

# Bolesti pridružene tip 1 dijabetes melitusu kod djece u Klinici za pedijatriju KBC Osijek

---

**Franjić-Tubić, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:632331>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivona Franjić-Tubić**

**BOLESTI PRIDRUŽENE TIP 1  
DIJABETES MELITUSU KOD DJECE U  
KLINICI ZA PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivona Franjić-Tubić**

**BOLESTI PRIDRUŽENE TIP 1  
DIJABETES MELITUSU KOD DJECE U  
KLINICI ZA PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024**

Diplomski rad je ostvaren na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Osijek, u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Diplomski rad ima 43 stranice i 13 tablica.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mentorici prof. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med. na uloženom vremenu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada i na prenesenom znanju.*

*Zahvaljujem se Kristini Kralik na nasebičnoj pomoći vezanoj za statističku obradu.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima za svu pruženu ljubav i pomoć.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Dijabetes melitus tipa 1.....	1
1.1.1. Epidemiologija.....	1
1.1.2. Etiologija.....	2
1.1.3. Od fenotipa do endotipa.....	3
1.1.4. Klinička slika.....	4
1.1.5. Dijagnoza.....	4
1.1.6. Komplikacije.....	5
1.1.7. Liječenje.....	7
1.2. Autoimuni komorbiditeti.....	8
1.3. Vitamin D.....	9
1.4. Kognitivni i psihološki učinci dijabetes melitusa tipa 1.....	10
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>11</b>
<b>3. CILJ.....</b>	<b>12</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>13</b>
4.1. Ustroj studije.....	13
4.2. Ispitanici.....	13
4.3. Metode.....	13
4.4. Statističke metode.....	13
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>15</b>
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>27</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>33</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>34</b>
<b>9. SUMARRY.....</b>	<b>35</b>
<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>36</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>43</b>

## POPIS KRATICA

ADA – Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

BMD – gustoća minerala u kostima (engl. *bone mineral density*)

CAN – kardiovaskularna autonomna neuropatija (engl. *cardiac autonomic neuropathy*)

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

*CTLA-4* – gen za antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*)

DCCT/EDIC – studija ispitivanja kontrole dijabetesa i komplikacija (engl. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*)

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

DKD – dijabetička bolest bubrega (engl. *diabetic kidney disease*)

DM1 – dijabetes melitus tip 1 (engl. *diabetes mellitus type 1*)

DSPN – dijabetička senzomotorna polineuropatija (engl. *diabetic sensorimotor polyneuropathy*)

GRS – ocjena genskog rizika (engl. *genetic risk score*)

HbA1c – glikolizirani hemoglobin (engl. *glycated haemoglobin*)

HLA – sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigens*)

IA-2 – autoantitijela na protein 2 povezan s inzulinomom (engl. *insulinoma-associated protein 2*)

IAA – inzulinska autoantitijela (engl. *insulin autoantibodies*)

IFN – interferon (engl. *interferon*)

*IL-2R $\alpha$*  – gen za interleukin-2 receptor  $\alpha$  (engl. *interleukin-2 receptor alpha*)

*INS* – gen za inzulin (engl. *insulin gene*)

ISPAD – Međunarodno društvo za dijabetes u djece i adolescenata (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*)

MDI – višestruke dnevne injekcije (engl. *multiple daily injection*)

NCS – studija provođenja živčanih impulsa (engl. *nerve conduction study*)

OCT – optička koherentna tomografija (engl. *optical coherence tomography*)

OCTA – angiografija optičke koherentne tomografije (engl. *optical coherence tomography angiography*)

OGTT – test oralnog opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PD-L1 – ligand programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death-ligand 1*)

*PTPN22* – gen za nerekceptor protein tirozin fosfataze tipa 22 (engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav (engl. *renin-angiotensin-aldosterone system*)

SNP – polimorfizam pojedinačnog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*)

SSR – simpatički kožni odgovor (engl. *sympathetic skin response*)

T1DE1 – endotip 1 dijabetes melitusa tipa 1 (engl. *Type 1 Diabetes Endotype 1*)

T1DE2 – endotip 2 dijabetes melitusa tipa 1 (engl. *Type 1 Diabetes Endotype*)

TLR7/8 – tip receptora na imunološkim stanicama (engl. *Toll-like receptor 7/8*)

VDR – receptor za vitamin D (engl. *vitamin D receptor*)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

ZnT8 – cinkov transporter 8 specifičan za  $\beta$ -stanice (engl.  *$\beta$ -cell-specific zinc transporter 8*)



## 1. UVOD

Posljednjih je desetljeća incidencija dijabetes melitusa tipa 1 (DM1, engl. *diabetes mellitus type 1*) u porastu što se povezuje u prvom redu s utjecajem okolišnih čimbenika, no do razvitka DM1-a najvjerojatnije dolazi složenim međudjelovanjem okolišnih čimbenika i genetske predispozicije. Kada je manjak inzulina apsolutan razvija se klinička slika DM1-a obilježena trijasom poliurije, polidipsije i polifagije. Usprkos brzom tehnološkom napretku sustava za isporuku inzulina i praćenje glikemije i dalje postoje izazovi u postizanju optimalne kontrole glikemije. Oboljeli od DM1-a često imaju pridružene autoimune bolesti, a početni asimptomatski tijek i visoka prevalencija doveli su do potrebe uvođenja ranog probira ovih bolesti. Uzlazan trend DM1-a i pridruženih bolesti predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sustave.

### 1.1. Dijabetes melitus tipa 1

#### 1.1.1. Epidemiologija

Porast učestalosti DM1-a naglašava važnost uloge okoliša u etiopatogenezi poremećaja. 2021. godine na svijetu je procijenjeno oko 8,4 milijuna oboljelih od DM1-a. Očekivanja su da će taj broj dostići 13,5 – 17,4 milijuna do 2040. godine. Već u adolescentnoj dobi neki oboljeli od DM1-a razvijaju komplikacije bolesti poput srčane dijastoličke disfunkcije, dislipidemije i albuminurije. Otprilike 30 % oboljelih od DM1-a razvija kroničnu bubrežnu bolest. Ozbiljan problem za javno zdravstvo predstavlja porast prevalencije DM1-a godišnje za 0,34 % (1). Predmet brojnih istraživanja su doprinosi okolišnih čimbenika u patogenezi poremećaja. Obrazac bimodalne distribucije incidencije DM1-a vidi se u povećanjima incidencije u dobi 5 – 9 godina i 10 – 14 godina. Manja varijabilnost učestalosti u dobnoj skupini 0 – 4 godine podržava hipotezu između potrebnih okidača za razvoj DM1-a i fenotipskog očitovanja rizičnih pojedinaca (2). Podatci Međunarodne dijabetičke udruge (IDF, engl. *International Diabetes Federation*) pokazuju najvišu incidenciju u Finskoj, Sjevernoj Europi i Kanadi te vrlo nisku incidenciju u zemljama Azije. Iako se 2040. godine za cijeli svijet očekuje povećanje za 60 – 107 % više nego 2021., predviđa se da će Afrika, Bliski Istok i jugoistočna Azija imati najveću ekspanziju. Globalnoj varijabilnosti pridonose okidači iz okoline, etničke razlike, genetska predispozicija i razvijenost zdravstvenih sustava zemalja. Veća incidencija u visokoprihodnim zemljama pripisuje se promjenama životnog stila. Tjelesna neaktivnost i povećani indeks tjelesne mase dovode do inzulinske rezistencije sa

posljedičnim zamorom  $\beta$ -stanica i razvojem autoimunosti. Primijećena je cikličnost odnosno "sezonalnost" DM1-a s vrhuncem postavljanja dijagnoze zimi kod oba spola u svim dobima, posebno u regijama s većim temperaturnim promjenama (3).

### 1.1.2. Etiologija

Genska je osjetljivost daleko složenija nego što se smatralo. Glavni su čimbenici rizika koji pojedinca predisponiraju za razvoj bolesti haplotipovi DR3-DQ2 i DR4-DQ8 gena HLA klase II. Povezanost s patogeneom pokazuju i HLA-I aleli, ali i ne HLA-geni: *INS* (engl. *insulin gene*), *CTLA-4* (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), *PTPN22* (engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) i *IL-2R $\alpha$*  (engl. *interleukin-2 receptor alpha*). Opisani su i zaštitni aleli (haplotip DR1501-DQ6), preko 50 povezanih regija koje sudjeluju većinom u regulaciji gena te nekoliko novih rizičnih gena povezanih s odgovorom na virusne infekcije i interferonske signalizacije u  $\beta$ -stanicama. Polimorfizmi u interferon-induciranim genima također pokazuju doprinos razvoju DM1-a. Iako su geni povezani s bolešću vjerojatno najvažniji pokretači autoimunosne reakcije na stanice Langerhansovih otočića, nemaju veliki utjecaj u napredovanju bolesti (4). U stresnim okolnostima beta stanice modificiraju svoje antigene koji time dobivaju veći afinitet vezanja s citotoksičnim T stanicama. Zbog mehanizma nadzora protiv tumorskih stanica koje izražavaju neoepitope dolazi do imunološkog napada na beta stanice. Mogući uzrok posttranslacijske modifikacije epitopa je ekspresija neispravnog inzulinskog proteina pod stresom. Izvanstanične vezikule s miRNA iz  $\beta$ -stanica, u odgovoru na upalne citokine, na udaljenim mjestima pokreću endosomalni TLR7/8-posredovani (engl. *Toll-like receptor 7/8*) odgovor u fagocitima i na taj način pogoršavaju upalu (5). Proupalna signalizacija smanjuje ekspresiju gena potrebnih za funkciju  $\beta$ -stanica što rezultira gubitkom proizvodnje inzulina.  $\beta$ -stanice su sposobne komunicirati na daljinu izlučivanjem inzulina i drugih proteina kao što je protein izveden iz egzosoma GAD65 (engl. *glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies*) i IA-2 (engl. *insulinoma-associated protein 2*) izravno u krvotok. Pod stresom, luče velike količine (pre)proinzulina i inzulinskih peptida, a sama je komunikacija između stanica otežana. Endokrino lučenje autoantigena olakšava njihovu prezentaciju od strane antigen prezentirajućih stanica izvan gušterače što sve ide u prilog aktivnoj ulozi beta stanica u samouništenju (6). Genskim se čimbenicima objašnjava oko 50 % nasljednosti pa se porast incidencije u posljednjim desetljećima pripisuje složenoj interakciji okoliša i gena. Virusni mogu neizravno potaknuti razvoj DM1-a oštećenjem RNA različitih enzima i indukcijom interferon alfa što može djelovati zaštitno ili uzrokovati neželjena imunopatološka oštećenja. Endogenizirani virusni elementi

