (ili smanjenja) incidence tj. trend obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 po godinama i po petogodišnjim intervalima za period od 30 godina, ispitivanje sezonskih varijacija,
- upoređivanje incidence obolijevanja i kliničke prezentacije dijabetes melitusa tipa 1 prema polu, po uzrasnim grupama i geografskim regijama,
- identifikacija populacionih grupa sa većim rizikom za obolijevanje od dijabetes melitusa tipa 1, i grupa sa većim rizikom za prepoznavanje dijabetes melitusa tipa 1 u stanju akutne komplikacije, dijabetesne ketoacidoze,
- udruženost dijabetes melitusa tipa 1 sa drugim najčešćim autoimunim bolestima u trenutku postavljanja dijagnoze,
- incidenca obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 i učestalost dijabetesne ketoacidoze u trenutku postavljanja dijagnoze, u godini COVID 19 pandemije (mart 2020.-mart 2021. godine).

Hipoteze:

1. incidenca obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 kod djece uzrasta 0-14 godina u Crnoj Gori je u porastu
2. u godini COVID19 pandemije incidenca obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 kod djece mlađe od 15 godina je veća, i češće se prezentuju dijabetesnom ketoacidozom
3. ciklične varijacije u incidenci obolijevanja od dijabetes melitusa tipa 1 postoje i u Crnoj Gori kod djece mlađe od 15 godina

Materijali, metode i plan istraživanja

Planirano istraživanje će biti retrospektivna, deskriptivna studija.

U prvoj fazi istraživanja će se prikupiti podaci o oboljeloj djeci od dijabetes melitusa tipa 1, mladoj od 15 godina, u Crnoj Gori za period od 1991. do 2020. godine i podaci o broju stanovnika u Crnoj Gori za ovaj period. Kao izvor podataka će koristiti registar za dijabetes, koji postoji u Crnoj Gori od 1990. godine, a od 1994. godine se vodi po propozicijama EURODIAB registara, i medicinski kartoni oboljele djece u Institutu za bolesti djece, Kliničkog centra Crne Gore. Kao drugi izvor će se koristiti podaci Instituta za javno zdravlje Crne Gore. Posmatrane varijable će biti: pol, datum rođenja, datum postavljanja dijagnoze, uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze, mjesto boravka, porodična anamneza u odnosu na DM i druge autoimune bolesti, tjelesna visina i tjelesna masa djeteta (indeks tjelesne mase-BMI) u trenutku postavljanja dijagnoze, inicijalne laboratorijske analize (HbA1c, gasne analize (pH, HCO₃), GAD65 At, IA2 At), klinička prezentacija u trenutku postavljanja dijagnoze (tipična klinička slika dijabetesa (poliurija, polidipsija, gubitak u tjelesnoj masi, hiperglikemija), znaci dijabetesne ketoacidoze), rezultat skrininga na prisustvo drugih autoimunih bolesti dječije dobi koje su najčešće udružene sa dijabetes melitusom tipa 1 (Hashimoto tiroiditis (hormoni i At štitaste žlijezde), celijakija (celijačna serologija)), regionalna pripadnost. Izvor podataka o broju stanovnika koji će nam biti potrebni za izračunavanje stopa će biti Državni zavod za statistiku.

