

Povezanost gena sustava HLA u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i pridruženih autoimunih bolesti

Lekić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:312998>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Ivan Lekić

**POVEZANOST GENA SUSTAVA HLA U
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI
TIPA 1 I PRIDRUŽENIH AUTOIMUNIH
BOLESTI**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Ivan Lekić

**POVEZANOST GENA SUSTAVA HLA U
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI
TIPA 1 I PRIDRUŽENIH AUTOIMUNIH
BOLESTI**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek i Laboratoriju za molekularnu i HLA dijagnostiku Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Saška Marczy

Rad ima 59 listova, 35 tablica.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Tatjani Bačun, dr.med. na potpori tijekom izrade diplomskog rada, na mentorstvu tijekom studija i na podršci prilikom akademskog napredovanja.

Zahvaljujem se komentorici doc. dr. sc. Saški Marczy na savjetima i stručnoj pomoći tijekom prikupljanja podatka i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima na potpori i strpljenju tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1	1
1.2. HLA U ŠEĆERNOJ BOLESTI TIP 1	3
1.3. PRIDRUŽENE AUTOIMUNE BOLESTI U ŠEĆERNOJ BOLESTI TIP 1	4
1.3.1. AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNJACE	4
1.3.2. AUTOIMUNE BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA	6
1.3.3. AUTOIMUNE BOLESTI KOŽE	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	10
3. ISPITANICI I METODE	11
3.1. USTROJ STUDIJE	11
3.2. ISPITANICI	11
3.3. METODE	11
3.4. STATISTIČKE METODE	11
4. REZULTATI	12
4.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA	12
4.2. RAZLIKE S OBZIROM NA SPOL I DOB U VRIJEME DIJAGNOSTICIRANJA BOLESTI	13
4.3. USPOREDBA S OBZIROM NA SPOL U SKUPINI SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1	15
4.4. USPOREDBA S OBZIROM NA SPOL U SKUPINI SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 I PRIDRUŽENIM AUTOIMUNIM BOLESTIMA	17
4.5. USPOREDBA SKUPINE MUŠKARACA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 SA SKUPINOM MUŠKARACA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 I PRIDRUŽENIM AUTOIMUNIM BOLESTIMA	21
4.6. USPOREDBA SKUPINE ŽENA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 SA SKUPINOM ŽENA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 I PRIDRUŽENIM AUTOIMUNIM BOLESTIMA	24
4.7. USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 SA SKUPINOM ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 1 I PRIDRUŽENIM AUTOIMUNIM BOLESTIMA	26
4.8. POVEZANOST AUTOIMUNIH BOLESTI ŠTITNJACE S HLA U ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1	30

4.9.	POVEZANOST AUTOIMUNIH BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA S HLA U ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1.....	34
4.10.	POVEZANOST AUTOIMUNIH BOLESTI KOŽE S HLA U ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1	38
5.	RASPRAVA.....	42
6.	ZAKLJUČAK.....	45
7.	SAŽETAK.....	46
8.	SUMMARY.....	47
9.	LITERATURA	48
10.	ŽIVOTOPIS.....	58

POPIS KRATICA

AI – autoimunost

Anti-Tg – antitijela protiv tireoglobulina

Anti-TPO – antitijela protiv tkivne peroksidaze

BIS – bolnički informacijski sustav

CTLA4 – citotoksični protein 4 povezan s T – limfocitima (engl. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)

GAD65 – glutamat dekarboksilaza (engl. 65 kDa glutamic acid decarboxylase)

HLA – humani leukocitni antigen

ICA – antitijela na β -stanice Langerhansovih otočića (engl. islet cell antibodies)

IgA – imunoglobulin A

KBCO – klinički bolnički centar Osijek

LADA – latentni autoimuni dijabetes u odraslih

MHC – sustav tkivne podudarnosti (engl. Major Histocompatibility Complex)

MODY – monogeniski dijabetes

RGS1 – regulator signalnog G proteina 1 (engl. Regulator Of G Protein Signaling 1)

T1DM – šećerna bolest tip 1 (engl. Type 1 diabetes mellitus)

TCF7L2 – gen za transkripcijski faktor TCF7L2 (engl. transcription factor 7 like 2)

TSH – tireotropni stimulirajući hormon

1. UVOD

1.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1

Šećerna bolest tipa 1 (engl. Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM), jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djetinjstvu, uzrokovana uništenjem beta stanica Langerhansovih otočića gušterače te dovodi do gubitka njihove funkcije (1).

Etiologija povećanja incidencije je nepoznata. Jedna hipoteza, nazvana hipoteza o higijeni, povezuje poboljšane "sanitarne uvjete" s povećanjem imunološki posredovanih poremećaja (2). Utjecaj okoline je važan čimbenik u razvoju T1DM. Najbolji dokaz za ovaj utjecaj je brzi porast incidencije T1DM u više populacija (3, 4).

Bolesnici s T1DM mogu imati apsolutnu potrebu za inzulinskom terapijom u trenutku pojave ili tijekom vremena. Također mogu slučajno imati patofiziološke elemente šećerne bolesti tipa 2 (T2DM). Inzulinska rezistencija i druge značajke T2DM mogu biti izražene u bolesnika sa T1DM, osobito onih s obiteljskom anamnezom T2DM (5). Prisutnost autoantitijela na Langerhansove otočiće služe kao biomarkeri za humoralne autoimune procese usmjerene protiv Langerhansovih otočića, ali se općenito priznaje da je stanična autoimunost na Langerhansove otočiće temeljni uzrok autoimunog uništenja beta stanica kod T1DM.

Genetski markeri za T1DM prisutni su od rođenja, imunološki markeri se mogu detektirati nakon početka autoimunog procesa, a metabolički markeri mogu se otkriti osjetljivim testovima nakon što je došlo do dovoljnog oštećenja beta stanica, ali prije početka simptomatske hiperglikemije (6). Identificirano je više gena povezanih s rizikom za razvoj T1DM. Među njima najveću povezanost s razvojem T1DM imaju geni sustava humanog leukocitnog antigena (engl. Human Leukocyte Antigen, HLA) razreda II. Nadalje, nađena je povezanost i s brojnim drugim genima koji manje doprinose genetskom riziku razvoja T1DM u odnosu na HLA (7 – 12).

T2DM čini više od 90 posto slučajeva šećerne bolesti u Sjedinjenim Državama, Kanadi i Europi; T1DM čini još 5 do 10 posto. Genetske osnove uobičajenih oblika T1DM i T2DM su složene, a zajedničke varijante gena pojedinačno doprinose samo malim stupnjevima rizika ili zaštite. Taj se proces događa u genetski podložnih osoba, pokreću ga jedan ili više faktora iz okoliša, i obično napreduje mjesecima ili godinama tijekom kojih je osoba asimptomatska i euglikemična. Ovo

dugo latentno razdoblje odraz je velikog broja funkcionalnih beta stanica koje se moraju izgubiti prije nego što dođe do hiperglikemije.

Latentni autoimuni dijabetes u odraslih (LADA) — Starije studije na pretežno skandinavskoj populaciji sugeriraju da čak 7,5 do 10 posto odraslih u populacijama s visokom prevalencijom T1DM i s prividnom T2DM, na temelju starije dobi početka, mogu imati cirkulirajuća autoantitijela usmjerena protiv antigena beta stanica gušterače (engl. islet cell antibodies, (ICA)) glutamat dekarboksilaza (engl. 65 kDa glutamic acid decarboxylase, (GAD65)) (13, 14, 15). U analizama genotipizacije, LADA dijeli genetske značajke T1DM i T2DM (16, 17, 18). Bolesnici s LADA-om dijelili su povećanu učestalost rizičnih genotipova HLA s bolesnicima s T1DM i povećanu učestalost rizične varijante gena transkripcijskog faktora TCF7L2 (engl. transcription factor 7-like 2) (TCF7L2) s bolesnicima s T2DM (16).

Monogeni dijabetes (ranije nazivan adultni dijabetes mladih) (MODY) je klinički heterogeni poremećaj karakteriziran šećernom bolesti dijagnosticiran u mladoj dobi (<25 godina) s autosomno dominantnim prijenosom i nedostatkom autoantitijela (19). MODY je najčešći oblik monogene šećerne bolesti, koji čini 2 do 5 posto šećerne bolesti (20, 21). Genetsko testiranje na monogenu šećernu bolest treba provesti kada postoji visok indeks sumnje, što je naznačeno bilo kojim od sljedećih: više generacijska obiteljska povijest šećerne bolesti (npr. ≥ 3 generacije); velika vjerojatnost MODY-a (npr. >25 posto kod osoba koje nisu liječene inzulinom) korištenjem MODY kalkulatora za izračun kliničkog rizika; očuvani C-peptid natašte >0,6 ng/mL s glukozom >4 mmol/L tri do pet godina nakon prezentacije; T1DM (22 – 25).

Općenito, pridružene endokrinopatije češće su u bolesnika s T1DM koji ekspimiraju humani leukocitni antigen HLA-DR3 (26). Ove osobe imaju dulje razdoblje mirovanja prije nego što razviju šećernu bolest, vjerojatno zbog sporijeg tempa i/ili kasnijeg početka uništavanja beta stanica i vjerojatnije je da će imati pozitivna antitijela protiv stanica Langerhansovih otočića u usporedbi s bolesnicima koji ekspimiraju HLA-DR4, koji su mlađi pri postavljanju dijagnoze, imaju pozitivna anti-inzulinska protutijela i manje je vjerojatno da će razviti druge autoimune endokrinopatije (26). Osobe s T1DM imaju povećan rizik za autoimuni tireoiditis i celijakiju u usporedbi s općom populacijom (27 – 31).