transaktivirani egzogenim virusima mogu utjecati na izlučivanje inzulina, aktivaciju autoreaktivnih T stanica i stvaranje IFN- $\gamma$ -a (engl. *interferon  $\gamma$* ). Okolišni čimbenici sa utjecajem na propusnost crijeva (enterovirusi, Akkermansia muciniphila, gluten, CXCR3 ligandi i serin palmitoiltransferaza), crijevna flora i određeni dijelovi crijeva također su etiopatogenetski povezani sa DM1-om. Hiperaktivnost lučenja inzulina u stadiju predijabetesa, stres endoplazmatskog retikuluma, zapadnjačka prehrana, smanjen volumen i težina štitnjače, nenormalna proizvodnja sulfatida, manji unos serina povećavaju rizik od pogrešno spletenih inzulina i deamidiranih glutaminskih inzulina što može djelovati imunogeno (5). Epigenetski mehanizmi, uključujući metilaciju DNA, modifikaciju histona i nekodirajuće RNA, utjecaj na konformaciju kromatina i vezanje transkripcijskih faktora, predstavljaju poveznicu između čimbenika okoline i genetske predispozicije. Kao rezultat dugotrajnih upalnih podražaja, latentni pojačivači stvaraju epigenetsku memoriju kroz promjene metilacije što utječe na stanični transkriptom i posljedično na intenzitet imunološkog odgovora i rizik za razvoj DM1-a, posebno u razdoblju in utero. Povezane epigenetske modifikacije uključuju hipometilaciju CpG mjesta u HLA-DQB1 , HLA-II povezanim genima i *GAD65* genu, globalnu hipometilaciju CpG mjesta unutar promotorskih regija gena, hipermetilaciju promotora gena *IL-2RA* i status metilacije promotora gena *INS*. Identificirani su novi nekodirajući rizični SNP-ovi (engl. *single nucleotide polymorphism*) u Th1 (engl. *T helper cells*) i Treg stanicama (engl. *regulatory T cell*) kod pojedinaca s DM1-om. Utjecaj je SNP-ova na regulaciju konformacije kromatina i afiniteta vezanja transkripcijskih faktora vidljiv u neodgovarajućoj trodimenzionalnoj organizaciji genoma i ekspresiji imunoloških gena u DM1-u. Genske varijacije mogu imati isti učinak. Povećana ekspresija proteina KRAB-cinkovog prsta (engl. *Krüppel-associated box domain zinc finger proteins*, KRAB-ZFP), represora specifičnih endogenih retrovirusa, pronađena je jednostaničnim transkripcijskim profiliranjem populacije imunoloških stanica gušterače oboljelih od DM1-a (6).

### 1.1.3. Od fenotipa do endotipa

Stadij 1 autoimunog DM1-a definira prisutnost dva i/ili više autoantitijela povezanih s DM1-om uz normoglikemiju. Stadij 2 predstavlja asimptomatska disglukemija, a stadij 3 klinička hiperglikemija i simptomatska bolest. Serološki biomarkeri autoimunosne reakcije na stanice Langerhansovih otočića prisutni su u vrijeme autoimunosne destrukcije, a prisutnost više od jednog autoantitijela povezana je s velikom vjerojatnošću razvoja simptomatskog dijabetesa u budućnosti (7). Heterogenost dijabetesa melitusa tipa 1 očituje se u različitoj dobi

prilikom dijagnosticiranja, genetskoj predispoziciji, imunološkim obilježjima, progresiji bolesti, sposobnosti izlučivanja inzulina i terapijskom odgovoru. Razvojem personalizirane medicine pojavila se potreba definiranja endotipova bolesti prema temeljnim biološkim mehanizmima u odnosu na tradicionalni fokus na fenotipe. Razlika DM1 endotipa 1 (T1DE1) i DM1 endotipa 2 (T1DE2) je u dobi očitovanja (T1DE1 se očituje u ranijem djetinjstvu), prisutnosti rane destrukcije  $\beta$ -stanica s agresivnim inzulitisom i obilnim CD8 + T i CD20 + B stanicama te nenormalnoj obradi proinzulina i povišenom omjeru cirkulirajućeg proinzulina prema C-peptidu kod T1DE1-a (8).

#### 1.1.4. Klinička slika

Dijabetes melitus tip 1 je kronična bolest karakterizirana disfunkcijom beta stanica, inzulinopenijom i metaboličkim poremećajem kod kojeg, zbog pada osjetljivosti beta stanica na glukozu i inzulin, nastupaju hiperglikemijski simptomi. Javlja se karakteristični trijas simptoma polidipsije, poliurije i polifagije. Anamnestički mala djeca mogu imati noćnu enurezu, promjene raspoloženja, razdražljivost, gubitak na tjelesnoj masi, zastoj u razvoju i zamagljen vid. Zbog osmotske diureze kada koncentracija glukoze u serumu dosegne 10 mmol/L dolazi do razvoja dehidracije i elektrolitnih abnormalnosti. Zbog polidipsije posljedične hiperosmolalnosti seruma, bolesnici ne moraju imati klasične znakove suhe sluznice ili smanjenog turgora kože. Snižavanjem razine inzulina ispod 15 i.j./ml dolazi do lipolize i stvaranja ketonskih tijela što rezultira gubitkom na težini, polifagijom, umorom i slabošću. Ketoza dovodi do mučnine i anoreksije što pridonosi gubitku težine. Jedna trećina slučajeva prezentira se dijabetičkom ketoacidozom (DKA, engl. *diabetic ketoacidosis*) odnosno akutnim metaboličkim poremećajem s dehidracijom, hiperglikemijom, ketonemijom i metaboličkom acidozom. Dijabetička ketoacidoza se može povezati s različitim ishodima, a neliječena dovodi do gubitka svijesti i smrti – cerebralni edem ostaje najčešći uzrok smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika s DKA-om (9).

#### 1.1.5. Dijagnoza

Prema Američkom udruženju za šećernu bolest (ADA, engl. *American Diabetes Association*) kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti su simptomi hiperglikemije (poliurija, polidipsija, gubitak tjelesne mase) i nasumična koncentraciju glukoze u plazmi 200 mg/dL (11,1 mmol/L), FPG (engl. *fasting plasma glucose*) natašte 126 mg/dL (7,0 mmol/L), PG nakon 2 sata (engl. *plasma glucose*) 200 mg/dL (11,1 mmol/L) tijekom OGTT-a (test oralnog opterećenja glukozom) i HbA1C (glikirani hemoglobin) 6.5 % (48 mmol/mol). Iako se široko rasprostranjeni klinički probir asimptomatskih niskorizičnih pojedinaca trenutno ne

preporučuje zbog nedostatka odobrenih terapijskih intervencija, nekoliko inovativnih istraživačkih programa probira dostupno je u Europi (npr. Fr1da, gppad.org) i SAD-u ( trialnet.org , askhealth. org ). Uvođenjem genomske ocjene rizika (GRS, engl. *genetic risk score*) osjetljivost i specifičnost dijagnosticiranja DM1-a prelazi 80 %. Nedavno korištenim integrativnim multiomičkim pristupom identificiran je multiomički biljeg za predviđanje autoimunosti i poremećaja u metabolizmu lipida, apsorpciji hranjivih tvari te reaktivnim vrstama kisika jednu godinu prije serokonverzije. Zaključno, utvrđivanjem visokorizičnih genskih skupina DM1-a u presimptomatskim stadijima, testiranjem autoantitijela, GRS-om i molekularnom fenotipizacijom korištenjem napredne integrativne analize podataka može se doći do ranije dijagnoze i mogućnosti liječenja (10).

### 1.1.6. Komplikacije

Komplikacije dijabetesa melitusa tipa 1 dijele se na mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularne (kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti i bolesti perifernih arterija). Zbog značajnog morbiditeta i mortaliteta, ključna je njihova prevencija optimalnom glikemijskom kontrolom (11).

Hipoglikemija, odnosno sve epizode abnormalno niskih i potencijalno štetnih koncentracija glukoze u plazmi, predstavlja glavni ograničavajući čimbenik u regulaciji bolesti. Studija ACCORD (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) ukazuje na veći kardiovaskularni rizik uz nižu razinu HbA1c. Nokturnalne se hipoglikemije povezuju sa smanjenom kognitivnom funkcijom i iznenadnom smrću tijekom sna u djece sa DM1-om (12). Preporuke Endocrine Society za 2023. godinu za liječenje hipoglikemije uključuju kontinuirano mjerene glukoze (CGM, engl. *continuous glucose monitoring*) umjesto samokontrola glukoze u krvi, korištenje automatiziranih sustava za isporuku inzulina, korištenje podataka iz elektroničkih zdravstvenih kartona, primjenu inzulinskih pumpi umjesto višestrukih dnevnih injekcija, primjenu brzodjelujućih analoga inzulina umjesto suspenzija inzulina s protaminom, primjenu novih formulacija glukagona te strukturirane programe edukacije pacijenata (13).

Dijabetička se ketoacidoza prema smjernicama Međunarodnog društva za pedijatrijski i adolescentni dijabetes (ISPAD, engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) definira biokemijskim trijasom hiperglikemije (serumska glukoza > 11 mmol/L ili > 200 mg/dL), ketonemije (koncentracije  $\beta$ -hidroksibutirata > 3,0 mmol/ L) i/ili umjerene ili velike ketonurije, te metaboličkom acidemijom visokog anionskog jaza (venski pH < 7,3 i/ili

bikarbonat  $< 18$  mmol/L). DKA se primarno pojavljuje na početku DM1-a zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina i povišenja proturegulacijskih hormona (glukagon, hormon rasta, kateholamini, kortizol) izazvanih stresom. Stopa smrtnosti od DKA-e u djece je  $< 1$  % u razvijenim zemljama, prvenstveno uzrokovana cerebralnim ozljedama i cerebralnim edemom. Bez obzira na to, DKA je vodeći uzrok smrtnosti djece s DM1-om i čini  $> 50$  % svih smrti. DKA-u precipitiraju infekcije, loše pridržavanje terapiji, tehnički problemi s inzulinskom pumpom, prethodne epizode, disfunkcionalni obiteljski odnosi, ograničeni pristup medicinskoj skrbi, povijest psihijatrijskih poremećaja i adolescentna dob (14). Liječenje uključuje nadoknadu volumena, korekciju acidobazne ravnoteže i hiperglikemije (15).

