

# Učestalost pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

---

**Milković, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:997489>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Magdalena Milković**

**Učestalost pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Ivane Kraljević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AIH – autoimuni hepatitis (engl. *autoimmune hepatitis*)

AIT – autoimuni tireoiditis (engl. *autoimmune thyroiditis*)

APECED – engl. *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*

APS – antifosfolipidni sindrom (engl. *antiphospholipid syndrome*)

BIS – bolnički informacijski sustav

CGM – kontinuirano monitoriranje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)

DBB – dijabetička bolest bubrega

DKA – dijabetička ketoacidoza (engl. *diabetic ketoacidosis*)

DR – dijabetička retinopatija

FPG – glukoza na tašte (engl. *fasting plasma glucose*)

GAD – antitijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase*)

GCA – gigantocelularni arteritis (engl. *giant cell arteritis*)

HT – Hashimotov tireoiditis (engl. *Hashimoto's thyroiditis*)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin (engl. *glycated haemoglobin (A1c)*)

HLA – humani leukocitni antigeni (engl. *human leukocyte antigens*)

IA-2 – antitijela na protein tirozin fosfatazu (engl. *islet antigen 2*)

ICA – antitijela na stanice otočića (engl. *islet cell antibodies*)

ITM – indeks tjelesne mase

KBC – klinički bolnički centar

OGTT – oralni test tolerancije na glukozu (engl. *oral glucose tolerance test*)

PBC – primarni bilijarni kolangitis (engl. *primary biliary cholangitis*)

PNP – polineuropatija

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*)

RA – reumatoidni artritis (engl. *rheumatoid arthritis*)

SLE – sistemski eritematozni lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*)

SS – Sjogrenov sindrom (engl. *Sjogren's syndrome*)

TAR – vrijeme iznad cilja (engl. *time above range*)

TBR – vrijeme ispod cilja (engl. *time below range*)

Tg – tireoglobulin (engl. *thyroglobulin*)

TIR – vrijeme u cilju (engl. *time in range*)

TPO – protutijela na tireoidnu peroksidazu (engl. *thyroid peroxidase antibodies*)

TSH – tireotropni hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

tTG – tkivna transglutaminaza (engl. *tissue transglutaminase*)

T1D – type 1 diabetes

fT3 – slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

fT4 – slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*)

UZV – ultrazvuk

ŠB1 – šećerna bolest tipa 1

ŠB2 – šećerna bolest tipa 2

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD .....	1
2.	CILJ RADA .....	12
3.	ISPITANICI I METODE .....	13
4.	REZULTATI.....	15
5.	RASPRAVA .....	24
6.	ZAKLJUČAK .....	27
7.	ZAHVALA .....	28
8.	LITERATURA.....	29
9.	ŽIVOTOPIS .....	35

## SAŽETAK

### Učestalost pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

Magdalena Milković

Šećerna bolest tipa 1 (ŠB1) autoimuna je bolest obilježena hiperglikemijom koja se javlja zbog nedostatne sekrecije inzulina uslijed imunološki posredovane destrukcije  $\beta$ -stanica gušterače. S obzirom na autoimunu podlogu bolesti, češće je udruženo pojavljivanje s drugim autoimunim bolestima zbog djelomično zajedničkih genetskih i okolišnih čimbenika.

Cilj je ovoga rada analiza učestalosti i vrsta pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa ŠB1 liječenih u KBC-u Zagreb i usporedba s rezultatima dosadašnjih istraživanja.

Podaci su prikupljeni putem bolničkog informacijskog sustava od 404 pacijenta sa ŠB1 liječenih na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb u razdoblju od 2011. do 2023. godine. Analizirani podaci obuhvaćaju opće karakteristike bolesnika, podatke o regulaciji glikemije, zatim o dijabetičkim komplikacijama te postojanju pridruženih autoimunih bolesti.

Analizom podataka utvrđeno je da je od 404 bolesnika bilo 194 (48%) osoba muškog spola i 210 (52%) osoba ženskog spola te je prosječna dob iznosila  $35 \pm 14$  godina. Dijabetičke komplikacije pronađene su u 94 (23,3%) bolesnika te je najčešća bila dijabetička retinopatija. Ukupno je pronađeno 118 pridruženih autoimunih bolesti u 100 bolesnika te je njihova prevalencija bila 24,8%, a najčešće među njima bile su autoimuni tireoiditis i celijakija.

Zaključno, ovo istraživanje potvrđuje veću učestalost pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa ŠB1 u odnosu na opću populaciju, te se kao najčešće pridružene bolesti izdvajaju autoimuni tireoiditis i celijakija, sukladno rezultatima ostalih sličnih istraživanja.

**Ključne riječi:** šećerna bolest tipa 1, autoimune bolesti, autoimuni tireoiditis, celijakija

## SUMMARY

### **Incidence of associated autoimmune diseases in type 1 diabetes mellitus**

Magdalena Milković

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is an autoimmune disease characterized by hyperglycemia due to insufficient insulin secretion caused by immune-mediated destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. Due to the autoimmune nature of the disease, the occurrence of other autoimmune diseases is more common, partly due to shared genetic and environmental factors.

The aim of this study is to analyze the incidence and types of associated autoimmune diseases in patients with T1D treated at the University Hospital Center Zagreb and compare the results with previous research.

Data were collected through the hospital information system from 404 patients with T1D treated at the Department of Endocrinology, UHC Zagreb, between 2011 and 2023. The analyzed data include general patient characteristics, information on glycemic control, diabetic complications, and associated autoimmune diseases.

Data analysis revealed that out of 404 patients, 194 (48%) were male, and 210 (52%) were female, with an average age of  $35\pm 14$  years. Diabetic complications were found in 94 (23.3%) patients, with diabetic retinopathy being the most common. A total of 118 associated autoimmune diseases were found in 100 patients, with a prevalence of 24.8%, with autoimmune thyroiditis and celiac disease being the most frequent among them.

In conclusion, this study confirms a higher incidence of associated autoimmune diseases in patients with T1D compared to the general population, with autoimmune thyroiditis and celiac disease being the most common, consistent with the results of other similar studies.

**Keywords:** type 1 diabetes, autoimmune diseases, autoimmune thyroiditis, celiac disease



## 1. UVOD

Šećerna bolest tipa 1 (ŠB1) kronična je autoimuna metabolička bolest koju karakterizira nedostatna produkcija inzulina zbog imunološki posredovane destrukcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića u gušterači što rezultira hiperglikemijom (1,2).

Incidencija i prevalencija ŠB1 već niz desetljeća bilježe globalni porast, koji je posebice izražen u djece i adolescenata, s relativnim godišnjim porastom incidencije za 2-5% (3,4). Incidencija ŠB1 raste s dobi te vrhunac u većini populacija dostiže s 10-14 godina te je tada veća od 20/100 000, no bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi (2,5). ŠB1 najčešći je tip dijabetesa u djece i mladih s udjelom većim od 85%, dok je kod odraslih udio ŠB1 oko 5% te je znatno češća ŠB2. Istraživanje iz SAD-a pokazalo je rezultate prevalencije ŠB1 u odrasloj populaciji (stariji od 20 godina) od 0,5%, dok je prevalencija ŠB2 u istoj populaciji iznosila 8,5%, a postotak dijabetesa tipa 1 i tipa 2 u odrasloj populaciji s dijagnosticiranim dijabetesom iznosio je 5,6%, odnosno 91,2% (6). Osim dobne raspodjele, istraživanja su ustanovila i različitu geografsku raspodjelu ŠB1, s najmanjom incidencijom u afričkim zemljama dok se najveća bilježi u skandinavskim i baltičkim zemljama (7,8). Unatoč postojećim geografskim i dobnim razlikama, meta-analiza 193 članka pokazuje globalnu incidenciju ŠB1 u svijetu 15 na 100 000, a prevalenciju 9,5 na 10 000 (8).

### Etiologija šećerne bolesti tipa 1

ŠB1 multifaktorijalna je bolest koja se razvija interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika te se smatra da je ključni događaj razvoj autoantitijela na  $\beta$ -stanice gušterače, što prethodi propadanju funkcije  $\beta$ -stanica i smanjenju sekrecije inzulina (1,2,9). Prva faza u razvoju bolesti je asimptomatska faza, pri kojoj su karakteristična antitijela detektibilna u serumu, ali još nema simptoma ni znakova bolesti (10). Karakteristična protutijela u serumu su: protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. glutamic acid decarboxylase; GAD), protutijela na

protein tirozin fosfatazu (engl. islet antigen 2; IA-2) i protutijela na stanice otočića (engl. islet cells; ICA). Nalaz multiplih navedenih protutijela u serumu visoko je predikativan za razvoj ŠB1 s rizikom od 70% kroz 10 godina nakon njihove detekcije (11). Nasuprot daleko češćeg autoimunog tipa bolesti, idiopatski tip ŠB1 rijedak je oblik bolesti, bez prisutnih protutijela kao markera autoimune reakcije te je uzrok propadanja funkcije  $\beta$ -stanica nepoznat. Idiopatski tip ŠB1 obilježen je trajnim deficitom inzulina i epizodama dijabetičke ketoacidoze te se češće susreće u afričkom i azijskom podneblju (12).

ŠB1 ubraja se u nasljedne poligenne bolesti te je procijenjeno da više od 95% bolesnika nosi neki od gena povezanih s povećanim rizikom, no samo u manjeg broja nositelja takvih gena, njih oko 5%, dolazi do razvoja bolesti (3). Genetski aspekt ŠB1 je najvećim dijelom (oko 50%) određen varijacijama u HLA regijama, a najveći rizik za razvoj bolesti imaju nositelji HLA haplotipova klase II: HLA DR4-DQ8 i HLA DR3-DQ2 (2,13). Genomske studije povezanosti (engl. genome wide association study; GWAS) doprinijele su identifikaciji više od 60 non-HLA genskih lokusa koji su povezani s povećanim rizikom od razvoja ŠB1, a najčešći su geni koji kodiraju za INS, PTPN22, IL2RA, CTLA-4 (14). Patogeneza bolesti nije još u potpunosti razjašnjena te su istraživani brojni potencijalni rizični čimbenici kao mogući okidači imunološkog odgovora u genetski predisponiranih osoba. U drugoj fazi razvoja bolesti, osim same prisutnosti protutijela, dolazi do razvoja staničnog i humoralnog odgovora usmjerenog prema  $\beta$ -stanicama što uzrokuje funkcionalne poremećaje i dovodi do disregulacije glikemije, no stanje i dalje ostaje klinički latentno, odnosno asimptomatsko. Brojna istraživanja različitih potencijalnih rizičnih čimbenika većinom su inkonzistentna, no najviše dokaza pronađeno je za virusne infekcije, pretilost, stres, deficit vitamina D te zagađenje zraka (2,9,15-17).