1.2. HLA U ŠEĆERNOJ BOLESTI TIP 1

Glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC), u čovjeka je nazvan sustav HLA, smješten na 6 kromosomu na kratkom kraku (32, 33). Unutar regije približno 40% gena ima ulogu u imunološkim reakcijama. Procjenjuje se da se 48 posto obiteljske agregacije sada može pripisati poznatim lokusima, a MHC doprinosi 41 posto (8). Također, unutar HLA regije je veliki broj izrazito polimorfnih gena. Poznato je tisuću i više različitih alela. Snažna neravnoteža udruživanja HLA alela dovodi do ograničenog broja haplotipova HLA. HLA molekule razreda I građene su od teškog alfa lanca i pridruženog lakog beta lanca. Molekule HLA razred I nalaze se na površinama svih stanica s jezgrom. HLA molekule razreda II su heterodimeri građeni od dva lanca, alfa i beta, i vežu duže peptide od HLA molekula razreda I (34, 35, 36). HLA molekule razreda II nalaze se na makrofazima, dendritičkim stanicama, aktiviranim limfocitima T, antigen prezentirajućim stanicama, limfocitima B i stanicama Langerhansovih otočića (36).

Dosad provedena istraživanja ukazuju na snažnu povezanost regije gena HLA-DR i HLA-DQ s predispozicijom za razvoj T1DM. u približno 90% bolesnika s T1DM uočeni su haplotipovi HLA-DR3-DQ2 ili HLA-DR4-DQ8. Osobe s kombinacijom alela HLA-DQA1*03:01-DQB1*03:02 imaju 11 puta veći rizik za razvoj T1DM. Suprotno tome, alel HLA-DQB1*06:02 ima protektivni učinak za razvoj T1DM. Istraživanja iz Hrvatske ukazuju kako genotipovi HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*16:01-DQA1*01:02-DQB1*05:02 i HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 u osoba daju podlogu za razvoj T1DM (36).

Aleli i haplotipovi HLA koji su povezani s T1DM su HLA-DR4-DQ8, HLA-DR3-DQ2, HLA-DQA1*03:01-DQB1*03:02, HLA-DQ2-DR3/DQ8-DR4, HLA-DPB1*02:02, HLA-DPB1*03:01, HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02, HLA-aleli HLA-C*07:01 i HLA-C*07:02 u haplotipu HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02, kao i alel HLA-B*39:06 u haplotipu HLA-DRB1*08:01-DQB1*04:02, HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*16:01-DQA1*01:02-DQB1*05:02, HLA-DRB1*04:04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (36). Više od 90 posto pacijenata s T1DM nosi ili HLA-DR3, DQB1*0201 (također se naziva DR3-DQ2) ili HLA-DR4, DQB1*0302 (također naziva DR4-DQ8) (35, 37).

Povezanost HLA gena i T1DM objašnjena je ulogom molekula HLA u imunološkim reakcijama. HLA molekule prikazuju izvanstanične peptide (razred II) i unutarstanične peptide (razred I) pomoćničkim limfocitima T i citotoksičnim limfocitima T koji su izbjegli toleranciju, koji prepoznavanjem reagiraju na antigen. HLA-DR molekule mogu vezati autoantigenski peptid i prezentirati limfocitima T. Tim mehanizmom dolazi do autoimune destrukcije tkiva zahvaćenog organa (36).

1.3. PRIDRUŽENE AUTOIMUNE BOLESTI U ŠEĆERNOJ BOLESTI TIP 1

Bolesnici, najčešće djeca i adolescenti, s T1DM često razvijaju i druge autoimune bolesti, najčešće autoimuni tireoiditis i celijakiju. Autoimunost štitnjače osobito je česta među bolesnicima s T1DM, pogađajući više od jedne četvrtine osoba, a 2 do 5 posto pacijenata s T1DM razvija autoimunu hipotireozu. Autoantitijela na transglutaminazu prisutna su u približno 10 posto pacijenata, a polovica ovih pacijenata ima visoku razinu autoantitijela i celijakiju dokazanu biopsijom sluznice crijeva (38, 39). Osim toga, određeni aleli (npr. *PTPN22*, *CTLA4*, *RGS1*) daju genetsku osjetljivost i na T1DM i na celijakiju, što ukazuje na zajednički biološki put (40).

1.3.1. AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNJAČE

AUTOIMUNI TIREODITIS

Otprilike 2 do 5 posto bolesnika s T1DM ima autoimunu hipotireozu. Osim toga, 20 posto bolesnika s T1DM ima cirkulirajuća protutijela na peroksidazu štitnjače (anti-TPO) i tireoglobulin (anti-TG) (3 – 7). Subklinička hipotireoza povezana je s povećanim rizikom od hipoglikemije i smanjenim linearnim rastom.

U sve djece i adolescenata s T1DM predlaže se probir na autoimuni tireoiditis. Obično se mjeri hormon koji stimulira štitnjaču (TSH) i antitireoidna antitijela. Ovo testiranje treba provesti nakon što se uspostavi metabolička kontrola, obično nekoliko tjedana nakon dijagnoze T1DM. Ako je probir na antitijela pozitivan, nema potrebe ponavljati testiranje na antitijela. TSH je dovoljan za skrining (41 – 46).

Do 20 posto bolesnika s T1DM ima pozitivna antitireoidna protutijela (antitireoidna peroksidaza (anti-TPO) i/ili anti tireoglobulin (anti-TG)) (47 – 51). Bolesnici s cirkulirajućim protutijelima mogu biti eutireoidni ili mogu razviti autoimunu hipotireozu, s prevalencijom od približno 2 do 5 posto u bolesnika s T1DM (47 – 49, 51 – 53).

Rijetko, djeca s T1DM mogu imati hipertireozu, s prijavljenom prevalencijom od približno 1 posto, što je više od opće populacije (54, 55). Djeca s T1DM i hipertireozom imaju veću vjerojatnost da će u anamnezi imati dijabetičku ketoacidozu, hipoglikemiju i visoki krvni tlak (55).

Prevalencija autoimunog tireoiditisa veća je u djevojčica sa šećernom bolesti u odnosu na dječake, a raste s dobi (56, 57). Čini se da djeca s antitijelima na dekarboksilazu glutaminske kiseline i cink-transporter 8 imaju veći rizik od razvoja antitijela protiv štitnjače (58, 59, 60, 61). Specifične alelne varijante humanog leukocitnog antigena (HLA) (npr. HLA-DQB1*0302) također su povezani s većim rizikom od razvoja autoimune bolesti štitnjače (48, 62). HLA-DRB1*03-DQB1*022/DRB1*04:01-DQB1*08 je genotip osjetljivosti na T1DM s autoimunim tireoiditisom, dok DRB1*11:01-DQA1*05:05-DQB1*03:01 i DRB1*15:01 -DQA1*01:02-DQB1*06:02 genotipovi imaju protektivni učinak (63). DQB1*05:01 također može biti protektivan (61).

HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Hashimotov tireoiditis najčešći je uzrok hipotireoze u područjima s dovoljno joda. Javlja se u do 10 posto populacije, osobito kod žena, a prevalencija raste s dobi (64). Dva glavna fenotipa kronične autoimune hipotireoze su autoimuni tireoiditis s gušom i atrofični autoimuni tireoiditis, pri čemu je zajednička patološka značajka limfocitna infiltracija i destrukcija folikula i zajednička serološka značajka su visoke koncentracije u serumu antitijela na peroksidazu štitnjače (anti-TPO) i tireoglobulin (anti-Tg). Smatra se da je uzrok onoga što se najčešće naziva Hashimotov tireoiditis kombinacija genetske osjetljivosti i okolišnih čimbenika. Klinička slika kroničnog autoimunog tireoiditisa (Hashimotov tireoiditis) može varirati. Koncentracije TPO autoantitijela u serumu su povišene u više od 90 posto bolesnika. Prisutnost antitijela štitnjače dobro korelira s prisutnošću limfocitnog infiltrata u štitnjači (65).

Molekule HLA klase II prisutne su na folikularnim stanicama štitnjače pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom, ali ne i zdravih osoba (66). Bolest se nasljeđuje u obiteljima,

ponekad sama, a ponekad u kombinaciji s Gravesovom bolešću (67). Rizik ponovnog pojavljivanja kod braće i sestara je veći od 20 posto (68). Stopa podudarnosti kod monozigotnih blizanaca je 30 do 60 posto (69). Postoji povezanost s određenim alelima HLA kao što je DR3 i povezanost s prisutnošću Arg 74 u aktivnom mjestu koji veže aminokiseline DR3 (70).

Dokazi za genetsku osjetljivost na Hashimotov tireoiditis uključuju obiteljsko grupiranje, povezanost s određenim HLA alelima (npr. DR3) i povezanost s određenim alelima gena povezanih s imunološkim sustavom. Precipitirajući čimbenici Hashimotovog tireoiditisa su infekcija, stres, spolni hormoni, trudnoća, unos joda i izloženost zračenju. Moguće je i fetalni mikrokimerizam unutar štitnjače majke (70 – 78).

