

Selektivni manjak imunoglobulina A u djece oboljele od šećerne bolesti tip 1

Batur, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:036438>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Batur

**Selektivni manjak imunoglobulina A u djece
oboljele od šećerne bolesti tip 1**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019. / 2020.

POPIS KRATICA

ADCC – stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (od engl. „*antibody dependent cell cytotoxicity*“)

AIRE – autoimuni regulator (od engl. „*autoimmune regulator*“)

APS – autoimuni poliglandularni sindrom

CD – leukocitni diferencijacijski biljeg (od engl. „*cluster of differentiation*“)

CLEC 16A – skupina C-tipa lektina (od engl. „*C-type lectin domain family 16A*“)

CVID – obična varijabilna imunodeficijencija (od engl. „*common variable immunodeficiency*“)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DM1 – dijabetes melitus tipa 1

Fab – fragment koji veže antigen (od engl. „*fragment antigen binding*“)

Fc – fragment kristalizirajuće regije (od engl. „*fragment crystallizable region*“)

FcαRI – fc receptor alfa za IgA (od engl. „*Fc alpha receptor for IgA*“)

GAD – glutamatna dekarboksilaza (od engl. „*glutamic acid decarboxilase*“)

GWAS –studije povezanosti genoma (od engl. „*genome-wide association studies*“)

HLA – ljudski leukocitni antigen (od engl. „*human leukocyte antigen*“)

IA-2 – antigen otočića 2 (od engl. „*islet antigen 2*“)

IAA – autoantitijela na inzulin (od engl. „*insulin autoantibodies*“)

ICA - autoantitijela na citoplazmu stanica Langerhansovih otočića (od engl. „*islet cell cytoplasmic autoantibodies*“)

IFIH 1 - interferonom inducirana helikaza

IFN - interferon

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

MDA 5 – protein povezan sa diferencijacijom melanoma (od engl. „*melanoma differentiation-associated protein*“)

MHC – glavni sustav tkivne podudarnosti (od engl. „*major histocompatibility complex*“)

miRNA - mikro RNA

mRNA – glasnička RNA (od engl. „*messenger*“ RNA)

NK stanice – prirodne ubilačke stanice (od engl. „*natural killer*“)

PID – primarna imunodeficijencija

PTPN 22 – nereceptorski tip proteinske tirozinske fosfataze (od engl. „*protein tyrosine phosphatase non-receptor type*“)

SIgAD – selektivni manjak imunoglobulina A (od engl. „*selective IgA deficiency*“)

TH1L – T pomoćnički limfociti 1 (od engl. „*T helper lymphocytes*“)

TH2L – T pomoćnički limfociti 2 (od engl. „*T helper lymphocytes*“)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (od engl. „*tumor necrosis factor*“)

UV – ultra ljubičasto (od engl. „*ultraviolet*“)

ZnT – transporter cinka (od engl. „*Zinc transporter*“)

SADRŽAJ

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. IMUNOLOŠKI SUSTAV.....	1
1.1 Definicija i uloga imunološkog sustava	1
1.2 Dijelovi imunološkog sustava	2
1.2.1 Stanice imunološkog sustava.....	2
1.2.2 Imunoglobulini.....	2
1.3 Imunotolerancija	4
2. AUTOIMUNOST	5
2.1 Epidemiologija autoimunih bolesti.....	5
2.2 Patogeneza autoimunih procesa	5
2.3 Klinička slika autoimunih bolesti	7
2.4 Predisponirajući čimbenici za razvoj autoimunih bolesti	7
3. SELEKTIVNI MANJAK IMUNOGLOBULINA A.....	10
3.1 Epidemiologija.....	10
3.2 Imunoglobulini A	11
3.3 Etiologija selektivnog manjka imunoglobulina A.....	12
3.4 Kliničke manifestacije manjka Imunoglobulina A.....	13
3.4.1 Infekcije i atopija u bolesnika sa selektivnim manjkom imunoglobulina A.....	14
3.4.2 Selektivni manjak imunoglobulina A i autoimunost	15
4. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1	18
4.1 Epidemiologija.....	18
4.2 Patogeneza autoimunosti	19
5. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 I DRUGE AUTOIMUNE BOLESTI	22
6. SELEKTIVNI MANJAK IMUNOGLOBULINA A U DJECE OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 1	23
7. ZAKLJUČAK.....	28
8. ZAHVALE	29
9. LITERATURA	30
10. ŽIVOTOPIS.....	53

SAŽETAK

Selektivni manjak imunoglobulina A u djece oboljele od šećerne bolesti tip 1

Lucija Batur

Imunološki sustav nužan je za obranu organizma od stranih antigena, kao i za očuvanje integriteta organizma i održavanje homeostaze. Kako bi adekvatno ispunjavao te uloge, nužna je normalna funkcija njegovih izvršnih krakova, odnosno humoralne i stanične imunosti. Jedno od glavnih obilježja imunološke reakcije jest prepoznavanje vlastitog od tuđeg, odnosno raspoznavanje stranih antigena. Kako bi imunološki sustav bio u mogućnosti razlučiti tuđe od vlastitog, nužna je adekvatna regulacija imunološke reakcije i razvitak imunološke tolerancije na vlastita tkiva i organe. Brojni su patogenetski mehanizmi koji dovode do dokidanja imunološke tolerancije i posljedičnog gubitka sposobnosti raspoznavanja vlastitih antigena, što dovodi do pokretanja izvršnih mehanizama imunološkog sustava i posljedičnog razvoja autoimunosti, koja može i ne mora biti klinički manifestna. Selektivni manjak imunoglobulina A (IgA) poremećaj je proizvodnje imunoglobulina klase A, a etiološki i patogenetski se povezuje s brojnim autoimunim bolestima u dječjoj i odrasloj dobi, uključujući i dijabetes tipa 1. Autoimuni dijabetes melitus tipa 1 uzrokovan je destrukcijom beta stanica Langerhansovih otočića te posljedičnim manjkom inzulina. Klinička slika selektivnog manjka IgA uključuje povećanu učestalost infekcija, alergija i atopijskih poremećaja te pridruženih autoimunih bolesti. Selektivni manjak IgA i dijabetes melitus tipa 1 dijele istu genetsku predispoziciju i patofiziološki mehanizam nastanka te imaju veću učestalost istovremene pojavnosti. Iako za sada nema pokazatelja kako prisutnost manjka IgA u oboljelih od dijabetes melitusa tip 1 utječe na morbiditet i metaboličku regulaciju bolesti, potrebno je dugoročno praćenje na većim skupinama bolesnika kako bi se procijenio potencijalni negativni učinak selektivnog manjka IgA.

Ključne riječi: imunološki sustav, imunološka tolerancija, autoimunost, selektivni manjak IgA, dijabetes melitus tipa 1

SUMMARY

Selective immunoglobulin A deficiency in children with type 1 diabetes mellitus

Lucija Batur

The immune system is necessary to defend the body against foreign antigens, as well as to preserve the integrity of the body and maintain homeostasis. To adequately fulfill these roles, the normal function of its executive arms, ie humoral and cellular immunity, is necessary. One of the main features of an immune reaction is the recognition of one's own from another's, that is, the recognition of foreign antigens. For the immune system to be able to distinguish others from its own, it is necessary to adequately regulate the immune response and develop immune tolerance to one's tissues and organs. Numerous pathogenetic mechanisms lead to the abolition of immune tolerance and the consequent loss of the ability to recognize one's antigens, leading to the activation of immune system executive mechanisms and the consequent development of autoimmunity, which may or may not be clinically manifest. Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency is a disorder of class A immunoglobulin production and is etiologically and pathogenetically associated with several autoimmune diseases in children and adults, including type 1 diabetes. Autoimmune type 1 diabetes mellitus is caused by destruction of islet Langerhans beta cells and consequent insulin deficiency. The clinical picture of selective IgA deficiency includes an increased incidence of infections, allergies and atopic disorders, and associated autoimmune diseases. Selective IgA deficiency and type 1 diabetes mellitus share the same genetic predisposition and pathophysiological mechanism of development and have a higher frequency of concomitant occurrence. Although there is currently no indication that the presence of IgA deficiency in patients with type 1 diabetes mellitus affects morbidity and metabolic regulation of the disease, long-term follow-up of more patients is needed to assess the potential negative effect of selective IgA deficiency.

Keywords: immune system, immune tolerance, autoimmunity, selective IgA deficiency, type 1 diabetes

1. IMUNOLOŠKI SUSTAV

1.1 Definicija i uloga imunološkog sustava

Uloga imunološkog sustava kao glavnog čimbenika zaštite od zaraznih bolesti i infekcija prepoznata je prije cijelog stoljeća (1); i današnje definicije i obrazloženja imunosti vezane su upravo uz njezinu obrambenu ulogu (2). Međutim, obranu domaćina potrebno je promatrati kao samo jednu od značajki imunološkog sustava, pri čemu imunološki sustav sudjeluje u svim osnovnim fiziološkim procesima koji su nužni za održavanje homeostaze i cjelovitosti organizma (2) .

Primarna funkcija imunološkog sustava jest obrana organizma od stranih, organizmu nepoznatih stanica (1), kao što su bakterije, virusi i paraziti; imunost se dakle u užem kontekstu definira kao svaka obrambena reakcija organizma na antigen koji se prepozna kao strani (1). Osim toga, imunološki sustav važan je dio brojnih fizioloških procesa, kao što su rast i razvoj organizma, reprodukcija (3), (4), (5), (6) cijeljenje (7), (8), regulacija razvoja središnjeg živčanog sustava (9), (10), (11), (12),(13), koštanog sustava, angiogeneze te kardiovaskularnog sustava (14), (15), (16) .

Imunost može biti nespecifična (prirođena), koja nije usmjerena na specifični antigen ili specifična (stečena), koja se razvija u dodiru s antigenom, pri čemu on potiče razvoj obrambenih mehanizama (1). Imunološki sustav prepoznaje strani antigen, aktivira se te djeluje na prepoznati antigen preko dva izvršna kraka – humoralne i stanične imunosti (17). Izvršitelji primarne imunosti su komplement i reaktanti akutne faze kao dijelovi humoralne imunosti (18), dok stanični dio primarne imunosti čine fagocitni sustav te NK stanice (19). Stečena imunost očituje se kroz reakcije koja se temelje na sposobnosti „pamćenja“ od strane imunoloških stanica, odnosno na zadržavanju posebnih klonova limfocita u organizmu, koje nazivamo memorijskim stanicama (17).

Osnovna uloga imunološkog sustava je obrana tijela od štetnih organizma te je u razvoju imunološkog sustava ključna sposobnost razlikovanja vlastitih molekula od stranih antigena (20). Prepoznavanje vlastitih antigena, odnosno razvoj imunotolerancije na vlastite antigene spriječava aktivaciju imunološke reakcije usmjerene prema vlastitim stanicama i tkivima. Ukoliko se ne razvije imunotolerancija

na vlastite antigene, dolazi do aktivacije autoimunog odgovora, što se klinički očituje kao autoimuna bolest.

1.2 Dijelovi imunološkog sustava

1.2.1 Stanice imunološkog sustava

Stanice imunološkog sustava razvijaju se diferencijacijom iz pluripotentnih matičnih stanica u procesima mijelopoeze i limfopoeze (21). Limfopoezom razvijaju se sve loze limfocita, dok se tijekom mijelopoeze razvijaju granulociti, stanice monocitno – makrofagnog sustava te predočne stanice (21). Limfocite na temelju njihove funkcije i biljega koje nose u staničnim membranama možemo podijeliti u tri veće populacije: T i B limfociti te NK stanice (19). Među limfocitima T razlikujemo dvije subpopulacije: pomagački („helper“) limfociti T i citotoksični limfociti T (19). Pomagački limfociti T prepoznavajući antigene koje im prezentiraju predočne stanice, aktiviraju završni krak imunosti – TH1 limfociti aktiviraju staničnu imunost, odnosno makrofage i potiču diferencijaciju citotoksičnih T limfocita, dok TH2 limfociti aktiviraju humoralni krak imunosti, odnosno potiču diferencijaciju B limfocita i stimuliraju proizvodnju specifičnih protutijela (19), (22). Citotoksični T limfociti nakon stimulacije antigenom izravno razaraju ciljne stanice (1). Humoralna imunost posredovana je B limfocitima koji u dodiru s antigenom sazrijevaju u plazma stanice koje proizvode imunoglobuline (protutijela) (18). Tijekom sazrijevanja dio B limfocita zadržava sposobnost imunološkog pamćenja, odnosno pretvara se u memorijske limfocite, koji pamte antigen s kojim su bili u kontaktu što čini osnovu stjecanja imuniteta na određene bolesti (17), (23).