Dijabetička neuropatija je subkličičko ili kliničko oštećenje somatskog i/ili autonomnog dijela perifernog živčanog sustava nastalo posljedično dijabetesu. DSPN (engl. *diabetes distal symmetrical peripheral neuropathy*) i CAN (engl. *cardiac autonomic neuropathy*) prevladavaju u mladim odraslim osoba s DM1-om. Prema nedavnim smjernicama preporučuje se procijeniti kardiovaskularnu autonomnu funkciju unutar 5 godina od dijagnoze dijabetesa tipa 1, nakon čega slijede testovi koji se ponavljaju svake godine. Studije živčanog provođenja (NCS, engl. *nerve conduction studies*) su "zlatni standard" za dijagnosticiranje DSPN-a, no SSR (engl. *sympathetic skin response*) testovi bili su bolji od NCS testova u ranoj dijagnozi neuropatije (16).

Dijabetička retinopatija predstavlja najčešću mikrovaskularnu komplikaciju DM1-a. Pretpostavlja se da 60 % osoba oboljelih od DM1-a nakon od 20 godina bolesti razvija neki oblik dijabetičke retinopatije. Glavni uzročnici gubitka vida u bolesnika sa šećernom bolesti su dijabetička makulopatija i proliferativna dijabetička retinopatija. Promjene u gustoći retinalnih žila javljaju se rano prije početka klinički detektabilnih drugih komplikacija povezanih s dijabetesom, a zbog mogućnosti otkrivanja poremećaja u gustoći retinalnih žila, debljini foveale i fovealne avaskularne zone koriste se OCT (optička koherentna tomografija) i OCTA (angiografija optičke koherentne tomografije). Ovisno o trajanju DM1-a, probir se preporučuje od 11. godine. Intraokularni načini liječenja dijabetičke očne bolesti uključuju lasersku fotokoagulaciju, intravitreusne injekcije antiVEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*) i steroidnih agenasa i vitreoretinalnu operaciju (17).

Dijabetička nefropatija postaje glavni uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja. Približno jedna trećina pacijenata s dijabetesom tipa 1 razvija kroničnu bubrežnu bolest. Klinička ispitivanja poput SONAR-a, FIDELIO-DKD-a i CREDENCE-a pokazala su da antagonisti

receptora endotelina, novi nesteroidni antagonist mineralokortikoidnog receptora i inhibitori natrij-glukoza-kotransportera poboljšavaju bubrežne ishode kod pacijenata liječenih RAAS (sustav renin-angiotenzin-aldosteron) inhibitorima (18).

Aterosklerotski procesi započinju još od najranije dobi, a oboljeli od DM1-a uz izvrsnu kontrolu glikemije još uvijek imaju povećan rizik od smrti povezane s kardiovaskularnim bolestima (19).

Oboljeli od DM1-a pokazuju nižu gustoću minerala kostiju (BMD, engl. *bone mineral density*) i veći rizik od prijeloma u odnosu na nedijabetičare (5 x veći za prijelom kuka i 2 x za prijelome van kralježnice). U *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Ann V Schwartz i suradnici izvještavaju da su loša glikemijska kontrola, nakupljanje završnih produkata glikacije i kronična bubrežna bolest neovisni čimbenici rizika za nisku BMD kod osoba s DM1-om uključenih u DCCT/EDIC studiju (engl. *Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) (20).

### 1.1.7. Liječenje

Terapijski pristup DM1-u obuhvaća doživotnu primjenu inzulina, pravilnu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost s ciljem održavanja optimalne razine glikemije i sprječavanja razvoja komplikacija bolesti. Naglasak je na važnosti psihološke potpore i edukacije oboljelih od DM1-a i članova obitelji. Medikamentoznu terapiju čine inzulin u modalitetu intenzivirane terapije (MDI, engl. *multiple daily injections*) i terapija putem inzulinske pumpe, ali u posebnim slučajevima i pojednostavljeni oblik terapije. Preporuke ADA-e su rano uvođenje inzulina kod postojanja katabolizma (gubitak tjelesne težine), simptoma hiperglikemije, razine A1C  $\geq 10$  % ili razine glukoze u krvi  $\geq 300$  mg/dL. Biosintetizirani humani inzulini, proizvedeni tehnologijom rekombinantne DNA, koriste se specifično za aspekte glikemijske kontrole – prandijalni inzulini, odnosno brzodjelujući inzulini, zatim srednjedugodjelujući inzulini, koji kombinacijom inzulina i proteina imaju odgođen početak djelovanja te dugodjelujući inzulini. Preporuke ADA-e su korištenje kombinirane terapije s inzulinom i GLP-1 RA-om (engl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*). Učinkovitija se kontrola glikemije može postići primjenom "pametnih" sustava odnosno inzulinskih analoga koji oponašaju prirodno lučenje inzulina u odnosu na razinu glukoze u krvi bez vanjskog nadzora. Komercijalne aplikacije s naprednim algoritmima omogućuju analizu velike količine podataka (o dozi inzulina, razini glikemije, obrocima), generiranje uputa za korekciju inzulinske terapije te isporuku doze inzulina integracijom s glukometrima, inzulinskim pumpama,

pametnim penovima i CGM uređajima. Potencijalni terapijski pristup DM1-u su anti-CD-3 antitijela, cjepiva protiv T-stanica, niske doze interleukina-2 (IL-2) i presađivanje modificiranih beta-stanica uz izbjegavanje imunološkog napada korištenjem antikoagulacijskih enzima poput urokinaze i trombomodulina. Nadalje, imunološki se napad nakon transplantacije može izbjeći obilježavanjem stanica otočića s imunomodulatornim proteinima – A20 i ligandom programirane smrti 1 (PD-L1)/antigen 4 povezanim s citotoksičnim T-limfocitima (CTLA4). Ograničenja predstavljaju manjak donora i potreba za velikim brojem stanica. Genska terapija DM1-a, odnosno korištenje virusnih vektora za unos gena zaslužnih za rast i preživljavanje  $\beta$ -stanica ili za utišavanje gena uključenih u uništavanju  $\beta$ -stanica, predstavlja potencijalnu terapiju koja se također istražuje. Genska terapija glukokinazom potencijalni je tretman za DM1 zbog njene važnosti u metabolizmu glukoze. Matične stanice su obećavajući izvor za staničnu terapiju DM1-a, no ograničenje predstavljaju etički razlozi. Implantirane progenitorske stanice gušterače izvedene iz matičnih stanica učinkovito su se diferencirale u  $\beta$ -stanice bez ozbiljnih posljedica, a kliničko je ispitivanje pokazalo poboljšanu regeneraciju  $\beta$ -stanica gušterače i kontrolu glikemije kod većine pacijenata. Terapija matičnim stanicama je obećavajuća, no najbolje će rezultate dati kombinirana terapija koja obuhvaća različite aspekte patogeneze bolesti (21).

## 1.2. AUTOIMUNI KOMORBIDITETI

Posljednjih su desetljeća autoimune bolesti u porastu, a kao mogući razlozi navode se okolišni čimbenici poput prehrambenih navika, upotreba ksenobiotika, onečišćenje zraka, infektivne bolesti, psihosocijalni stres i klimatske promjene.

Najčešći autoimuni komorbiditeti dijabetes melitusa tip 1 su autoimune bolesti štitnjače (17 – 30 %), celijakija (8 %), autoimuni gastritis (5 – 10 %), reumatoidni artritis (1,2 %) , sistemski eritematozni lupus (1,15 %) te Addisonova bolest (0,2 %) (22).

Hashimotov kronični autoimuni tireoiditis i Basedow–Gravesova bolest su autoimune bolesti štitnjače često pridružene dijabetes melitusu tipa 1. Nedavna otkrića su pokazala da HLA, *AIRE* (engl. *Autoimmune Regulator*), *PTPN22* (engl. *Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22*), *FOXP3* (engl. *Forkhead Box P3*), *CTLA-4*, infekcija, nedostatak vitamina D i *CXCL* (engl. *C-X-C motif chemokine ligand*) stvaraju predispoziciju za razvoj autoimunih bolesti štitnjače i DM1 (23). Hashimotov tireoiditis, najčešći uzrok hipotireoze u razvijenim zemljama, karakterizira normalna, pretjerana ili smanjena funkcija štitnjače



povezana s razvojem protutijela na tiroidnu peroksidazu i tireoglobulinskih protutijela. Prisutnost protutijela u vrijeme dijagnoze DM1-a se otkriva u 17 – 25 % oboljelih, a većinom se razvijaju nakon dvije do tri godine. Prevalencija kliničke hipotireoze kod oboljelih od DM1-a iznosi između 4 i 18 % (u usporedbi s općom populacijom 5 – 10 %) dok je prevalencija kliničke hipertireoze uzrokovane autoimunim bolestima štitnjače kod dijabetičara niža (1,5 – 4 %). Ukupna je prevalencija hipotireoze i hipertireoze veća nego u općoj populaciji što je klinički značajno zbog hormonskog utjecaja na metabolizam ugljikohidrata i lipida i uloge u normalnom razvoju otočića gušterače. Nepravilnosti funkcije štitnjače povećavaju kardiovaskularni rizik zbog međudjelovanja na dislipidemiju, povećanu perifernu rezistenciju na inzulin i vaskularnu disfunkciju. Hipotireoza doprinosi patogenezi koja je u osnovi inzulinske rezistencije. Recidivirajuće epizode hipoglikemije upućuju na razvoj hipotireoze, a nadomjestak hormona štitnjače smanjuje oscilacije razine glukoze u krvi kod osoba oboljelih od DM1-a (24).

Celijakija je kronična multisistemska autoimuna bolest koja se kod genetski predisponirane osobe razvija zbog preosjetljivosti na glijadin. Celijakija je jedan od najčešćih autoimunih komorbiditeta DM1-a s prevalencijom od približno 8 % što je značajno viša prevalencija nego u općoj populaciji (1 %). Povezanost se pripisuje hiperekspresiji antigena HLA-DQ2 i HLA-DQ8, a rizik od razvoja celijakije u bolesnika s dijabetesom povećava prisutnost HLA DQA1\* 0501, DQB1\* 0201. Zajednički čimbenik u patogenezi obje bolesti su virusne infekcije. Rana dijagnoza celijakije i bezglutenska prehrana smanjuju prevalenciju pridruženih autoimunih bolesti. U slučaju pozitivne serologije potrebno je učiniti biopsiju dvanaesnika koja predstavlja “zlatni standard” za dijagnozu glutenske enteropatije. Bezglutenska dijeta kod oboljelih od DM1-a s pridruženom celijakijom povoljno utječe na građu crijevne sluznice što poboljšava apsorpciju hranjivih tvari i simptome, smanjuje broj hipoglikemijskih epizoda, ali bez značajnijeg utjecaja na razinu glikoziliranog hemoglobina (25, 26).