1.3.2. AUTOIMUNE BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA

Celijakija, također poznata kao enteropatija osjetljiva na gluten, česta je imunološki posredovana upalna bolest tankog crijeva uzrokovana osjetljivošću na gluten i srodne proteine u hrani kod genetski predisponiranih osoba (79, 80). Genetska osnova celijakije potkrijepljena je učestalom obiteljskom pojavom i izrazito bliskom povezanosti s haplotipom HLA-DR3-DQ2 i/ili lokusom gena DR4-DQ8. Više od 99 posto osoba s celijakijom ima HLA-DR3-DQ2 i/ili HLA-DR4-DQ8, u usporedbi s 30 do 40 posto opće populacije u većini zemalja. Homozigotnost za HLA DQ2 povezana je s povećanim rizikom za celijakiju i T-stanični limfom povezan s enteropatijom (81 – 83). Celijakija je povezana s brojnim autoimunim poremećajima, uključujući T1DM i autoimunu bolest štitnjače (84, 85). Nađena je posebna povezanost s kromosomom 15q26, koji sadrži lokus osjetljivosti na T1DM (84, 86, 87) te s kromosomom 5q i vjerojatno 11q (87). Enterociti pacijenata s celijakijom pokazuju samo ograničenu probavu peptida 31-49 A-gliadina, peptida koji HLA-DQ2/DQ8 ne prepoznaje. Visoka stabilnost protiv proteolize ili nepotpune razgradnje ovih glijadinskih peptida pogoduje im kao važnim inicijatorima upalnog odgovora i toksičnih učinaka (88).

Otpribliže 5 posto bolesnika s T1DM će razviti celijakiju, dijagnosticirano pozitivnim uzorkom biopsije tankog crijeva, a 5 do 10 posto ima antiendomizijska protutijela (89 – 91) ili antitijela na transglutaminazu tkiva (28, 31, 32). Većina slučajeva celijakije (do 79 posto) dijagnosticira se unutar pet godina od početka šećerne bolesti (92). Čini se da su te stope prevalencije iste u Sjedinjenim Američkim Državama, Europi, Kanadi i Aziji (93).

Čimbenici rizika za celijakiju uključuju ženski spol, mlađu dob početka i duže trajanje T1DM te prisutnost bolesti štitnjače (28, 94 – 96). Genetska osjetljivost na celijakiju i T1DM pripisuje se specifičnim zajedničkim alelima (97). Haplotipovi HLA-DR3-DQ2 i DR4-DQ8 povezani su s povećanim rizikom za ove poremećaje (58), dok su aleli DQB1*06:02 i DRB1*04 zaštitni (98, 99). Ovi bolesnici obično nemaju gastrointestinalne simptome, ali su češće asimptomatski ili imaju epizode hipoglikemije ili slabog rasta. Smanjena količina minerala u kostima glavna je briga za djecu s neliječenom celijakijom (100).

Čini se da je globalna distribucija bolesti usporedna s distribucijom genotipova HLA koji predisponiraju celijakiju, pod uvjetom da je populacija također izložena glutenu (101). Skupine visokog rizika su rođaci u prvom i drugom koljenu pacijenata s celijakijom (102, 103). Druge bolesti povezane s povećanim rizikom od celijakije uključuju (među nekoliko drugih autoimunih bolesti): T1DM, autoimuni tireoiditis, Downov i Turnerov sindrom i hemosideroza pluća (umjereni rizik) (103).

T1DM i celijakija imaju zajedničke značajke u svojoj patogenezi, kao što su oštećenje tkiva uzrokovano autoimunošću ili netolerancijom na antigene iz prehrane. Otprilike jedna trećina bolesnika s T1DM koji imaju haplotip HLA-DQ2 koji predisponira celijakiju (koji se nalazi u 20 do 25 posto opće zapadnjačke populacije) ima povećana IgA autoantitijela na tkivnu transglutaminazu i stoga je vjerojatno da će imati celijakiju (104). To je u usporedbi s prevalencijom autoantitijela tkivne transglutaminaze u samo 2 posto onih bez HLA-DQ2 (105).

Postoji povećana incidencija autoimune bolesti štitnjače među bolesnicima s celijakijom (106, 107). Hipotireoza je češća od hipertireoze. Bolesnici s celijakijom (i njihove obitelji) također mogu imati veću vjerojatnost da će imati atopijski dermatitis u usporedbi s općom populacijom, iako prevalencija drugih alergija nije povećana (108).

Nekoliko slučajeva pokazalo je povezanost između celijakije i upalne bolesti crijeva (IBD), češće s ulceroznim kolitisom nego s Crohnovom bolešću (109, 110). U jednoj studiji slučaj-kontrola, rizik od upalnih bolesti crijeva u bolesnika s celijakijom bio je povišen 10 puta, dok je rizik od celijakije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva bio usporediv s kontrolama (111). Rodbina bolesnika s celijakijom u prvom stupnju također može imati peterostruko veći rizik od razvoja ulceroznog kolitisa u usporedbi s općom populacijom (112). Celijakija je često povezana s herpetiformnim dermatitisom, selektivnim nedostatkom IgA (113, 114) i drugim stanjima koja

imaju autoimune značajke kao što su T1DM (115), bolest štitnjače (106, 107) i druge autoimune bolesti.

1.3.3. AUTOIMUNE BOLESTI KOŽE

PSORIJAZA

Psorijaza je imunološki posredovana, genetska bolest koja se manifestira na koži, zglobovima ili oboje. Podjednako je rasprostranjena u oba spola, iako u prosjeku muškarci imaju teže oblike bolesti od žena. Psorijaza može zahvatiti bilo koje mjesto na koži, međutim predilekcijska mjesta su ekstenzorne površine podlaktica i potkoljenica, periumbilikalne, perianalne, retroaurikularne regije i vlasište. Psorijaza vlasišta razvija se u 75-90% pacijenata s psorijazom (116).

Genetski čimbenici igraju značajnu ulogu u patogenezi psorijaze. Osjetljivost na psorijazu 1 (PSORS1), koja se nalazi unutar približno 220 kilobaza segmenta glavnog kompleksa histokompatibilnosti na kromosomu 6, glavni je lokus osjetljivosti na psorijazu. HLA-Cw6 je alel osjetljivosti unutar PSORS1, povezana je s ranim početkom te teškom i nestabilnom bolešću.

Bolesnici s psorijazom imaju značajno veći rizik od obolijevanja od šećerne bolesti. Nejasno je koja bolest dolazi prva, psorijaza ili šećerna bolest. Th1 i Th17 stanice mogu doprinijeti nastanku T1DM. Iako T1DM ne može izravno pridonijeti patogenezi psorijaze, TNF-alfa/IL-23/IL-17 igraju ključnu ulogu u patogenezi psorijaze i T1DM (117).

ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis česta je, kronična i relapsirajuća upalna bolest kože sa sve većom učestalošću, posebno u razvijenim zemljama. Najjači poznati čimbenik rizika za atopijski dermatitis je obiteljska povijest atopijskih bolesti, posebno atopijskog rinitisa. Ostali čimbenici rizika povezani s povećanom prevalencijom uključuju život u urbanom okruženju i regijama s niskom izloženošću ultraljubičastom svjetlu ili suhim klimatskim uvjetima, prehranu bogatu šećerima i višestruko nezasićenim masnim kiselinama, ponovljeno izlaganje antibioticima prije pete godine života i drugo.

Atopijski dermatitis ima vrlo varijabilnu kliničku sliku. Karakterizirana je akutnim ekcemima, lezijama koje svrbe na suhoj koži. Kronične lezije uključuju crvene, suhe, ispucale mrlje i

ljuskave kože s lihenifikacijom (118). Bolesnici s atopijskim dermatitisom (i njihove obitelji) također mogu imati veću vjerojatnost da će imati celijakiju u usporedbi s općom populacijom (108).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- ispitati učestalost pojedinih alelnih varijanti i haplotipova HLA sustava u osoba s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače, autoimunim bolestima probavnog sustava i autoimunim bolestima kože
- ispitati razlike s obzirom na spol i dob u vrijeme dijagnosticiranja bolesti

3. ISPITANICI I METODE

3.1. USTROJ STUDIJE

Presječna studija s povijesnim podacima (121).

3.2. ISPITANICI

Ispitanici su bolesnici upućeni na obradu u Klinički zavod za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek na HLA tipizaciju. Veličina uzorka je 147 ispitanika oboljelih od T1DM.

3.3. METODE

S Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu KBCO-a prikupljen je popis pacijenata kojima je u periodu od 2009. godine do 2020. godine izvršena HLA tipizacija. Podaci su prikupljeni pristupom i pretraživanjem u elektroničkoj bazi podataka bolničkog informacijskog sustava (BIS) Kliničkog bolničkog centra Osijek. Prikupljeni su slijedeći podaci: nalazi HLA tipizacije, pridružene autoimune bolesti štitnjače, autoimune bolesti probavnog sustava, autoimune bolesti kože, dob i spol. Analizirana je pojavnost pojedinih navedenih autoimunih bolesti kod različitih HLA tipova te njihova povezanost s dobi i spolom.

3.4. STATISTIČKE METODE

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika u raspodjeli bolesnika prema autoimunim bolestima i HLA koristio se Fisherov egzaktni test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 147 bolesnika sa šećernom bolesti, od kojih je 71 (48,3 %) muškarac i 76 (51,7 %) žena. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze je 10 godina (interkvartilnog raspona od 6 do 13 godina) u rasponu od 0 godina do najviše 47 godina. Prilikom postavljanja dijagnoze najviše bolesnika je u dobi do 12 godina, njih 103 (70,1 %), a s 19 i više godina ih je 11 (7,5 %). U toj skupini bolesnika je 4 / 11 u dobi od 19 do 25 godina, a 7 / 11 bolesnika je u dobi od 26 do 65 godina.