Druga faza obuhvata sređivanje podataka i izračunavanje stopa. Pacijenti će biti grupisani u odnosu na: pol, uzrast (0-4 godine, 5-9 godina i 10-14 godina), regije (centralna, južna i sjeverna regija), BMI percentilne grupe (<3, 3-15, 15-50, 50-85, 85-97, >97. pc, prema kartama rasta WHO), prisustvo DKA (da/ne), težinu DKA (prema pII: <7.1, 7.1-7.2, 7.2-7.3 ili prema HCO₃: <5 mmol/l, 5-10 mmol/l i 10-15 mmol/l) i medijanu HbA1c (ispod i iznad medijane). U ovom radu izračunavaće se tri tipa stopa obolijevanja: sirova, uzrasno-specifična i uzrasno-standardizovana. Sirova stopa će se računati tako što će se broj slučajeva podijeliti sa procijenjenim brojem stanovnika i pomnožiti sa 100 000. Ova stopa će se prikazati u tabeli. Za ocjenu trendova po dobnim grupama koristiće se dobnno specifična stopa koja se dobija na isti način kao i sirova samo što se uzimaju u obzir uzrasne razlike. Za ocjenu trendova na ukupnom nivou i po polu koristiće se dobnno standardizovana stopa dobijena direktnom metodom u odnosu na svjetsku populaciju i predstaviće se kao broj novooboljelih na 100000 osoba podijeljenih po polu. Za ocjenu trenda po uzrasnim grupama koristiće se uzrasno specifične stope koje će se računati za navedene 5-godišnje dobne grupe. Za uzrasno specifične i uzrasno standardizovane stope izračunaće se i odgovarajuće standardne greške. Za ocjenu trenda po regijama koristiće se stopa standardizovana na ukupnu crnogorsku populaciju. Za ocjenu trenda po BMI grupama, po grupama težine DKA, kao i prema medijani HbA1c koristiće se apsolutni broj slučajeva.

U trećoj fazi će se provjeravati pretpostavke za primjenu odgovarajućeg regresionog modela i sprovođenje regresionih analiza u odgovarajućem programu. U ovom istraživanju će se sprovesti joinpoint regresija koja će biti sprovedena u programu Joinpoint, dostupnom na sajtu US National Cancer Instituta. Joinpoint regresija je regresiona metoda koja nam omogućava da trend ispitamo u segmentima, po godišnjim i petogodišnjim intervalima, i otkrijemo eventualne tačke u vremenu u kojima se desila promjena u kretanju ispitivane pojave (41). Za zaključivanje

će se izabrati nivo značajnosti 0,05. Za svaki joinpoint regresioni model će se ocijeniti značajnost promjene, godišnji procenat promjene (eng. anual percentage of change – APC) i odgovarajući 95% interval povjerenja (eng. confidence interval – CI) uz pomoć generalnih linearnih modela koji podrazumijevaju Poasonovu raspodjelu (eng. Poisson distribution). Kao zavisna varijabla uzimaće se uzrasno specifična stopa i uzrasno standardizovana stopa, ili broj slučajeva, a kao nezavisna varijabla uzeće se godina. Za analizu će se izabrati Grid-traži metoda (eng. Grid search method). Minimalni broj opservacija za broj tačaka od krajeva vremenske serije do prvog joinpointsa- tačke prekida biće podešen na 3, a minimalni broj opservacija između joinpointsa na 4. Joinpoint ili tačka pregiba je tačka u vremenu u kojoj se javila promjena u kretanju trenda. Broj joinpointsa biće podešen između 0 i 5. Test permutacije biće upotrijebljen da izabere najbolji joinpoint model sa ukupnim nivoom značajnosti od 0,05. Joinpoint regresija omogućava da se za svaki segment ocijeni prosječna godišnja promjena za cijeli posmatrani period kao i ocjena godišnjih promjena za svaki segment posebno koristeći linearni ili log-linearni model. Nakon definisanja ispitivanja pretpostavki i neophodnih parametara za sprovođenje regresije slijedi modelovanje trendova obolijevanja od dijabetes melitusa tip 1 u ukupnoj populaciji djece, po polu i dobnim grupama, kao i prema regijama u Crnoj Gori i prema grupama navedenih parametara: BMI, prisustvu DKA, težini DKA i medijani HbA1c. U slučaju da ispitivane grupe budu male, umjesto joinpoint koristiće se metode Poasonove analize.

Poslednja faza je odabir najpodesnijeg modela i zaključivanje sa odgovarajućim nivoom značajnosti i odgovarajućom statističkom greškom i diskutovanje rezultata prema do sada sprovedenim istraživanjima na ovu temu u regionu i u svijetu.

Rezultati primijenjenih analiza biće prikazani tabelarno i grafički.