### 1.3. VITAMIN D

Posljednjih je desetljeća uočen porast učestalosti hipovitaminoze D. Kod bolesnika s novodijagnosticiranim DM1-om uočene su značajno niže razine 25(OH)D u usporedbi s općom populacijom. Vitamin D ima ulogu u razvoju urođenog i adaptivnog imunološkog sustava putem receptora za vitamin D (VDR, engl. *vitamin D receptor*) koji je identificiran u

gotovo svim imunološkim stanicama (osobito antigen prezentirajućim stanicama i T-limfocitima). Antigen prezentirajuće stanice (aktivirani makrofagi i dendritične stanice) stvaraju enzim 1 $\alpha$ -hidroksilazu i pod djelovanjem interferona-gama kalcitriol odnosno biološki aktivni oblik vitamina D. Kalcitriol smanjuje upalni odgovor sudjelujući u stvaranju imunološke tolerancije i anergije T-stanica te smanjenju aktivnosti B-stanica i proizvodnji protutijela. VDR-ovi su nađeni u promotoru gena za ljudski inzulin. Brojni polimorfizmi gena odgovorni za metabolizam vitamina D, posebno oni koji kodiraju hidroksilaze vitamina D, vitamin D vezujuće proteine i VDR-ove, predisponiraju razvoj DM1-a. Dovoljna razina 25(OH)D u serumu ( $\geq 30$  ng/mL) i neki SNP genotipovi (TaqI i BsmI) u *VDR* genu održavaju funkciju rezidualnih beta stanica gušterače zbog povezanosti s povećanom razinom C-peptida u bolesnika s novodijagnosticiranim DM1-om. Nije jasno je li niska razina vitamina D okidač DM1-a ili njegova posljedica (27).

#### 1.4. KOGNITIVNI I PSIHOLOŠKI UČINCI DIJABETES MELITUSA TIP 1

Dijabetes melitus tip 1 često je udružen s blagim kognitivnim opadanjem i afektivnim poremećajima poput depresije i anksioznosti. Hiperglikemija i hipoglikemija neposredno utječu na raspoloženje i kognitivne performanse, povećavajući stres i rizik od demoralizacije i depresije kod mladih ljudi s DM1-om. Strukturni i biokemijski poremećaji u mozgu oboljelih od DM1-a čine ih podložnijim poremećajima raspoloženja i drugim mentalnim poremećajima što je potvrđeno vezom između povišenih prefrontalnih razina glutamat-glutamin- $\gamma$ -aminomaslačne kiseline i lošijim kognitivnim funkcijama te simptomima depresije. Depresiju prate neadekvatna skrbi o sebi, lošija kontrola glikemije, povećani rizik razvoja komplikacija bolesti i kognitivni pad. Opadanje kognitivnih funkcija kao što su pažnja, brzina obrade informacija i izvršne funkcije, vidljivi su već u predškolskoj dobi i dvije godine nakon postavljanja dijagnoze DM1-a. Suprotno očekivanjima, tijekom vremena taj pad ostaje pretežno nepromijenjen. Rana pojava bolesti, viši HbA1c, hipoglikemije i dijabetička ketoacidoza kod dijagnosticiranja glavni su čimbenici koji pridonose padu kognitivnih funkcija dajući "početni udar". S obzirom na prevalenciju i posljedice, smjernice preporučuju probir problema mentalnog zdravlja kod mladih ljudi s DM1-om te pružanje adekvatne pomoći (28).

**2. HIPOTEZA**

Dijabetes melitus tip 1 je poligenška autoimuna boleť koja zbog složenih utjecaja genskih i okolišnih čimbenika često koegzistira s drugim autoimunim bolestima.

### 3. CILJ

Primarni cilj ovoga istraživanja je ispitati komorbiditete kod pedijatrijskih pacijenata s novootkrivenim dijabetes melitusom tipa 1.

Specifični ciljevi istraživanja su:

- Ispitati kliničke karakteristike djece s dijabetes melitusom tipa 1 s obzirom na dob, spol i ITM (indeks tjelesne mase).
- Ispitati obiteljsku anamnezu i komorbiditete.
- Analizirati imunološke parametre.
- Analizirati psihološki profil ispitanika.

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Studija je provedena kao povijesno kohortno istraživanje (29).

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pedijatrijskoj populaciji pacijenata s novootkrivenim DM1-om dokazanim u sedmogodišnjem razdoblju (1. 1. 2017. – 31. 12. 2023.) na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek. Veličina uzorka je 112 pacijenata.

#### 4.3. Metode

Prilikom istraživanja iz dostupne medicinske dokumentacije odnosno bolničkog informacijskog sustava prikupljeni su sljedeći demografski i klinički podatci: opći podatci (dob, spol), dob pri dijagnosticiranju, ITM pri dijagnosticiranju, obiteljska anamneza (dijabetes melitus, autoimune bolesti, druge kronične bolesti), klinička obilježja pri dijagnosticiranju (poliurija, nokturija, polidipsija, polifagija, gubitak tjelesne težine, DKA), laboratorijska obilježja (glukoza, HbA1C, pH, bikarbonati, inzulin, C-peptid), komorbiditeti (druge autoimune bolesti, hipovitaminoza D), imunološka obilježja (IAA, IA-2, ICA, GAD65), psihološki profil ispitanika (anksioznost, depresivnost, samopoimanje, intelektualne sposobnosti) te osnovni demografski i klinički podatci o majci i trudnoći (dob, paritet, bračno stanje, tijekom trudnoće- komorbiditeti, komplikacije, način poroda, uporaba lijekova u trudnoći, gestacijska dob, težina, APGAR score).

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli skupina koristio se Mann-Whitney U test. Sve P vrijednosti su

#### 4. ISPITANICI I METODE

dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 112 ispitanika, pacijenata pedijatrijske populacije s novootkrivenim DM1-om, od kojih je 49 (43,8 %) muškog, a 63 (56,3 %) ženskog spola. Majke i očevi su većinom srednje stručne sprema. S obzirom na rizične čimbenike, samo jedan otac navodi pušenje, konzumaciju alkohola ili droga. U braku je 96 (85,7 %) roditelja. U gradu živi 98 (87,5 %) ispitanika (Tablica 1).

**Tablica 1.** Demografska obilježja

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muški spol	49 (43,8)
Ženski spol	63 (56,3)
Zanimanje majke	
Viša stručna sprema	6 (5,4)
Srednja stručna sprema	104 (92,9)
Zanimanje oca	
Viša stručna sprema	5 (4,5)
Srednja stručna sprema	103 (92,0)
Pušenje, alkohol, droga - otac	1 (0,9)
Roditelji u braku	96 (85,7)
Mjesto stanovanja	
Grad	98 (87,5)
Selo	13 (11,6)

Majke najčešće boluju od autoimunih bolesti, njih 30 (26,8 %), a očevi od ostalih bolesti, njih 14 (12,5 %) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Obiteljska anamneza majke i oca

	Broj (%) ispitanika
Majka	
Negativna anamneza	62 (55,4)
Autoimune bolesti	30 (26,8)
Kardiovaskularne bolesti	7 (6,3)
Dijabetes melitus tip 1	2 (1,8)
Dijabetes melitus tip 2	3 (2,7)
Ostale bolesti	12 (10,7)
Otac	
Negativna anamneza	79 (70,5)
Autoimune bolesti	5 (4,5)
Kardiovaskularne bolesti	8 (7,1)
Dijabetes melitus tip 1	3 (2,7)
Dijabetes melitus tip 2	5 (4,5)
Ostale bolesti	14 (12,5)

U 4 (3,6 %) slučajeva i baka i djed po majci imaju DM1, a po 22 (19,6 %) djeda ili bake po majci imaju kardiovaskularne bolesti. Po jedna (0,9 %) baka i jedan djed po ocu imaju DM1, a također ih je najviše s kardiovaskularnim bolestima (Tablica 3).



**Tablica 3.** Obiteljska anamneza baka i djedova s majčine i očeve strane

	Broj (%) ispitanika
Baka po majci	
Negativna anamneza	0
Autoimune bolesti	9 (8,0)
Kardiovaskularne bolesti	22 (19,6)
Dijabetes melitus tip 1	4 (3,6)
Dijabetes melitus tip 2	17 (15,2)
Ostale bolesti	20 (17,9)
Djed po majci	
Negativna anamneza	57 (50,9)
Autoimune bolesti	1 (0,9)
Kardiovaskularne bolesti	22 (19,6)
Dijabetes melitus tip 1	4 (3,6)
Dijabetes melitus tip 2	14 (12,5)
Ostale bolesti	14 (12,5)
Baka po ocu	
Negativna anamneza	67 (59,8)
Autoimune bolesti	9 (8,0)
Kardiovaskularne bolesti	17 (15,2)
Dijabetes melitus tip 1	1 (0,9)
Dijabetes melitus tip 2	12 (10,7)
Nasljedna	1 (0,9)
Ostale bolesti	10 (8,9)
Djed po ocu	
Negativna anamneza	61 (54,5)
Autoimune bolesti	2 (1,8)
Kardiovaskularne bolesti	19 (17,0)
Dijabetes melitus tip 1	1 (0,9)
Dijabetes melitus tip 2	14 (12,5)
Nasljedna	1 (0,9)
Ostale bolesti	19 (17,0)

Dva (1,8 %) brata i dvije sestre imaju DM1, a po 3 (2,7 %) neku autoimunu bolest (Tablica 4).

**Tablica 4.** Obiteljska anamneza braće i sestara

	Broj (%) ispitanika
Negativna anamneza	76 (81,7)
Autoimune bolesti	6 (6,5)
Dijabetes melitus tip 1	4 (4,3)
Ostale bolesti	7 (7,5)

Do sada je u 33 (29,5 %) slučajeva prethodila jedna trudnoća, a po 3 (2,7 %) slučajeva navode tri ili više od tri trudnoće. Tri i više od tri prethodna pobačaja bilježe se u 3 (2,7 %) slučajeva. U ovom slučaju jednoplodnih trudnoća je 111 (99,1 %). Komplikacije tijekom trudnoće imalo je 12 (10,7 %) majki, i to najčešće prijeteci pobačaj ili gestacijski dijabetes. Infekcije u trudnoći bilježe se u tri (2,7 %) slučajeva. Tijekom trudnoće 105 (93,8 %) majki nije uzimalo lijekove.