1.2.2 Imunoglobulini

Protutijela, antitijela ili imunoglobulini bjelančevine su koje su prvi puta iz ljudskog seruma izolirane početkom dvadesetog stoljeća (24). Riječ je o heterodimernim molekulama, sastavljenima od po dva laka i dva istovjetna teška lanaca koji su

međusobno povezani disulfidnim vezama (25). Na lancima imunoglobulina razlikuju se varijabilne i konstantne domene; laki lanci sastoje se od dvije varijabilne i jedne konstante domene, a teški lanci sadrže jednu varijabilnu i tri ili četiri konstante domene (18). Varijabilne domene služe prepoznavanju određenih antigena – mjesto na koje se antigen veže naziva se paratop (25). Konstantne regije određuju izvršnu ulogu imunoglobulina, a slijed aminokiselina u konstantnoj regiji teškog lanca definira klasu imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD ili IgE klasa) (24). S obzirom na funkciju, molekula imunoglobulina ima dva istovrsna mjesta koja vežu antigen (Fab ulomak, od engl. „*fragment antigen binding*“) i treći, Fc ulomak (od engl. „*fragment crystallizable*“) (24). Fab ulomak veže, odnosno prepoznaje antigene, tj. njihovu specifičnu varijabilnu regiju (epitop) (26), što je temelj imunološke reakcije (17). Posredstvom Fc ulomka protutijelo vezanjem za pojedine sastavnice imunološkog sustava aktivira određene obrambene procese (24). Sve klase protutijela imaju istu osnovnu strukturu, no minimalnim izmjenama u slijedu aminokiselina nastaju brojne različite konfiguracije što određuje specifičnost antitijela (24).

Imunoglobulini G, A i M uključeni su u broje imunološke funkcije i procese (27). Prije svega, ključni su dio humoralne imunosti, čija se specifičnost zasniva upravo na funkciji protutijela (28) te su stoga važan faktor u obrani od infekcija izazvanih različitim mikroorganizmima (27). Imunoglobulin M (IgM) prvi je imunoglobulin koji se pojavljuje tijekom primarnog imunološkog odgovora i često se koristi u kliničkoj praksi za potvrdu akutne infekcije ili dodira s patogenim organizmom. Za razliku od drugih izotipova, imunoglobulini M imaju veću polispecifičnost što omogućuje bržu aktivaciju imunološkog odgovora na različite antigene (18).

Imunoglobulin G (IgG) najzastupljeniji je oblik serumskih imunoglobulina. Ovi se imunoglobulini stvaraju u sekundarnoj reakciji, nakon ponovnog ulaska istog antigena, a njihova uloga sastoji se u aktivaciji komplementa, neutralizaciji virusa i bakterijskih toksina i pospješenju fagocitoze opsonizacijom (29). Klasa IgG protutijela aktivno se prenosi transplacentarno (27), dok sva ostala protutijela ne prolaze transplacentalnu barijeru. Protutijela klase IgG prisutna su i u majčinu mlijeku (27).

Imunoglobulin D prisutan je u serumu u vrlo niskim koncentracijama, a njegova uloga nedovoljno je razjašnjena. Smatra se da sudjeluje u imunološkom odgovoru na specifične bakterijske proteine (18).

Imunoglobulin E u normalnim je okolnostima najmanje zastupljen u serumu u odnosu na druge klase imunoglobulina, no vrlo je potentan i povezan je s reakcijama preosjetljivosti, alergijskim reakcijama te imunološkim odgovorom na infekcije parazitima (18)

1.3 Imunotolerancija

Sposobnost imunološkog sustava da prepozna vlastite antigene i spriječi oštećenje vlastitih stanica i tkiva naziva se imunotolerancija (30). Pojam centralna tolerancija odnosi se na proces oblikovanja imunološkog sustava tijekom fetalnog razdoblja; za vrijeme limfopoeze limfociti dolaze u doticaj s antigenima u primarnim limfnim organima (timus i koštana srž) (31). Autoreaktivni T limfociti pri tome podliježu procesu apoptoze, odnosno negativne selekcije (22). Sličan proces prolaze i B limfociti u koštanoj srži (28). Autoreaktivni limfociti koji izbjegnu negativnu selekciju putem centralne tolerancije budu prepoznati u sekundarnim limfnim organima, gdje se spriječava reakcija zrelih imunokompetentnih stanica s vlastitim antigenima putem nekoliko mehanizama: klonska anergija, imunološko zanemarivanje, homeostatska kontrola i regulacija T limfocitima (32). Ovaj oblik imunotolerancije naziva se periferna tolerancija (31). Unatoč ovim složenim mehanizmima selekcije i odstranjivanja potencijalno autoreaktivnih klonova, dio njih ipak dospjeva u perifernu cirkulaciju; međutim, sama prisutnost autorektivnih klonova ne znači nužno razvoj patološkog procesa (33). Upravo se iz tog razloga ponekad razlikuju dva entiteta: fiziološka i patološka imunost (34),(35). Fiziološka autoimunost označava prolaznu pojavu autoantitijela bez ikakvih kliničkih manifestacija; riječ je zapravo o prisutnosti prirodnih autoantitijela koja pospješuju odstranjenje i vlastitih i stranih antigena (36). Ukoliko se u potpunosti suprimiraju mehanizmi imunotolerancije i nastupi aktivacija imunološkog odgovora (autoantitijela i autoreaktivni limfociti) protiv vlastitog tkiva, razvija se manifestna autoimuna bolest različitog intenziteta (31). Stjecanje imunotolerancije, dakle, jedan je od ključnih procesa razvoja funkcionalnog imunološkog sustava (30), a počiva na B i T limfocitima kao nosiocima imunotolerancije; poremećaj njihove funkcije, bez obzira na etiologiju, može dovesti do dokidanja imunotolerancije i pojave autoimunih bolesti (37), (33).

2. AUTOIMUNOST

2.1 Epidemiologija autoimunih bolesti

Autoimune bolesti predstavljaju nekontroliranu imunološku reakciju na autologe molekule, koja dovodi do strukturnih ili funkcionalnih patoloških promjena u različitim tkivima i organima (31). Autoimune bolesti obuhvaćaju oko 100 različitih bolesti koje dijele sličan patogenetski način nastanka i imaju značajan utjecaj na opći morbiditet i mortalitet (31). Globalna prevalencija autoimunih bolesti je između 3 i 5% (38), (39), dok se prevalencija u razvijenim zemljama kreće između 5 i 7% (38). Žene češće obolijevaju od autoimunih bolesti; mlade žene nakon puberteta imaju oko 10 puta veći rizik obolijevanja od autoimune bolesti u odnosu na muškarce iste dobi (40). Najčešće autoimune bolesti prisutne u općoj populaciji su autoimuni tireoiditis i dijabetes melitus tip 1 (31).

2.2 Patogeneza autoimunih procesa

Autoimunost u najužem smislu predstavlja imunološki odgovor na vlastite antigene (37). Autoimune bolesti razvijaju se u osoba koje nose genetsku predispoziciju, pri čemu čimbenik okoliša potakne autoimuni odgovor što dovodi do oštećenja ciljnih tkiva (37), (41). Infekcija se smatra jednim od važnih čimbenika koji može potaknuti autoimunu reakciju putem nekoliko mehanizama: infekcija može oštetiti stanične i vaskularne barijere, uslijed čega dolazi do izlaganja autoantigena, aktivira makrofage i T-limfocite koji potom mogu potaknuti imunološki odgovor ili aktivira imunološki sustav procesom molekularne mimikrije, pri čemu antigeni mikroorganizma zbog sličnosti s autoantigenima mogu potaknuti križnu reakciju na vlastita tkiva (22). I drugi čimbenici okoliša mogu oštetiti integritet organizma i dovesti do izlaganja autoantigena, primjerice UV zračenje, sastojci hrane, mikrobiota crijeva i kože, cjepiva, teški metali, kemijske tvari ili lijekovi (37). Autoimuna bolest može nastati i ukoliko se intracelularni autoantigeni uslijed patološkog stanja ekspimiraju na površini stanica, primjerice u paraneoplastičnom sindromu u bolesnika s karcinomom

jajnika, pluća ili dojke (37). Hormonska aktivnost također mijenja sklonost nastanku autoimunih bolesti, pa se smatra da estrogeni potiču razvoj autoimunosti što dijelom objašnjava veću učestalost autoimunih bolesti u žena (37). S obzirom na to da fiziološka imunotolerancija počiva na B i T limfocitima, poremećaj bilo koje od navedenih loza stanica potencijalno dovodi do autoimunosti (30), (37). Unatoč tome što u organizmu postoje sofisticirani mehanizmi kojima se prepoznaju autoreaktivni limfocitni klonovi (30), dio njih ipak preživljava što slabi toleranciju na vlastite antigene (37).

U trenutku kada vlastita molekula postane imunogena, nije moguće njeno uklanjanje posredstvom imunološke reakcije, kao u slučaju stranog patogena; stoga perzistira autoimuna upala i oštećenje ciljnog tkiva. Sam autoimuni proces se, kao i fiziološki imuni procesi, očituje kroz dva izvršna mehanizma: stanični i humoralni, čije se djelovanje često preklapa (37). Autoimuno oštećenje tkiva odvija se posredstvom cirkulirajućih autoantitijela, T-limfocita i nespecifičnih imunoloških procesa, kao što je nakupljanje upalnih stanica u tkivu zahvaćenom autoimunim procesom (42). U razvoju autoimunosti ključnu ulogu imaju regulatorni T limfociti (CD4+) koji pod utjecajem citokina interleukina 12 i interferona gama, koje luče predočne stanice, aktiviraju izvršne krakove imunološkog odgovora (22), (37). Izvršne krakove imunološkog odgovora čine limfociti TH1, koji stimuliraju staničnu imunost, odnosno aktiviraju makrofage i pomažu u diferencijaciji citotoksičnih limfocita, limfociti TH2 koji pomažu diferencijaciju limfocita B u plazma stanice i proizvodnju protutijela te limfociti TH17 koji dovode do razvoja lokalne upale poticanjem nakupljanja granulocita u tkivima (43), (44).

Prisutnost autoantitijela često je jedna od osnovnih značajki autoimune bolesti i u krvi bolesnika često se mogu naći različita autoantitijela usmjerena na specifične stanične strukture (45). Autoantitijela mogu posredovati u oštećenju tkiva vezanjem na površinu stanice, lizom i poticanjem citotoksičnog oštećenja stanice posredstvom aktivacije komplementa i citotoksičnosti posredovane antitijelima (ADCC, od engl. „*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*“) (46). Drugi patogenetski mehanizam predstavlja stvaranje imunokompleksa (37). Autoantitijela se također mogu vezati za receptore na površini stanica i pri tome mogu aktivirati ili blokirati neki od selektivnih enzimskih puteva (31).

Otkrivanje prisutnosti autoantitijela kao i određivanje njihovog titra, važno je prilikom postavljanja dijagnoze autoimune bolesti, ali i kao prognostički čimbenik (45).

U zadnjih nekoliko desetljeća prikupljene su nove spoznaje o autoimunim bolestima i autoimunim mehanizmima te poboljšani klasifikacijski i dijagnostički algoritmi, kao i terapijske metode (31) no unatoč tome, brojne su činjenice o patogenezi autoimunosti i dalje nepoznate (37).

2.3 Klinička slika autoimunih bolesti

Autoimune bolesti mogu biti usmjerene na određeni organ, pri čemu antitijela i T-limfociti reagiraju na autoantigen na specifičnom tkivu ili mogu biti sistemske, odnosno usmjerene na specifičan antigen ili antigene u različitim tkivima tijela (37). Primjeri autoimune bolesti usmjerene na određeni organ su Hashimotov tireoiditis u kojem je imunološka reakcija u tkivu štitnjače usmjerena prema tireoglobulinu (47) ili Addisonova bolest, u kojem je imunološki odgovor na tkivo nadbubrežne žlijezde potaknut enzimom 21-hidroksilazom (48). Primjeri sistemskih autoimunih bolesti su sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis, u kojima su karakteristična autoantitijela usmjerena na antigene pristune u različitim dijelovima tijela (49).

Klinička slika autoimune bolesti i njezina težina je varijabilna te se razlikuje među pojedinim bolesnicima i može se prezentirati u rasponu od izolirane prisutnosti autoantitijela u perifernoj cirkulaciji do izrazito teške bolesti s brzom progresijom i nezadovoljavajućim odgovorom na intenzivne terapijske mjere (37).