Posljednja, treća faza u razvoju ŠB1, simptomatska je faza te se ona javlja uslijed kritične destrukcije  $\beta$ -stanica s manifestnim manjkom inzulina i dijagnostičkom hiperglikemijom (10).

Klasični simptomi šećerne bolesti su polidipsija, poliurija i gubitak tjelesne mase.

#### Klinička manifestacija šećerne bolesti tipa 1

Prva klinička manifestacija ŠB1 u 21-33% bolesnika je akutna komplikacija, dijabetička ketoacidoza (DKA), koja predstavlja hitno stanje te je također prediktor lošije kontrole glikemije (18-20). Osim kao prva manifestacija ŠB1, dijabetička ketoacidoza može se pojaviti u daljnjem tijeku bolesti kao akutna komplikacija uslijed neadekvatne inzulinske terapije, infekcija ili akutnih koronarnih/vaskularnih događaja. DKA definirana je prema sljedećim biokemijskim poremećajima: hiperglikemija, ketonemija i ketonurija, snižena razina bikarbonata i acidoza. Najčešći simptomi uključuju polidipsiju, poliuriju, gubitak tjelesne mase, umor, dispneju, povraćanje, bol u abdomenu i prethodnu febrilnu bolest. Važno je što prije započeti terapiju s intravenskom nadoknadom tekućine kristaloidima, inzulinom te potrebnim elektrolitima, a ciljevi su terapije korekcija dehidracije, hiperglikemije i elektrolitnih poremećaja uz redukciju acidoze i ketonemije te se postupnom terapijom pokušavaju izbjeći teške komplikacije, posebice edem mozga (5,21).

#### Dijagnoza šećerne bolesti tipa 1

Dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti na više načina na temelju sljedećih parametara: glukoza u plazmi natašte, odnosno FPG  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL) ili glukoza u plazmi 2 sata nakon OGTT-a  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) ili HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) te ukoliko rezultati nisu potpuno jasni potrebno je ponoviti mjerenje u asimptomatskih pacijenata. Dijagnozu je još moguće postaviti u simptomatskih pacijenata s nasumično određenom glukozom u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) (12). Klinički faktori koji ukazuju na dijagnozu tipa 1 su mlađa životna dob (<30-40 godina), normalan ITM, pojava DKA i kratko vrijeme od dijagnoze do potrebe za inzulinom (<6 mjeseci) (22). Konačna potvrda autoimune etiologije može se utvrditi detekcijom protutijela na GAD, ICA i IA-2, a ponekad se, obično u znanstvene

svrhe, određuju genotipovi bolesnika i utvrđuje prisutnost dokazanih rizičnih gena. Nadalje, s obzirom na podlogu ŠB1, u bolesnika je snižena sekrecija inzulina, što se može potvrditi određivanjem vrijednosti C-peptida u krvi kao markera funkcije  $\beta$ -stanica. C-peptid koristan je marker za razlikovanje između tipa 1 i tipa 2, no na početku bolesti nije specifičan jer značajan dio, oko trećina pacijenata, kroz određeni period ima održanu rezidualnu sekreciju inzulina pa tako i detektibilan C-peptid. Vjerojatnost detekcije C-peptida veća je u pacijenata kojima je dijagnoza postavljena u starijoj životnoj dobi i koji boluju kraće vrijeme (22,23). Nadalje, nalaz nedetektabilnog C-peptida, neovisno o pretpostavljenoj etiologiji dijabetesa, značajan je prediktor terapijske potrebe za inzulinom, dok je u slučajevima razmatranja prekida inzulinske terapije neophodno provjeriti endogenu sekreciju putem C-peptida, što bi bilo korisno učiniti i u slučaju korištenja terapijskih opcija koje ostvaruju učinak putem endogenog inzulina (24).

#### Liječenje šećerne bolesti tipa 1

Najvažnija i nezamjenjiva terapija za liječenje ŠB1 primjena je inzulina putem supkutanih injekcija inzulinskom olovkom (engl. pen injection) ili kontinuirano preko inzulinske pumpe pri čemu je cilj održavati glikemiju što duže unutar normalnog raspona. Standard u primjeni supkutanih injekcija je intenzivirana terapija po bazal-bolus shemi pri kojoj se primjenjuju 1-2 puta dnevno dugodjelujući bazalni inzulin te bolusne doze kratkodjelujućeg inzulina uz obroke. Navedeni oblik inzulinske terapije preporučan je u svih pacijenata sa ŠB1 kada je to ostvarivo jer je povezan uz najbolju glukoregulaciju i smanjenje rizika od dijabetičkih komplikacija (5,25). Primjena kratkodjelujućih inzulina putem inzulinske pumpe u porastu je zbog veće dostupnosti i jednostavnije primjene, odnosno izbjegavanja multiplih svakodnevnih injekcija. Liječenje inzulinskom pumpom posebice se preporuča za djecu, pacijente s noćnim epizodama hipoglikemija, sportaše, sve koji imaju lošu regulaciju glikemije unatoč optimalnoj intenziviranoj terapiji te one s narušenom kvalitetom života zbog injekcija. Inzulinska pumpa predstavlja oblik liječenja primjenom inzulina u obrascu koji je najbliži fiziološkom lučenju

jer su programirane opcije primjene inzulina namještene po satima što oponaša cirkadijani ritam lučenja (5). Prednosti primjene pumpe uključuju veće zadovoljstvo i bolja kvaliteta života pacijenata te smanjenje epizoda hipoglikemija, dok su rezultati vezani uz kontrolu glikemije i rizik komplikacija u usporedbi s terapijom injekcijama inzulina nekonzistentni (26). Kako bi primjena terapije bila najoptimalnija i personalizirana za svakog individualnog pacijenta ključna je dobra edukacija pacijenta i obitelji o samoj primjeni inzulina, računanju jedinica, važnosti prilagodbe doziranja u skladu s unesenim ugljikohidratima u obroku, zatim u stanjima pojačane fizičke aktivnosti ili akutnog stresa i bolesti. Također je od velike važnosti savjetovati pacijente o prilagodbi prehrane, po mogućnosti od strane nutricionista, te važnosti fizičke aktivnosti i po potrebi pružanje psihosocijalne potpore (1,5,26,27).

Kontrola glikemije klasično se procjenjuje periodičnim mjerenjem HbA1c i multiplim svakodnevnim samomjerenjima glukoze o čemu pacijenti trebaju biti educirani te također znati postupiti prema rezultatima mjerenja, odnosno prilagoditi dozu inzulina ili u slučaju hipoglikemije podići glukozu. Važnost učestale provjere glikemije u ŠB1 potvrđuju i rezultati istraživanja koji navode da veća učestalost samomjerenja glukoze korelira s nižim vrijednostima HbA1c, odnosno boljom kontrolom bolesti (28). Novija mogućnost praćenja glikemije, koja je u sve većoj upotrebi, je kontinuirano monitoriranje glukoze (engl. continuous glucose monitoring; CGM) pomoću uređaja koji mjere glukozu u intersticiju, što korelira s vrijednosti glukoze u plazmi te alarmiraju korisnika u slučaju hipo ili hiperglikemije. Novije inačice ovog sustava čine intermitentni ili “flash” CGM uređaji koji su povezani s mobilnim uređajima i očitavaju glukozu na zahtjev. Ovi uređaji korisni su i u praćenju trendova glikemije što omogućava i optimalnu korekciju terapije i samim time bolju glukoregulaciju, a za najbolje rezultate potrebna je dobra suradljivost pacijenata. CGM predstavlja efikasnu strategiju u snižavanju HbA1c, a uz to je jednostavan za korištenje, točan i poboljšava kvalitetu života (29,30). Cilj u kontroli glikemije za prosječne pacijente predstavlja vrijednost HbA1c <7% (53

mmol/mol), no ciljna vrijednost može odstupati u ovisnosti o individualnim karakteristikama pacijenata, pa se tako preporuča stroža kontrola za mlade, pacijente s kratkim trajanjem bolesti, pacijente bez pridruženih kardiovaskularnih bolesti i vrlo stroga kontrola za trudnice, dok se s druge strane blaže pristupa starijima s kraćim očekivanim trajanjem života te pacijentima s multiplim komorbiditetima. Što se tiče ciljnih vrijednosti glukoze, one se također individualno prilagođavaju, no za većinu prosječnih pacijenata ciljna je vrijednost glukoze natašte 4,4–7,2 mmol/L, a postprandijalne glukoze mjerene 1-2 sata nakon obroka <10.0 mmol/L (29).

### Akutne i kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 1

Najčešća komplikacija inzulinske terapije je hipoglikemija, koja se u bolesnika sa ŠB1 obično definira kao glukoza <3,9 mmol/L. Hipoglikemija se može prezentirati na različite načine, od asimptomatskog nalaza snižene glukoze, preko klasičnih simptoma palpitacija, tremora, znojenja, gladi, iritabilnosti i konfuzije, sve do životno ugrožavajućeg stanja s konvulzijama, komom i do smrti. Važno ju je prepoznati, liječiti adekvatno u ovisnosti o stanju pacijenta te pokušati spriječiti njenu pojavu adekvatnom edukacijom bolesnika (29).

U praćenju bolesnika s dijabetesom, osim kontrole glikemije, važno je raditi probir na dijabetičke komplikacije, a probir se, u slučaju ŠB1, provodi i na određene autoimune bolesti (5,28-30).

Dijabetičke komplikacije mogu se podijeliti na mikrovaskularne u koje se ubrajaju retinopatija, nefropatija i polineuropatija te makrovaskularne komplikacije, odnosno kardiovaskularne bolesti koje su ujedno i glavni uzrok mortaliteta u bolesnika sa ŠB1. Adekvatna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičkih komplikacija. U vezi s dijabetičkim komplikacijama, postoje različite preporuke, ali obično se jednom godišnje radi probir na nefropatiju mjerenjem proteina u urinu i omjera albumin/kreatinin u urinu te probir na polineuropatiju koji se provodi kliničkim ispitivanjima uz pregled stopala. Nakon 5 godina

trajanja bolesti provodi se svake 1-2 godine probir na retinopatiju fundoskopskim pregledom, a također je preporučeno u individualno određenim periodima određivanje lipidograma i mjerenje krvnog tlaka kako bi se procijenio ukupni kardiovaskularni rizik (5,27).