Tablica 5. Prenatalni čimbenici

	Broj (%) ispitanika
Prethodne bolesti majke	
Ne	106 (94,6)
Autoimune	5 (4,5)
Psihičke	1 (0,9)
Rođen iz	
Prve trudnoće	59 (52,7)
Druge trudnoće	33 (29,5)
Treće trudnoće	13 (11,6)
Četvrte i više	6 (5,4)
Prethodni pobačaj majke	
Bez povijesti pobačaja	103 (92,0)
Jedan	5 (4,5)
Dva	1 (0,9)
Tri i više	3 (2,7)
Jednoplodna li višeplodna trudnoća	
Jednoplodna	111 (99,1)
Blizanačka	1 (0,9)
Komplikacije i bolesti u trudnoći	
Bez komplikacija	100 (89,3)
Prijeteći pobačaj	4 (3,6)
Gestacijski dijabetes	5 (4,5)
Ostale bolesti	3 (2,7)
Infekcije u trudnoći	3 (2,7)
Lijekovi u trudnoći	
Bez uzimanja lijekova	105 (93,8)
Antibiotici	2 (1,8)
Ostalo	5 (4,5)

Od perinatalnih komplikacija po jedna (0,9 %) majka navodi abrupciju posteljice ili prijevremeno prsnuće vodenjaka, a u 13 (11,6 %) slučajeva radilo se o nečem drugom. Autoimunu bolest je imalo 5 (4,5 %) majki a psihičku jedna (0,9 %) majka. Dovršetak poroda je vaginalni u 94 (83,9 %) slučajeva, a carski rez u 18 (16,1 %) slučajeva (Tablica 6).

**Tablica 6.** Perinatalni čimbenici

Perinatalne komplikacije	
Ne	97 (86,6)
Abrupcija posteljice	1 (0,9)
Prijevremeno prsnuće vodenjaka	1 (0,9)
Ostalo	13 (11,6)
Porod	
Vaginalni	94 (83,9)
Carski rez	18 (16,1)

Od prethodnih bolesti 51 (45,5 %) dijete je preboljelo dječje bolesti, po 16 (14,3 %) navode operacije ili alergije (Tablica 7).

**Tablica 7.** Prethodne bolesti

	Broj (%) ispitanika
Prethodne bolesti	50 (44,6)
Dječje bolesti	51 (45,5)
Operacije	16 (14,3)
Alergije	16 (14,3)

Dojeno je ukupno 67 (59,8 %) djece, a medijan dobi dojenja je 6 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 15 mjeseci). Mjere sredine i raspršenja dobi djeteta kod postavljanja dijagnoze, dobi majke i oca, te biokemijski pokazatelji prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8.** Mjere sredine dobi, indeksa tjelesne mase i biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob pri dijagnosticiranju (godine)	10 (7 – 13)	1 – 17
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,05 (15,08 – 20,43)	11,3 – 33,8
Dob majke (godine)	39 (35 – 42)	22 – 57
Dob oca (godine)	41 (37 – 44)	26 – 58
GUK	22,45 (17,575– 30,88)	3,2 – 56
HbA1c	11,3 (10,2 – 12,5)	5,8 – 91
C-peptid	0,15 (0,1 – 0,28)	0,02 – 2,24
inzulin	1,3 ( 0,6 – 3,2)	0,04 – 37,6
pH	7,35 (7,21– 7,29)	5– 7,51
bikarbonati	18,95 (8,925– 21,98)	-26,6 – 35,3

Od kliničkih obilježja pri dijagnosticiranju, najučestalija je polidipsija u 91 (81,3 %) slučaju, poliurija, u 85 (75,9 %) slučajeva, dehidracija kod 54 (48,2 %) slučajeva i DKA u 44 (39,3 %) slučajeva.

Ostala obilježja se pojavljuju kod manjeg broja ispitanika. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema kliničkim obilježjima pri dijagnosticiranju u odnosu na spol (Tablica 9).

**Tablica 9.** Klinička obilježja pri dijagnosticiranju u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika u odnosu na spol			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Poliurija	40 (81,6)	45 (71,4)	85 (75,9)	0,21
Polidipsija	41 (83,7)	50 (79,4)	91 (81,3)	0,56
Polifagija	8 (16,3)	10 (15,9)	18 (16,1)	0,95
Umor/slabost	9 (18,4)	13 (20,6)	22 (19,6)	0,76
Gubitak težine	21 (42,9)	22 (34,9)	23 (38,4)	0,39
Dehidracija	22 (44,9)	32 (50,8)	54 (48,2)	0,54
Noćna enureza	12 (24,5)	14 (22,2)	26 (23,2)	0,78
Gljivične infekcije	0	2 (3,2)	2 (1,8)	0,50 <sup>†</sup>
Smetnje vida	1 (2,0)	3 (4,8)	4 (3,6)	0,79 <sup>†</sup>
Asimptomatska hiperglikemija	5 (10,4)	7 (11,1)	12 (10,8)	0,91
DKA	23 (46,9)	21 (33,3)	44 (39,3)	0,14

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

S obzirom na dob pri dijagnosticiranju i indeksu tjelesne mase, samo u slučaju gubitka težine postoji značajna razlika. Značajno su starija djeca pri dijagnosticiranju, koja imaju gubitak težine (medijan 11 godina vs. 8 godina) u odnosu na djecu bez gubitka težine (Mann Whitney U test, P = 0,005). Također, značajno je veći indeks tjelesne mase pri dijagnosticiranju kod djece koja imaju gubitak težine (medijan 18,35 kg/m<sup>2</sup> vs. 16 kg/m<sup>2</sup>) (Mann Whitney U test, P = 0,03) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Klinička obilježja pri dijagnosticiranju u odnosu na dob i indeks tjelesne mase

	Medijan (interkvartilni raspon) prema kliničkim obilježjima pri dijagnosticiranju		p*
	Ne	Da	
Poliurija			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	9 (6 – 12)	10 (7 – 13)	0,33
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17 (15,0 – 22,3)	17,05 (15,1 – 20,1)	0,61
Polidipsija			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	9 (6– 11,5)	10 (7–13)	0,17
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	16 (14,9 – 22,25)	17,1 (15,2– 20,35)	0,90
Polifagija			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	10 (7– 13)	10,5 (6,75– 13)	0,74
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,1 (15,2– 20,5)	15,5 (13– 20,4)	0,15
Umor/slabost			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	9 (6– 13)	10,5 (8,5– 13)	0,36
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,1 (15,15– 20,35)	16 (13,95– 21,55)	0,52
Gubitak težine			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	8 (6– 12)	11 (8– 14)	<b>0,005</b>
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	16 (14,875– 19,7)	18,35 (15,55– 21,6)	<b>0,03</b>
Dehidracija			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	11 (7– 13)	8,5 (6– 11,25)	0,07
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,3 (15,2– 22,05)	16,35 (14,65– 19,35)	0,18
Noćna eneureza			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	10 (7– 13)	9,5 (6,75– 13)	0,99
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,2 (15– 20,5)	16,25(15,125– 20,475)	0,81

## 5. REZULTATI

	Medijan (interkvartilni raspon) prema kliničkim obilježjima pri dijagnosticiranju		P*
	Ne	Da	
Gljivične infekcije			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	10 (7– 13)	13,5 (9,75– 13,58)	0,12
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17 (15,025– 20,475)	18,5 (13,275– 17,55)	0,49
Smetnje vida			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	9 (7–13)	11,5 (10– 15,25)	0,17
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17 (15–20,525)	17,1 (15,5– 18,9)	0,95
Asimptomatska hiperglikemija			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	10 (7–13)	9 (7– 12,75)	0,76
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17 (15,1– 20,45)	16,85 (14,85– 21,35)	0,94
Dijabetička ketoacidoza			
Dob pri dijagnosticiranju (godina)	10 (7– 13)	9,5 (6– 13)	0,58
ITM pri dijagnosticiranju (kg/m <sup>2</sup> )	17,15 (15,2– 21,75)	16,25(14,475– 18,75)	0,08

\*Mann Whitney U test



Od imunoloških obilježja 67 (59,8 %) djece je s GAD65, a 50 (44,6 %) s IA-2. Pozitivna HLA tipizacija je kod 49 (43,8 %) djeteta (Tablica 11).

**Tablica 11.** Imunološka obilježja i HLA tipizacija

Imunološka obilježja	
IAA	11 (9,8)
IA-2	50 (44,6)
ICA	67 (59,8)
GAD65	58 (51,8)
ICA2	1 (0,9)
Znt8AB	28 (25,0)
Anti-GAD	28 (25,0)
HLA tipizacija pozitivna	49 (43,8)

Od popratnih bolesti kod djece, najučestaliji je autoimuni tireoiditis u 33 (29,5 %) slučajeva, zatim celijakija u 13 (11,6). Infekciju COVID-19 preboljela su 64 (57,1 %) djeteta.

**Tablica 12.** Komorbiditeti dijabetes melitusa tipa 1

	Broj (%) ispitanika
Komorbiditeti	
Celijakija	13 (11,6)
Autoimuni tireoiditis	33 (29,5)
Hipotireoza	4 (3,6)
Preuranjeni pubertet	5 (4,5)
Hipovitaminoza D	17 (15,2)
Prebolili COVID-19	64 (57,1)

U psihološkom profiliranju djece anksioznost je prisutna kod 29 (25,9 %) slučajeva te negativno samopoimanje kod 20 (17,9 %) djece. S obzirom na intelektualne sposobnosti 80 (71,4 %) ima prosječne, a 7 (6,3 %) ispodprosječne sposobnosti.