2.4 Predisponirajući čimbenici za razvoj autoimunih bolesti

Autoimune bolesti imaju složenu gensku osnovu. Više različitih gena određuje sklonost nastanku autoimune bolesti, pri čemu je pojedinačna uloga svakog gena, neovisno o drugim genima, minimalna (50). Također, ista genetska osnovu može dovesti do razvoja različitih autoimunih bolesti, što ukazuje da različite bolesti dijele isti etiopatogenetski mehanizam oštećenja imunotolerancije i poticanja autoimunog procesa. Unutar iste bolesti postoji heterogenost gena koji čine predispoziciju za

razvoj bolesti, a geni rizika se razlikuju i između različitih etničkih skupina (51).

Dodatni izazov u procjeni utjecaja gena na nastanak i prognozu bolesti čine različita penetrantnost gena i utjecaj čimbenika okoliša na nastanak i tijek bolesti (31). Rizik razvoja autoimune bolesti u monozigotnih blizanaca je 12 do 67%, što ukazuje kako drugi čimbenici, osim genetske predispozicije, utječu na njezin nastanak (50).

Grupiranje autoimunih bolesti unutar obitelji upućuje na zajedničku genetsku osnovu, ali unutar iste obitelji članovi mogu imati različitu ekspresiju bolesti, težinu kliničke slike i različite autoimmune bolesti (31).

Brojne studije pokušale su utvrditi genetsku osnovu različitih autoimunih bolesti koristeći metode cjelogenomske studije povezanosti (GWAS, engl. "*genome wide association studies*") (31). Na taj su način otkriveni brojni genski lokusi koji su povezani ne samo s rizikom razvoja bolesti već i s karakterističnom kliničkom slikom i tijekom bolesti. Proteini koje kodiraju geni povezani s razvojem autoimunih bolesti uključeni su u različite imunološke procese, kao što je predočavanje antigena, lučenje specifičnih citokina, funkcija T i B limfocita, međustanična signalizacija, apoptoza i stvaranje imunokompleksa (30).

Geni glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC, od engl. "*major histocompatibility complex*") smatraju se jednim od važnijih čimbenika nastanka autoimunih bolesti, no nemaju zadovoljavajuću prediktivnu vrijednost koja bi u svakodnevnoj kliničkoj praksi omogućila njihovu dijagnostičku primjenu (31). Lokus MHC smješten je na kratkom kraku 6. kromosoma i sadrži gene koji kodiraju molekule uključene u predočavanje antigena T limfocitima (31). Stoga su ovi geni ključni u procesu razlikovanja vlastitih od tuđih antigena (52). Asocijacijskim ("*linkage*") studijama definirani su varijante gena koje predstavljaju rizik za razvoj različitih autoimunih bolesti, primjerice dijabetes melitusa tip 1 (HLA-II: DQ2 and DQ8; HLA-I: HLA-A and DQB1*0602), sistemskog eritemskog lupusa (HLA-II: DR3, DR2 and DR8; HLA-III: SCIVaL, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A and C4B), reumatoidnog artritisa (HLAII: DR4; HLA-III: TNF) i autoimune bolesti štitnjače (HLA-II: DR3 and DR4) (53). Osim gena MHC, definirani su i brojni drugi geni povezani s razvojem autoimunih bolesti, a smatra se da značajan utjecaj imaju i epigenetske promjene (31), uključujući poremećaje metilacije DNA (54), (55), modifikaciju histona (56), (57), (58) i RNA interferenciju (mikroRNA) (59).

Iako većina autoimunih bolesti ima poligensku etiologiju, postoje i primjeri monogeniski uzrokovanih autoimunih bolesti (60). Takav je primjer autoimuna poliendokrinopatija tip 1 (APS1, od engl. "*autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1*") čije tipične kliničke manifestacije čine mukokutana kandidijaza, hipoparatiroidizam i Addisonova bolest (61), (62), (63). Uzrokovana je mutacijom gena AIRE ("*autoimmune regulator*") smještenog na dugom kraku 21. kromosoma, koji kodira protein čija je uloga regulacija ekspresije autoantigena i negativne selekcije autoreaktivnih T limfocita u timusu (44).

Primarne imunodeficijencije su nasljedne bolesti uzrokovane različitim poremećajima prirođene i stečene imunosti. Bolesnici s primarnim imunodeficijencijama imaju povećanu sklonost infekcijama (64), alergijama i malignim bolestima (65), ali i autoimunim bolestima, koje nerijetko mogu biti i prva klinička manifestacija bolesti (66). Monogenske imunodeficijencije uzrokovane su mutacijama gena koji sudjeluju u razvoju imunotolerancije, što predstavlja predispoziciju za razvoj autoimunih bolesti (67), (68), (69), (70), (71), a poligenske imunodeficijencije posljedica su različitih etiopatogenetskih mehanizama koji uzrokuju heterogenu kliničku sliku (72), (73). Razvoj autoimunih bolesti u bolesnika s primarnim imunodeficijencijama uzrokovan je poremećajem centralne i periferne imunotolerancije (64), (74), no kronične i rekurentne infekcije vjerojatno također aktiviraju autoimuni proces (75).

3. SELEKTIVNI MANJAK IMUNOGLOBULINA A

3.1 Epidemiologija

Poremećaji imunološkog sustava koji uključuju manjak određene klase protutijela, najčešći su oblik imunodefijencija (76). Selektivni manjak IgA (SIgAD, od engl. „*selective immunoglobulin A deficiency*“) najčešća je primarna imunodefijencija, a definiran je kao koncentracija imunoglobulina A (IgA) u serumu manja od 7 mg/dl u djeteta starijeg od 4 godine uz normalne koncentracije IgG i IgM (77). Definicija SIgAD dogovorena je znanstvenim konsenzusom, no koncentracije IgA u serumu su varijabilne te ovise o dobi, spolu (koncentracija je veća u muškaraca), etničkoj pripadnosti i godišnjem dobu (koncentracije su više zimi) (78),(79). Za potvrdu dijagnoze nužno je isključiti ostale moguće poremećaje imunološkog sustava, uključujući manjak drugih imunoglobulina u serumu, s obzirom na to da je riječ o selektivnom manjku jedne klase protutijela s relativno specifičnom simptomatologijom (77). Iako se smatra kako je jedan od mogućih uzroka selektivnog manjka IgA narušena funkcija regulatornih T limfocita, pacijenti koji boluju od SIgAD u pravilu imaju adekvatan odgovor imunoglobulina G na aktivaciju cjepivom (80).

Prevalencija ove bolesti različita je unutar različitih etničkih skupina; primjerice na Arapskom poluotoku iznosi 1:142 ispitanika (81), u Iranu je nešto manja te iznosi 1:300-700 (79), u Turskoj iznosi 1:188 (82), a među pripadnicima bijele rase prevalencija je otprilike 1:600 (83). Razlike u prevalenciji postoje i unutar iste rase, pa je tako prosječna prevalencija u Kini 1:4100 (84), za razliku od Japana gdje iznosi 1:18500 (85),(84). Iz epidemioloških podataka o varijabilnoj geografskoj i etničkoj distribuciji ovog poremećaja proizlazi pretpostavka o značajnom utjecaju okolišnih faktora na njegovu patogenezu, no nedvojbeno je kako genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u razvoju bolesti jer 33.3% oboljela potječu iz konsangvinih zajednica (79).

3.2 Imunoglobulini A

Imunoglobulin A najzastupljenija je klasa imunoglobulina u ljudskom tijelu, a drugi najzastupljeniji izotip u krvi, iza IgG (77). Prisutan je u tkivima i sekretima (slini, suzama), prvenstveno probavnog i respiratornog sustava (77). Imunoglobulin A u visokim je koncentracijama prisutan u majčinom mlijeku i predstavlja zaštitu novorođenčeta od crijevnih infekcija (86). Imunoglobulini A čine čak dvije trećine ukupno proizvedenih protutijela te imaju izuzetno važnu ulogu i u humoralnoj i u sluzničnoj imunosti (87). U ljudskom organizmu postoje dvije supklase IgA: IgA1 i IgA2 (88), a mogu se nalaziti u obliku monomera i dimera (89). U serumu je zastupljenija supklasa IgA1 koja se nalazi u obliku monomera, dok je IgA2 u sekretima prisutan u formi dimera (77). Na membranama mogu biti prisutni i monomerni i dimerni oblici (18).

Monomerni oblik IgA protutijela izgrađen je od dva teška lanca, od kojih svaki ima jednu varijabilnu i tri konstantne regije te dva laka lanca, koji su sačinjeni od jedne varijabilne i jedna konstantne regije (25). Dimer IgA sastoji se od dvije monomerne molekule koje su povezane lancem J. Dimer IgA, zastupljen u sluznicama organskih sustava (77),(89), omotan je zaštitnom glikoproteinskom sekretornom komponentom (24), koja nastaje proteolitičkim cijepanjem polimernog imunoglobulinskog receptora i sprječava razgradnju IgA u kiselom i enzimima bogatom mediju gastrointestinalnog sustava (86). U monomernom obliku dva teška lanca međusobno povezana disulfidnom vezom tvore Fc regiju koja je ista za sve molekule IgA i omogućuje vezanje imunoglobulina na stanice imunološkog sustava putem receptora za IgA. Fragment koji veže antigen (Fab) čine dva kraka sastavljena od jednog teškog i jednog lakog lanca. Vrh svakog kraka Fab regije sadrži hipervarijabilnu domenu čija je funkcija vezanje antigena (77).

Imunoglobulin A veže antigene na bakterijama, virusima i različitim toksinima i time sprječava oštećenje sluznice, ima protuupalni učinak i modificira mikrobiotu crijeva stimulirajući rast probiotičkih bakterija. IgA protutijela imaju važnu ulogu u zaštiti sluznice gastrointestinalnog sustava od invazije patogenima te štite površinu veću od 400 kvadratnih metara (90). Upravo zbog izloženosti velikom broju antigena, ponajprije u sluznici probavnog sustava, ključno je da IgA protutijela ne potiču prejaku aktivaciju obrambenih reakcija (91). Protutijela IgA imaju i iznimno važnu ulogu u

protuupalnim procesima koja čak nadvladavaju njihovu ulogu u pokretanju imunološke reakcije (92), (93). Obje te funkcije ostvaruju se putem istog receptora (Fc α RI), koji je specifičan za IgA (94),(95). Smatra se kako se različitim mehanizmima vezanja IgA na isti receptor usmjerava njihovo djelovanje prema protuupalnom ili prouupalnom odgovoru (96),(97). Serumski IgA veže se na receptore Fc α RI na monocitima i granulocitima, što potiče fagocitozu imunih kompleksa bez aktivacije sustava komplementa. Serumski IgA također modulira funkciju imunološkog odgovora inhibicijom kemotaksije neutrofila (98).

3.3 Etiologija selektivnog manjka imunglobulina A

Razvoj selektivnog manjka IgA povezan je sa genima MHC kompleksa, i to sa specifičnim haplotipovima HLA, kao što su HLA-A1, B8, DR3 i DQ2 (99),(100). Među oboljelim od SIgAD, 45% posjeduje ovaj haplotip, dok je njegova učestalost u općoj populaciji 16% (101). Ovaj je haplotip često povezan s rizikom nastanka drugih autoimunih bolesti, kao što su autoimuni tireoiditis, sistemski eritemski lupus, celijakija, reumatoidni artritis, dijabetes melitus tip 1 i mijastenija gravis. Osim ovog haplotipa, povećan rizik za razvoj SIgAD utvrđen je i za haplotipove HLA-DR7, DQ2 i HLA-DR1, DQ5 (102). Neki se haplotipovi smatraju protektivnim za razvoj ovog poremećaja, primjerice HLA-DR15, HLA-DQ6 i DRB1*1501 (102), (103), (104), (105).