### Šećerna bolest tipa 1 i druge autoimune bolesti

Zbog veće učestalosti pridruženih autoimunih bolesti u pacijenata sa ŠB1 preporučuje se probir na autoimuni tireoiditis i celijakiju nakon dijagnoze te u slučaju pojave simptoma, a moguće je provoditi i periodičan probir u asimptomatskih pojedinaca, ali preporuke još nisu jasne (27).

ŠB1 autoimuna je bolest te je udružena s većom učestalošću pridruženih autoimunih bolesti u odnosu na opću populaciju. Podloga za takvu udruženost nalazi se u genetici te je ustanovljeno da su određeni geni povezani s nastankom više različitih autoimunih bolesti, uz što se najčešće povezuju geni iz HLA sustava, posebice haplotipovi DR3-DQ2 i DR4-DQ8, a također i geni MIC-A, PTPN22 te CTLA-4. Najčešće autoimune bolesti pridružene bolesnicima sa ŠB1 su autoimuni tireoiditis kao entitet koji obuhvaća Hashimotov tireoiditis i Gravesovu bolest, zatim celijakija, Addisonova bolest, autoimunosti gastritis, autoimunosti hepatitis, sistemske bolesti vezivnog tkiva i vaskulitisi, kožne bolesti, a udruženost tri ili više autoimunih bolesti obilježava se kao autoimuni poliendokrini (poliglandularni) sindrom (APS) (31). Prevalencija pridruženih autoimunih bolesti u pacijenata s ŠB1 iznosi 18-27% što je značajno veća frekvencija u odnosu na opću populaciju gdje se prevalencija autoimunih bolesti procjenjuje na 5-8% (32-34). Neki od faktora koji su povezani s većom učestalošću pridruženih autoimunih bolesti su ženski spol, starija dob, duže trajanje bolesti i dijagnoza ŠB1 u odrasloj dobi. Rezultati su pokazali da je najčešće pridružena autoimuna bolest autoimuni tireoiditis, oko 12-30%, te da ukupno 4-19% ispitanika sa ŠB1 ima hipotireozu/Hashimotov tireoiditis, dok 1-4% ima hipertireozu/Gravesovu bolest. Sljedeće po učestalosti su gastrointestinalne (GI) bolesti s 3-9%

od čega veliku većina čini celijakija, dok su upalne bolesti crijeva rjeđe. Slijede kožne bolesti (vitiligo, alopecija i dermatomiozitis) s prevalencijom od 1-10%, kolagenoze (RA, SLE, psorijaza i skleroderma) s 2%, zatim autoimunosni gastritis s 0,9-10% te posljednja Addisonova bolest s prevalencijom 0,1-1,9% (32-36).

U autoimune bolesti štitnjače ili autoimune tireoiditise (AIT) ubrajaju se Hashimotov tireoiditis povezan uz hipotireozu i Gravesova bolest uz hipertireozu. Autoimuna bolest štitnjače, definirana pojavom protutijela, pojavljuje se u 15-40% pacijenata s ŠB1 (27,35,36). Pacijenti s AIT, ovisno o hormonskom statusu, odnosno razinama TSH, fT3 i fT4, mogu se svrstati u eutireotične s urednim razinama hormona te je jedini dokaz AIT prisutnost protutijela, zatim subkličičke oblike s urednim vrijednostima fT3 i fT4 uz poremećenu vrijednost TSH te klinički manifestne oblike hipo/hipertireoze.

Hashimotov tireoiditis (HT), također poznat kao kronični limfocitni tireoiditis, autoimuna je bolest štitnjače obilježena limfocitnom infiltracijom i kroničnom upalom, a u serumu je karakterističan nalaz povišenih protutijela na tkivnu peroksidazu, anti-TPO u 95% i na tireoglobulin, anti-Tg u 60-80% slučajeva. Promjene tkiva štitnjače vidljive su i na ultrazvuku (UZV) pa su obilježja tkiva štitnjače u HT inhomogenost i hipoehogenost. Tireoidni status određuje se mjerenjem prvenstveno TSH u krvi, a zatim i fT3 i fT4 te pacijenti s HT mogu biti eutireotični, hipotireotični ili u rijetkim slučajevima, zbog jake upale i povećanog oslobađanja tireoidnih hormona, privremeno hipertireotični. Simptomi koji se mogu javljati u slučaju hipotireoze su sljedeći: umor, hladna i suha koža, gubitak kose, konstipacija, bradikardija, otečeno lice i noge, poremećaji menstrualnog ciklusa s menorangijom, promuklost, poremećaji pamćenja i koncentracije, depresija, a u nalazima se može pojaviti hiperlipidemija i anemija (37). Prevalencija HT globalno u općoj populaciji procjenjuje se na 7,5%, no velike su razlike između spolova i geografski, pa je tako ženski spol povezan s oko 4 puta većim rizikom, a također je veća prevalencija bolesti u zemljama niskog socioekonomskog statusa (38). Većina



istraživanja su pokazala da je učestalost pridruženog HT s hipotireozom u bolesnika sa ŠBT1 4-19% što je značajno više nego u općoj populaciji (32-35), a anti-TPO se pronalaze u čak 15-40% odraslih sa ŠB1 te se 3 puta češće nalaze u ženskoj populaciji (35,36). Učestalo zajedničko pojavljivanje AIT i ŠB1 najvećim se dijelom pripisuje genetici i dijelom istim rizičnim genima od kojih se izdvajaju HLA DR3-DQ2, HLA DR4-DQ8, CTLA-4, PTPN22 i IL2Ra uz brojne druge gene, kao i dijelom zajedničke okolišne faktore koji pridonose nastanku bolesti (39). S obzirom na visoku prevalenciju pridružene bolesti štitnjače u ŠB1, preporuke za probir uključuju testiranje na protutijela na TPO i Tg uz periodično praćenje TSH ovisno o nalazima protutijela i kliničkoj slici, a također se može učiniti UZV štitnjače (27). U liječenju se provodi nadomjesna terapija levotiroksinom koja je preporučena za sve bolesnike s vrijednostima TSH >10,0 mU/l i za simptomatske pacijente s TSH 4,0-10,0 mU/l uz titriranje terapije do postizanja ciljnih vrijednosti za većinu pacijenata od TSH 0,4-2,5 mU/l (40).

Gravesova bolest autoimuna je bolest štitnjače obilježena stvaranjem stimulirajućih protutijela na TSH receptor (TRAb) što dovodi do hipertireoze s nalazima suprimiranog ili nemjerljivog TSH uz visoke vrijednosti fT3 i fT4. Klinička slika hipertireoze može uključivati sljedeće simptome i znakove: palpitacije, tahikardija, znojenje, topla i vlažna koža, gubitak na tjelesnoj masi uz pojačan apetit, proljev, poremećaji menstrualnog ciklusa uz oligomenoreju, tremor, iritabilnost, nesanica i anksioznost. Uz manifestacije hipertireoze, za Gravesovu bolest karakteristični su Gravesova oftalmopatija i dermatopatija. Prevalencija klinički manifestne hipertireoze je 0,5-0,8% globalno te je češći u žena (41), dok se veća prevalencija bilježi u pacijenata sa ŠB1, oko 1-4% (32-36). Liječenje se provodi antitireoidnim lijekovima poput tiamazola i propiltiouracila uz simptomatsku terapiju beta-blokatorima oko 12-18 mjeseci te, ukoliko ne dođe do spontane remisije, koja se opaža u oko 50% pacijenata slijedi konačna terapija, ablacija radioaktivnim jodom ili u određenim slučajevima tireoidektomijom što najčešće dovodi pacijenta u hipotireozu koju je potrebno liječiti supstitucijom (41,42).

Celijakija je autoimuna bolest koja se razvija u genetski predisponiranih pojedinaca kao odgovor na izloženost glutenu koji služi kao okidač za pokretanje imunološke reakcije što se očituje pojavom specifičnih protutijela te tipičnim patohistološkim nalazom atrofičnih resica u uzorku duodenalnog tkiva. Kao i uz ostale autoimune bolesti, geni koji se najviše povezuju s nastankom celijakije su iz HLA porodice, posebice HLA-DQ2/HLA-DQ8, što je i zajednička poveznica sa genetskim rizikom za ŠB1, no uz to su GWAS-om pronađeni i brojni drugi geni koji predisponiraju razvoju bolesti (43). Specifični okolišni okidač imunološkog odgovora u bolesti je protein gluten, odnosno njegova komponenta glijadin, koji se nalazi u žitaricama, posebice pšenici, ječmu i raži. Bolest se može razviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali su najveće incidencije zabilježene u djece oko 2 godine te zatim u 3. i 4. desetljeću života (43). Celijakija može postojati u subkliničkom, asimptomatskom obliku te kao klinički manifestna bolest koja može biti tipična, intestinalna te atipična, ekstraintestinalna. Intestinalna bolest se u male djece može očitovati kao malapsorpcijski sindrom s dijarejom, gubitkom apetita, gubitkom tjelesne mase odnosno nenapredovanjem, dok se u starije djece i odraslih mogu izmjenjivati periodi dijareje i konstipacije uz dispeptične tegobe i mogući gubitak tjelesne mase. Ekstraintestinalni oblik može se očitovati kroz različite neurološke i psihijatrijske simptome, promjenama menstrualnog ciklusa, osteopenijom i osteoporozom, aftoznim stomatitisom i erozijama cakline, a najčešći laboratorijski nalazi su anemija i povišena vrijednost jetrenih transaminaza. Ostali oblici uključuju potencijalnu formu s pozitivnim nalazima protutijela uz uredan nalaz biopsije sluznice, zatim refrakterni oblik koji ne odgovara na bezglutensku prehranu, te seronegativni oblik s negativnim nalazom protutijela. Celijakija je povezana s većom incidencijom malignih tumora tankog crijeva, posebice limfoma (43,44). Zlatni standard u dijagnozi predstavlja kombinacija nalaza tipičnih promjena atrofije sluznice na biopsiji duodenuma uz pozitivne serološke markere, od koji se mogu određivati protutijela na tkivnu transglutaminazu (engl. tissue transglutaminase; tTG), endomizijska protutijela (engl.

endomysial antibody; EMA) te protutijela na deamidirani peptid glijadina (engl. deamidated gliadin peptide; DGP) uz određivanje razine ukupnog IgA. Prevalencija celijakije u općoj populaciji se procjenjuje na 0,5-1% te je bolest češća u ženskog spola (43), a očekivano veća prevalencija je u osoba sa ŠB1, 3-9% (32-36). Preporuke za probir na celijakiju u pacijenata sa ŠB1 uključuju analizu protutijela na tTG uz ukupni IgA ubrzo nakon dijagnoze te se anti-tTG ponavlja periodično, češće u slučaju simptoma ili pozitivne obiteljske anamneze, a u slučaju povišene vrijednosti potrebna je obrada gastroenterologa i biopsija duodenuma (27). Jedini trenutno dostupan i učinkovit oblik liječenja celijakije doživotna je bezglutenska prehrana te je adekvatna edukacija bolesnika neophodna. Pravilnim pridržavanjem bezglutenske dijeta dolazi do smanjenja simptoma bolesti, cijeljenja sluznice i sniženja razine protutijela, a također se smanjuje rizik od limfoma crijeva i kardiovaskularnih bolesti u odnosu na bolesnike koji se ne pridržavaju bezglutenske dijeta (44).