Autoimune bolesti se bilježe kod 65 (44,2 %) bolesnika, a najučestaliji su autoimuna bolest štitnjače, kod 36 (24,5 %) ispitanika, dok se autoimune bolesti probavnog sustava i kože javljaju kod manjeg broja bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Muškarci	71 (48,3)
Žene	76 (51,7)
Dobne skupine	
do 12 godina	103 (70,1)
13-18 godina	33 (22,4)
19-25 godina	4 (2,7)
26-65 godina	7 (4,8)
Prisutne autoimune bolesti	
Autoimune bolesti štitnjače	36 (24,5)
Autoimune bolesti probavnog sustava	12 (8,2)
Autoimune bolesti kože	6 (4,1)

4.2. Razlike s obzirom na spol i dob u vrijeme dijagnosticiranja bolesti

Ima značajne razlike u raspodijeli ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima po dobnim kategorijama s obzirom na dob dijagnosticiranja (Fisherov egzaktni test, $P = 0.001$) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika po dobnim kategorijama s obzirom na dob dijagnosticiranja

	Dob po kategorijama										<i>P</i> *
	0-12		13-18		19-25		26-65		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
0	1	1.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.70%	0.001
1	3	2.90%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	3	2.00%	
2	8	7.80%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	8	5.40%	
3	8	7.80%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	8	5.40%	
4	3	2.90%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	3	2.00%	
5	10	9.70%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	10	6.80%	
6	7	6.80%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	7	4.80%	
7	14	13.60%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	14	9.50%	
8	10	9.70%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	10	6.80%	
9	8	7.80%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	8	5.40%	
10	16	15.50%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	16	10.90%	
11	4	3.90%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	4	2.70%	
12	10	9.70%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	10	6.80%	
13	1	1.00%	8	24.20%	0	0.00%	0	0.00%	9	6.10%	
14	0	0.00%	10	30.30%	0	0.00%	0	0.00%	10	6.80%	
15	0	0.00%	5	15.20%	0	0.00%	0	0.00%	5	3.40%	
16	0	0.00%	6	18.20%	0	0.00%	0	0.00%	6	4.10%	
17	0	0.00%	2	6.10%	0	0.00%	0	0.00%	2	1.40%	
18	0	0.00%	2	6.10%	0	0.00%	0	0.00%	2	1.40%	
21	0	0.00%	0	0.00%	1	25.00%	0	0.00%	1	0.70%	
22	0	0.00%	0	0.00%	2	50.00%	0	0.00%	2	1.40%	
25	0	0.00%	0	0.00%	1	25.00%	0	0.00%	1	0.70%	
30	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
31	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
36	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
39	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
45	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
46	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
47	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	14.30%	1	0.70%	
Total	103	100.00%	33	100.00%	4	100.00%	7	100.00%	147	100.00%	

Nema značajne razlike u raspodijeli ispitanika sa šećernom bolesti tip 1 i pridruženim autoimunim bolestima po spolu s obzirom na dob dijagnosticiranja (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika po spolu s obzirom na dob dijagnosticiranja

	Spol						P*
	M		Ž		Total		
	N	%	N	%	N	%	
0	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	0.30
1	3	4.20%	0	0.00%	3	2.00%	
2	4	5.60%	4	5.30%	8	5.40%	
3	4	5.60%	4	5.30%	8	5.40%	
4	3	4.20%	0	0.00%	3	2.00%	
5	4	5.60%	6	7.90%	10	6.80%	
6	5	7.00%	2	2.60%	7	4.80%	
7	5	7.00%	9	11.80%	14	9.50%	
8	4	5.60%	6	7.90%	10	6.80%	
9	1	1.40%	7	9.20%	8	5.40%	
10	8	11.30%	8	10.50%	16	10.90%	
11	1	1.40%	3	3.90%	4	2.70%	
12	6	8.50%	4	5.30%	10	6.80%	
13	6	8.50%	3	3.90%	9	6.10%	
14	4	5.60%	6	7.90%	10	6.80%	
15	4	5.60%	1	1.30%	5	3.40%	
16	2	2.80%	4	5.30%	6	4.10%	
17	2	2.80%	0	0.00%	2	1.40%	
18	1	1.40%	1	1.30%	2	1.40%	
21	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
22	1	1.40%	1	1.30%	2	1.40%	
25	1	1.40%	0	0.00%	1	0.70%	
30	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
31	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
36	1	1.40%	0	0.00%	1	0.70%	
39	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
45	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
46	1	1.40%	0	0.00%	1	0.70%	
47	0	0.00%	1	1.30%	1	0.70%	
Total	71	100.00%	76	100.00%	147	100.00%	

4.3. Usporedba s obzirom na spol u skupini sa šećernom bolešću tipa 1

Ima značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1*08 (Fisherov egzaktni test, $P = 0.04$) i alela HLA-DQA1*05 (Fisherov egzaktni test, $P = 0.04$) s obzirom na spol u skupini ispitanika s T1DM. (Tablica 4, Tablica 5).

Tablica 4. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM (HLA-DRB1)

DRB1	Muškarci		Žene		P^*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	7	7.45	6	8.57	0.78
*03	37	39.36	18	25.71	0.09
*04	25	26.60	22	31.43	0.60
*07	1	1.06	4	5.71	0.17
*08	1	1.06	6	8.57	0.04
*09	1	1.06	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	0	0.00	1.00
*11	5	5.32	1	1.43	0.24
*12	1	1.06	0	0.00	1.00
*13	8	8.51	6	8.57	1.00
*14	0	0.00	1	1.43	0.43
*15	3	3.19	0	0.00	0.26
*16	5	5.32	6	8.57	0.53

Tablica 5. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM (HLA-DQA1)

DQA1	Muškarci		Žene		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	22	23.40	19	27.14	0.59
*02	2	2.13	4	5.71	0.40
*03	27	28.72	26	37.14	0.31
*04	1	1.06	2	2.86	0.58
*05	42	44.68	19	27.14	0.02
*06	0	0.00	0	0.00	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQB1 s obzirom na spol u skupini s T1DM (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM (HLA-DQB1)

DQB1	Muškarci		Žene		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*02	38	40.43	22	31.43	0.26
*03(DQ7)	7	7.45	5	7.14	1.00
*03(DQ8)	23	24.47	22	31.43	0.38
*03(DQ9)	1	1.06	0	0.00	1.00
*04	1	1.06	2	2.86	0.58
*05	14	14.89	13	18.57	0.53
*06	10	10.64	6	8.57	0.79

Ima značajne razlike u učestalosti haplotipa DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8) (Fisherov egzaktni test, $P = 0.03$) s obzirom na spol u skupini ispitanika s T1DM (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba haplotipova s obzirom na spol u skupinama s T1DM

Haplotipovi	Muškarci		Žene		P*
		%		%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	5	5.3	6	8.6	0.53
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	7	7.4	6	8.6	0.78
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	3.2	0	0.0	0.26
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	7	7.4	6	8.6	0.78
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	37	39.4	18	25.7	0.09
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*0202	1	1.1	4	5.7	0.17
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	4	4.3	1	1.4	0.39
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	24	25.5	19	27.1	0.86
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	0	0.0	1	1.4	0.43
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	1	1.1	2	2.9	0.58
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	3	4.3	0.31
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	4	5.7	0.03
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.0	0	0.0	1.00

4.4. Usporedba s obzirom na spol u skupini sa šećernom bolesti tipa 1 i pridruženim autoimunim bolestima

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1 s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DRB1)

DRB1	Muškarci		Žene		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	2	4.35	12	14.29	0.14
*03	13	28.26	17	20.24	0.38
*04	11	23.91	24	28.57	0.68
*07	3	6.52	6	7.14	1.00
*08	2	4.35	3	3.57	1.00
*09	0	0.00	0	0.00	1.00
*10	1	2.17	1	1.19	1.00
*11	3	6.52	4	4.76	0.70
*12	0	0.00	2	2.38	0.54
*13	5	10.87	5	5.95	0.32
*14	2	4.35	0	0.00	0.12
*15	0	0.00	2	2.38	0.54
*16	4	8.70	8	9.52	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 9).

Tablica 9. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQA1)

DQA1	Muškarci		Žene		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	13	28.26	28	33.33	0.69
*02	3	6.52	6	7.14	1.00
*03	11	23.91	26	30.95	0.42
*04	2	4.35	1	1.19	0.29
*05	17	36.96	23	27.38	0.32
*06	0	0.00	0	0.00	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA– DQB1 s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 11).

Tablica 10. Usporedba s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQB1)

DQB1	Muškarci		Žene		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*02	15	32.61	22	26.19	0.54
*03(DQ7)	4	8.70	5	5.95	0.72
*03(DQ8)	11	23.91	27	32.14	0.42
*03(DQ9)	1	2.17	1	1.19	1.00
*04	2	4.35	1	1.19	0.29
*05	9	19.57	21	25.00	0.52
*06	4	8.70	7	8.33	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti haplotipova s obzirom na spol u skupini s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 11).