**Tablica 13.** Psihološki profil djece oboljele od dijabetes melitusa tipa 1

Anksioznost	29 (25,9)
Depresivnost	12 (10,7)
Samopoimanje - negativno	20 (17,9)
Intelektualne sposobnosti	
Prosječne	80 (71,4)
Iznadprosječne	22 (19,6)
Ispodprosječne	7 (6,3)

## 6. RASPRAVA

Demografski podatci ispitivane pedijatrijske populacije s novodijagnosticiranim DM1-om pokazuju podjednak broj djece muškog i ženskog spola. Roditelji su većinom srednje stručne spreme, u bračnoj zajednici te žive pretežito u gradu. Što se tiče prenatalnih čimbenika, bilježe se komplikacije u trudnoći, infekcije, autoimune bolesti i psihička bolest što ide u prilog recentnim studijama o utjecaju epigenetike. Uviđeno je da stresni događaji i iskustva majke imaju velik utjecaj na podložnost potomka raznim patološkim procesima, a taj se utjecaj odražava kroz više generacija. Brojna literatura sadrži podatke o potencijalno bezbrojnim promjenama uzrokovanim izravnim utjecajem pojedinca s okolišem tijekom životnog vijeka, no važno je znati da se te promjene mogu dogoditi puno prije samog začetka (30, 31, 32). Ekspozicija određenim okolišnim stresorima, intrauterina okolina bake i majke te posljedične promjene u zametnim stanicama potomstva predstavljaju svojevrsan biljeg koji, ako se prenese kroz određeni broj generacija bez istog okolišnog utjecaja, predstavlja epigenetsko nasljeđivanje. Nasljeđivanje epigenetskih promjena dalo je uvid u složeni mehanizam međudjelovanja okoline na izražaj gena u oblikovanju fenotipa što dokazuju brojne longitudinalne studije (32, 33). Zbog porasta incidencije DM1-a i nepromijenjene genetske predispozicije zbog homogenosti populacije uviđena je važnost epigenetskih utjecaja brojnih okolišnih čimbenika, naročito u najranijoj životnoj dobi (30, 31, 32, 33).

Epigenetski utjecaji najizraženiji su tijekom fetalnog razvoja. Fetalni se epigenom oblikuje pod utjecajem matičnog okoliša, a čimbenici poput majčine prehrane, toksini, stres i hormoni utječu na epigenetske biljege što onda utječe na fenotip i daljnje potomstvo. To može značiti povećan rizik razvoja kroničnih komorbiditeta poput dijabetesa, kardiovaskularnih i neuroloških poremećaja (34, 35, 36, 37).

Studije na diskordantnim monoziotnim blizancima utvrdile su značajne promjene metilacije na genima povezanim s DM1-om (35, 38, 39). Stefan i sur, proučavali su na genomskoj razini B stanične linije 3 monoziotna usklađena i 6 monoziotnih neusklađenih blizanaca za DM1 te identificirali ukupno 88 CpG mjesta (35). Velika studija epigenoma dovela je do zaključka da genetski i epigenetski procesi djeluju neovisno na razvoj DM1-a. Uzimanjem krvi pupkovine u novorođenčadi utvrđeno je da se različita CpG mjesta pojavljuju nakon rođenja. Identificirani su regulacijski geni uključeni u metabolizam imunoloških

stanica i stanični ciklus, ali analizom varijabilnih CpG položaje i lokusa povezanih s DM1-om nije pronađena statistički značajna poveznica (38, 40, 41).

Carskim rezom rođena je šestina ukupne djece u ovoj studiji. Carski se rez u brojnim studijama povezuje sa povećanim rizikom razvoja autoimunosti, a stopa se carskih rezova povećala diljem svijeta usporedno s povećanjem stope DM1-a. Moguće objašnjenje toga je promijenjeni mikrobiom, no međusobnu povezanost nije pronašla danska nacionalna studija iz 2016. godine (42, 43, 44).

Dojeno je više od polovice ukupne djece u studiji, a medijan dobi dojenja je 6 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 15 mjeseci). U studiji slučaja i kontrola u Izmiru u Turskoj je zaključeno da svaki dodatni mjesec dojenja umanjuje rizik razvoja DM1-a, a prehrana žitaricama prije šestog mjeseca predstavlja rizičan faktor (45).

Samo dvije majke su tijekom trudnoće morale uzimati antibiotike za koje se na životinjskim modelima pokazalo da povećavaju rizik od pokretanja autoimunosti. Infekcije u trudnoći i gestacijski dijabetes razvio je mali postotak majki. Recentne metagenomske studije poduprte staničnim i eksperimentalnim studijama na životinjskim modelima utvrdile su da signifikantan broj patogena prolazom kroz placentnu barijeru uzrokuje aberantnu imunoregulaciju (42, 43, 46).

Od kliničkih obilježja pri dijagnosticiranju, najučestalija su polidipsija, poliurija, dehidracija i DKA. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema kliničkim obilježjima pri dijagnosticiranju u odnosu na spol. S obzirom na dob pri dijagnosticiranju i indeksu tjelesne mase, samo u slučaju gubitka težine postoji značajna razlika – djeca su značajno starija (medijan 11 godina vs. 8 godina) te imaju veći indeks tjelesne mase. Taj se nalaz razlikuje od brojnih studija koje ukazuju da je ranija dob dijagnosticiranja bolesti povezuje se sa agresivnijim tijekom bolesti (47, 48). Dob značajno utječe na epidemiologiju i tijek DM1-a što je rezultat zajedničkog utjecaja imunoloških, metaboličkih i genskih čimbenika, no nedovoljno je dokaza o mehanizmima u podlozi toga. Kliničkim iskustvom je primjećeno da djeca bolje odgovoraju na imunološka interveniranja što upućuje na moguću različitu patogenezu bolesti kod djece i odraslih ili na prilagodljiviji imunski sustav kod djece (49, 50).

GAD i IA-2 antitijela su često prisutna u pedijatrijskoj populaciji novooboljelih od DM1-a. S obzirom na to da se razina autoantitijela protiv otočića gušterače može normalizirati tijekom trajanja bolesti, kasnije postaje otežano razlikovanje DM1-a od drugih oblika dijabetesa poput

latentnog autoimunog dijabetesa u odraslih. Stoga je ključno rano uzimanje profila autoantitijela protiv otočića. Uz to i dob početka bolesti, procjena rizika uključuje i genski profil (50).

Pozitivna HLA tipizacija je prisutna kod gotovo polovice oboljelih. Čak 65 % jednojajčanih blizanaca DM1 probanda će do 60. godine razviti bolest što ukazuje na veliki genski doprinos. Iako većina oboljelih od DM1-a nema opterećenu obiteljsku anamnezu u prvom koljenu, rizik od DM1-a do 20. godine za članove obitelji iznosi 5 % što je značajno u odnosu na rizik osoba bez oboljelog člana obitelji (0,3 %) (50). U ovoj studiji, majke najčešće boluju od autoimunih bolesti, točnije gotovo trećina njih. Dva brata i dvije sestre imaju DM1, a mali postotak braće i sestara ima neku autoimunu bolest.

Posljednjih su desetljeća autoimune bolesti u porastu diljem svijeta što se pripisuje promjenama životnog stila i čimbenicima iz okoliša. Stresan način života, prehrana bazirana na industrijski prerađenoj hrani, ksenobiotici, infekcije i povećana rezistencija na antibiotike, tjelesna neaktivnost te klimatske promjene utječu na razinu metilacije mijenjajući epigenom što rezultira razvojem bolesti (41, 42, 46). Autoimune bolesti bi uskoro mogle postati jednim od vodećih medicinskih dijagnoza. Sustavna metaanaliza DM1-a utvrdila je autoimuni tireoiditis kao najučestaliju bolest pridruženu DM1-u (9,8 %), zatim celijakiju (4,5 %), autoimunu bolest želuca (4,3 %), hipertireozu (1,3 %) te insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (0,2 %) što je u skladu s rezultatima dobivenim ovom studijom (23, 51).

U ovoj je studiji u pedijatrijskoj populaciji novooboljelih od DM1-a najučestaliji autoimuni komorbiditet autoimuni tireoiditis u 33 (29,5 %) slučaja što je u skladu s izvješćem studije HANES III o visokoj prevalenciji autoimunih bolesti štitnjače kod oboljelih od DM1-a (17 % – 30 %). Koezgistencija tih autoimunih oboljenja pripisuje se velikim dijelom genetskoj predispoziciji i postojanju HLA antigena DQ2 (DQA1\* 0501-DQB1\* 0201) i DQ8 (DQA1\* 0301-DQB1\* 0302) s DR3 i DR4 te funkcionalnim jednonukleotidnim polimorfizmima gena uključenih u imunoregulaciju, s znatnim razlikama genskih profila povezanih s osjetljivošću između populacija (23). Ističe se doprinos okolišnih činitelja kao što su nedostatak vitamina D i selena, povišena razina unosa joda prehranom, ekspozicija zračenju te kemijski toksini poput polikloriranih bifenila čiji metaboliti remete normalnu funkciju štitnjače (27). Antitireoidna protutijela najčešće nastaju kroz 2 do 3 godine od dijagnoze DM1-a, a pri dijagnosticiranju su vidljiva u oko 20 % djece s DM1-om na početku bolesti i s većom zastupljenošću kod djevojčica. Povezanost ova dva stanja poznata je kao autoimuni poliglandularni sindrom tipa III (23). Studije ukazuju na veći rizik neurovaskularne

prirode kod koegzistencije autoimunog tireoiditisa i DM1-a (52). U populacijskoj studiji blizanaca u Švedskoj uočeno je da su pojedinci s jednim komorbiditetom pod povećanim rizikom za razvoj drugog, a koegzistencija je bila češća kod monozigotnih blizanaca. Zaključeno je da geni i okoliš zajedno doprinose razvoju i značajnom preklapanju ovih bolesti (51, 52, 53). Zbog nedostatka potpunog razumijevanja u pozadini PAS III-a, potrebna su daljnja istraživanja etiopatogenetskih mehanizama s ciljem razvoja boljih terapijskih ciljeva (24). Uočen je rast prevalencije hipotireoze svakih 10 godina za 4,6 % (37). Hipotireozu je u ovom retrospektivnom istraživanju razvilo njih 4 (3,6%) što je nešto niže nego u retrospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj na 300 djece u Klinici za pedijatriju u Iranu gdje je prevalencija iznosila 9,6 %. Utvrđena je povezanost hipotireoze s višim stopama DKA-e, mlađom dobi pri dijagnosticiranju, višim razinama HbA1c te potrebom za višim dozama inzulina. U toj je studiji uočena povezanost koegzistirajućeg DM1-a i hipotireoze s većom razinom anti-TPO protutijela, konsangvinitetom te opterećenom obiteljskom anamnezom (54).