Za grafičku vizuelizaciju trenda za posmatrani period koristiće se metode joinpoint regresione analize. Grafik dobijen joinpoint regresionom analizom će omogućiti da se vidi kako su se promjene kretale u segmentima posmatranog perioda i prikazaće joinpointe-tačke pregiba, tj. tačke u kojima se javila promjena u kretanju trenda.

Očekivani naučni doprinos

Prepoznavanje populacionih grupa sa većim rizikom za obolijevanje od dijabetes melitusa tipa 1, odnosno sa povećanim rizikom za “kasno” otkrivanje (u stanju akutne komplikacije, dijabetesne ketoacidoze), ali i prepoznavanje regionalnih razlika će omogućiti kreiranje zdravstvene politike u Crnoj Gori i osmišljavanje mjera za rano prepoznavanje ove bolesti. To bi značajno doprinijelo očuvanju zdravlja djece mlađe od 15 godina u Crnoj Gori, te bi smanjilo troškove njihovog liječenja. Istovremeno, učinilo bi Crnu Goru spremnom za nove terapijske modalitete u prevenciji i odlaganju dijabetes melitusa tipa 1, poput imunoterapije.

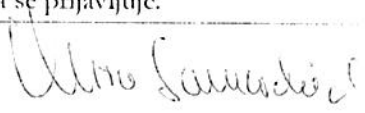
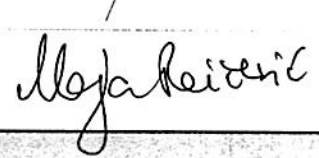
Ovo istraživanje donijeće saznanje o kretanju pojave tokom 30 prethodnih godina i predviđanje trenda u godinama koje predstoje. Predikcija incidence DM11 će pomoći da se izbjegne problem sa nedovoljnom nabavkom insulinske terapije i organizacijom zdravstvenog sistema, odnosno načinom pružanja zdravstvenih usluga, što velike evropske studije i predlažu da bi se ovoj djeci obezbijedio kvalitet života (42).

Kao primjer služi prospektivna studija sprovedena u Švedskoj, koja je pratila uticaj preventivnog programa u vidu promocije zdravih stilova života i smanjenja stope gojaznosti među djecom, na učestalost dijabetes melitusa tipa 1, što je rezultiralo stopiranjem rastućeg trenda incidence u toj zemlji (43).

Popis literature

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10(12):3-12.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, Rami-Merhar B, Soltesz G, Svensson J, Parslow RC, Castell C, Schoenle EJ, Bingley PJ, Dahlquist G, Jarosz-Chobot PK, Marčulionytė D, Roche EF, Rothe U, Bratina N, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Cherubini V, Rojnic Putarek N, deBeaufort CE, Samardžić M, Green A. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):408-17.
3. World Health Organization (2020). https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (Accessed on 2nd January 2021)
4. Samardžić M, Martinović M, Nedović-Vuković M, Popović-Samardžić M. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in Montenegro: a shift toward younger age at disease onset. *Acta Clin Croat*. 2016 Mar;55(1):63-8.
5. Karvonen M, Vuk-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. DiamOnd Project Group. *Diabetes Care* 2000, 23:1516-26.
6. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojaziadeh 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.
7. Chae HW, Seo GH, Song K, et al. Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus among Korean Children and Adolescents between 2007 and 2017: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020 Dec;44(6):866-74.
8. Statistical Yearbook of Montenegro 2011. Population by age group and sex, according to 2011 census. Available from <http://www.monstat.org/cng>.
9. Burić D, Ducić V, Mihajlović J. 2014. The climate of Montenegro: modifiers and types - part two. *Bull. Serbian Geogr. Soc.* 94(1): 73-90.
10. Knai C, Suhrcke M, Lobstein T. Obesity in eastern Europe: an overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol* 2007; 5:392-408.
11. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001 Jul;44(7):914-22.
12. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2865-70.
13. Knerr I, Wolf J, Reinhr T, et al. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(12):2501-4.
14. 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;64(5):1682-7. doi: 10.2337/db14-1370.
15. Stene LC, Magnus P, Lie R, Sovik O, Joner G, The Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322:889-92.
16. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009 Jul;26(7):673-8.
17. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group.