Prisutnost pridruženih autoimunih bolesti često utječe na metabolizam glukoze i uzrokuje poremećaj kontrole glikemije u ŠB1, na način da bolesti štitnjače, celijakija i Addisonova bolest predisponiraju razvoju hipoglikemija, dok su ostale autoimune bolesti tijekom glukokortikoidne terapije vezane uz hiperglikemije. Sukladno tome, u bolesnika s pridruženim autoimunim bolestima često je potrebna modifikacija inzulinske terapije uz redovne kontrole i liječenje pridruženih bolesti (35,45).

## 2. CILJ RADA

Cilj je ovoga rada analiza učestalosti i vrsta pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 liječenih u KBC-u Zagreb i usporedba s rezultatima dosadašnjih istraživanja.

### 3. ISPITANICI I METODE

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su odrasli pacijenti sa šećernom bolešću tipa 1 koji su liječeni na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb u razdoblju od 2011. do svibnja 2023. godine. Podaci o pacijentima prikupljeni su pregledom dostupne medicinske dokumentacije putem bolničkog informacijskog sustava (BIS).

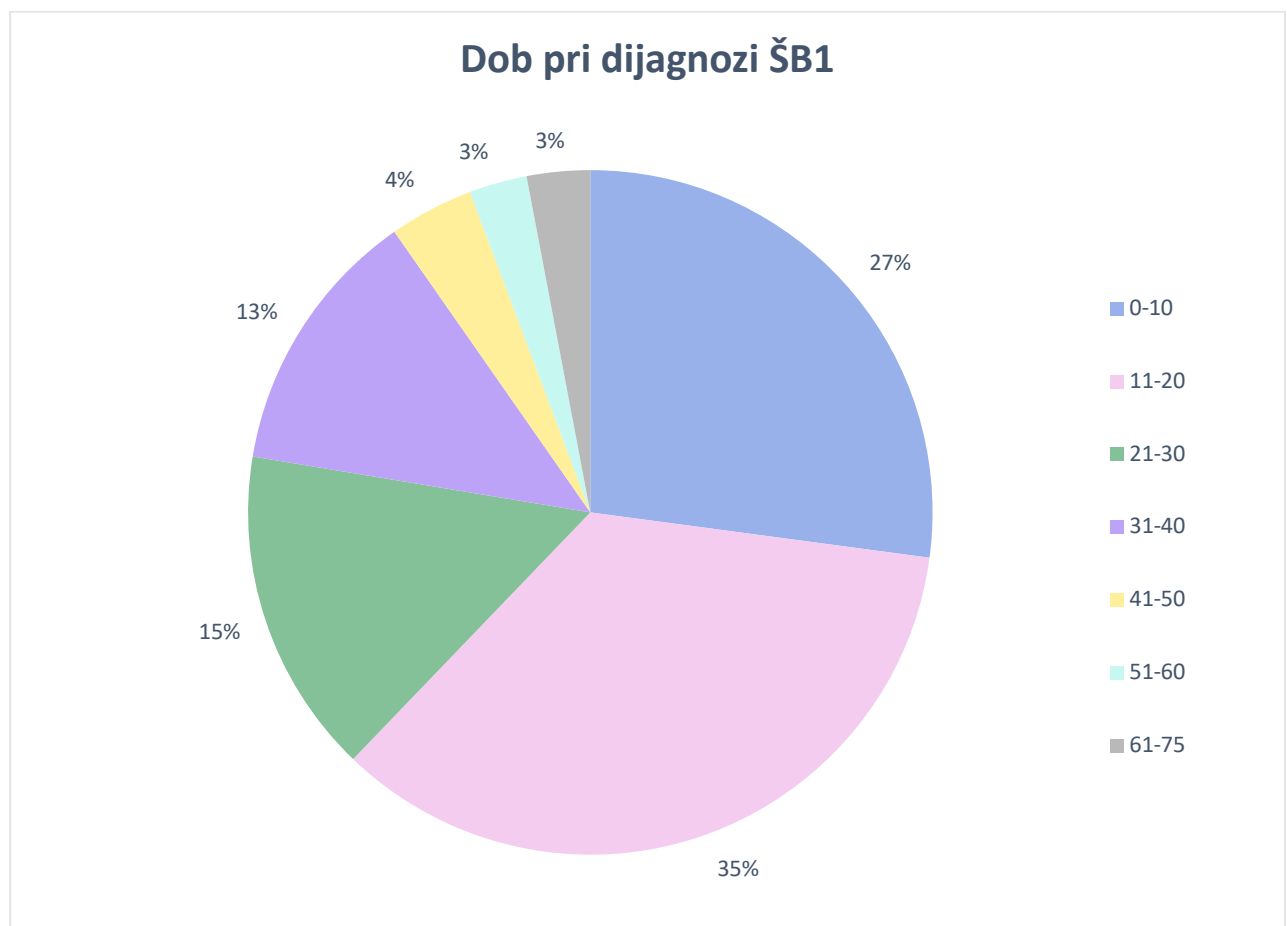
Prikupljeni opći podaci uključuju dob, spol, dob pri dijagnozi ŠB1, trajanje ŠB1 te vrstu inzulinske terapije. Kontrola glikemije procjenjivala se pomoću vrijednosti HbA1c kod zadnje kontrole (referentna vrijednost u ŠB: HbA1c <7%) te su se za pacijente koji imaju neki od uređaja za kontinuirano ili intermitentno praćenje glukoze određivale vrijednosti TIR (vrijeme u cilju), TAR (vrijeme iznad cilja) te TBR (vrijeme ispod cilja). Vrijednosti su se definirale kao vrijeme provedeno u rasponu glikemije kako slijedi: za TIR glukoza 3,9 do 10 mmol/L, TBR <3,9 mmol/L te TAR >10 mmol/L. Ciljne vrijednosti bile su sljedeće: TIR >70%, TBR <5% i TAR <25%. Također su određivana sljedeća protutijela: GAD, ICA i IA-2 te vrijednosti C-peptida pri dijagnozi. Analizirano je postojanje i vrsta dijabetičkih komplikacija u koje su uključene: dijabetička retinopatija (DR), dijabetička bolest bubrega (DBB), dijabetička polineuropatija (PNP), dijabetičko stopalo s amputacijama te dijabetička katarakta. Prikupljeni su i podaci vezani uz pridružene autoimune bolesti pa su tako analizirane vrijednosti protutijela na TPO i Tg, nalazi UZV štitnjače te postojanje hipotireoze, hipertireoze, celijakije, vitiliga, Addisonove bolesti, reumatoidnog artritisa (RA), autoimunog hepatitisa (AIH), autoimunog ooforitisa i ostalih autoimunih bolesti.

Podaci su analizirani deskriptivnom statistikom. Za ispitivanje normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Podaci su prikazani kao medijan (raspon) kada nije bila prisutna normalna distribucija, a kao srednja vrijednost i standardna devijacija kada je bila prisutna normalna distribucija. Za statističku analizu međuovisnosti pojedinih parametara korišteni su statistički programi za računala uz primjenu prikladnih neparametrijskih (za

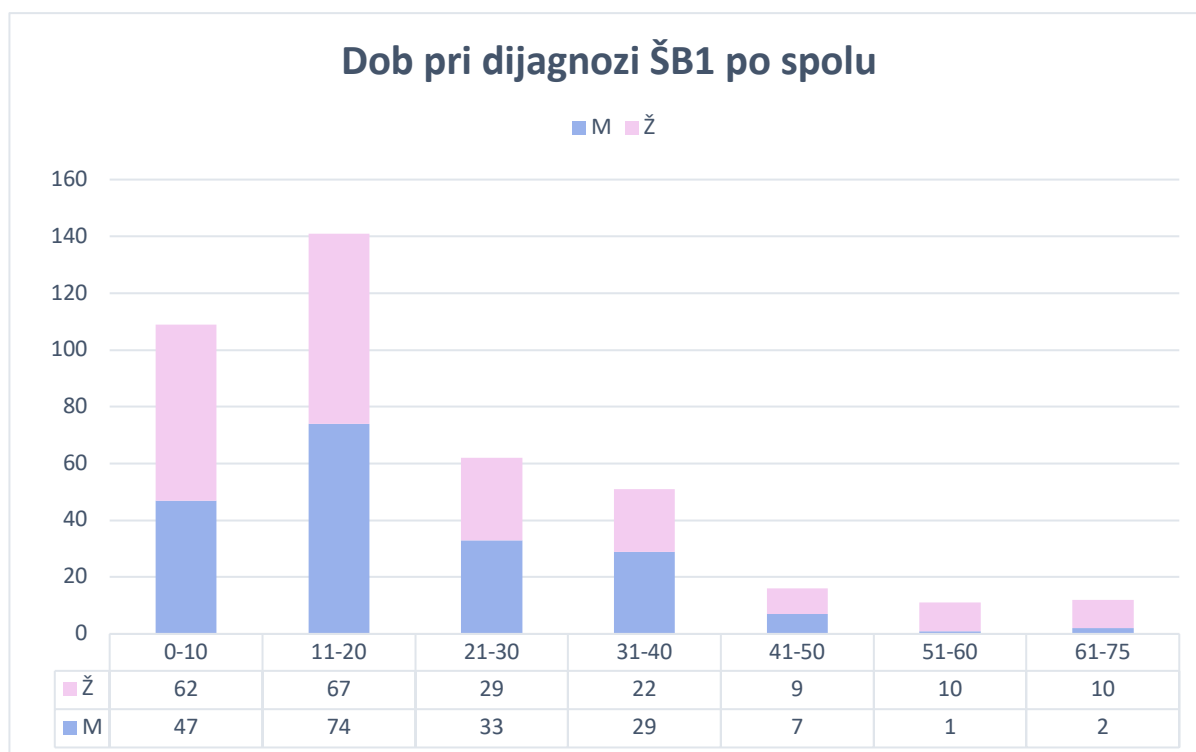
podatke koji ne pokazuju normalnu distribuciju) i parametrijskih metoda. Za usporedbu između grupa podataka korišteni su Student t-test i Mann-Whitney test za numeričke varijable i Chi-square test za kategoričke varijable. Logistička regresija je korištena za analizu povezanosti spola, dobi, trajanja dijabetesa i dobi kod dijagnoze dijabetesa s prisutnom autoimunom bolesti. Razina statističke značajnosti (p) je postavljena na  $p < 0,05$ . Podaci su analizirani upotrebom programske podrške SPSS, ver. 17.0.