Tablica 11. Usporedba haplotipova s obzirom na spol u skupinama s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima

Haplotipovi	Muškarci		Žene		P*
		%		%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	4	8.7	8	8.0	1.00
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	2	4.3	12	12.0	0.14
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	0	0.0	2	2.0	0.54
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	4	8.7	5	5.0	0.72
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	13	28.3	17	17.0	0.38
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*0202	2	4.3	5	5.0	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	3	6.5	4	4.0	0.70
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	11	23.9	24	24.0	0.68
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	1	2.2	1	1.0	1.00
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	2	4.3	0	0.0	0.12
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	2	4.3	1	1.0	0.29
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	2.2	0	0.0	0.35
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	2	2.0	0.54
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	0	0.0	2	2.0	0.54
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	0	0.0	0	0.0	1.000
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	1	2.2	1	1.0	1.00

4.5. Usporedba skupine muškaraca sa šećernom bolesti tipa 1 sa skupinom muškaraca sa šećernom bolesti tipa 1 i pridruženim autoimunim bolestima

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1 u skupini muškaraca s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba skupina muškaraca s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DRB1)

DRB1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		<i>P</i> *
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	7	7.45	2	4.35	0.72
*03	37	39.36	13	28.26	0.26
*04	25	26.60	11	23.91	0.84
*07	1	1.06	3	6.52	0.10
*08	1	1.06	2	4.35	0.25
*09	1	1.06	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	1	2.17	0.33
*11	5	5.32	3	6.52	0.72
*12	1	1.06	0	0.00	1.00
*13	8	8.51	5	10.87	0.76
*14	0	0.00	2	4.35	0.11
*15	3	3.19	0	0.00	0.55
*16	5	5.32	4	8.70	0.48

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 u skupini muškaraca s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 13).

Tablica 13. Usporedba skupina muškaraca s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQA1)

DQA1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	22	23.40	13	28.26	0.54
*02	2	2.13	3	6.52	0.33
*03	27	28.72	11	23.91	0.69
*04	1	1.06	2	4.35	0.25
*05	42	44.68	17	36.96	0.47
*06	0	0.00	0	0.00	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela -DQB1 u skupini muškaraca s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 14).

Tablica 14. Usporedba skupina muškaraca s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQB1)

DQB1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*02	38	40.43	15	32.61	0.46
*03(DQ7)	7	7.45	4	8.70	0.75
*03(DQ8)	23	24.47	11	23.91	1.00
*03(DQ9)	1	1.06	1	2.17	0.55
*04	1	1.06	2	4.35	0.25
*05	14	14.89	9	19.57	0.48
*06	10	10.64	4	8.70	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti haplotipova u skupini muškaraca s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 15).

Tablica 15. Usporedba skupina muškaraca s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		<i>P</i> *
	T1DM	%	pridružene	%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	5	5.3	4	8.7	0.48
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	7	7.4	2	4.3	0.72
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	3.2	0	0.0	0.55
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	7	7.4	4	8.7	0.75
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*0201	37	39.4	13	28.3	0.26
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	1	1.1	2	4.3	0.25
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	4	4.3	3	6.5	0.68
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	24	25.5	11	23.9	1.00
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.0	1	2.2	0.33
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	0	0.0	2	4.3	0.11
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	1	1.1	2	4.3	0.25
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	1	2.2	0.55
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	1.1	0	0.0	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.0	1	2.2	0.33

4.6. Usporedba skupine žena sa šećernom bolesti tipa 1 sa skupinom žena sa šećernom bolesti tipa 1 i pridruženim autoimunim bolestima

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1 u skupini žena s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 16).

Tablica 16. Usporedba skupina žena s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DRB1)

DRB1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	6	8.57	12	14.29	0.32
*03	18	25.71	17	20.24	0.45
*04	22	31.43	24	28.57	0.73
*07	4	5.71	6	7.14	0.76
*08	6	8.57	3	3.57	0.30
*09	0	0.00	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	1	1.19	1.00
*11	1	1.43	4	4.76	0.38
*12	0	0.00	2	2.38	1.00
*13	6	8.57	5	5.95	0.55
*14	1	1.43	0	0.00	0.45
*15	0	0.00	2	2.38	0.50
*16	6	8.57	8	9.52	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 u skupini žena s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 17).

Tablica 17. Usporedba skupina žena s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQA1)

DQA1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	19	27.14	28	33.33	0.48
*02	4	5.71	6	7.14	0.76
*03	26	37.14	26	30.95	0.49
*04	2	2.86	1	1.19	0.59
*05	19	27.14	23	27.38	1.00
*06	0	0.00	0	0.00	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQB1 u skupini žena s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 18).

Tablica 18. Usporedba skupina žena s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQB1)

DQB1	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*02	22	31.43	22	26.19	0.48
*03(DQ7)	5	7.14	5	5.95	1.00
*03(DQ8)	22	31.43	27	32.14	1.00
*03(DQ9)	0	0.00	1	1.19	1.00
*04	2	2.86	1	1.19	0.59
*05	13	18.57	21	25.00	0.44
*06	6	8.57	7	8.33	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti haplotipova u skupini žena s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 19).

Tablica 19. Usporedba skupina žena s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		P*
	T1DM	%	T1DM i pridružene autoimune bolesti	%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	6	8.57	8	9.52	1.00
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	6	8.57	12	14.29	0.32
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	0	0.00	2	2.38	0.50
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	6	8.57	5	5.95	0.55
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*0201	18	25.71	17	20.24	0.45
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	4	5.71	5	5.95	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	1.43	4	4.76	0.38
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	19	27.14	24	28.57	0.86
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.00	1	1.19	1.00
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	1	1.43	0	0.00	0.46
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	2	2.86	1	1.19	0.59
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	3	4.29	0	0.00	0.09
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	4	5.71	2	2.38	0.41
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	0	0.00	2	2.38	0.50
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.00	1	1.19	1.00

4.7. Usporedba skupina ispitanika sa šećernom bolesti tipa 1 sa skupinom ispitanika sa šećernom bolesti tipa 1 i pridruženim autoimunim bolestima

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1 u usporedbi ispitanika s T1DM sa skupinom ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 20).

Tablica 20. Usporedba skupina s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DRB1)

DRB1	T1DM		T1DM s pridruženim autoimunim bolestima		<i>P</i> *
	broj alela	%	broj alela	%	
	*01	13	7.93	14	
*03	45	27.44	30	23.08	0.42
*04	48	29.27	35	26.92	0.70
*07	5	3.05	9	6.92	0.17
*08	6	3.66	5	3.85	1.00
*09	1	0.61	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	2	1.54	0.20
*11	6	3.66	7	5.38	0.57
*12	1	0.61	2	1.54	0.59
*13	24	14.63	10	7.69	0.07
*14	1	0.61	2	1.54	0.59
*15	3	1.83	2	1.54	1.00
*16	11	6.71	12	9.23	0.51

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 u usporedbi ispitanika s T1DM sa skupinom ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 21).

Tablica 21. Usporedba skupina s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQA1)

DQA1	T1DM		T1DM s pridruženim autoimunim bolestima		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*01	41	25.00	41	31.54	0.24
*02	6	3.66	9	6.92	0.29
*03	53	32.32	37	28.46	0.53
*04	3	1.83	3	2.31	1.00
*05	61	37.20	40	30.77	0.27
*06	0	0.00	0	0.00	1.00

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQB1 u usporedbi ispitanika s T1DM sa skupinom ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Tablica 22).

Tablica 22. Usporedba skupina s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (HLA-DQB1)

DQB1	T1DM		T1DM s pridruženim autoimunim bolestima		P*
	broj alela	%	broj alela	%	
*02	60	36.59	37	28.46	0.17
*03(DQ7)	12	7.32	9	6.92	1.00
*03(DQ8)	45	27.44	38	29.23	0.80
*03(DQ9)	1	0.61	2	1.54	0.59
*04	3	1.83	3	2.31	1.00
*05	27	16.46	30	23.08	0.18
*06	16	9.76	11	8.46	0.84

Ima značajne razlike u učestalosti haplotipa DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 u skupini ispitanika sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi sa skupinom ispitanika sa šećernom bolesti tipa 1 i pridruženim autoimunim bolestima (Fisherov egzaktni test, $P = 0.05$) (Tablica 23).

Tablica 23. Usporedba haplotipova u skupinama s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti		<i>P</i> *
	T1DM	%	pridružene	%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	11	6.7	12	9.2	0.42
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	13	7.9	14	10.8	0.40
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	1.8	2	1.5	0.85
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	13	7.9	9	6.9	0.83
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	55	33.5	30	23.1	0.05
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	5	3.0	7	5.4	0.38
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	5	3.0	7	5.4	0.38
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	43	26.2	35	26.9	0.90
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.0	2	1.5	0.20
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	1	0.6	2	1.5	0.59
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	3	1.8	3	2.3	1.00
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.6	1	0.8	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	4	2.4	0	0.0	0.13
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	4	2.4	2	1.5	0.70
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.6	2	1.5	0.59
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	0.6	0	0.0	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	0.6	0	0.0	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.0	0	0.0	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.0	2	1.5	0.2

4.8. Povezanost autoimunih bolesti štitnjače s HLA u ispitanika sa šećernom bolesti tip 1

Postoji značajna razlika u učestalosti alela HLA-DRB1*13 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače (Fisherov egzaktni test, $P = 0.03$) (Tablica 24).

Tablica 24. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače prema prisutnosti alela HLA-DRB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti štitnjače		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DRB1					
*01	13	7.93	5	6.94	1.00
*03	45	27.44	17	23.61	0.63
*04	48	29.27	25	34.72	0.45
*07	5	3.05	6	8.33	0.10
*08	6	3.66	4	5.56	0.50
*09	1	0.61	0	0.00	0.50
*10	0	0.00	0	0.00	1.00
*11	6	3.66	3	4.17	1.00
*12	1	0.61	1	1.39	0.52
*13	24	14.63	3	4.17	0.03
*14	1	0.61	1	1.39	0.52
*15	3	1.83	1	1.39	1.00
*16	11	6.71	6	8.33	0.79
Ukupno	164	100	72		100

Nema značajnih razlika u učestalosti alela HLA-DQA1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače (Tablica 25).