O genetskoj etiologiji ove bolesti podaci su još uvijek različiti; postoji grupiranje oboljelih od SIgAD unutar pojedinih obitelji, no način nasljeđivanja je varijabilan (opisano je autosomno recesivno, autosomno dominantno i sporadično nasljeđivanje). U oboljelih od SIgAD često se nađu kromosomske aberacije i kromosomopatije, uključujući monosomiju 4p, trisomiju 8, trisomiju 10p, translokaciju 10q na 4p, deleciju 17p11.2, sindrom 18q-, trisomiju 21, monosomiju 22 i delecijski sindrom 22q11.2 (106), (107), (108), (109), (110). Istraživanja su pokazala i povezanost monogenetskih mutacija sa selektivnim manjkom IgA, kao što su mutacije gena koji reguliraju celularnu i humoralnu imunost, gena koji dovode do sindromske kombinirane imunodeficijencije, gena koji su povezani s manjkom antitijela, gena povezanih s poremećajima fagocitoze, gena povezanih s poremećajima sustava

komplementa, gena povezanih s poremećajem prirodene imunosti i gena povezanih s disregulacijom imunološkog sustava (111). Istraživanja etiologije primarnih imunodeficijencija pokazala su da promjene u MSHS genu, koji je smješten unutar regije MHC III mogu pospješiti razvoj manjka IgA, ali i obične varijabilne imunodeficijencije (CVID, od engl. „*common variable immunodeficiency*“) (112).

Genska etiologija manjka IgA nije uvjetovana isključivo genima sustava MHC – poznato je nekoliko gena koji su indirektno povezani s ovom primarnom imunodeficijencijom (103). Tako primjerice gen IFIH1 ili MDA 5, lociran na 2q24 kromosomu, kodira interferonsku bjelančevinu (113) koja sudjeluje u otkrivanju virusnih infekcija. Prilikom istraživanja tog gena, identificirana je specifična varijanta koja bi mogla biti povezana s rizikom za razvoj manjka IgA, a zanimljivo je kako je upravo ta genska varijanta otprije povezivana s dijabetesom tipa 1 te sa sistemskim eritematoznim lupusom (114),(115),(116).

3.4 Kliničke manifestacije manjka Imunoglobulina A

Manjak IgA iskazuje se kroz široki spektar fenotipa, od potpuno asimptomatskih bolesnika, u kojih se manjak IgA najčešće otkrije slučajno pa do izražene kliničke slike koja može obuhvaćati infekcije gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava, gastrointestinalnog sustava, autoimunost i alergijske bolesti (77). U nekih bolesnika moguć je razvoj i težih imunoloških poremećaja i malignih bolesti (117).

S obzirom na kliničku sliku, bolesnici sa SIgAD mogu se klasificirati u pet fenotipova: asimptomatski, sklonost minornim infekcijama, alergije, autoimune bolesti i teška klinička slika (77), (117). Alergije i teški oblici fenotipa povezani sa SIgAD obično se prezentiraju u djetinjstvu, dok se bolesnici koji se prezentiraju blagim infekcijama i autoimunim bolestima otkrivaju obično u kasnijoj dobi (118). Bolesnici sa asimptomatskim oblikom bolesti mogu tijekom praćenja razviti neki od simptomatskih oblika ili mogu progredirati prema drugim fenotipovima ili težim oblicima bolesti (118).

3.4.1 Infekcije i atopija u bolesnika sa selektivnim manjkom imunoglobulina A

Jedna od glavnih manifestacija manjka IgA jest povećana učestalost infekcija, posebice infekcija respiratornog sustava, a u manjoj mjeri i gastrointestinalnog sustava (89), u čijim se sluznicama i sekretu inače nalaze veće količine imunoglobulina A (95). U oko 40-90% bolesnika sa simptomatskim oblikom SIgAD prva manifestacija bude respiratorna infekcija (117). Među djecom oboljelom od SIgAD prevalencija pneumonija iznosi 58%, za razliku od opće populacije u kojoj je prevalencija pneumonija 24,8 na 10 000 stanovnika. Najčešći uzročnici infekcija su ekstracelularne inkapsulirane bakterije, primjerice *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* (80). Sinusitisi i pneumonije češći su u djece koje imaju manjak i subklasa IgG (IgG₂ i IgG₃) (119), (120), (121). Rekurentne infekcije opisuju se u 24.5% djece. U nekih se bolesnika opisuju i teži oblici bolesti koji dovode do razvoja bronhiektazija ili obliteracijskog bronhiolitisa (79), (122), (123).

Utvrđena je također i povezanost SIgAD i infekcija drugih organskih sustava – 17.5% djece s ovim poremećajem imaju rekurentne infekcije mokraćnog sustava, 11.8% rekurentni oblik upale srednjeg uha te 6% rekurentni oblik upale pluća (124).

Koskinen i sur. su u studiji prikazali sljedeće podatke: prevalencija SIgAD među djecom koja su imala više od tri epizode infekcija gornjeg dišnog sustava godišnje iznosila je 42%, dok je prevalencija u populaciji zdrave djece iznosila 29% (125). Prevalencija rekurentnih infekcija urinarnog trakta među djecom sa SIgAD iznosila je 9%, u odnosu na zdravu populaciju gdje je iznosila 3% (125).

U osoba sa SIgAD veća je učestalost gljivičnih infekcija noktiju i kose (56.3% u osoba sa SIgAD u odnosu na 20.6% u općoj populaciji) (126).

Iako je sekretorni IgA najzastupljenije antitijelo sluznice probavnog sustava, učestalost bolesti gastrointestinalnog sustava u bolesnika sa SIgAD je niska (118). Najčešća pridružena bolest je celijakija, koja je oko 10-15 puta češća u osoba s manjkom imunoglobulina A (127). Infekcije s *Giardiom lamblia* i *Helicobacter pylori* također su češće u bolesnika sa SIgAD, a opisana je i povezanost s Crohnovom bolesti, ulceroznim kolitisom, nodularnom limfoidnom hiperplazijom, pernicioznom anemijom te adenokarcinom želuca i crijeva (128). Selektivni manjak IgA povezan je s alergijskim bolestima (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis, alergija na hranu, alergijski konjuktivitis, urtikarija) (129), (130), (131), koje mogu biti i prva klinička

manifestacija poremećaja (118). Različite alergijske bolesti zastupljene su u 25-50% bolesnika sa SIgAD i njihova učestalost se može povećavati tijekom praćenja (129).

Najopasnija komplikacija SIgAD je rizik razvoja anafilaktičke transfuzijske reakcije posredstvom anti-IgA IgE antitijela u senzibiliziranih osoba koje su primile krvne derivate ili pripravke imunoglobulina (118). Iako se u ranijim studijama činilo kako je učestalost anafilaktičke reakcije puno veća (27), (132) novije spoznaje upućuju kako je rizik razvoja teških oblika alergijske reakcije ipak manji, no i dalje se, u slučaju sumnje na alergijsku reakciju, preporučuje upotreba krvnih derivata koji ne sadrže IgA u bolesnika sa SIgAD (118).

3.4.2 Selektivni manjak imunoglobulina A i autoimunost

Selektivni manjak IgA povezuje se s brojnim autoimunim poremećajima.

Epidemiološki podaci o prevalenciji autoimunih poremećaja u oboljelih od selektivnog manjka IgA navode prevalenciju u rasponu od 25.5 do 31.7% (79), (133), (68).

Turska epidemiološka studija u koju su bili uključeni i pedijatrijski pacijenti utvrdila je prevalenciju autoimunih bolesti u djece sa selektivnim manjkom IgA 17.3% , što je manje nego u odraslih, no pretpostavka je da zbog male životne dobi dio bolesnika nije mogao razviti autoimunu bolest (134).

Autoimune bolesti uglavnom su češće u prvih srodnika oboljelih od selektivne IgA deficijencije (89). Erkocoglu i sur. utvrdili su prevalenciju autoimunih bolesti u prvih srodnika djece sa SIgAD od 14.6%, za razliku od prevalencije autoimunih bolesti u općoj populaciji između 5 i 7% (38). Ova povezanost nije potvrđena u svim studijama, pa je u istraživanju provedenom u Španjolskoj prevalencija autoimunih bolesti u srodnika oboljelih od selektivnog manjka IgA iznosila 2.16% (78).

Postoji nekoliko teorija razvoja autoimunosti u oboljelih od selektivnog manjka IgA, iako mehanizmi nisu još uvijek razjašnjeni. Jedna od hipoteza sugerira zajedničku genetsku predispoziciju za razvoj autoimunih poremećaja i selektivnog manjka IgA, vezanu za gene sustava HLA (89). U prilog teoriji o zajedničkoj genetskoj predispoziciji govore i podaci o grupiranju selektivne IgA deficijencije i autoimunih poremećaja unutar obitelji, iako način nasljeđivanja ne prati Mendelove zakone (135).

Neki haplotipovi zajednički su i učestaliji u oboljelih od selektivne IgA deficijencije i drugih autoimunih bolesti, kao što su celijakija, dijabetes melitus tip 1, sistemski eritemski lupus i Gravesova bolest (113). Najčešće je riječ o haplotipu HLA-A1, B8, DR3 i DQ2, koji se pojavljuju u 45% oboljelih od selektivnog manjka IgA (89).

Smatra se da povezanost SIgAD i autoimunih poremećaja može biti posljedica poremećaja funkcije B stanica, T regulatornih limfocita te citokinske signalne mreže (89). U 64% osoba sa SIgAD postoji neki oblik poremećaja T regulatornih limfocita koji se također povezuju i s autoimunim poremećajima, što je očekivano s obzirom na važnu ulogu T limfocita u nadzoru svih ostalih dijelova imunološkog sustava (68). Od ostalih poremećaja funkcije imunološkog sustava, u zajedničkoj etiopatogenezi SIgAD i autoimunih poremećaja spominju se kao mogući uzrok smanjeni broj T regulatornih limfocita, poremećaj izotipskog prekapčanja B limfocita (79), smanjeni broj IgA + plazma stanica (136), poremećaj sazrijevanja B limfocita (137) ili povećana apoptoza B i T limfocita (138).

Iako postoje monogenske primarne imunodeficijencije u kojih su definirani geni koji predisponiraju razvoj poremećaja imunološkog sustava i pridružene autoimunosti, za sada nije definirana mutacija izoliranog gena koja bi uzrokovala povezanost selektivnog manjka IgA i autoimunih poremećaja. Na osnovu rezultata dosadašnjih istraživanja smatra se kako su uz genetsku predispoziciju svakako nužni dodatni mehanizmi koji su okidač za simultano pojavljivanje autoimunosti i selektivne IgA deficijencije (89).

Povezanost SIgAD i autoimunih bolesti objašnjava se i povećanom propusnosti sluznica za antigene, zbog manjka IgA koji ih inače veže i na taj način sprječava njihov prodor u organizam (79), (134), (124), (125), (130), (139), (131). S obzirom na prodor veće količine antigena u organizam, B i T limfociti bit će izloženi većem broju antigena te će na taj način imunološki sustav biti u stanju stalne podražnosti, što je predispozicija za razvoj autoimunog poremećaja, a sličan učinak na imunološki sustav mogu imati i infekcije (140), (141).

Također, nužno je u obzir uzeti i specifične funkcije IgA protutijela. Poznato je kako IgA protutijela imaju i protuupalnu funkciju (79). U slučaju njihova manjka, veća je vjerojatnost razvoja kroničnih lokalnih i sistemskih upala (89). U stanjima kronične upale, kontinuirano se luče brojni citokini (IL-1, IL-12, IL-17, IFN γ , TNF α), čije

povišene koncentracije potiču senzibilizaciju limfocita na vlastite antigene (113), (64). Protutijela klase IgA putem FcαRI receptora moduliraju signalne puteve koji potiču razvoj upale (142). U slučaju manjka IgA izostaje regulacija tih puteva te je moguće produljenje upalnih procesa i njihova progresija u kronična upalna stanja, koja predisponiraju za razvoj autoimunosti (89).

Ne oboljevaju svi bolesnici sa SIgAD od autoimunih bolesti. U onih koji imaju pridruženu autoimunu bolest utvrđene su više serumske koncentracije IgM klase protutijela, niže razine T regulatornih limfocita, kao i niže razine specifičnih B limfocita te poremećaj izotipskog prekapčanja klasa, odnosno defekt diferencijacije zrelih B limfocita u plazma stanice specifičnog fenotipa (89).

Brojnim studijama potvrđena je korelacija između selektivne IgA deficijencije i autoimunih poremećaja. Razlike u podacima o prevalenciji autoimunih poremećaja u različitim studijama može se objasniti razlikama u dobnoj, spolnoj i etničkoj strukturi ispitanika, ali i utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika na razvoj autoimunih bolesti (37).

4. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1

Šećerna bolesti tip 1 ili dijabetes melitus tipa 1 (DM1) autoimuna je bolest, uzrokovana oštećenjem β stanica Langerhansovih otočića koje luče inzulin (143). Bolest se tipično javlja u djetinjstvu i mlađoj odrasloj dobi (144). Autoimuni proces aktivira se pod utjecajem čimbenika okoliša u osoba s genetskom predispozicijom (145), koja uključuje gene sustava HLA, ali i druge genske lokuse koji utječu na prepoznavanje antigena od strane T limfocita te razvoj imunotolerancije (146). Čimbenici okoliša su manje jasno definirani – spominje se mogući utjecaj infekcija, crijevne mikroflore i hrane (147). Prije razvoja simptoma dijabetesa, u tzv. fazi predijabetesa, u bolesnika se mogu naći različita autoantitijela usmjerena na tkivo gušterače, koja mogu biti prisutna u cirkulaciji i do 20 godina prije razvoja bolesti (148). Prva autoantitijela koja se mogu detektirati u serumu i potvrđuju autoimunu etiologiju bolesti su antitijela na glutamat dekarboksilazu (GAD) i antitijela na inzulin (145).

4.1 Epidemiologija

U djece i adolescenata oboljelih od dijabetesa, u više od 90% oboljelih radi se o DM1, dok je u odrasloj dobi DM1 zastupljen u 5 do 10% oboljelih od dijabetesa (149). Pojavnost ovog oblika bolesti varijabilna je među zemljama i različitim etničkim skupinama, pri čemu je najveća učestalost u Finskoj, Sjevernoj Europi i Kanadi, dok je učestalost u Aziji relativno niska (Kina, Japan) (150). U populaciji bijele rase DM1 pokazuje korelaciju s genima sustava HLA (150). Pojavnost DM1 pokazuje sezonsku varijabilnost, pa je prema nekim studijama pojavnost veća tijekom zime, dok je u drugim studijama utvrđena veća učestalost novooboljelih u ljetnim mjesecima (151). Za razliku od drugih autoimunih bolesti koje pokazuju veću učestalost u žena, među novooboljelim od DM1 nema razlike obzirom na spol, iako je nešto veća učestalost muškog spola u razdoblju adolescencije i mlađe odrasle dobi (150). U posljednjih nekoliko desetljeća bilježi se porast broja novooboljelih, osobito u zemljama u razvoju, koje prolaze ekonomsku tranziciju, i u djece mlađe od 5 godina (152),(153) (154).

Sezonska varijabilnosti i porast incidencije upućuju na ulogu čimbenika okoliša koji potiču imunološki odgovor u osoba koji nose genetsku predispoziciju (150). Iako ne postoji utvrđeni način nasljeđivanja, u nekim obiteljima uočeno je grupiranje bolesnika s DM1 (155). Rizik pojave DM1 u jednojajčanih blizanaca je manji od 40% (156), dok je u braće i sestara rizik 4% do 20. godine i 9.6% do 60. godine (155), za razliku od rizika od 0.5% u općoj populaciji (155). Rizik je također veći ukoliko otac boluje od DM1, ukoliko je dijagnoza DM1 postavljena u braće i sestara u mlađoj životnoj dobi, u starijih očeva i u muškom spolu (157).

Incidencija DM1 u Republici Hrvatskoj je iznosila 8,87/100.000 godišnje u razdoblju od 2004. do 2012. (159), što je dvostruko više nego u prethodnih 10 godina i time je Hrvatska svrstana u zemlje visokog rizika za razvoj DM1 (150). Godišnji porast novooboljelih je 5.87%, a najveća incidencija zabilježena je u dobnoj skupini 10-14 godina, dok nije uočena razlika učestalosti prema spolu (158).

U svijetu, najviša incidencija dijabetesa zabilježena je u Finskoj i Sardiniji, gdje iznosi 60 novooboljelih na 100.000 (160),(161). U zemljama niskog rizika (Južna i Srednja Amerika – Kolumbija, Venezuela, Meksiko, Peru i Istočna Azija – Kina, Japan, Južna Koreja) incidencija je 0.1-2.2 novooboljela na 100.000 (150).

4.2 Patogeneza autoimunosti

Dijabetes melitus tip 1 je heterogena bolest u čijem nastanku sudjeluju genetski čimbenici i čimbenici okoliša (145).

Geni sustava HLA, odnosno njihovi polimorfizmi najčešće se povezuju s rizikom razvoja DM1 (145), iako je definirano oko 60 genskih lokusa izvan regije HLA koji također doprinose podložnosti bolesti (146). Najvažnija povezanost utvrđena je za lokuse HLA-DR i HLA-DQ (DR3-DQ2 i DR4-DQ8) (145), dok neki polimorfizmi gena imaju protektivnu ulogu (162). Kombinacija haplotipova naslijeđenih od roditelja definira rizik za razvoj DM1 (145). Postoje i etničke razlike u povezanosti specifičnih haplotipova s rizikom razvoja dijabetesa (145).

Genotip HLA alela klase II najviše utječe na razvoj autoantitijela na stanice Langerhasovih otočića, odnosno učestalost serokonverzije pokazuje jaku korelaciju s

genotipovima HLA-DR i HLA-DQ (145). S druge strane, brzina kliničke progresije bolesti, odnosno duljina trajanja razdoblja od serokonverzije do razvoja simptoma bolesti, ne pokazuje korelaciju s genotipovima HLA klase II (162).

Citotoksični CD8⁺ T limfociti prepoznaju epitope koje prezentiraju molekule HLA klase I i njihova ekspresija je prisutna u gotovo svim stanicama tijela (145). Njihovo djelovanje usmjereno je na odstranjivanje stanica koje su inficirane virusom, ali su također najzastupljenija vrsta stanica koja infiltrira Langerhansove otočiće i uzrokuje inzulitis u bolesnika s DM1 (163).

Osim gena sustava HLA prepoznati su brojni genski lokusi koji se povezuju s rizikom razvoja DM1 (145). Najviši stupanj korelacije utvrđen je za polimorfizam gena za inzulin (INS) i PTPN22, koji kodira limfocitni protein tirozin fosfatazu (164), (165). Polimorfizam gena za inzulin, koji je povezan s rizikom razvoja dijabetesa, uzrokuje oslabljenu ekspresiju inzulina u timusu, što onemogućuje razvoj centralne imunotolerancije, odnosno apoptozu autoreaktivnih klonova T-stanica koji prepoznaju inzulin (146), (166). Sustavnim istraživanjima, koristeći metode cjelogenomske studije povezanosti (GWAS) povećava se broj gena kandidata koji mogu doprinijeti razvoju DM1, no njihov pojedinačni učinak na razvoj bolesti je vrlo malen (146), (168). U većini slučajeva, geni potencijalno vezani za razvoj dijabetesa utječu na regulaciju imunološkog sustava ili funkciju β -stanica (145). Mnogi od tih gena također se povezuju s drugim autoimunim bolestima, kao što su celijakija, multipla skleroza, reumatoidni artritis ili sistemski eritemski lupus (167).

U serumu bolesnika s DM1 mogu se detektirati različita autoantitijela usmjerena na stanice Langrehansovih otočića; najčešće se detektiraju protutijela na otočne stanice pankreasa (ICA, od "*islet cell antibodies*"), tirozin fosfatazu (IA-2), glutamat dekarboksilazu (GAD, od „glutamic acid decarboxylase 65“), inzulin (IAA) i cink transporter 8 (ZnT8A) (168). Mjerenje titra ovih autoantitijela pomaže u potvrđivanju dijagnoze DM1 (169). Kako ova protutijela mogu biti prisutna u serumu prije kliničke manifestacije bolesti, moguće je praćenje osoba s rizikom razvoja dijabetesa i članova njihovih obitelji (145). Ukoliko je prisutno samo jedno protutijelo rizik razvoja DM1 je malen, no ukoliko je prisutno dva ili više protutijela rizik značajno raste (145). Primjerice, samo 15% djece koja imaju pozitivno jedno protutijelo razvije DM1 tijekom praćenja od 10 godina, no ukoliko imaju pozitivna dva protutijela rizik je 70% (170).

Iako su protutijela važna kao marker autoimunog procesa, ona nisu najvažniji čimbenik koji doprinosi oštećenju β -stanica (145). Protutijela specifična za otočiće gušterače mogu se prenijeti s majke koja boluje od DM1 na fetus, no rizik razvoja dijabetesa u dojenačkoj dobi je iznimno malen (171). Nadalje, rizik razvoja DM1 u djeteta, ukoliko majka boluje od dijabetesa, je dvostruko manji nego ukoliko otac boluje od DM1 (145). To pokazuje da prisutnost antitijela ne dovodi izravno do oštećenja stanica gušterače (172).

Inzulitis, odnosno infiltracija Langerhansovih otočića stanicama imunološkog sustava, osnovna je značajka imunološki posredovanog oštećenja u DM1 (173). Međutim za razliku od podataka dobivenih istraživanjima na miševima, u kojih je prisutna masivna infiltracija Langerhansovih stanica limfocitima, u ljudi je u otočićima gušterače vidljiva samo mala količina limfocita (174). Prilikom postavljanja dijagnoze DM1 neki otočići mogu imati potpuni gubitak β -stanica, za razliku od susjednih otočića koji i dalje mogu sadržavati funkcionalne β -stanice (175). Inzulitis i funkcionalne β -stanice postupno se gube s duljinom trajanja DM1 (176), (177). Od imunoloških stanica u otočićima gušterače najzastupljeniji su CD8+ T limfociti, ali mogu biti prisutni i CD4+ T limfociti, makrofagi i B limfociti (178).

Aktivacija imunološkog sustava koja dovodi do destrukcije Langerhansovih stanica gušterače potaknuta je čimbenicima okoliša, no unatoč brojnim epidemiološkim studijama nisu se uspjeli jasno utvrditi okolišni čimbenici rizika (145). Sezonska raspodjela novooboljelih upućuje na mogući utjecaj infekcija, pa se kao potencijalni uzroci spominju virusne infekcije mumpsa, rubeole te enterovirusa B (179). Crijevna mikrobiota prepoznata je kao važan čimbenik razvoja imunološkog sustava i potencijalnog trigera za razvoj autoimunog procesa (180). Studije su pokazale kako postoje razlike u strukturi crijevne flore između osoba oboljelih od autoimunih bolesti i zdrave populacije (181). Brojnim istraživanjima pokušalo se također razjasniti utjecaj prehrane - sastojaka hrane, njihov udio u prehrani i dob uvođenja nadohrane u dojenačkoj dobi (182). Međutim, rezultati istraživanja nisu nedvojbeno potvrdili značajnu uzročno- posljedičnu povezanost s bilo kojim od ispitivanih potencijalnih trigera (183).

5. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 I DRUGE AUTOIMUNE BOLESTI

Djeca oboljela od DM1 imaju povećan rizik razvoja drugih autoimunih bolesti, te se tijekom praćenja u oko 25% bolesnika s DM1 postavi dijagnoza i neke druge autoimune bolesti (184). Njihova učestalost raste s dobi i češće se javljaju u žena (184). Najčešća pridružena bolest je autoimuni tireoiditis te potom celijakija (184). Ostale autoimune bolesti koje se mogu javiti su primarna adrenalna insuficijencija, reumatoidni artritis, lupus, psorijaza, skleroderma, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, autoimuni hepatitis, autoimuni gastritis i vitiligo (185).

Incidencija autoimune bolesti štitnjače u djece s DM1 je 3 do 8%, za razliku od opće populacije gdje iznosi 0.3 do 1.1% (186), (187). Prevalencija pridružene bolesti štitnjače raste s dobi na oko 20% u odraslih, pri čemu najveći broj bolesnika razvija hipotireozu (184). Hipertireoza se može javiti u okviru Gravesove bolesti ili hipertiroidne faze Hashimotova tireoiditisa, i manje je učestala od hipotireoze, no ipak je češća nego u općoj populaciji (185). Prevalencija se kreće između 0.5 i 6% (184), (187). Antitiroidna antitijela češća su u djevojčica i koreliraju s dobi, duljinom trajanja DM1 i stupnjem pubertetskog razvoja (188).

Prevalencija celijakije u djece s DM1 kreće se između 1 i 10% (186), (189), (190), (191). Rizik obolijevanja od celijakije obrnuto je proporcionalan dobi prilikom postavljanja dijagnoze DM1, pri čemu je rizik najveći u djece u kojih se dijagnoza DM1 postavi prije 5. godine života (191), (192), (193). Celijakija često može biti asimptomatska i djeca ne moraju imati usporen rast, promjene u metaboličkoj regulaciji dijabetesa ili gastrointestinalne simptome (194), (195), (196).