#### 4. REZULTATI

Analiza obuhvaća ukupno 404 pacijenta sa ŠB1 koji su liječeni na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb. Među njima je bilo 194 (48%) osoba muškog spola i 210 (52%) osoba ženskog spola. Ovim istraživanjem obuhvaćeni su samo punoljetni pacijenti prosječne dobi  $35,3 \pm 14$  godina. Prosječna dob pri dijagnozi ŠB1 bila je  $20,4 \pm 14,8$  godina. Prosječno trajanje bolesti iznosilo je  $14,1 \pm 9,5$  godina. Broj pacijenata koji su liječeni inzulinskom pumpom iznosio je 115, što je činilo 28,5% od ukupnog broja ispitanika, dok je ostalih 289, odnosno 71,5% liječeno supkutanim injekcijama inzulina po bazal-bolus shemi.



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema dobi pri dijagnozi ŠB1



Slika 2. Raspodjela prema dobi dijagnoze ŠB1 po spolu

#### Prikaz rezultata glukoregulacije

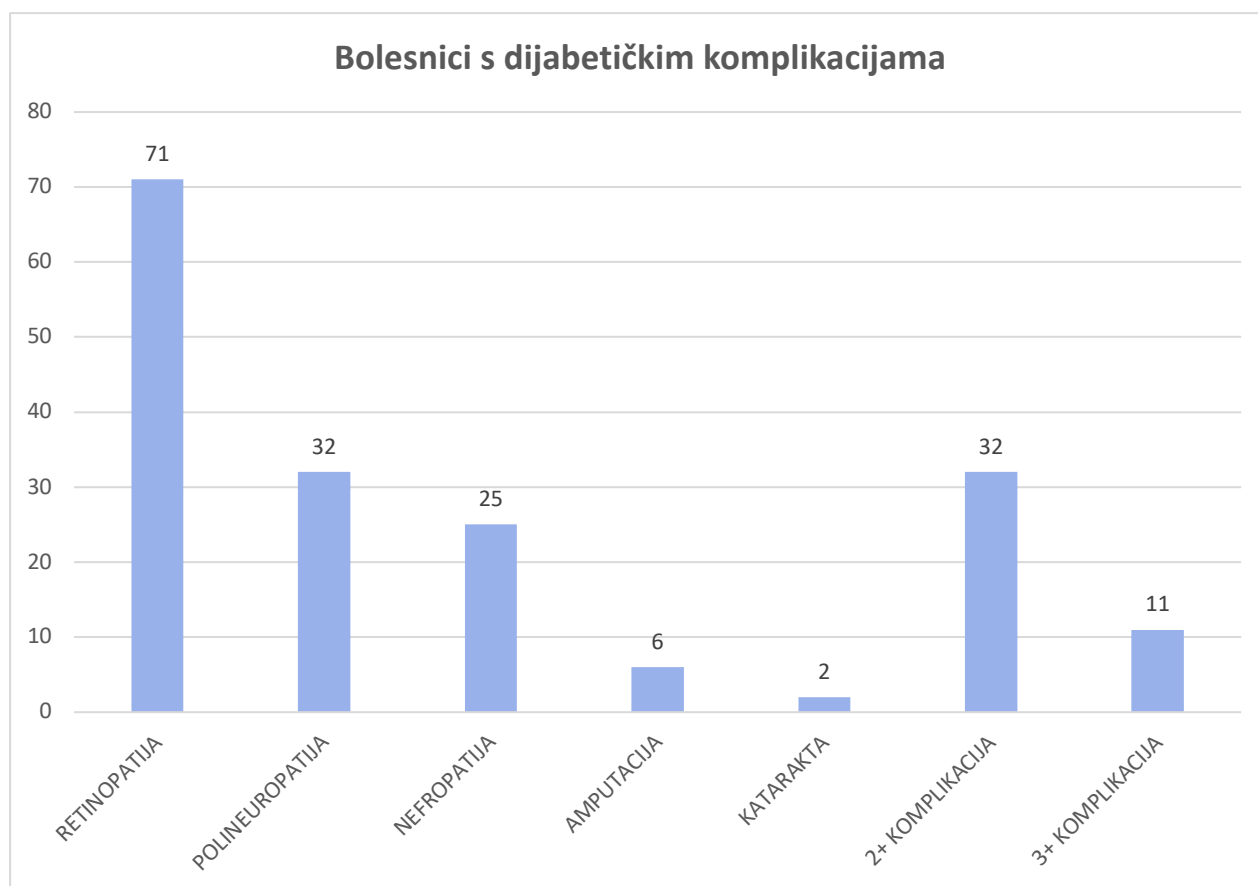
Vezano uz praćenje regulacije glikemije, HbA1c kod zadnje kontrole zabilježen je kod 394 (97,5%) bolesnika te je prosječni HbA1c iznosio  $7,7 \pm 1,5\%$ . Podaci vezani uz praćenje glukoze sa CGM uređaja prikupljeni su za 327 (80,9%) pacijenata te su vrijednosti kod zadnje kontrole bile sljedeće: prosječni TIR  $57,8 \pm 18,4\%$ , prosječni TBR  $5,3 \pm 4,4\%$  te prosječni TAR  $36,8 \pm 19\%$ .

Vrijednosti GAD protutijela bile su dostupne za 161 (39,9%) bolesnika te su GAD protutijela bila pozitivna u 134 (83,2%) slučaja. Vrijednosti ICA protutijela zabilježene su za 125 (30,9%) pacijenata te su bila pozitivna u 122 (97,6%) od zabilježenih slučajeva. IA-2 protutijela mjerena su u 121 (30%) bolesnika te su bila pozitivna u njih 75 (62%). Vrijednosti C-peptida pri dijagnozi ŠB1 bile su dostupne za 124 (30,7%) bolesnika te je prosječna vrijednost C-peptida pri dijagnozi bila  $0,28 \pm 0,17$  mmol/L.



## Prikaz rezultata kroničnih komplikacija

Kronične dijabetičke komplikacije detektirane su u 94 (23,3%) bolesnika, dok je njih 310 (76,7%) bilo bez komplikacija. Najčešća dijabetička komplikacija bila je dijabetička retinopatija (DR) koja je dijagnosticirana u 71 (17,6%) bolesnika te se nalazila u 75,5% pacijenata u skupini s komplikacijama. Druga po učestalosti od komplikacija bila je dijabetička polineuropatija (PNP) u ukupno 32 (7,9%) bolesnika, odnosno u 34% u skupini s komplikacijama. Sljedeća po učestalosti bila je dijabetička bolest bubrega (DBB) pronađena kod 25 (6,2%) bolesnika, odnosno u njih 26,6% s komplikacijama. Dijabetičko stopalo s amputacijama dijelova stopala evidentirano je u 6 (1,5%) slučajeva te je dijabetička katarakta dijagnosticirana u 2 (0,5%) bolesnika. Dvije ili više komplikacija zabilježene su u 32 (7,9%) bolesnika te je u toj skupini DR registrirana u 30 (93,8%) slučajeva, a najčešće su se kombinirano pojavljivale DR i PNP u ukupno 19 (4,7%), odnosno 59,3% njih u navedenoj skupini, dok su druge najčešće udružene kombinacije s pojavom u 17 (4,2%) bolesnika bile DR i DBB koje su se zajedno pojavljivale u 53,1% u bolesnika s dvije ili više komplikacija. Tri ili više komplikacija uočene su u 11 (2,7%) slučajeva, a u navedenoj skupini DR bila je prisutna u svih, a najčešće komplikacije koje su se udruženo pojavljivale u toj skupini bile su DR, DBB i PNP u 7 (63,6%), dok su DR, PNP i dijabetičko stopalo bile udružene komplikacije u preostalih 4 (36,4%) bolesnika s multiplim komplikacijama.