Tablica 25. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače prema prisutnosti alela HLA-DQA1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti štitnjače		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQA1					
*01	41	25.00	16	22.22	0.74
*02	6	3.66	6	8.33	0.19
*03	53	32.32	26	36.11	0.65
*04	3	1.83	3	4.17	0.37
*05	61	37.20	21	29.17	0.30
*06	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	72	100	

Nema značajnih razlika u učestalosti alela HLA-DQB1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače (Tablica 26).

Tablica 26. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače prema prisutnosti alela HLA-DQB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti štitnjače		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQB1					
*02	60	36.59	22	30.56	0.46
*03(DQ7)	12	7.32	4	5.56	0.78
*03(DQ8)	45	27.44	26	36.11	0.22
*03(DQ9)	1	0.61	1	1.39	0.52
*04	3	1.83	3	4.17	0.37
*05	27	16.46	12	16.67	1.00
*06	16	9.76	4	5.56	0.45
Ukupno	164	100	72	100	

Nema značajnih razlika u učestalosti haplotipova u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače

Tablica 27. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače prema prisutnosti haplotipova

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti štitnjače		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	11	6.71	6	8.33	0.79
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	13	7.93	5	6.94	1.00
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	1.83	1	1.39	1.00
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	13	7.93	3	4.17	0.40
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	55	33.54	17	23.61	0.17
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	5	3.05	5	6.94	0.18
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	5	3.05	3	4.17	0.70
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	43	26.22	25	34.72	0.21
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.00	1	1.39	0.31
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	1	0.61	1	1.39	0.52
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	3	1.83	3	4.17	0.37
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	4	2.44	0	0.00	0.32
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	4	2.44	1	1.39	0.32
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	1	1.39	0.52
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	72	100	

4.9. Povezanost autoimunih bolesti probavnog sustava s HLA u ispitanika sa šećernom bolesti tip 1

Postoji značajna razlika u učestalosti alela HLA-DRB1*11 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima (Fisherov egzaktni test, $P = 0.04$) (Tablica 28).

Tablica 28. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probavnog sustava prema prisutnosti alela HLA-DRB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti probave		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DRB1					
*01	13	7.93	2	12.50	0.63
*03	45	27.44	4	25.00	1.00
*04	48	29.27	2	12.50	0.24
*07	5	3.05	1	6.25	0.43
*08	6	3.66	0	0.00	1.00
*09	1	0.61	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	0	0.00	1.00
*11	6	3.66	3	18.75	0.04
*12	1	0.61	1	6.25	0.17
*13	24	14.63	2	12.50	1.00
*14	1	0.61	1	6.25	0.17
*15	3	1.83	0	0.00	1.00
*16	11	6.71	0	0.00	0.60
Ukupno	164	100	16	100	

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probave (Tablica 29).

Tablica 29. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probavnog sustava prema prisutnosti alela HLA-DQA1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti probave		<i>P*</i>
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQA1					
*01	41	25.00	5	31.25	0.56
*02	6	3.66	1	6.25	0.49
*03	53	32.32	2	12.50	0.15
*04	3	1.83	0	0.00	1.00
*05	61	37.20	8	50.00	0.42
*06	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	16	100	

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQB1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probave (Tablica 30).

Tablica 30. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probavnog sustava prema prisutnosti alela HLA-DQB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti probave		<i>P*</i>
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQB1					
*02	60	36.59	5	31.25	0.79
*03(DQ7)	12	7.32	3	18.75	0.14
*03(DQ8)	45	27.44	3	18.75	0.57
*03(DQ9)	1	0.61	0	0.00	1.00
*04	3	1.83	0	0.00	1.00
*05	27	16.46	3	18.75	0.73
*06	16	9.76	2	12.50	0.66
Ukupno	164	100	16	100	

Nema značajne razlike u učestalosti haplotipova u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probave

Tablica 31. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima probavnog sustava prema prisutnosti haplotipova

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti probave		P*
		%		%	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	11	6.71	0	0.00	0.60
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	13	7.93	2	12.50	0.63
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	1.83	0	0.00	1.00
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	13	7.93	2	12.50	0.63
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	55	33.54	4	25.00	0.59
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	5	3.05	1	6.25	0.43
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	5	3.05	2	12.50	0.12
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	43	26.22	2	12.50	0.12
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	1	0.61	1	6.25	0.17
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	3	1.83	0	0.00	1.00
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	4	2.44	0	0.00	1.00
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	4	2.44	0	0.00	1.00
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	1	6.25	0.17
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	0.61	1	6.25	0.17
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	16	100	

4.10. Povezanost autoimunih bolesti kože s HLA u ispitanika sa šećernom bolesti tip 1

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DRB1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože (Tablica 32).

Tablica 32. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože prema prisutnosti alela HLA-DRB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti kože		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DRB1					
*01	13	7.93	3	25.00	0.08
*03	45	27.44	3	25.00	1.00
*04	48	29.27	2	16.67	0.51
*07	5	3.05	0	0.00	1.00
*08	6	3.66	1	8.33	0.40
*09	1	0.61	0	0.00	1.00
*10	0	0.00	0	0.00	1.00
*11	6	3.66	1	8.33	0.40
*12	1	0.61	0	0.00	1.00
*13	24	14.63	0	0.00	0.38
*14	1	0.61	0	0.00	1.00
*15	3	1.83	0	0.00	1.00
*16	11	6.71	2	16.67	0.22
Ukupno	164	100	12	100	

Nema značajne razlike u učestalosti alela HLA-DQA1 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože (Tablica 33).

Tablica 33. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože prema prisutnosti alela HLA-DQA1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti kože		<i>P</i> *
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQA1					
*01	41	25.00	5	41.67	0.30
*02	6	3.66	0	0.00	1.00
*03	53	32.32	2	16.67	0.35
*04	3	1.83	1	8.33	0.25
*05	61	37.20	4	33.33	1.00
*06	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	12	100	

Postoji značajna razlika u učestalosti alela HLA-DQB1*05 u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože (Fisherov egzaktni test, $P = 0.05$) (Tablica 34).

Tablica 34. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože prema prisutnosti alela HLA-DQB1

	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti kože		<i>P*</i>
	Broj alela	%	Broj alela	%	
HLA-DQB1					
*02	60	36.59	3	25.00	0.54
*03(DQ7)	12	7.32	1	8.33	1.00
*03(DQ8)	45	27.44	2	16.67	0.52
*03(DQ9)	1	0.61	0	0.00	1.00
*04	3	1.83	1	8.33	0.25
*05	27	16.46	5	41.67	0.05
*06	16	9.76	0	0.00	0.61
Ukupno	164	100	12	100	

Nema značajne razlike u učestalosti haplotipova u ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože

Tablica 35. Raspodjela ispitanika s T1DM i s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože prema prisutnosti haplotipova

Haplotipovi	T1DM		T1DM i pridružene autoimune bolesti kože		P*
	Broj	Učestalost (%)	Broj	Učestalost (%)	
DRB1*16-DQA1*01-DQB1*05	11	6.71	2	16.67	0.22
DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05	13	7.93	3	25.00	0.08
DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06	3	1.83	0	0.00	1.00
DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06	13	7.93	0	0.00	0.60
DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02	55	33.54	3	25.00	0.75
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02	5	3.05	0	0.00	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	5	3.05	1	8.33	0.35
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	43	26.22	2	16.67	0.73
DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03(DQ9)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04	3	1.83	1	8.33	0.25
DRB1*13-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03(DQ7)	4	2.44	0	0.00	1.00
DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	4	2.44	0	0.00	1.00
DRB1*12-DQA1*05-DQB1*03(DQ7)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03(DQ9)	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*11-DQA1*05-DQB1*02	1	0.61	0	0.00	1.00
DRB1*14-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)	0	0.00	0	0.00	1.00
DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05	0	0.00	0	0.00	1.00
Ukupno	164	100	12	100	

5. RASPRAVA

Šećerna bolest tipa 1 je multifaktorijalna bolest uzrokovana međudjelovanjem genetskog nasljeđa i okolišnih čimbenika (11).

U ovom istraživanju sudjelovalo je 147 ispitanika kojima je određen HLA kompleks. Medijan dobi ispitanika iznosio je 10 godina. Prilikom postavljanja dijagnoze najviše ispitanika bilo je u dobi do 12 godina (70,1%), a s 19 i više godina bilo ih je 7,5%. U istraživanju Tattersalla i suradnika pojavnost T1DM bila je u mlađoj dobi, s medijanom od 11 godina, što korelira s našim rezultatima (19). U istraživanju Warnickea i suradnika pojavnost autoimunih bolesti u osoba s T1DM bila je 46,6% (27). U našem istraživanju autoimune bolesti se u osoba s T1DM bilježe kod 44,2% bolesnika, što je sukladno dosadašnjim znanstvenim saznanjima.

Najučestalije pridružene bolesti u ispitanika s T1DM bile su autoimune bolesti štitnjače (24,5%), od kojih je Hashimotova bolest bila najučestalija (22,4%). Ovi rezultati koreliraju s radom Warnickea i suradnika koji su u svom istraživanju imali 19,6% ispitanika s T1DM s pridruženom autoimunu bolest štitnjače (27). Kod ispitanika s T1DM autoimune bolesti probave i kože prisutne su u manjeg broja ispitanika. Autoimune bolesti probave prisutne su u 8,2% dok su autoimune bolesti kože prisutne kod 4,8%. Warnicke i suradnici su u svom istraživanju imali slične rezultate, 10,7% osoba s T1DM imalo je i autoimune bolesti probavnog sustava (27). S obzirom da u bolničkom informacijskom sustavu nisu zabilježeni svi pacijenti s autoimunim bolestima kože, u sličnim istraživanjima trebalo bi obratiti veću pozornost na autoimune bolesti kože.