Antitijela specifična za nadbubrežnu žlijezdu mogu se naći u do 2% bolesnika s DM1, češće vezano za određene gene rizika sustava HLA (193), (197), (198).

Simptomatski bolesnici razvijaju primarnu adrenalnu insuficijenciju (Addisonova bolest), što može biti i dio kliničke slike autoimune poliendokrinopatije (193).

Autoimuni gastritis posredovan je antitijelima na parijetalne stanice koje se mogu naći u 5.3 do 7.5% osoba s DM1 (194), (199), (200). Oštećenje parijetalnih stanica može dovesti do gastrointestinalnih tegoba, ali i perniciozne anemije zbog manjka vitamina B12 (201).

6. SELEKTIVNI MANJAK IMUNOGLOBULINA A U DJECE OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 1

Povezanost selektivnog manjka IgA i dijabetesa tipa 1 utvrđena je u nizu kliničkih istraživanja (202), (203), (89), (204), (205), (206). Prevalencija manjka IgA u bolesnika s DM1 kreće se u različitim studijama u intervalu od 0.4 do 5%, što je do 10 puta više u odnosu na prevalenciju tog poremećaja u općoj populaciji (207). Prevalencija DM1 među osobama s manjkom IgA kreće se između 0 i 6.35%, s prosjekom od 5.12% (207).

Prevalencija SIgAD u bolesnika s DM1 u različitim zemljama prikazana je u Tablici 1.

Manji je broj istraživanja ispitivao prevalenciju manjka IgA u djece i adolescenata s DM1. Rezultati provedenih studija prikazani su u tablici 2.

Prevalencija manjka IgA u pedijatrijskoj populaciji kreće se između 0 i 3.7%, što je manje u odnosu na prevalenciju koja je objavljena u studijama koje su rađene na odraslim ispitanicima (207),(134). Ovakve razlike vjerojatno su rezultat manjeg broja ispitanika i malog broja provedenih studija među pedijatrijskom populacijom. Naime, istraživanje koje su proveli Smith i sur. pokazalo je statistički značajno veću prevalenciju manjka IgA u djece s DM1 u odnosu na odrasle bolesnike te su zaključili kako manjak IgA vjerojatno ovisi o dobi (208). Kako također postoje i etničke razlike u prevalenciji manjka IgA u općoj populaciji, moguće je kako je i to utjecalo na za sada dostupne rezultate istraživanja. Također, postoji i značajna geografska varijabilnost u distribuciji SIgAD (98), (202), (223), ali i učestalosti DM1 (150), što također može utjecati na rezultate.

Manjak IgA i dijabetes tip 1 dijele istu genetsku predispoziciju i patogenetski mehanizam. Manjak IgA, osim s dijabetesom tipa 1, povezuje se i s brojnim drugim autoimunim poremećajima (202), (224), (27), (134). Tako je u istraživanju koje su proveli Greco i sur. nađena značajno veća učestalost autoimune bolesti štitnjače u ispitanika koji su imali DM1 i SIgAD u odnosu na ispitanike koji imaju samo DM1 (208). Također je nađena i veća zastupljenost drugih autoimunih bolesti, iako razlike nisu dosegle statističku značajnost (Tablica 3.)

Tablica 1. Šećerna bolest tipa 1 i selektivni manjak imunoglobulina A. Prema: Odineal i Gershwin, (2020), str. 117 (89)

Država u kojoj je provedeno ispitivanje	Broj ispitanika	Prevalencija SIgAD u oboljelih od DM1 (%)	Prevalencija drugih bolesti (%) ¹	Referenca
SAD	421	0		(208)
	366	2.46		
Kanada	129	1.55		(203)
Njemačka	483	2.9		(209)
Italija	191	3.66		(210)
SAD	261	0.38		(211)
UK	1785	0.45		(212)
UK	167	1.8		(213)
Kanada	236	0		(214)
Austrija	403	0.5		(215)
SAD	127		1.57	(216)
Italija	94	0		(217)
Tunis	261	1.92		(218)
Island	43		0	(219)
Iran	300	0.67		(204)
Izrael	63		6.35	(220)
Švedska	1252	0.88		(202)
Italija	254	0.82		(201)
Španjolska	330		3.03	(124)
Turska	118		5.9	(221)
Iran	26		3.85	(222)
Švedska	2100		5.9	(223)
Iran	57		3.51	(79)
Turska	81		3.7	(134)
Iran	60		1.7	(68)
Grčka	200	3		(205)

¹ Prevalencija alergijskih bolesti, autoimunih poremećaja, rekurentnih infekcija, gastrointestinalnih bolesti i malignih bolesti

Tablica 2. Podaci o prevalencijama selektivnog manjka imunoglobulina A u oboljelih od šećerne bolesti tip 1 te u općoj populaciji. Prema Giza i sur. (2016), str.474 (205)

Država u kojoj je provedeno istraživanje	Prevalencija selektivnog manjka IgA u oboljelih od DM 1	Dobna skupina	Prevalencija selektivnog manjka IgA u općoj populaciji (%)	Referenca
Italija	7/191 (3.7%)	Djeca	0.2	(210)
Kanada	2/129 (1.6%)	Djeca i odrasli		(203)
Iran	1/150 (0.7%)	Djeca	0.15	(204)
Francuska	1/261 (0.38%)	Odrasli	0.07	(211)
Brazil	0/66 (0)	Djeca		(206)
SAD	9/366 (2.5%)	Djeca	0	(208)

Tablica 3. Prevalencija autoimunih bolesti u oboljelih od šećerne bolesti tip 1 te sa ili bez selektivnog manjka imunoglobulina A. Prema Greco i Maggio (2015), str. 133 (207)

Bolest	Broj oboljelih / prevalencija bolesti u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 i selektivnog manjka IgA	Broj boljelih / prevalencija bolesti u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1
Autoimuni tireoiditis	5 (62.5%)	41 (28.9%)
Celijakija	1 (12.5%)	6 (4.2%)
Vitiligo	1 (12.5%)	1 (0.7%)
Addisonova bolest	1 (12.5%)	0
Atrofični gastritis	2 (25%)	0
Downov sindrom	1 (12.5%)	0

Međutim, u studiji koju su proveli Giza i sur. niti jedan ispitanik sa SlgAD nije imao pozitivan titar tiroidnih protutijela, za razliku od cjelokupne ispitivane skupine bolesnika s DM1, u kojoj je 19.5% imalo Hashimotov tireoiditis (205).

Selektivni manjak IgA i dijabetes tip 1 dijele istu predispoziciju vezanu za gene MHC kompleksa, i to haplotipove HLA-B8, DR3, i DQ (88), (100), (225). Zajedničku etiologiju posredovanu genima sugeriraju i isti zaštitni genetski čimbenici, odnosno haplotipovi DR15 i DQ6 (104), (155). Također, utvrđeni su i geni koji nisu dio sustava MHC, a smatraju se važnim u patogenezi SlgAD i dijabetesa tipa 1 (205). To su gen IFIH1 koji kodira interferonom induciranu helikazu te gen CLEC16A koji kodira za lektinske domene različitih receptora (103), (202).

Većina ispitanika koji imaju selektivni manjak IgA nema razvijenu kliničku sliku bolesti koja se vezuje uz taj poremećaj; između 85 i 90% pacijenata potpuno su asimptomatski (226). I u bolesnika s DM1 manjak IgA najčešće se otkrije slučajno, prilikom probira na celijakiju. Pacijenti u kojih se pak ovaj poremećaj manifestira klinički, većinom pate od rekurentnih infekcija dišnog, probavnog ili urogenitalnog sustava te od različitih alergijskih i atopijskih poremećaja (224), (227).

Pretpostavlja se kako su bolesnici s DM1 koji imaju manjak IgA skloniji infekcijama, što bi moglo utjecati na njihov morbiditet i poremećaj metaboličke kontrole šećerne bolesti (228), (229). Međutim, u istraživanju koje su proveli Greco i sur. na Siciliji niti jedan ispitanik nije imao učestale infekcije respiratornog i gastrointestinalnog sustava i nije nađena značajna razlika u regulaciji šećerne bolesti između bolesnika bez i sa manjkom IgA (207). Slične rezultate potvrdili su i Sayarifard i sur. u Iranu (204) te Giza i sur. u Grčkoj (205), za razliku od istraživanja provedenog u Brazilu, u kojem je nađena korelacija manjka IgA i IgG i lošije metaboličke kontrole (206). Kao jedno od mogućih ograničenja do sada provedenih istraživanja je i retrospektivni tip prikupljanja podataka pri čemu je moguće kako dio podataka o ranijim infekcijama nije zabilježen.

Iako nije potvrđen utjecaj selektivnog manjka IgA na težinu kliničke slike u oboljelih u dijabetesa, postoje istraživanja koja ukazuju kako je među bolesnicima s DM1 i SlgAD mortalitet veći, posebice unutar 10 do 15 godina od postavljanja dijagnoze (230). Stoga je potrebno provesti istraživanja u različitim populacijama i na većem

broju ispitanika kako bi se utvrdio klinički značaj manjka IgA u bolesnika s DM1, sa ili bez drugih pridruženih autoimunih bolesti.

Autoimune bolesti češće se javljaju u žena, dok među oboljelim od DM1 nema statistički značajne razlike distribucije po spolu, iako je nešto veća predominacija oboljelih muškog spola (157). Zbog malog broja ispitanika u do sada provedenim istraživanjima nije moguće donijeti zaključke o distribuciji SIgAD u bolesnika s DM1 prema spolu. U skupini ispitanika u istraživanju provedenom u Grčkoj među oboljelim od DM1 i SIgAD jednako su zastupljeni ispitanici oba spola (205), dok je u istraživanju provedenom na Siciliji zabilježena predominacija ispitanika muškog spola (7:1) (207).

Mehanizam utjecaja SIgAD na imunološki sustav i kliničku sliku dijabetesa tipa 1 nije, dakle, razjašnjen, no pravovremeno otkrivanje manjka IgA te adekvatno i dugoročno praćenje kliničkog i imunološkog statusa (uz pravovremeno liječenje eventualnih infekcija) mogu poboljšati kvalitetu skrbi za oboljele od DM1 (207) .

7. ZAKLJUČAK

Selektivni manjak imunoglobulina A i šećerna bolest tip 1 imaju istu genetsku osnovu te se razvijaju slijedom istih patogenetskih mehanizama. Selektivni manjak imunoglobulina A povezuje se i s brojnim drugim autoimunim poremećajima (135).

Utvrđeni su brojni isti haplotipovi koji se pojavljuju u oboljelih od oba ova poremećaja (88), (100), (225), a SIgAD i DM1 dijele i iste zaštitne čimbenike koji su također vezani uz gene MHC sustava (231), (157). Identificirani su i geni koji ne pripadaju MHC sustavu, a sudjeluju u patogenezi SIgAD i DM1 (232). Uz prisutnost genetskih čimbenika, nužna je i prisutnost okolišnih čimbenika koji su vjerojatno okidač za razvoj poremećaja imunološkog sustava koji dovode do selektivnog manjka IgA i šećerne bolesti tipa 1 (89).

Većina oboljelih od selektivnog manjka imunoglobulina A nema nikakvih simptoma (226). Klinički manifestni bolesnici najčešće pate od rekurentnih infekcija te alergijskih i atopijskih poremećaja (224), (227). Smatra se kako prisutnost SIgAD može imati utjecaj na morbiditet i metaboličku kontrolu oboljelih od dijabetesa tipa 1 (228), (229). Međutim, zbog malog broja do sada provedenih studija, malog broja ispitanika i neujednačene dobne strukture, nije moguće utvrditi jasnu povezanost. Stoga je za utvrđivanje kliničkog značaja manjka IgA u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 potrebno provesti istraživanja u različitim populacijama i na većem broju ispitanika.

8. ZAHVALE

Srdačno se zahvaljujem svojoj mentorici, dr.sc. Neveni Krnić, na svojoj pomoći, savjetima i strpljenju ukazanom prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem članovima povjerenstva, prof.dr.sc. Mariji Jelušić i prof.dr.sc. Duški Tješić – Drinković na evaluaciji ovog rada.

Posebnu zahvalu upućujem mojoj obitelji, napose mojim roditeljima. Hvala vam za svu vašu žrtvu, ljubav i razumijevanje koje ste mi pružili tijekom studija.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima, posebice Mihaeli, Ivanu i Lei na podršci tijekom studija te na pomoći prilikom privođenja studija kraju.