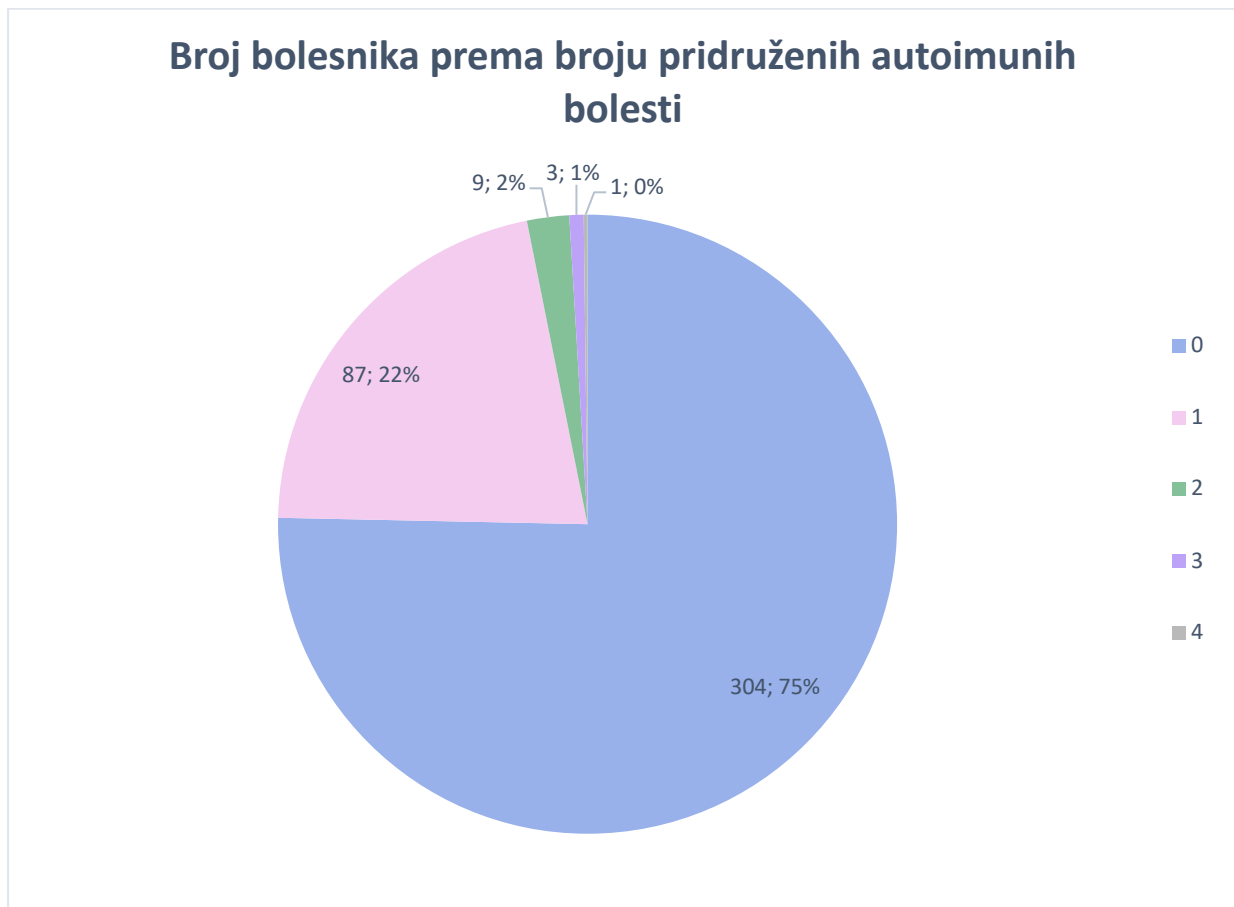


*Slika 3. Grafički prikaz kroničnih dijabetičkih komplikacija*

#### Prikaz rezultata pridruženih autoimunih bolesti

Ukupno je pronađeno 118 autoimunih bolesti u 100 bolesnika sa ŠB1 te je ukupna prevalencija pridruženih autoimunih bolesti 24,8% s napomenom da u ovu skupinu nisu bili ubrojani bolesnici s autoimunim tireoiditisom bez kliničkih znakova poremećene funkcije štitnjače. Kod 87 (21,5%) bolesnika pronađena je jedna autoimuna bolest što je činilo 87% udjela u skupini bolesnika s pridruženim autoimunim bolestima, ukupno 9 (2,2%) bolesnika imalo je dvije pridružene autoimune bolesti, 3 (0,7%) njih tri te je 1 (0,2%) bolesnica imala četiri pridružene autoimune bolesti. Logističkom regresijom pronađena je statistički značajna povezanost autoimune bolesti i ženskog spola (odds ratio 2,447 (95% C.I. 1,600-3,742,

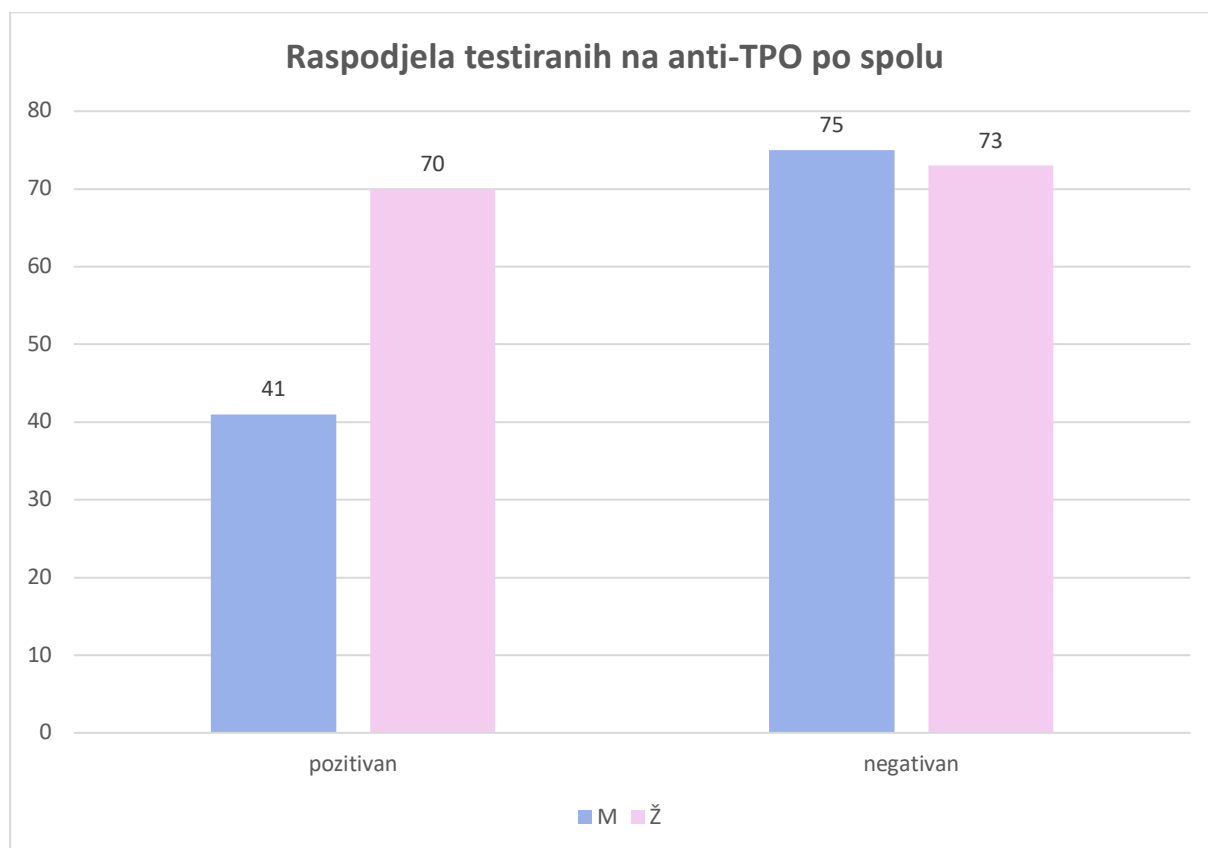
$p < 0,001$ ), dok nije bilo značajne povezanosti s dobi kod dijagnoze dijabetesa, trajanjem dijabetesa niti starošću bolesnika.



*Slika 4. Broj bolesnika prema broju pridruženih autoimunih bolesti*

Protutijela na TPO detektirana su u 111 od ukupno 259 testiranih, odnosno 27,5% u ukupnom uzorku te 42,9% u uzorku testiranih bolesnika, dok podaci nisu bili dostupni za preostalih 145 (35,9%) bolesnika. Podaci za vrijednosti anti-TPO bili su dostupni za 145 žena te su pozitivna protutijela pronađena kod 73 žene (50,3%). Za muškarce su podaci o anti-TPO bili dostupni u 117 slučajeva te su protutijela bila pozitivna u 41 (35%) bolesnika. Pronađena je statistički značajna povezanost spola i pozitivnih TPO antitijela te su statistički značajno antitijela bila pozitivna češće u žena u odnosu na muškarce ( $p=0,017$ ).

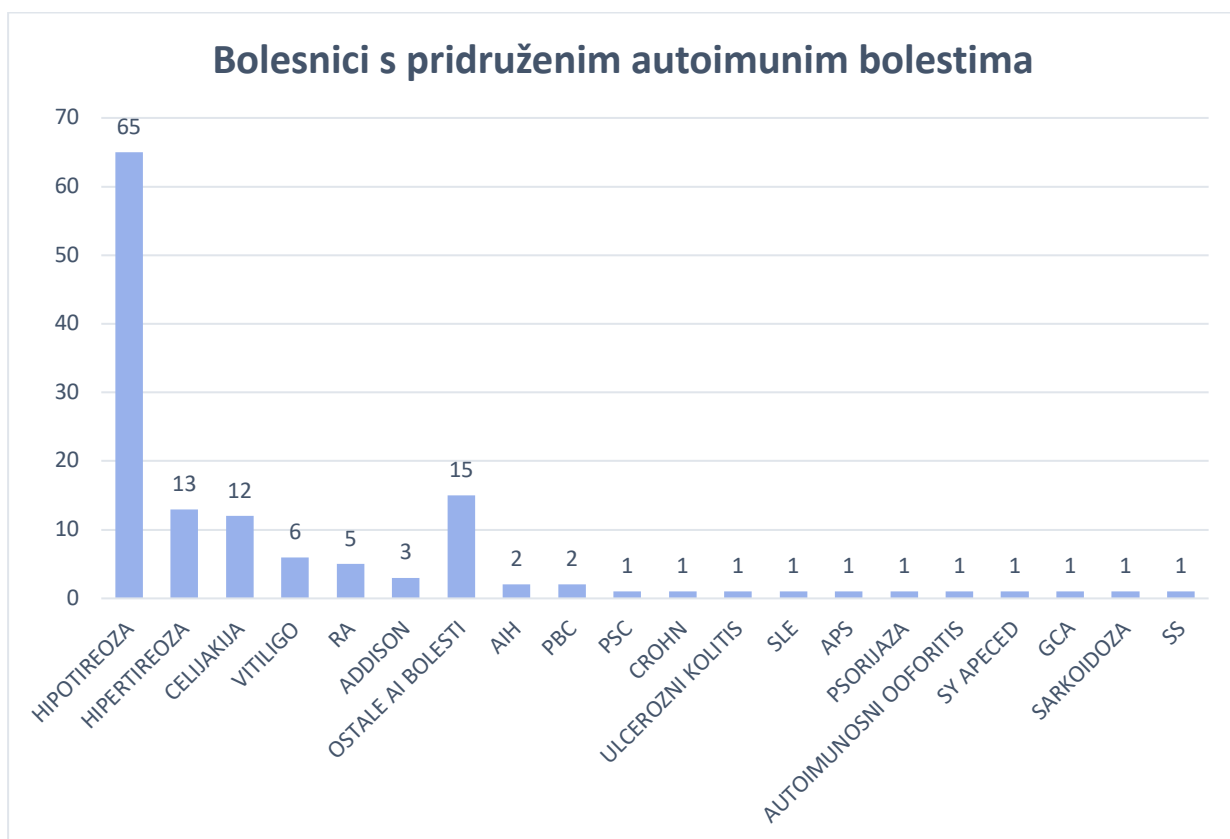
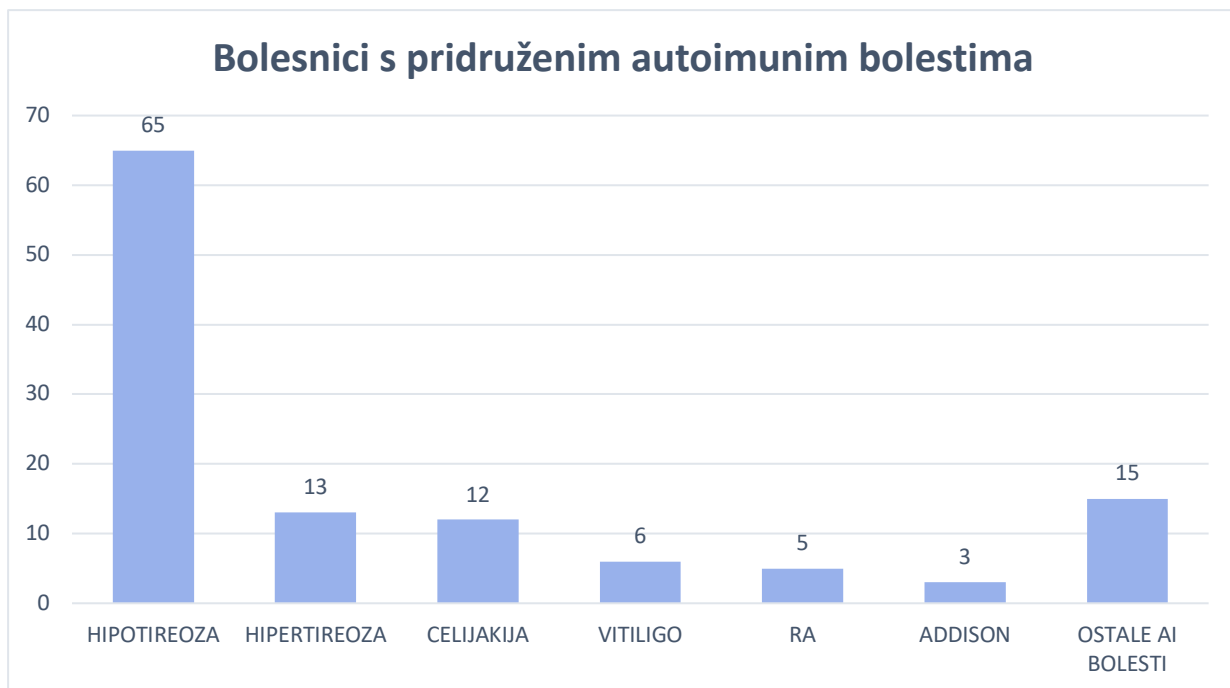
Na UZV-u difuzne promjene štitnjače dijagnosticirane su u 130 od ukupno 327 pregledanih bolesnika, odnosno 32,2% u ukupnom broju bolesnika te 39,8% u populaciji UZV-om pregledanih bolesnika, dok su podaci nedostajali za njih preostalih 77 (19,1%).