Proučavale su se tri skupine HLA alela, HLA-DRB1, -DQA1 i -DQB1. Prijašnja istraživanja upućuju na važnost HLA-DRB, -DQA i -DQB u patogenezi nastajanja T1DM (9-15). U ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima najučestaliji HLA aleli su HLA-DRB1*03 i -DRB1*04, HLA-DQA1*01, -DQA1*03, -DQA1*05, HLA-DQB1*02, -DQB1*03(DQ8) i -DQB1*05, no statistički značajna pojavnost je kod HLA-DRB1*03 i HLA-DRB1*10. Sukladno našim dobivenim rezultatima, Rowe i suradnici u svom su istraživanju dobili kako je najučestaliji alel u T1DM i pridruženim autoimunim bolestima alel HLA-DQB1*0302 i alel HLA-DQB1*0201 (35). Prevalencija visokorizičnih genotipova je učestalija u određenim populacija, najčešće u sjeverno američkoj i europskoj populaciji. Otprilike 5% djece s genotipom HLA-DQB1*0302 i HLA-DQB1*0201 razvije T1DM ranije od djece s drugačijim

genotipom (35). Osobe s T1DM imaju povećani rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti, najčešće autoimunog tireoiditisa i celijakije (40).

Uočene autoimune bolesti štitnjače u ispitanika bile su Hashimotov tireoiditis i Gravesova bolest. Flesch i suradnici su u svom istraživanju dobili kako su aleli HLA-DQB1*03/02, HLA-DRB1*04/01 povezani s rizikom za razvoj autoimunih bolesti štitnjače u osoba s T1DM (63). U ispitanika s T1DM i autoimunim bolestima štitnjače najučestaliji HLA aleli u ovom istraživanju bili su HLA-DRB1*03, -DRB1*04, HLA-DQA1*01, -DQA1*03, -DQA1*05, HLA-DQB1*02, -DQB1-03(DQ8), -DQB1-05 ali bez statističke značajnosti osim HLA-DQB1*03(DQ8), što odgovara dosadašnjim znanstvenim rezultatima. Autoimune bolesti štitnjače su česte u osoba s T1DM. Oko četvrtine osoba s T1DM razvije autoimunu bolest štitnjače (40). Oko 20% osoba s T1DM ima pozitivna antitireoidna protutijela, oni mogu biti eutireoidni ili mogu razviti autoimunu hipotireozu u 2 do 5% slučajeva (47 – 49, 51 – 53). Rjeđe je moguć razvoj hipertireoze u djece s T1DM u oko 1% slučajeva, što je više od opće populacije (54, 55).

Prilikom istraživanja uočena autoimuna bolest probavnog sustava u ispitanika bila je celijakija. Najučestaliji aleli u ispitanika s T1DM i autoimunim bolestima probavnog sustava bili su HLA-DRB1*11, HLA-DQA1*05, HLA-DQB1*02. Kozhakhmetova i suradnici su u svom istraživanju uočili veću pojavnost alela HLA-DRB1*04 u osoba s T1DM i autoimunima bolestima probavnog sustava, što se razlikuje od našeg ispitivanja (58). Približno desetina osoba s T1DM i celijakijom ima autoantitijela na transglutaminazu, a polovica njih ima visoku razinu autoantitijela i celijakiju na biopsiji (38, 39). Osobe s T1DM u 5% slučajeva razviju celijakiju (89 – 91), a dijagnoza se postavi unutar 5 godina od početka bolesti (92). HLA povezan s povećanim rizikom za razvoj celijakije u sklopu autoimunih bolesti i T1DM je HLA-DQB1*03 (DQ8) (58). Česti simptomi su loša kontrola glikemije, ponavljajuće epizode hipoglikemije, nepredvidljiva mjerenja glukoze te zastoj u rastu zbog nepravilne crijevne apsorpcije (100). Osobe s celijakijom mogu imati povećani rizik za razvoj atopijskog dermatitisa u usporedbi s općom populacijom, iako pojavnost ostalih alergija nije povećana (108).

U ispitanika s T1DM i pridruženim autoimunim bolestima kože uočene su psorijaza i atopijski dermatitis. Najučestaliji aleli su bili HLA-DRB1*01, -DRB1*03, HLA-DQA1*01, -DQA1*05, HLA-DQB1*02, -DQB1*03, -DQB1*05. Statistički značajna pojavnost HLA alela u ispitanika s T1DM i autoimunim bolestima kože bili su HLA-DRB1*01 i HLA-DQB1*05. Osobe s

psorijazom imaju značajno veći rizik od obolijevanja od T1DM. Nejasno je koja bolest dolazi prva, psorijaza ili T1DM (117). Ogava i suradnici opisuju povećani rizik za razvoj psorijaze u genetski predisponiranih osoba europske populacije ukoliko imaju polimorfizam HLA-DQA molekule, te HLA-DQB molekule u japanskoj populaciji istraživane skupine, što sugerira kako strukturalne promjene u molekuli mogu imati ulogu u antigen prezentirajućoj funkciji stanice (119). U ovom istraživanju uočena je veća pojavnost HLA-DRB1*01 i HLA-DQB1*05 dok je istraživanje Saeki i suradnika povezala povećanu učestalost HLA-DRB1*01 u osoba koje boluju od atopijskog dermatitisa te alela HLA-DQB1*02 (120). Najjači poznati čimbenici rizika za atopijski dermatitis su obiteljska povijest atopijskih bolesti, život u urbanom okruženju i regijama s niskom izloženošću ultraljubičastom svjetlu ili suhim klimatskim uvjetima, prehranu bogatu šećerima i višestruko nezasićenim masnim kiselinama, ponovljeno izlaganje antibioticima prije pete godine života i drugo (118).

Provedeno istraživanje ispitalo je učestalost pojedinih HLA alela u ispitanika s dijagnosticiranim T1DM i povezanim autoimunim bolestima. S obzirom na sve veću pojavnost T1DM u populaciji, sličnim istraživanjima trebao bi biti obuhvaćen veći broj ispitanika. Zbog kompleksnosti HLA sustava i njegovog nasljeđivanja postoji potreba za dodatnim istraživanjima kako bi se proveo uspješni probir u populaciji te postigla rana dijagnoza, rano liječenje i prevencija u obiteljima gdje postoje slučajevi T1DM i pridruženih autoimunih bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Zaključci koji se mogu izvesti na temelju provedenog istraživanja i dobivenih podataka su:

- najučestaliji aleli u osoba s T1DM su HLA-DRB1*03, HLA-DQA1*05 i HLA-DQB1*02, isti aleli su češći u muških ispitanika, u dobi od 0 do 12 ali bez statističke značajnosti
- T1DM značajno je češće bila dijagnosticirana u dobnoj skupini od 0 do 12 godina
- nije uočena razlika u povezanosti T1DM i pridruženih autoimunih bolesti s obzirom na spol
- u ispitivanoj skupini s T1DM u žena je češći haplotip DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8)
- ispitanici s T1DM imali su češće haplotip DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02
- u ispitanika s T1DM i HLA-DQB1*03 (DQ8) veća je učestalost pridruženih autoimunih bolesti štitnjače ali bez statističke značajnosti, najučestalije se pojavljuje u dobnoj skupini od 0 do 12 godina, ali nije uočena razlika s obzirom na spol
- ispitanici s T1DM i HLA-DRB1*11 imaju veću učestalost pridruženih autoimunih bolesti probavnog sustava, pojavnost je najučestalija u dobnoj skupini od 0 do 12 godina, ali bez razlike s obzirom na spol
- u ispitanika s T1DM i HLA-DQB1*05 značajno je veća učestalost pridruženih autoimunih bolesti kože, pojavnost je najučestalija u dobnoj skušini od 13 do 18 godina, ali bez razlike s obzirom na spol

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je ispitati učestalost pojedinih alela HLA sustava u osoba sa T1DM i pridruženim autoimunim bolestima štitnjače, probavnog sustava i kože, te ispitati razlike s obzirom na spol i dob u vrijeme dijagnosticiranja bolesti.

Ustroj studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici upućeni na obradu u Klinički zavod za transfuzijsku medicinu na HLA tipizaciju. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava KBC Osijek (nalazi HLA tipizacije, pridružene autoimune bolesti štitnjače, probavnog sustava i kože; dob i spol).

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 147 ispitanika s T1DM (51,7% žene, 48,3% muškarci). Najučestalije autoimune bolesti su bile AI štitnjače (24,5%). Nema značajne razlike u raspodijeli ispitanika s obzirom na spol, dok se značajno razlikuje raspodjela ispitanika po dobnim skupinama. Najučestaliji HLA aleli u muškaraca su HLA-DRB1*03, -DQA1*05, -DQB1*02, a u žena HLA-DRB1*03, -DQA1*03, -DQB1*03(DQ8). Ispitanici s T1DM imali su češće haplotip DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02, a ženski ispitanici sa T1DM imale su češće haplotip DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8). Nema značajne razlike u raspodijeli ispitanika s obzirom na prisutnost AI štitnjače u odnosu na HLA-DQB1*03(DQ8); ali ima s obzirom na AI probavnog sustava u odnosu na HLA-DRB1*11; AI kože u odnosu na HLA-DQB1*05.

Zaključak: Pojedini HLA aleli su povezani s ranijom pojavom T1DM i AI bolesti. Pojavnost T1DM u populaciji je sve veća te je pravilno razumijevanje mehanizma nastanka važno za ranu dijagnozu T1DM i pridruženih AI bolesti.