Sljedeći autoimuni komorbiditet s učestalošću od 13 (11,6 %) je celijakija što je u skladu s opažanjima pedijatrijskog centra u Europi u studiji gdje je prevalencija celijakije u homogenoj bijeloj populaciji srednje Europe iznosila 8,3 % sa značajnom većom učestalošću kod djevojčica (13,9 %) nego kod dječaka (4,9 %) oboljelih od DM1-a. Većina je oboljelih od DM1-a imala asimptomatsku celijakiju (72 %), a u 71% slučajeva dijagnoza DM1-a joj je prethodila (29). Prevalencija celijakije u općoj populaciji iznosi 1 % što je značajno u odnosu na 8 % kod oboljelih od DM1-a (33). Vrlo česta koegzistencija DM1-a i celijakije ne može se pripisati demografskim činiteljima niti genskoj pozadini jer su visokorizični HLA geni relativno česti u općoj populaciji, a većina ne razvije bolest. Incidencije oba stanja su rastuće (~ 3 % godišnje) što se pripisuje zajedničkim okolišnim i epigenetskim čimbenicima u patogenezi. (34) Brojna istraživanja ukazuju na značajnost rane dijagnoze celijakije i prekida ekspozicije glutenu u smanjenju razvoja drugih autoimunih komorbiditeta uključujući i DM1-a. Zaštitni učinak pokazalo je cijepljenje protiv rotavirusa. Celijakija predstavlja zasebni čimbenik za razvoj retinopatije i nefropatije. Nekoliko studija upućuje na povezanost neliječena celijakije i nižih vrijednosti glikoziliranog hemoglobina i veći rizik nastanka metaboličkog sindroma kod prehrane bezglutenskim komercijalnim proizvodima. Bez obzira na to, važno je izbjeći nepovoljne ishode poput pothranjenosti, osteoporoze, intestinalnih limfoma (23).

Hipovitaminoza D pronađena je kod 17 (15,2 %) što je u skladu sa sustavnim analizama koje procjenjuju ulogu nedostatka vitamina D u razvoju dijabetesa kod djece. Studije su pokazale kako je utjecaj unosa vitamina D na razvoj DM1-a veći u djetinjstvu nego u trudnoći.

Recentne epidemiološke, presječne i longitudinalne studije pokazuju da fiziološke koncentracije 25(OH)D u serumu smanjuju incidenciju dijabetesa i autoimunih bolesti (55, 56, 57, 58, 59). Poremećena imunološka funkcija veže se uz teški nedostatak vitamina D imunološkog sustava, a nemogućnost brze korekcije manjka može dovesti do nastanka citokinskih oluja i rizika od smrti (primjerice nastanka akutnog respiratornog distres sindroma kod astme i pneumonija). Nedostatkom intracelularnog kalcitriola u imunološkim stanicama, hipovitaminoza D utječe na endokrinu i parakrinu signalizaciju. Studije pokazuju da su djeca zaražena SARS-CoV-2, s teškom hipovitaminozom D pod povećanim rizikom razvoja multi-sistemskog upalnog sindroma. (60, 61, 62). Hipovitaminoza D se povezuje sa slabijim reakcijama nakon cijepljenja zbog narušenog djelovanja memorijskih stanica i makrofaga (63).

Infekciju COVID-19 preboljelo je više od polovice ukupne djece u ovoj studiji. Početkom pandemije COVID-19-a u Italiji je prijavljeno 23 % manje slučajeva novootkrivenog DM1-a po godini, ali i teži oblici DKA-e 2020. nego 2019. (44,3 % u odnosu na 36 %). U Njemačkoj je u to vrijeme uočen dvostruki porast DKA-e kod novodijagnosticirane djece. Razlozi za to mogu biti i ograničen pristup primarnoj zdravstvenoj zaštiti u doba pandemije i strah roditelja. Multicentrična je studija iz Ujedinjenog Kraljevstva bilježila značajan porast djece novooboljele od DM1-a s preboljenom infekcijom/ izloženošću SARS-CoV-2-u. Potrebno je utvrditi je li riječ o novom tipu dijabetesa i kakav je utjecaj virusa na preegzistirajući dijabetes (64, 65, 66).

Anksioznost je nađena kod četvrtine, a negativno samopoimanje kod petine djece što je također u skladu s metaanalizama koje pokazuju prevalenciju anksioznosti među djecom oboljelom od DM1-a 22,2 % i negativnog samopoimanja 17,7 % . Metaanalizama je utvrđena viša prevalencija depresije kod djevojčica (29,7 %) u odnosu na dječake (19,7 %) te viša prevalencija depresije u zemljama s nižim srednjim dohotkom (67). Rezultati recentnih većih populacijskih studija iz Danske, Švedske i Australije pokazuju na dva puta veću vjerojatnost psihijatrijske dijagnoze kod mladih oboljelih od dijabetesa tipa 1 sa stopama incidencije od ~ 15 % (68, 69). S obzirom na intelektualne sposobnosti 80 (71,4 %) ima prosječne, a 7 (6,3 %) ispodprosječne sposobnosti. Studije pokazuju veće kognitivne padove kod djece oboljele od DM1-a kada odrastu (68). Biološki markeri rizika za kognitivno oštećenje su mikroangiopatija i HbA1c, a utvrđeno je da su promjene fluidnosti i homeostaze membrana u mozgu i eritrocitima dobar marker napredovanja kognitivnog oštećenja. Rana dijagnoza i prevencija napredovanja oštećenja zahtijeva multidisciplinarnost i integraciju radioloških nalaza s molekularnim nalazima poput lipidomike i signalne kaskade (69, 70, 71).

Ciljevi u budućnosti su prevencija i personalizirana terapija na temelju podataka dobivenih kombinacijom genskih, epigenetskih i metaboličkih podataka pacijenata te informacija o životnom stilu, okolišnim čimbenicima i pacijentovim osobnim željama i preferencijama (22).



## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Pozitivna anamneza autoimune bolesti bila je prisutna kod 1/4 majki.
- Autoimuni tireoiditis najčešća je bolest pridružena DM1-u i prisutna je kod 1/3 oboljelih, a slijedi ju celijakija.
- Hipovitaminoza D u populaciji oboljelih od DM1-a prisutna je kod svakog šestog oboljelog.
- Gubitak težine kao vodeći klinički znak češće je prisutan kod djece iznad 10 godina, kao i onih s povećanim indeksom tjelesne mase.
- GAD i IA-2 antitijela su često prisutna u pedijatrijskoj populaciji novooboljelih od DM1-a.
- Psihološkim profiliranjem djece oboljele od DM1-a anksioznost je prisutna kod 1/4 oboljelih i negativno samopoimanje kod oko 1/5 djece.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Primarni cilj ovog istraživanja je ispitati komorbiditete kod pedijatrijskih pacijenata s novootkrivenim dijabetes melitusom tipa 1. Specifični ciljevi istraživanja su ispitati kliničke karakteristike djece s DM1-om s obzirom na dob, spol i ITM, obiteljsku anamnezu i komorbiditete, imunološke parametre te psihološki profil ispitanika.

**Nacrt studije:** Studija je ustrojena kao povijesno kohortno istraživanje.

**Bolesnici i metode:** Istraživanje je provedeno na pedijatrijskoj populaciji pacijenata s novootkrivenim DM1-om dokazanim u sedmogodišnjem razdoblju (od 2017. do 2023.) – 112 pacijenata. Prikupljeni su podaci iz medicinske dokumentacije pacijenata s DM1-om koji uključuju dob, spol, perinatalne čimbenike, obiteljsku anamnezu, klinička obilježja, komorbiditete, ranije bolesti, imunološka obilježja te psihološki profil ispitanika.

**Rezultati:** Najučestaliji komorbiditet je autoimuni tireoiditis u 29,5 % pacijenata, zatim hipovitaminoza D (15,2 %) i celijakija (11,6 %). Kliničke karakteristike djece nemaju razlike s obzirom na spol, uočen veći gubitak težine kod djece starije dobi (medijan 11 godina vs. 8 godina) i većeg ITM-a. Obiteljska anamneza opterećena autoimunim komorbiditetima, većinom majki (26,8%). Od imunoloških obilježja prisutnost GAD i IA-2 antitijela, a kod psihološkog profiliranja anksioznost (25,9%) te negativno samopoimanje (17,9%).

**Zaključak:** DM1 je poligenska autoimuna bolest koja zbog složenih utjecaja genskih i okolišnih čimbenika često koegzistira s drugim autoimunim bolestima.

**Ključne riječi:** autoimuna bolest; dijabetes melitus; epigenetika

## 9. SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study is to examine comorbidities in pediatric patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. The specific objectives of the research are to investigate the clinical characteristics of children with type 1 DM concerning age, gender, BMI, family history, comorbidities, immunological parameters, and psychological profiles of the participants.

**Study Design:** The study was structured as a historical cohort study.

**Patients and Methods:** The research was conducted on a pediatric population of patients with newly diagnosed type 1 DM confirmed over a seven-year period (from 2017 to 2023) – 112 patients. Data were collected from the medical records of patients with type 1 DM, including age, gender, perinatal factors, family history, clinical features, comorbidities, previous illnesses, immunological features, and psychological profiles of the participants.

**Results:** The most common comorbidity was AI thyroiditis in 29.5% of patients, followed by vitamin D deficiency (15.2%) and celiac disease (11.6%). The clinical characteristics of children showed no differences regarding gender, with higher weight loss observed in older children (median 11 years vs. 8 years) and higher BMI. Family history burdened with autoimmune comorbidities, mostly in mothers (26.8%). Immunological features included the presence of GAD and IA-2 antibodies, while psychological profiling revealed anxiety (25.9 %) and negative self-perception (17.9 %).

**Conclusion:** Type 1 DM is a polygenic autoimmune disease that often coexists with other autoimmune diseases due to the complex influences of genetic and environmental factors.

**Keywords:** autoimmune disease; diabetes mellitus; epigenetics

**10. LITERATURA**

1. Ogle GD, Gregory GA, Wang F, Robinson TI, Maniam J, Magliano DJ, i sur. The T1D Index: Implications of Initial Results, Data Limitations, and Future Development. *Curr Diab Rep.* 2023; 23(10):277-291.
2. Gomber A, Ward ZJ, Ross C, Owais M, Mita C, Yeh JM, i sur. Variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents by world region and country income group: A scoping review. *PLOS Glob Public Health.* 2022; 2(11).
3. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. *Journal of Healthcare Quality Research.* 2021; 38 (4): 245-249.
4. Michels AW, Redondo MJ, Atkinson MA. The pathogenesis, natural history, and treatment of type 1 diabetes: time (thankfully) does not stand still. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(2):90-92.
5. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tešovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, i sur. Patogeneza dijabetesa tipa 1: utvrđene činjenice i nove spoznaje. *Geni.* 2022;13,706.
6. Cerna M. Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019; Dec 19;21(1):36.
7. Mameli C, Triolo TM, Chiarelli F, Rewers M, Zuccotti G, i sur. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pharmacological Research.* 2023; 193, 106792.
8. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19, 542–554.
9. Lucier J, Weinstock RS. *Type 1 Diabetes.* Florida: StatPearls Publishing; 2023.
10. Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl.* 2021; 19, 137.
11. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021;131(8).