Slika 5. Raspodjela testiranih na anti-TPO po spolu (podaci dostupni za 259 pacijenata)

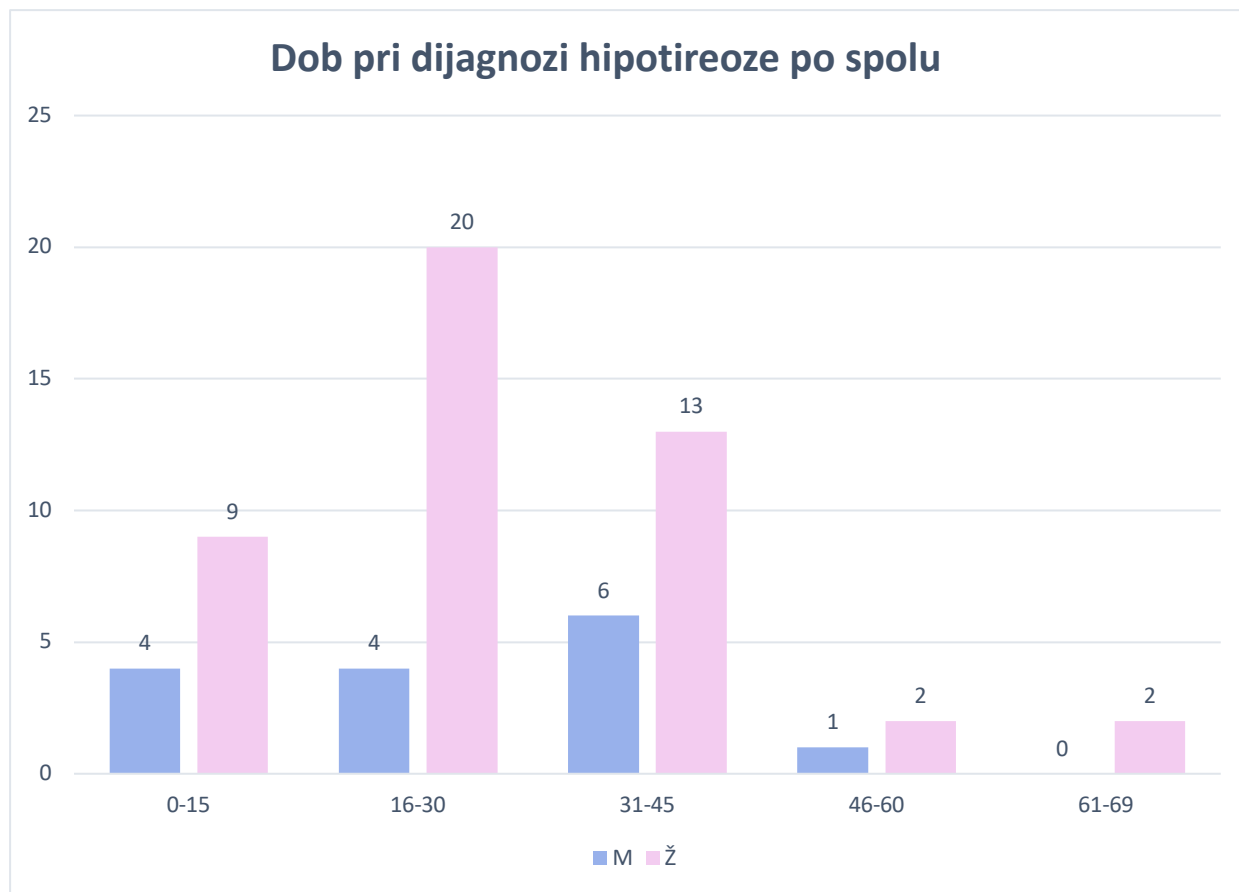
Najčešća pridružena autoimuna bolest bila je autoimuni tireoiditis te je klinička hipotireoza (Hashimotov tireoiditis) dijagnosticirana u 65 (16,1%) bolesnika, a hipertireoza (Gravesova bolest) u njih 13 (3,2%). Od ukupno 206 žena hipotireozu je imalo njih 73 (23,8%), dok se od 193 muškarca hipotireoza nalazila u njih 16 (8,3%), a u skupini od 65 bolesnika s hipotireozom udjeli žena i muškaraca iznosili su 75,4% i 24,6%, žene su značajno češće imale hipotireozu u odnosu na muškarce ( $p < 0,001$ ). Prosječna dob pri dijagnozi hipotireoze bila je  $28 \pm 14$  godina, a prosječna dob pri dijagnozi hipertireoze  $36 \pm 14$  godina. Sljedeća skupina pridruženih autoimunih bolesti po učestalosti bile su GI bolesti utvrđene u ukupno 19 (4,7%)

slučajeva, a od navedene skupine najčešća je bila celijakija pronađena u 12 (3,0%) bolesnika, zatim AIH u 2 (0,5%) i primarni bilijarni kolangitis (PBC) u 2 (0,5%) te je pronađen po 1 (0,2%) slučaj Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (PSC). Prosječna dob pri dijagnozi celijakije bila je  $17\pm 14$  godina. Kolagenoze i vaskulitisi su pronađeni u 11 (2,7%) bolesnika od čega je najčešći bio RA u 5 (1,2%) te je pronađen i po 1 (0,2%) slučaj sljedećih bolesti: sustavni eritemski lupus (SLE), Sjogrenov sindrom (SS), antifosfolipidni sindrom (APS), gigantocelularni arteritis (GCA), psorijaza i sarkoidoza. Prosječna dob pri dijagnozi RA bila je  $37\pm 18$  godina. Vitiligo je dokumentiran u 6 (1,5%) bolesnika. Dijagnoza Addisonove bolesti postavljena je u 3 (0,7%) bolesnika, a prosječna dob pri dijagnozi iznosila je  $16\pm 9$  godina te je u jedne pacijentice bolest dijagnosticirana u sklopu sindroma APECED (engl. Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) ili autoimunog poliglandularnog sindroma tipa 1 (APS1) i u iste pacijentice bio je pronađen i jedini dokumentirani ispad funkcije gonada u ovome istraživanju, što je činilo 0,2% od ukupnog uzorka.



Slika 6. Grafični prikaz pridruženih autoimunih bolezni

Popis kratica: AIH – autoimuni hepatitis, APS – antifosfolipidni sindrom, GCA – gigantocelularni arteritis, PBC – primarni bilijarni kolangitis, PSC – primarni sklerozirajući kolangitis, RA – reumatoidni artritis, SLE – sistemski eritematozni lupus, SS – Sjogrenov sindrom



*Slika 7. Rasprodjela prema dobi dijagnoze hipotireoze po spolu*

## 5. RASPRAVA

Ova retrospektivna analiza obuhvaća 404 odrasla pacijenta koji su liječeni od ŠB1 na KBC-u Zagreb. Prikupljeni podaci uključuju opće podatke uz podatke o kontroli glikemije, postojanju dijabetičkih komplikacija i pridruženih autoimunih bolesti.