Ključne riječi: autoimune bolesti; humani leukocitni antigen; šećerna bolesti tip 1

8. SUMMARY

Relation of HLA system genes in patients with type 1 diabetes and other autoimmune diseases

Aim of the study: The aim is to examine the frequency of individual HLA alleles in people with T1DM and associated autoimmune diseases of the thyroid, digestive system, and skin, and to examine differences in gender and age at the time of diagnosis.

Study structure: Cross-sectional study with historical data.

Subjects and methods: Patients were referred to the Clinical Institute of Transfusion Medicine for HLA typing. Data were collected in Clinical hospital center Osijek (HLA typing findings, associated autoimmune diseases of the thyroid gland, digestive system, and skin; age and sex).

Results: The study was conducted on 147 subjects with T1DM (51.7% women, 48,3% men). The AI disease of thyroid were most common (24,5%). Distribution of subjects by age groups differs significantly. The most common HLA alleles in men are HLA-DRB1*03, -DQA1*05, -DQB1*02, and in women HLA-DRB1*03, -DQA1*03, -DQB1*03(DQ8). Subjects with T1DM were more likely to have the DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 haplotype, and female subjects with T1DM were more likely to have the DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03(DQ8) haplotype. There is no significant difference in the distribution of subjects with respect to the presence of autoimmune AI thyroid disease versus HLA-DQB1*03(DQ8); but there is significant difference in the distribution of AI of the digestive system disease relative to HLA-DRB1*1; AI skin disease versus HLA-DQB1*05.

Conclusion: Individual HLA alleles have been associated with the earlier onset of T1DM and AI disease. The incidence of T1DM in the population is increasing and proper understanding of the mechanism of occurrence is important for early diagnosis of T1DM and associated AI diseases.

Key words: autoimmune diseases; diabetes mellitus, type 1; histocompatibility antigens class II

9. LITERATURA

1. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428.
2. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347:911.
3. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care* 2007; 30:503.
4. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51:3353.
5. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2003; 52:2623.
6. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991; 8:800.
7. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661.
8. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:857.
9. Hakonarson H, Grant SF, Bradfield JP, et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene. *Nature* 2007; 448:591.
10. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, et al. Large-scale genetic fine mapping, and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:1074.
11. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA, et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes* 2008; 57:2858.
12. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:1646.
13. Harris MI, Robbins DC. Prevalence of adult-onset IDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1994; 17:1337.

14. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:561.
15. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1557.
16. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:1433.
17. Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia* 2012; 55:689.
18. Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes* 2010; 59:302.
19. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24:44.
20. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 3:514.
21. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28:1028.
22. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343:d6044.
23. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:422.
24. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51:546.
25. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:237.

26. Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol* 2004; 65:640.
27. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010.
28. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:518.
29. Spaans E, Schroor E, Groenier K, et al. Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A Nationwide Study (Young Dudes-3). *J Pediatr* 2017; 187:189.
30. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20:414.
31. Mahmud FH, Clarke ABM, Joachim KC, et al. Screening and Treatment Outcomes in Adults and Children With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease: The CD-DIET Study. *Diabetes Care* 2020; 43:1553.
32. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371:130.
33. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; 85:291.
34. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85:1315.
35. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes* 1994; 43:87.
36. Grubić Z. Uloga gena sustava HLA u endokrinim bolestima I šećernoj bolesti tipa 1. *Paediatr Croat* 2019;63 (Supl 1): 69-74.
37. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 2018; 67:1471.
38. Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113:1254.

39. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease--associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001; 24:27
40. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767.
41. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19:70.
42. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, et al. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:299.
43. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:S163.
44. Joseph J, Saroha V, Payne H, et al. Thyroid function at diagnosis of type I diabetes. *Arch Dis Child* 2011; 96:777.
45. Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, et al. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105:218.
46. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34:1211.
47. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25:1346.
48. Sumník Z, Drevínek P, Snajderová M, et al. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:851.
49. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90:411.
50. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27.
51. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010.

52. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:518.
53. Spaans E, Schroor E, Groenier K, et al. Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A Nationwide Study (Young Dudes-3). *J Pediatr* 2017; 187:189.
54. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1999; 75:467.
55. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190.
56. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71:201.
57. Bonifacio E, Mayr A, Knopff A, Ziegler AG. Endocrine autoimmunity in families with type 1 diabetes: frequent appearance of thyroid autoimmunity during late childhood and adolescence. *Diabetologia* 2009; 52:185.
58. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol* 2018; 192:251.
59. Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:31.
60. Hwang GB, Yoon JS, Park KJ, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 23:33.
61. Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A, et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia* 2013; 56:1735.
62. Katahira M, Maeda H, Tosaki T, Segawa S. The human leukocyte antigen class II gene has different contributions to autoimmune type 1 diabetes with or without autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85:293.

63. Flesch BK, Matheis N, Alt T, et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E177.
64. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
65. Livolsi VA. *Surgical pathology of the thyroid*, Saunders, Philadelphia 1990.
66. Bottazzo GF, Todd I, Pujol-Borrell R. Hypotheses on genetic contributions to the aetiology of diabetes mellitus. *Immunol Today* 1984; 5:230.
67. Tamai H, Ohsako N, Takeno K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1123.
68. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:761.
69. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:536.
70. Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:14034.
71. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14:107.
72. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, et al. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Thyroid Cell Group. Lymphokine Res* 1989; 8:335.
73. Gause WC, Marsh JA. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39:464.
74. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112:38.

75. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2624.
76. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295:1011.
77. Ando T, Davies TF. Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2965.
78. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2494.
79. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:405.
80. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234.
81. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:315.
82. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:966.
83. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014; 371:42.
84. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018; 17:1169.
85. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients* 2018; 10.
86. Houlston RS, Tomlinson IP, Ford D, et al. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1335.
87. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62:669.

88. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125:696.
89. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:462.
90. Crone J, Rami B, Huber WD, et al. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:67.
91. Al-Ashwal AA, Shabib SM, Sakati NA, Attia NA. Prevalence and characteristics of celiac disease in type I diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003; 24:1113.
92. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136:e170.
93. Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:52.
94. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27:1294.
95. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546.
96. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158:589.
97. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767.
98. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 Suppl 22:65.
99. Deja G, Sikora D, Pyziak-Skupien A, et al. The Usefulness of Genotyping of Celiac Disease-Specific HLA among Children with Type 1 Diabetes in Various Clinical Situations. *J Diabetes Res* 2020; 2020:7869350.

100. Simmons KM, McFann K, Taki I, et al. Reduced Bone Mineral Density Is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2016; 169:44.
101. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2153.
102. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286.
103. Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1539.
104. Bao F, Yu L, Babu S, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 13:143.
105. Seissler J, Schott M, Boms S, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia* 1999; 42:1440.
106. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35:844.
107. Badenhop K, Dieterich W, Segni M, et al. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1648.
108. Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1199.
109. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci* 1987; 156:120.
110. Falchuk KR, Falchuk ZM. Selective immunoglobulin a deficiency, ulcerative colitis, and gluten-sensitive enteropathy--a unique association. *Gastroenterology* 1975; 69:503.

111. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1214.
112. Shah A, Mayberry JF, Williams G, et al. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients. *Q J Med* 1990; 74:283.
113. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:333.
114. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131:306.
115. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:597.
116. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
117. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. Published 2019 Sep 5. doi:10.3390/ijms20184347.
118. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-613. doi:10.20344/amp.11963.
119. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2-8. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.05.008.
120. Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(3 Pt 2):575-583. doi:10.1016/0091-6749(94)90133-3.
121. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ivan Lekić, student VI. Godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Datum i mjesto rođenja: 20.10.1994., Osijek

Kućna adresa: Kapelska 60, Osijek

Tel: +385998034600

E-mail: ivan.lekic.os@gmail.com

Obrazovanje:

2014.-2022. Medicinski fakultet Osijek, Studij integriranog preddiplomskog i diplomskog studija
Medicine

2013.-2016. Medicinski fakultet Osijek, Studij Medicinske laboratorijske dijagnostike

2009.-2013. I. gimnazija Osijek, Osijek

2001.-2009. Osnovna škola Vladimira Becića

Konferencije i simpoziji:

2022. Sudjelovao na Proljetnom simpoziju HDED HLZ 2022

2022. Sudjelovao na OSCON

2022. Sudjelovao na 24th European Congress of Endocrinology

2021. Sudjelovao na Prvom online regionalnom simpoziju mladih endokrinologa

2021. Sudjelovao na Drugom online regionalnom simpoziju mladih endokrinologa

2021. Sudjelovao na 23rd European Congress of Endocrinology

2021. Sudjelovao na 13. Hranom do zdravlja

2021. Sudjelovanje na OSCON

2020. Sudjelovanje na 22nd European Congress of Endocrinology

2019. Sudjelovanje na OSCON

2019. Sudjelovanje na 3. osječkim danima bioetike

2019. Sudjelovanje na 12. Hranom do zdravlja

2017. Sudjelovanje na 10th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine

2016. Sudjelovanje na konferenciji Autosomno dominantna policistična bolest bubrega

2016. Sudjelovanje na 4th Central Eastern European Symposium on Free Nucleic Acids in Non-invasive Prenatal Diagnosis

Publikacije:

2021. Poglavlje u knjizi Strategic approach to aging population pod nazivom The importance of physical activity of the elderly in the prevention of chronic diseases, quality and length of life

2020. znanstveni članak u SEEMEDj pod nazivom Pathohistological diagnosis of adrenal tumors: experience of a single center

2020. Poglavlje u knjizi Aging Society pod nazivom Normal Aging

Nagrade:

2021. Dekanova nagrada