9. LITERATURA

1. Taradi M. Pregled imunosti. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 2–17.
2. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:3–14.
3. Brannstrom M, Mayrhofer G, Robertson SA. Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biol Reprod*. 1993;48(2):277–86.
4. Ingman WV., Wyckoff J, Gouon-Evans V, Condeelis J, Pollard JW. Macrophages promote collagen fibrillogenesis around terminal end buds of the developing mammary gland. *Dev Dyn*. 2006;235(12):3222–9.
5. Van Nguyen A, Pollard JW. Colony stimulating factor-1 is required to recruit macrophages into the mammary gland to facilitate mammary ductal outgrowth. *Dev Biol*. 2002;247(1):11–25.
6. Cohen PE, Nishimura K, Zhu L, Pollard JW. Macrophages: Important accessory cells for reproductive function. *J Leukoc Biol*. 1999;66(5):765–72.
7. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J i sur. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med*. 2007;204(12):3037–47.
8. Goren I, Allmann N, Yogev N, Schurmann C, Linke A, Holdener M i sur. A transgenic mouse model of inducible macrophage depletion: effects of diphtheria toxin-driven lysozyme M-specific cell lineage ablation on wound inflammatory, angiogenic, and contractive processes. *Am J Pathol*. 2009;175(1):132–47.
9. Reemst K, Noctor SC, Lucassen PJ, Hol EM. The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Front Hum Neurosci*.

- 2016;10:566.
10. Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina. *Neural Dev.* 2019;14(1):12.
 11. Michaelson MD, Bieri PL, Mehler MF, Xu H, Arezzo JC PJ i sur. CSF-1 deficiency in mice results in abnormal brain development. *Development.* 1996;122(9):2661–72.
 12. Rappert A, Bechmann I, Pivneva T, Mahlo J, Biber K, Nolte C i sur. CXCR3-dependent microglial recruitment is essential for dendrite loss after brain lesion. *J Neurosci.* 2004;24(39):8500–9.
 13. Trapp BD, Wujek JR, Criste GA, Jalabi W, Yin X, Kidd GJ i sur. Evidence for synaptic stripping by cortical microglia. *Glia.* 2007;55(4):360–8.
 14. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol.* 1994;55(3):410–22.
 15. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhozhij S i sur. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood.* 2010;116(5):829–40.
 16. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A i sur. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol.* 2003;161(6):1163–77.
 17. Marušić M, Grčević D. Imunološko prepoznavanje. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 172–90.
 18. Taradi M. Humoralna imunost. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 208–24.
 19. Čulo F, Višnjij D. Stanična imunost. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 224–38.
 20. Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself

- from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992;13(1):11–6.
21. Čulo F, Batinić D. Stanice, tkiva i organi imunološkog sustava. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 18–58.
 22. Grčević D, Marušić M. Regulacija imunoreakcije. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 238–54.
 23. Andreis I, Lukinović-Škudar Vesna. Imunost na infekcije. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 270–88.
 24. Taradi M. Građa protutijela i antigenskih receptora limfocita B. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 58–80.
 25. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:41–52.
 26. Andreis I, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M. Antigeni. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 144–56.
 27. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):163–77.
 28. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur., ur. Taradi M. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
 29. Buckley RH, Dees SC. Serum immunoglobulins. III. Abnormalities associated with chronic urticaria in children. *J Allergy*. 1967 Nov 1;40(5):294–303.
 30. Čulo F. Imunološka tolerancija. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 288–308.
 31. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–95.

32. Mackay R I. Tolerance and autoimmunity. *Br Med J.* 2000;321:93–6.
33. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol.* 2013;146:34– 45.
34. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun.* 2013;41:46–9.
35. Hang LM, Nakamura RM. Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997;34(3):275–11.
36. Panda S, Ding JL. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J Immuno.* 2015;194(1):13–20.
37. Grčević D, Marušić M. Autoimunost. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 324–40.
38. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Grahan NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223–243.
39. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29(1):1–9.
40. Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Env Heal Perspect.* 1999;107(5):661–5.
41. Shoenfeld Y. The future of autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):113–20.
42. Selmi C. Autoimmunity in 2011. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43 (1-2):194–206.
43. Poletaev AB, Stepanyuk VL, Gershwin EM. Integrating immunity: The immunculus and self-reactivity. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):68–3.
44. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol.*

- 2005;6:345–52.
45. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem.* 2011;57:168–75.
 46. Ohishi K, Kanoh M, Shinomiya H, Hitsumoto Y, Utsumi S. Complement activation by cross-linked B cell-membrane IgM. *J Immunol.* 1995;154(7):3173–9.
 47. Karavanaki K, Karayianni C, Vassiliou I, Tzanela M, Sdogou T, Kakleas K i sur. Multiple autoimmunity, type 1 diabetes (T1DM), autoimmune thyroiditis and thyroid cancer: Is there an association A case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9–10):1011–6.
 48. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3663–70.
 49. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;(48–49):10–3.
 50. Quintero-Ronderos P, Montoya-Ortiz G. Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.* 2012;2012(593720):1–16.
 51. Selmi C, Sherr HD, Nyland JF, Diaz M, Monestier M, Gershwin E i sur. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: A national institute of environmental health sciences expert panel workshop. *J Autoimmun.* 2012;39(4):272–84.
 52. Grčević D, Marušić M. Glavni kompleks molekula tkivne podudarnosti. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 98–114.
 53. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig K. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2014;21:24–30.
 54. Fradin D, Le Fur S, Mille C, Naoui N, Groves C, Zelenika D i sur. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2012;7:36278.
 55. Calabrese R, Zampieri M, Mechelli R, Annibali V, Guastafierro T, Ciccarone F i

- sur. Methylation-dependent PAD2 upregulation in multiple sclerosis peripheral blood. *Mult Scler*. 2012;18:299–304.
56. Hu N, Qiu X, Luo Y, Yuan J, Li Y, Lei W i sur. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *J Rheumatol*. 2008;35:804-10.
 57. Young DA, Lakey RL, Pennigton CJ, Jones D, Kevorkian L, Edwards DR i sur. Histone deacetylase inhibitors modulate metalloproteinase gene expression in chondrocytes and block cartilage resorption. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:503–12.
 58. Yamamura Y, Motegi K, Kani K, Takani H, Momota Y, Aota K i sur. TNF-alpha inhibits aquaporin 5 expression in human salivary gland acinar cells via suppression of histone H4 acetylation. *J Cell Mol Med*. 2012;16:1766–75.
 59. Xu WD, Pan HF, Li JH, Ye DQ. MicroRNA-21 with therapeutic potential in autoimmune diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17:659–65.
 60. Ulmanen I, Halonen M, Ilmarinen T, Peltonen L. Monogenic autoimmune diseases – lessons of self-tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:609–15.
 61. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990;322:1829–36.
 62. Barrera MJ, Bahamondes V, Sepulveda D, Quest AFG, Castro I, Cortes J i sur. Sjogren's syndrome and the epithelial target: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013;42:7–18.
 63. Endo T, Kobayashi T. Immunization of mice with a newly identified thyroid-stimulating hormone receptor splice variant induces Graves'-like disease. *J Autoimmun*. 2013;43:18–25.
 64. Todoric K, Koontz JB, Mattox D, Tarrant TK. Autoimmunity in immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):361–70.
 65. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Alergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):61.
 66. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr*

- Opin Rheumatol. 2003;15(4):446–53.
67. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G MF i sur. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev.* 2016;15:877–82.
 68. Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, Kiaee F, Yazdani R, Heydari A i sur. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(11):1099–106.
 69. Azizi G, Abolhassani H, Kiaee F, Tavakolinia N, Rafiemanesh H, Yazdani R i sur. Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46:127–35.
 70. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J i sur. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:101–15.
 71. Azizi G, Ghanavatinejad A, Abolhassani H, Yazdani R, Rezaei N, Mirshafiey A i sur. Autoimmunity in primary T-cell immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:989–1006.
 72. Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Royas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2016;15:833–42.
 73. Anaya JM, Leon KJ, Rojas M, Rodriguez Y, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y i sur. Progress towards precision medicine for lupus: the role of genetic biomarkers. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2018;3:119–35.
 74. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J i sur. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016;10:14–26.
 75. Picard C, Mathieu AL, Hasan U, Henry T, Jamilloux Y, Walzer T i sur. Inherited anomalies of innate immune receptors in pediatric-onset inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:1147–53.
 76. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary

- immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res.* 2018;66(3):367–80.
77. Bagheri Y, Sanaei R, Yazdani R, Shekarabi M, Falak R, Mohammadi J i sur. The heterogeneous pathogenesis of selective immunoglobulin a deficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(3):231–45.
 78. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186–205.
 79. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B i sur. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112–9.
 80. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10–6.
 81. al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: First report from Eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol.* 1998;18(5):368–71.
 82. Erkoçoğlu M, Metin A, Kaya A, Özcan C, Akan A, Civelek E i sur. Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency. *Turk J Med Sci.* 2017;47:592–8.
 83. Grosserichter-Wagener C, Franco-Gallego A, Ahmadi F, Moncada-Vélez M, Dalm VA, Rojas JL i sur. Defective formation of IgA memory B cells, Th1 and Th17 cells in symptomatic patients with selective IgA deficiency. *Clin Transl Immunol.* 2020;9(5):1130.
 84. Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1992;72(2):88–90.
 85. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F i sur. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics.* 2003;111(5):622–7.
 86. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies.* 2019;8(4):57.

87. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:821–32.
88. Cunningham-Rundles C. Genetic aspects of immunoglobulin A deficiency. *Adv Hum Genet.* 1990;19:235–66.
89. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):107–33.
90. Bakema JE, Van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor Fc α RI: A multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol.* 2011;4:612–24.
91. Pamer EG. Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol.* 2007;8(11):1173–8.
92. Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science.* 2000;288(5474):2222–6.
93. Woof JM, Ken MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208:270–82.
94. Shibuya A, Sakamoto N, Shimizu Y, Shibuya K, Osawa M, Hiroyama T i sur. Fc α / μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. *Nat Immunol.* 2000;1:441–6.
95. Wu J, Ji C, Xie F, Langefeld CD, Qian K, Gibson AW i sur. Fc α RI (CD89) Alleles Determine the Proinflammatory Potential of Serum IgA. *J Immunol.* 2007;178:3973–82.
96. Wines BD, Spratt MJ, Hulett MD, Jamieson GP, Trist HM, Hogarth PM. Identification of residues in the first domain of human Fc alpha receptor essential for interaction with Ig. *J Immunol.* 1999;162(4):2146–53.
97. Herr AB, Ballister ER, Bjorkman PJ. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human Fc α RI and its complex with IgA1-Fc. *Nature.* 2003;423:614–20.

98. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-16.
99. Cunningham-Rundles C, Fotino M, Rosina O, Peter JB. Selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, and the major histocompatibility complex. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991;61(2):61–9.
100. Olerup O, Smith CI, Hammarström L. Different amino acids at position 57 of the HLA-DQ β chain associated with susceptibility and resistance to IgA deficiency. *Nature*. 1990;347(6290):289–90.
101. Mohammadi J, Ramanujam R, Jarefors S, Rezaei N, Aghamohammadi A, Gregersen PK i sur. IgA deficiency and the MHC: Assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1 B8, DR3 (8.1) Haplotype. *J Clin Immunol*. 2010;30:138–43.
102. Machulla HK, Schönermarck U, Schaaf A, Müller LP, Kloss C, Krüger J i sur. HLA-A, B, Cw and DRB1, DRB3/4/5, DQB1, DPB1 frequencies in German immunoglobulin A-deficient individuals. *Scand J Immunol*. 2000;52(2):207–11.
103. Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, Gateva V, Fontán G, Lee AT i sur. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2010;42(9):777–82.
104. Rioux, JD, Goyette P, Vyse TJ, Hammarström L, Fernando MMA, Green T i sur. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106 (44):18680–5.
105. Ramanujam R, Piehl F, Pirskanen R, Gregersen PK, Hammarström L. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis - Lack of association with IgA deficiency. *J Neuroimmunol*. 2011;236(1-2):118–22.
106. Latiff AHA, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:131–9.
107. Saiga T, Hashimoto K, Kimura N, Ono H, Hiai H. Trisomy 10p and translocation of 10q to 4p associated with selective dysgenesis of IgA-producing cells in lymphoid tissue. *Pathol Int*. 2007;57:37–42.
108. Lewkonja RM, Lin CC, Haslam RH. Selective IgA deficiency with 18q+ and

- 18q– karyotypic anomalies. *J Med Genet.* 1980;17:453–60.
109. Dostal A, Linnankivi T, Somer M, Kahkonen M, Litzman J, Tienari P. Mapping susceptibility gene locus for IgA deficiency at del(18) (q22.3-q23); report of familial cryptic chromosome t(18q; 10p) translocations. *Int J Immunogenet.* 2007;34:143–7.
 110. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr.* 1998;133:141–3.
 111. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(12):1321–35
 112. Pozo N del, Medrano LM, Cénit MC, Fernández-Arquero M, Ferreira A, García-Rodríguez MC i sur. MSH5 is not a genetic predisposing factor for immunoglobulin A deficiency but marks the HLA-DRB1*0102 subgroup carrying susceptibility. *Hum Immunol.* 2010;71(9):861–4.
 113. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: What is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):602–8.
 114. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X i sur. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009;41(11):1228–33.
 115. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A i sur. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 2010;42(4):295–302.
 116. Martínez A, Perdignes N, Cénit MC, Espino L, Varadé J, Lamas JR i sur. Chromosomal region 16p13: further evidence of increased predisposition to immune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):309–11.
 117. Yazdani R, Latif AH, Tabassomi F, Abolhassani H, Azizi G, Rezaei N i sur. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1245–54.
 118. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis,

- Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3–12
119. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Hanson LA i sur. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med.* 1981;304(24):1476–7.
 120. Bjorkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med.* 1985;313(12):720–4.
 121. French M, Denis K, Dawkins R, Peter JB. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. *Clin Exp Immunol.* 1995;100(1):47–53.
 122. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM i sur. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–27.
 123. Chalmers JD, Sethi S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: Overview of diagnosis and management strategies in adults. *Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):18.
 124. Dominguez O, Giner MT, Alsina L, Martin MA, Lozano J, Plaza AM. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr.* 2012;76(5):261–7.
 125. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 1996;16(3):165–70.
 126. Clark JA, Calliccoat PA, Brenner NA, Bradley CA, Smith DM jr. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(2):210–13.
 127. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(6):1295–300.
 128. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(6):554–6.

129. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303–9.
130. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S i sur. Clinical Symptoms in Adults with Selective IgA Deficiency: A Case-Control Study. *J Clin Immunol.* 2013;33(4):742–7.
131. Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J i sur. Asthma and Risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: A population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):813–21.
132. Sandler SG, Mallory D, Malamut D Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev.* 1995;9(1):1–8.
133. Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, Fontán G, Lee AT, Ortmann W i sur. High-density SNP mapping of the HLA region identifies multiple independent susceptibility loci associated with selective IgA deficiency. *PLoS Genet.* 2012;8(1):1002476.
134. Erkoçoğlu M, Metin A, Kaya A, Özcan C, Akan A, Civelek E i sur. Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency. *Turkish J Med Sci.* 2017;47(2):592–8.
135. Vořechovský I, Webster ADB, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: Evidence for allele segregation distortion parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):1096–109.
136. Nechvatalova J, Pikulova Z, Stikarovska D, Pesak S, Vlkova M, Litzman J. B-lymphocyte subpopulations in patients with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(3):441–8.
137. Vo Ngoc DTL, Krist L, van Overveld FJ, Rijkers GT. The long and winding road to IgA deficiency: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(4):371–82.
138. Yazdani R, Fatholahi M, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Azizi G, Hamid KM i sur. Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and

- selective immunoglobulin A deficiency. *Mol Immunol*. 2016;71:1–9.
139. Burgio GR, Duse M, Monafò V, Ascione A, Nespoli L. Selective IgA deficiency: Clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. *Eur J Pediatr*. 1980;133(2):101–6.
 140. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):102–11.
 141. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N *et al*. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol*. 2010;87(3):385–95.
 142. Jacob CMA, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):56–61.
 143. Castano L, Eisenbarth GS. Type-1 diabetes: A chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:647–79.
 144. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):674–86.
 145. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;5(11):635–50.
 146. Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:7–16.
 147. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2340–8.
 148. Ling Q, Lu J, Li J, Xu Q, Zhu D, Bi Y. Risk of beta-cell autoimmunity presence for progression to type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2018;86:9–18.
 149. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:250–61.

150. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516–26.
151. Moltchanova VE, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009;26(7):673–8.
152. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi YN, Kumar R, Bhadoria AS i sur. Childhood obesity: causes and consequences. *J Fam Med Prim Care*. 2015;4(2):187–92.
153. Jarosz-Chobot P, Otto-Buczowska E, Koehler B, Matlakiewicz E, Green A. The increased trend of type 1 diabetes mellitus in children (0–14 years) in the Upper Silesia region of Poland. *Med Sci Monit*. 2000;6(3):573-580.
154. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM, a population-based, case–control study. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1381–9.
155. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):176–85.
156. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2849–50.
157. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*. 2005;28:296–300.
158. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N i sur. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia--2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):448-53.
159. Harjutsalo V., Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371(9626):1777–82.
160. Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta*

- diabetol. 2017;54(1):9–17.
161. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Varney M, Concannon P, Bonella P i sur. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084–92.
 162. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, Simell O, Toppari J, Veijola R i sur. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood — estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(22):8–16.
 163. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173–181.
 164. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A Jr, Zalcberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C i sur. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD3 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 1997;15(3):293–7.
 165. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M i sur. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2004;36(4):337–8.
 166. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G i sur. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes*. 2010;59(7):1561–71.
 167. Pociot F, Lenmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331–9.
 168. Lampasona V, Liberati D. Islet autoantibodies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(6):53.
 169. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383(9922):1084–94.
 170. Ziegler AG. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *J Am Med Assoc*. 2013;309:2473–79.
 171. Hämäläinen AM, Savola K, Kulmala PK, Koskela P, Akerblom HK, Knip M i

- sur. Disease-associated autoantibodies during pregnancy and at birth in families affected by type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001;126(2):230–5.
172. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes.* 2006;55(5):1517–24.
173. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R i sur. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care.* 2014;37(2):453–9.
174. Morgan NG, Richardson SJ. Fifty years of pancreatic islet pathology in human type 1 diabetes: insights gained and progress made. *Diabetologia.* 2018;61(12):2499–506.
175. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Lars Jahnsen F, Hanssen KF i sur. Insulinitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(3):492–501.
176. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson M, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 29, 267–274 (1986). *Diabetologia.* 1986;29(5):267–74.
177. Campbel-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A i sur. Insulinitis and β -cell mass in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(3):719–31.
178. Leete P, Willcox A, Krogvold L, Dahl-Jorgensen K, Foulis AK, Richardson SJ i sur. Differential insulinitic profiles determine the extent of β -cell destruction and the age at onset of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1362–9.
179. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(3):149–58.
180. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology.* 2018;154(1):28–37.
181. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M i

- sur. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*. 2016;165(4):1551.
182. Nucci AM, Virtanen SM, Becker DJ. Infant feeding and timing of complementary foods in the development of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(9):62.
183. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: a review of current data. *World J Diabetes*. 2016;7(18):433–40.
184. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB i sur. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931–7.
185. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):275–86.
186. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 2 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2170–5.
187. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31(2):126–35.
188. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration and puberty. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):411–4.
189. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B i sur. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4):354–9.
190. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B i sur. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid

- 1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(5):612–4.
191. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012;29(9):286–9.
192. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1294–8.
193. Warncke K, Frolich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2010–2.
194. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O *et al.* Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):37–40.
195. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, Skae M, Cooper C, Amin R. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(12):1250–4.
196. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:161285.
197. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, van Campenhout CM *et al.* Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001;126(2):236–41.
198. Peterson P, Salmi H, Hyöty H, Miettinen A, Ilonen J, Reijonen H *et al.* Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;82(1):37–42.

199. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V i sur. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009;71(4):201–6.
200. Kokkonen J. Parietal cell antibodies and gastric secretion in children with diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(4):485–9.
201. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, Bordi C, Angeletti S, D'Ambra G i sur. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):766–72.
202. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G i sur. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11):1383–96.
203. Hoddinott S, Dornan J, Bear JC, Farid NR. Immunoglobulin levels, immunodeficiency and HLA in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1982;23(4):326–9.
204. Sayarifard F, Aghamohammadi A, Haghi-Ashtiani MT, Rajab A, Irani H, Ahmadian JH i sur. Evaluation of serum IgA levels in Iranian patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta diabetol.* 2012;49(2):131–5.
205. Giza S, Kotanidou E, Papadopoulou-Alataki E, Antoniou MC, Maggana I, Kyrgios I i sur. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in Greek children and adolescents with type 1 diabetes. *World J Pediatr.* 2016;12(4):470–6.
206. Del Roio Liberatore R, Barbosa SFC, das Gracas Alkimin M, Bellinati-Pires R, Florido MPC, Isaac L i sur. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(4):206–12.
207. Greco D, Maggio F. Selective immunoglobulin a deficiency in type 1 diabetes mellitus: A prevalence study in Western Sicily (Italy). *Diabetes Metab J.* 2015;39(2):132–6.
208. Smith WI, Rabin BS, Huellmantel A, Van Thiel DH, Drash A. Immunopathology

- of juvenile-onset diabetes mellitus. I. IgA deficiency and juvenile diabetes. *Diabetes*. 1978;27(11):1092–7.
209. Bertrams J, Schoeps L, Baur MP, Luboldt W, van Loghem E. IgG and IgA heavy chains allotypes in type 1 diabetes. *J Immunogenet*. 1983;10(4):305–10.
210. Cerutti F, Urbino A, Sacchetti C, Palomba E, Zoppo M, Tovo PA. Selective IgA deficiency in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Med Chir*. 1988;10(2):197–201.
211. Liblau RS, Caillat-Zucman S, Fischer AM, Bach JF, Boitard C. The prevalence of selective IgA deficiency in type 1 diabetes mellitus. *APMIS*. 1992;100(7-12):709–12.
212. Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GK. The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. *Qatar Med J*. 1994;87(10):631–7.
213. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten free diet. *Diabet Med*. 1998;15(1):38–44.
214. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussek RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for coeliac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1985–9.
215. Schober E, Bittman B, Granditsch G, Huber WD, Huppe A, Jäger A i sur. Screening by anti-endomysium antibody for coeliac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(4):391–6.
216. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol*. 2004;111(1):93–7.
217. Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Vetrano S, Casale C, Anania MC i sur. Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of coeliac disease in patients affected by type I diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol*. 2005;142(1):111–5.
218. Laadhar L, Zitouni M, Kallel-Sellami M, Masmoudi S, Bouguerra R, Chaabouni H i sur. Prevalence of coeliac disease serological markers in Tunisian type 1

- diabetic adults. *Ann Biol Clin.* 2006;64(5):439–44.
219. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2009;131(2):233-9.
220. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol.* 2010;30(5):761–5.
221. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinçiogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):961–6.
222. Soheili H, Abolhassani H, Arandi N, Ali Khazei H, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A i sur. Evaluation of natural regulatory T cells in subjects with selective IgA deficiency: from senior idea to novel opportunities. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(2):208–14.
223. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: A population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444–51.
224. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M i sur. IgA deficiency: Correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):130–6.
225. Candore G, Lio D, Colonna Romano G, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: Effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev.* 2002;1(1-2):29–35.
226. Papadopoulou-Alataki E. Deficiency of IgA with or without other immunodeficiencies in infancy and its clinical relevance. {disertacija} Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki; 1989.
227. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99(1):16–27.
228. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:3–13.

229. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):27–36.
230. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. IgA deficiency & mortality: A population-based cohort study. *J Clin Immunol.* 2013;33(8):1317–24.
231. Rioux JD, Goyette P, Vyse TJ, Hammarström L, Fernando MMA, Green T i sur. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18680–5.
232. Bronson PG, Chang D, Bhangale T, Seldin MF, Ortmann W, Ferreira RC i sur. Common variants at PVT1, ATG13-AMBRA1, AHI1 and CLEC16A are associated with selective IgA deficiency. *Nat Genet.* 2016;48(11):1425–9.

10. ŽIVOTOPIS

Lucija Batur rođena je u Zagrebu, 21. rujna 1994. godine. Pohađala je Osnovnu školu Petra Zrinskog i V gimnaziju u Zagrebu koju je završila odličnim uspjehom. Upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu u akademskoj godini 2013./2014.

Tijekom studija aktivno sudjeluje u brojnim aktivnostima Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC) te radu Studentske sekcije za pedijatriju. Bila je demonstratorica na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku, na Katedri za histologiju te na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Govori engleski i njemački jezik.