Od 404 bolesnika podjednak je broj osoba muškoga, 194 (48%), i ženskoga spola, 210 (52%), što je u skladu s većinom istraživanja te opisima u literaturi o ŠB1 kao jednoj od rijetkih autoimunih bolesti u kojoj nema jasne spolne dominacije (32). Obuhvaćeni su podaci samo za punoljetne pacijente te je prosječna dob istraživane populacije 35 godina. Prosječna dob pri dijagnozi ŠB1 je 20 godina s medijanom od 15 godina što je u skladu činjenicom da se bolest češće pojavljuje u mlađoj životnoj dobi, nadalje raspon dobi pri dijagnozi je od 1 do 75 godina, sukladno opisima pojave bolesti kroz cijeli život. Prosječno trajanje ŠB1 u ovome istraživanju je 14 godina što je usporedivo s većinom sličnih istraživanja koja su istraživala razvoj komplikacija i autoimunih bolesti (32,33,46,47). Sveukupna glukoregulacija nije zadovoljavajuća s obzirom na smjernice (29), no ipak je nešto bolja nego u sličnim istraživanjima, s prosječnim HbA1c od 7,7% i rezultatima sa CGM gdje je prosječni TIR 58%, prosječni TBR 5% i prosječni TAR 37% (23,32,48). Inzulinskom pumpom liječi se 115 (28,5%) bolesnika, što je nešto niže od prosjeka koji iznosi 30-40%, ali usporedivo s obzirom da je inzulinska pumpa češća opcija u pedijatrijskoj populaciji, čak u oko 60%, koja u ovome istraživanju nije zastupljena (48,49). S obzirom na retrospektivnost istraživanja i ograničenu dostupnost podataka, vrijednosti protutijela na GAD, ICA i IA-2 su dostupne za oko jednu trećinu bolesnika te su pozitivna u analiziranih kako slijedi: GAD u 83,2%, ICA u 97,6%, IA-2 u 62% što je usporedivo s podacima iz literature koji navode da se najčešće detektiraju pozitivna protutijela na GAD u oko 70-80%, zatim ICA u oko 70% te IA-2 u 50-75% (35). Ograničena je i dostupnost podataka za vrijednosti C-peptida pri dijagnozi te za oko 30% dostupnih prosječna vrijednost iznosi 0,28 mmol/L što govori u prilog postojanju određene



rezidualne sekrecije inzulina na početku bolesti u većine bolesnika, dok postoje i studije koje su pokazale rezidualnu sekreciju inzulina i godinama nakon razvoja bolesti (23).

Kronične dijabetičke komplikacije ima 94 (23,3%) bolesnika te je najčešća DR koju ima njih 71 (17,6%) što je u usporedivo s nižim dijelom raspona rezultata prevalencije DR u istraživanjima sa sličnim trajanjem bolesti koji variraju od 10 do 55% (46-48,50). Druga komplikacija po učestalosti, PNP prisutna je u 32 (7,9%) slučajeva što je niža prevalencija od većine rezultata iz ostalih istraživanja koja navode PNP u 13-50% s trajanjem bolesti više od 10 godina što je i slučaj u ovome istraživanju (47,48). DBB se nalazi kod 25 (6,2%) bolesnika što je značajno niži postotak uzevši u obzir da epidemiološke studije navode da se trajanjem ŠB1 10 godina DBB razvija u oko 25% bolesnika (47). Kao rijetke komplikacije bilježe se dijabetičko stopalo s amputacijama dijelova stopala u 6 (1,5%) slučajeva te katarakta u 2 (0,5%). Dvije ili više komplikacija prisutne su u 32 (7,9%) bolesnika.

Pridružene autoimune bolesti nalaze se u 100 bolesnika sa ŠB1 u ovome istraživanju, odnosno u četvrtine (24,8%), što je unutar raspona većine sličnih istraživanja (18-27%) te u skladu sa dokazanom činjenicom da su autoimune bolesti višestruko češće u bolesnika sa ŠB1 nego u općoj populaciji (32-34). U skupini bolesnika s pridruženim autoimunim bolestima njih 87% ima jednu pridruženu bolest, 9% ima dvije, 3% ima tri, a 1% ima jednu što također odgovara većini istraživanja (32-34). Utvrđena je statistički značajna povezanost pridruženih autoimunih bolesti i ženskog spola ( $p < 0,001$ ), dok nije pronađena značajna povezanost s dobi kod dijagnoze dijabetesa, trajanjem dijabetesa niti starošću bolesnika koje se navode u nekoliko istraživanja (32-34). Očekivano najčešća pridružena bolest je autoimuni tireoiditis te su anti-TPO pozitivna u 42,9% testiranih (111 od 259), odnosno u 27,5% u ukupnom broju bolesnika, također je prisutna i statistički značajna povezanost pozitivnih anti-TPO i ženskog spola te su i ovi rezultati u skladu s očekivanjima koji navode prisutnost TPO protutijela u oko 20-40% slučajeva u ŠB1 i češćoj pojavi u ženskog spola (35,36). Također su na UZV-u štitnjače

promjene tipične za AIT prisutne u 39,8% u populaciji pregledanih (130 od 327) te u 32,2% u ukupnom broju. Hashimotov tireoiditis u obliku klinički manifestne hipotireoze ima 65, odnosno ukupno 16,1% pacijenata uz statistički značajnu povezanost hipotireoze i ženskog spola ( $p < 0,001$ ), što je usporedivo sa ukupnim udjelom hipotireoze u većini istraživanja od 4-19% (32-35,45,47). Gravesova bolest je zastupljena u ukupno 13 slučajeva, odnosno 3,2% što odgovara rasponu 1-4% koji se opaža u literaturi (32-36,45,47). Celijakija je prisutna kod 12 bolesnika, odnosno 3% što je unutar nižeg dijela raspona iz rezultata sličnih studija, 3-9% (32-36,45). Bolesti štitnjače i celijakija najčešće su pridružene bolesti ŠB1 te u ovome istraživanju u skupini bolesnika s autoimunim bolestima zajednički imaju udio od 89%, odnosno 22% u ukupnom broju bolesnika što podržava važnost i potrebu probira koji se provodi na ove bolesti uz ŠB1. Vitiligo u dokumentaciji ima 6 (1,5%) bolesnika što se poklapa s prevalencijama iz literature od 1-10% (32-36). RA se pronalazi u 5 (1,2%), slično kao i 0,4-2% koji se navode u ostalim istraživanjima (32-36). Rijetku Addisonovu bolest imaju 3 bolesnice, s ukupnim udjelom od 0,7%, usporedivo s rezultatima koji pokazuju učestalost 0,1-1,9% u populaciji s ŠB1 (32-36). Bolesti zastupljene u po 2 pacijenta, odnosno 0,5% su PBC i AIH, dok se kao rijetke bolesti s jednim slučajem, odnosno 0,2%, nalaze SLE, SS, GCA, APS, psorijaza, PSC, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, sarkoidoza i autoimuni ooforitis te je prisutan i jedan slučaj sy APECED, što se sve podudara sa rezultatima drugih istraživanja gdje su ove bolesti također rijetkost (32-36). Za razliku od istraživanja koja navode prevalenciju autoimunog gastritisa od 0,9-10% u ovome istraživanju nema dijagnosticirane navedene pridružene bolesti (32-36).

## 6. ZAKLJUČAK

Retrospektivnom analizom 404 bolesnika sa ŠB1 ustanovljeno je da je bolest podjednako zastupljena u oba spola te da se najčešće pojavljuje u mlađoj životnoj dobi. Ovo istraživanje potvrđuje očekivano veću prevalenciju pridruženih autoimunih bolesti u bolesnika sa ŠB1 u odnosu na opću populaciju i svaki četvrti bolesnik ima pridruženu autoimunu bolest (24,8%) te se autoimune bolesti češće javljaju u žena. Najčešće autoimune bolesti koje se javljaju u bolesnika sa ŠB1 su autoimuni tireoiditis s hipotireozom u ukupno 16,1% i hipertireozom u 3,2% te zatim celijakija u 3% svih bolesnika. Rezultati su sukladni onima iz drugih sličnih istraživanja dostupnih iz literature.

## 7. ZAHVALA

Zahvaljujem svojim roditeljima, bratu, sestri, dečku i svim prijateljima koji su mi uvijek bili neizmjerna podrška i motivacija.

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ivani Kraljević na razumijevanju, savjetovanju i velikoj pomoći pruženoj tijekom pisanja ovoga rada.

## 8. LITERATURA

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462.
2. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):226-238.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):481-97.
4. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L i sur. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1419-1429.
5. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 2;115(9):146-156.
6. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, Bao W. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ*. 2018 Sep 4;362:k1497.
7. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015 Mar 17;15:255.
8. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115.
9. Rewers M, Stene LC, Norris JM. Risk Factors for Type 1 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567965/>

10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA i sur. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74.
11. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A i sur. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9.
12. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.
13. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 2;11:248.
14. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G i sur. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1561-71.
15. Yang S, Zhao B, Zhang Z, Dai X, Zhang Y, Cui L. Association between enterovirus infection and clinical type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Infect*. 2021 Dec 10;150:e23.
16. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2340-2348.
17. Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. *Biology (Basel)*. 2022 Apr 16;11(4):608.
18. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1647-8.

19. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E i sur. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019 Mar;20(2):172-179.
20. Clapin HF, Earnest A, Colman PG, Davis EA, Jefferies C, Anderson K i sur. Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes and Long-term HbA1c in 7,961 Children and Young Adults in the Australasian Diabetes Data Network. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):2918-2925.
21. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)*. 2019 Sep;19(5):396-398.
22. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ i sur. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015 Nov 2;5(11):e009088.
23. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE i sur; T1D Exchange Clinic Network. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):476-81.
24. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):803-17.
25. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
26. Trandafir LM, Moisa SM, Vlaiculescu MV, Butnariu LI, Boca LO, Constantin MML, Lupu PM i sur. Insulin Pump Therapy Efficacy and Key Factors Influencing Adherence in Pediatric Population-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Nov 18;58(11):1671.

27. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. on behalf of the American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S230-S253.
28. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB i sur; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2009-14.
29. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S55-S64.
30. Slattery D, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May;19(S2):S55-S61.
31. Barker JM, Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 4, 1 April 2006, Pages 1210–1217
32. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB; T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4931-4937.
33. Gimenez-Perez G, Vlachos B, Navas E, Mata-Cases M, Real J, Cos X i sur. Comorbid autoimmune diseases and burden of diabetes-related complications in patients with type 1 diabetes from a Mediterranean area. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110031.
34. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH; FinnDiane Study Group. Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes Care*. 2020 May;43(5):1041-1047.



35. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* 2015 Sep;14(9):781-97.
36. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):644-8.
37. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Mar 30;132(3):16222.
38. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Oct 13;10:1020709.
39. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 10;12:618213.
40. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28.
41. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):906-918.
42. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019 Jan 1;24(1):35-47.
43. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142.
44. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613.

45. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6219730.
46. Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, Santos DC, Pizarro MH, Barros BSV i sur. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil. *BMC Public Health.* 2018 Aug 8;18(1):989.
47. Tommerdahl KL, Shapiro ALB, Nehus EJ, Bjornstad P. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jan;37(1):79-93.
48. van den Boom L, Buchal G, Kaiser M, Kostev K. Multimorbidity Among Adult Outpatients With Type 1 Diabetes in Germany. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Jan;16(1):152-160.
49. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1579-1589.
50. Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, Peto T. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec;95(8):778-786.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.9.1998. godine u Osijeku. Završila sam Prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Osijeku 2017. godine nakon koje sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na četvrtoj godini studija za ostvareni uspjeh 5.0 dobila sam Dekanovu nagradu. U akademskoj godini 2021./22. sudjelovala sam kao demonstrator na nastavi na kolegiju Klinička Propedeutika.