- Diabetologia 1995;38:823–30.
18. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0–19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15: 645–7.
 19. Paduga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B et al. Seasonal variation in the incidence of Type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabet Med* 1999;16:736–43.
 20. Ye J, Chen RG, Ashkenazi I, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7–15 years) in Shanghai, China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11: 461–4.
 21. Mamoulakis D, Vrouvaki F, Louvari V, Galanakis E. Incidence of childhood Type 1 diabetes mellitus in Crete. *Diabet Med*. 2018 May 23. doi: 10.1111/dme.13681.
 22. Vlad A, Serban V, Green A, Möller S, Vlad M, Timar B, Sima A; ONROCAD Study Group. Time Trends, Regional Variability and Seasonality Regarding the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Romanian Children Aged 0–14 Years, Between 1996 and 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jun 1;10(2):92–9.
 23. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, Kwong RMW, Kumar P, Logan KM. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 2020;dc201551.
 24. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 November-December;14(6):2211–7.
 25. Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. Why is hyperglycemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes Obes Metabol* 2020. <https://doi.org/10.1111/dom.14098>.
 26. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia*. 2001;44(3):B75–80.
 27. Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res*. 2018 Mar;50(3):209–22.
 28. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25:1591–6.
 29. Zabeen B, Nahar J, Mohsin F, Azad K, Nahar N. DKA in children - An Experience in a Tertiary hospital. *Ibrahim Medical Coll J*. 2008;2:17–20.
 30. Gunn ER, Albert BB, Hofman PL, Cutfield WS, Gunn AJ, Jefferies CA; Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes*. 2017 Nov;18(7):553–8.
 31. Orzan A, Novac C, Mihu M, Ionescu Tirgoviste C, Balgradean M. The Autoimmunity's footprint in pediatrics: type 1 diabetes, coeliac disease, thyroiditis. *Maedica (Bucur)*. 2017 Jun;12(2):136–42.
 32. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *World J Diabetes*. 2020 Nov 15;11(11):527–39.
 33. Walther D, Eugster A, Jergens S, Gavrisan A, Weinzierl C, Teliops T, Winkler C, Ziegler AG, Bonifacio E. Tetraspanin 7 autoantibodies in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:1973–6.
 34. Glowinska-Olszewska B, Szablowski M, Panas P, Zola Dek K, Jamiolkowska-Szabkowska M, Milewska AJ, Kadlubiska A, Polkowska A, Luczyński W, Bossowski A.

Increasing Co-occurrence of Additional Autoimmune Disorders at Diabetes Type 1 Onset Among Children and Adolescents Diagnosed in Years 2010-2018-Single-Center Study. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i>. 2020 Aug 6;11:476.	
35. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i>. (2018) 19:275–86.	
36. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune poly-glandular syndrome: a clinical review. <i>Neth J Med</i>.(2009) 67:376–87.	
37. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. <i>Autoimmun Rev</i>.(2016) 15:644–8.	
38. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, Bach JF. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1994; 91: 123–7.	
39. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. <i>Lancet</i>. 2019;394(10205):1286-96.	
40. Gaglia J, Kissler S. Anti-CD3 Antibody for the Prevention of Type 1 Diabetes: A Story of Perseverance. <i>Biochemistry</i>. 2019;58(40):4107-11.	
41. Gillis D, Edwards BPM. The utility of joinpoint regression for estimating population parameters given changes in population structure. <i>Heliyon</i>. 2019 Nov 19;5(11):e02515.	
42. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; 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. <i>Lancet</i>. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.	
43. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes. The accelerating increase by time tends to level off in Sweden. <i>Diabetes</i>. 2011;60:577-81. doi: 10.2337/db10-0813.	
SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM	
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.	
Prvi mentor	Prof. dr Mira Samardžić 
Drugi mentor	/
Doktorand	dr Maja Raičević 
IZJAVA	
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.	
U Podgorici, 21.04.2021.god. (navesti datum)	
Ime i prezime doktoranda <u>Maja Raičević</u>	