12. Christou MA, Christou PA, Kyriakopoulos C, Christou GA, Tigas S. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24.
13. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, i sur. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;108 (3), 529–562.
14. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, i sur. Dijabetička ketoacidoza u djece i adolescenata; Dijagnostičke i terapijske zamke. *Diagnostics.* 2023; 13, 2602.
15. Virmani A, Brink SJ, Middlehurst A, Mohsin F, Giraud F, Sarda A, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of the child, adolescent, and young adult with diabetes in limited resource settings. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23(8):1529-1551.
16. Fan Q, Gordon Smith A. Recent updates in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Fac Rev.* 2022;11, 30.
17. Chaurasia S, Thool AR, Ansari KK, Saifi AI. Advancement in Understanding Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023 Nov 21;15(11).
18. Pelle MC, Provenzano M, Busutti M, Porcu CV, Zaffina I, Stanga L, i sur. Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life* 2022; 12, 1202.
19. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2019 Jun;10(3):773-789.
20. Hofbauer LC Busse B Eastell R, i sur. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10: 207-220.
21. Singh A, Afshan N, Singh A, Singh SK, Yadav S, Kumar M, i sur. Recent trends and advances in type 1 diabetes therapeutics: A comprehensive review, *European Journal of Cell Biology.* 2023; 102(2).
22. Popoviću MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Dijabetes melitus tipa 1 i autoimune bolesti: kritički osvrt na povezanost i primjenu personalizirane medicine. *J. Pers. Med.* 2023; 13, 422.

23. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 10;12.
24. Li L, Liu S, Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Sep 14;11.
25. Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Kundu S, Jha SB, i sur. Association Between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Autoimmune Disorders With a Shared Genetic Background. *Cureus*. 2022 Mar 7;14(3).
26. Wędrychowicz A, Minasyan M, Pietraszek A, Centkowski J, Stręk M, Różańska J, i sur. Increased prevalence of celiac disease and its clinical picture among patients with diabetes mellitus type 1 - observations from a single pediatric center in Central Europe. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(1):1-6.
27. Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. Potential role of vitamin D in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2021; 70(2): 91-105.
28. van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):555-563.
29. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*, 5. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
30. Gouil Q, Keniry A. Latest techniques to study DNA methylation. *Essays Biochem*. 2019; 63(6): 639–648.
31. Zhou K, Gaullier G, Luger K. Nucleosome structure and dynamics are coming of age. *Nat Struct Mol Biol*. 2019; 26(1): 3–13.
32. Cao M, Zhao J, Hu G. Genome-wide methods for investigating long noncoding RNAs, *Biomed Pharmacother*. 2019; 111: 395–401.
33. Lacal I, Ventura R. Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2018 Sep 28;11:292.
34. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol*. 2014 Sep 9;2:49.

35. Rakyan VK, Beyan H, Down TA, Hawa MI, Maslau S, Aden D, i sur. Identifikacija položaja varijabli metilacije DNA povezanih s dijabetesom tipa 1 koji prethode dijagnozi bolesti. *PLoS Genet.* 2011; 7.
36. Stefan M, Zhang W, Concepcion E, Yi Z, Tomer Y. Profili metilacije DNA u blizanaca s dijabetesom tipa 1 ukazuju na jake epigenetske učinke na etiologiju. *J. Autoimmun.* 2014; 50 :33-37.
37. Paul D, Teschendorff AE, Dang MA, Lowe R, Hawa MI, Ecker S, i sur. Povećana varijabilnost metilacije DNA u dijabetesu tipa 1 kroz tri tipa imunoloških efektorskih stanica. *Nat. Komun.* 2016; 7.
38. Xiang Z, Yang Y, Chang C, Lu Q Epigenetski mehanizam za nesklad autoimunosti kod monozigotnih blizanaca. *J. Autoimmun.* 2017; 83 :43-50.
39. Disanto G, Vcelakova J, Pakpoor J, Elangovan RI, Sumnik Z, Ulmannova T, i sur. DNA metilacija u monozigotnih četvorki pogođenih dijabetesom tipa 1. *Diabetologia.* 2013; 56 :2093-2095.
40. Zajacova M, Kotrbova-Kozak A, Cepek P, Cerna M. Razlike u metilaciji promotorske DNA i ekspresiji mRNA pojedinih alela HLA klase II DQA1 gena. *Immunol. Lett.* 2015; 167 :147-154.
41. Minniakhmetov I, Yalaev B, Khusainova R, Bondarenko E, Melnichenko G, Dedov I, i sur. Genetic and Epigenetic Aspects of Type 1 Diabetes Mellitus: Modern View on the Problem. *Biomedicine.* 2024; 12, 399.
42. Waernbaum I, Dahlquist G, Lind T. Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study. *Diabetologia.* 2019 Jul;62(7):1173-1184.
43. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Feb;20(2):67-82.
44. Słabuszewska-Józwiak A, Szymański JK, Ciebiera M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 31;17(21):8031.
45. Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. *Int Breastfeed J.* 2022 May 27;17(1):42.

46. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Okolinom izazvano epigenetsko transgeneracijsko nasljeđivanje fenotipa i bolesti. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 354 :3–8.
47. Ang GY. Age of onset of diabetes and all-cause mortality. *World J Diabetes*. 2020 Apr 15;11(4):95-99.
48. Leete P, Mallone R, Richardson SJ, Sosenko JM, Redondo MJ, Evans-Molina C. The Effect of Age on the Progression and Severity of Type 1 Diabetes: Potential Effects on Disease Mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018 Sep 26;18(11):115.
49. Sanyal D. Current Perspective on Auto-antibodies in Type 1 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020 May-Jun;24(3):233-234.
50. Inaba H, Kaido Y, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Sugita T, i sur. Human Leukocyte Antigens and Biomarkers in Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Feb;37(1):84-95.
51. Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. Epigenetika autoimunosti. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8 : 226–36.
52. Fatourehchi A, Ardakani H, Sayarifard F, Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2017; 26: 73-80.
53. Skov J, Kuja-Halkola R, Magnusson PKE, Gudbjörnsdottir S, Kämpe O, Bensing S. Shared etiology of type 1 diabetes and Hashimoto's thyroiditis: a population-based twin study. *Eur J Endocrinol*. 2022 May 9;186(6):677-685.
54. Ardestani SK, Keshteli AH, Khalili N, Hashemipour M, Barekatin R. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in isfahan, Iran. *Iran J Pediatr*. 2011 Dec;21(4):502-8.
55. Daskalopoulou M, Pylli M, Giannakou K. Vitamin D Deficiency as a Possible Cause of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents up to 15 Years Old: A Systematic Review. *Rev Diabet Stud*. 2022 Jun 30;18(2):58-67.
56. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr*. 2004;79:820–825.



57. Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Prediabetes and Prehypertension in Healthy Adults Are Associated With Low Vitamin D Levels. *Diabetes Care*. 2011;34:658–660.
58. Hamed E, Abu Faddan NH, Elhafeez HAA, Sayed D. Parathormone-25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes*. 2011;12:536–546.
59. Akdere G, Efe B, Sisman P, Yorulmaz G. The relationship between vitamin D level and organ-specific autoimmune disorders in newly diagnosed type I diabetes mellitus. *Bratisl. Med. J*. 2018;119:544–549.
60. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, i sur. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen*. 2020;40:37.
61. Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, i sur. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med*. 2020;10:277–287.
62. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Cerinic MM, Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin. Rheumatol*. 2016;35:1865–1872.
63. Chillon TS, Demircan K, Heller RA, Hirschbil-Bremer IM, Diegmann J, Bachmann M, i sur. Relationship between Vitamin D Status and Antibody Response to COVID-19 mRNA Vaccination in Healthy Adults. *Biomedicines*. 2021 Nov 18;9(11):1714.
64. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):2211-2217.
65. Wallis G, Siracusa F, Blank M, Painter H, Sanchez J, Salinas K, i sur. Experience of a novel community testing programme for COVID-19 in London: Lessons learnt. *Clin. Med*. 2020;20:165 – 169.
66. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J. Emerg. Med*. 2020;21:507–509.
67. Akbarizadeh M, Naderi Far M, Ghaljaei F. Prevalence of depression and anxiety among children with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2022 Jan;18(1):16-26.

68. Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM, Boisen KA, Svensson J, Skovgaard AM i sur. Povećanje rizika od psihijatrijskog morbiditeta nakon pojave dijabetesa tipa 1 u djetinjstvu: populacijska kohortna studija . *Diabetologia* 2018; 61 : 831–838.
69. Butwicka A, Frisen L, Almqvist C, Zethelius B, Lichtenstein P. Rizici od psihijatrijskih poremećaja i pokušaja samoubojstva kod djece i adolescenata s dijabetesom tipa 1: populacijska kohortna studija . *Skrb za dijabetes* 2015; 38 : 453–459.
70. Jin CY, Yu SW, Yin JT, Yuan XY, Wang XG. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon*. 2022 Aug 3;8(8)
71. Litmanovitch E. Geva R. Rachmiel M. Short and long term neuro-behavioral alterations in type 1 diabetes mellitus pediatric population. *World J. Diabetes*. 2015; 6: 259-270.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podatci:**

- Ime i prezime: Ivona Franjić-Tubić
- Datum i mjesto rođenja: 13. 6. 1999., Slavonski Brod
- e-mail: ivonaft@gmail.com

### **Obrazovanje:**

- 2014. – 2018. Gimnazija “Matija Mesić” u Slavanskom Brodu
- 2018. – 2024. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine Medicinskog fakulteta Osijek

### **Članstva u udrugama:**

- 2018. / 2024. – članica studentske udruge CROMSIC
- 2023. / 2024. – članica Studentske sekcije za kirurgiju
- 2023. / 2024. – članica Studentske sekcije za anesteziologiju

### **Stručne aktivnosti:**

- 2023. – položen ALS tečaj, Osijek
- 2024. – aktivni sudionik kongresa OSCON
- 2024. – položen ORL tečaj, Slavonski Brod