

BOLESTI PRIDRUŽENE TIP 1 DIJABETES MELITUSU

SREĆKO SEVERINSKI*

Tip 1 dijabetes melitus, jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece, nastaje radi autoimune destrukcije beta stanica gušterače koje luče inzulin. Djeca i adolescenti, oboljeli od Tip 1 dijabetes melitusa imaju povećan rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti, najčešće autimunog tiroisitsa i celijakije. Rjeđe T1 dijabetes melitus je udružen s adrenalnom insuficijencijom, autoimunim gastritisom, autoimunim ovoforitomom i autoimunom hepatitisom. Gotovo četvrtina pacijenta mlađa od 21 godine s Tip 1 dijabetesom imaju jedno ili više pozitivnih organ-specifičnih autoantitijela. Pridružene autoimune bolesti su prikazane u ovom članku.

Deskriptori: TIP 1 DIJABETES MELITUS, DIJETE, AUTOIMUNI TIRODITIS, CELIJAKIJA

Uvod

Tip 1 šećerna bolest nerijetko je udružena s drugim autoimunim bolestima. Najčešće autoimune bolesti koje se javljaju udružene s tip 1 šećernom bolešću su autoimuni tiroiditis i celijakija. Rjeđe T1 dijabetes melitus je udružen s adrenalnom insuficijencijom, autoimunim gastritisom, autoimunim ovoforitomom i autoimunom hepatitisom (1-3). Istraživanja su pokazala veliku razliku prevalencije autoimunog tiroiditisa u oboljelih od tip 1 šećerne bolesti, od 3,9-50%, ovisno o populaciji koja se ispitala, što je bitno više nego u općoj populaciji, gdje obolijeva 3,4-4,5% (4-11). Celijakija je rjeđe udružena s tip 1 dijabetesom, a njena prevalencija je od 1-16%, što je znatno više nego u općoj populaciji gdje obolijeva 0,3-1% (12-17). Do 2% oboljelih od T1 šećerne bolesti ima povišena i antiadrenalna antitijela, koja nam ukazuju na autoimuni adrena-

litis. Gotovo četvrtina pacijenta mlađa od 21 godine s Tip 1 šećernom bolešću imaju jedno ili više pozitivnih organ-specifičnih autoantitijela (18).

Genetski čimbenici

Povezanost autoimunih bolesti tumaći se sličnom genetskom pozadinom i uključuje gene unutar glavnog kompleksa tkivne snošljivosti (MHC), kao što su humani leukocitni antigeni (HLA) DR i DQ aleli i MHC I srodne gene A (MIC-A). Također, drugi geni, izvan MHC povezani su s ovim autoimunim bolestima: gen za kodiranje limfoid tirozin fosfataze (PTPN22) i citotoksični T limfocit-udružen antigen-4 (CTLA-4) gen (19). HLA haplotip DR3-DQ2 i/ili DR4-DQ8 nosi najveći rizik za razvoj tip 1 šećerne bolesti, osobe s tim haplotipom imaju rizik od 5% za njen razvoj (20). Navedeni HLA antigeni češće su nađeni i u oboljelih od autoimune bolesti štitnjače i celijakije MHC I-srodni geni A (MIC-A) također su udruženi s razvojem autoimunih bolesti (19). Polimorfizam MIC-A udružen je s tip 1 šećernom bolešću, a naročito 5 i 5.1 alela (21-23). MIC-A polimorfizam također je udružen sa razvojem celijakije, s alelima 4 i 5.1 (24, 25). MIC-A je ispoljen na stanicama crijevnog epitela, a njegova ispoljenost može biti potaknuta glijadinom u obo-

ljelih od celijakije (26). Polimorfizam PTPN22 gena također može pridonijeti razvoju autoimunih bolesti, među njima tip 1 dijabetesa i Gravesove bolesti (27). CTLA-4 geni imaju važnu ulogu u sinergiji sa HLA u razvoju tip 1 dijabetesa i autoimune bolesti štitnjače (28). Rizik za razvoj navedenih bolesti veći je i u bliskih rođaka bolesnika oboljelih od tip 1 šećerne bolesti. Autoimuni tiroiditis ima 8% bliskih rođaka oboljelih od tip 1 dijabetesa, a od celijakije oboli njih 6% (29).

Autoimuni tiroiditis

Povišene vrijednosti antitiroidnih antitijela u koje spadaju antitreoperoksidazna antitijela (anti-TPO) i antitreoglobulinska antitijela (anti-TG), ukazuju na autoimuni tiroiditis (30). Autoimuni tiroiditis je često bez kliničkih simptoma, ali može se razviti u subklinički (povišena ili snižena koncentracija TSH uz normalne koncentracije tiroidnih hormona) i manifestni hipo ili hipertiroidizam (povišena ili snižena koncentracija TSH, te povišena ili snižena koncentracija hormona štitnjače), te se tada naziva autoimuna bolest štitnjače (31-33). U autoimunu bolest štitnjače ubrajaju se autoimuni tireoiditis i Gravesova bolest. Gravesova bolest je najčešći oblik primarne hipertireoze u kojoj tireotoksikoza rezultira iz agonističkog djelova-

*Klinički Bolnički Centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za gastroenterologiju, nefrologiju i endokrinologiju, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
Klinički Bolnički Centar Rijeka,
Klinika za pedijatriju, Zavod za gastroenterologiju,
nefrologiju i endokrinologiju
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: sreckoseverinski@yahoo.com

nja autoantitijela na TSH receptor (34). Autoimuni tiroiditis nastaje autoimunom limfocitnom infiltracijom štitnjače, pa se naziva i kronični limfocitni tiroiditis, ili prema autoru koji ga je prvi opisao: Hashimoto tiroiditis. Hashimoto tiroiditis je najčešća autoimuna bolest štitnjače, kao i najčešći uzrok gušavosti i stečene hipotireoze u dječjoj dobi (33). Histološki nalaz štitnjače kod Hashimoto tiroiditisa pokazuje limfocitnu infiltraciju sa limfnim folikulima. U kasnijem tijeku bolesti razvijaju se fibroza i atrofija.

U kliničkoj praksi, nalaz povišenih antitireoidnih antitijela uz eutiroidnu ili hipotireoidnu gušavost ukazuje na Hashimoto tiroiditis, a prisustvo navedenih antitijela uz hipotireozu, bez gušavosti ukazuje na atrofični tiroiditis (35). Većina dijabetičara s autoimunim tiroiditisom su bez smetnji, tj. eutiroidni su pa se bolest dokazuje jedino s povišenim antitireoidnim antitijelima u serumu, a najosjetljiviji test za procjenu funkcije štitne žlijezde je mjerenje tireotropnog hormona (TSH) u serumu (36, 37). Antitireoperoksidazna antitijela su najsenzitivnija antitijela u otkrivanju autoimunog tiroiditisa, dok antitireoglobulinska antitijela pokazuju manju senzitivnost (38). Kod autoimunog tiroiditisa prisutne su i tipične sonografske promjene štitnjače u smislu inhomogenosti i hipoechogenosti tkiva, a štitnjača je obično i povećana (39). Povišena antitireoidna antitijela javljaju se obično već na početku tip 1 dijabetesa, a pacijenti su obično eutiroidni, međutim u kasnijem tijeku najčešće se razvije hipotireoza. Razvoj subkliničke (povišen TSH uz normalne hormone štitnjače) i manifestne hipotireoze (povišen TSH i sniženi hormoni štitnjače) najčešće se javlja tijekom prvih pet godina od početka tip 1 šećerne bolesti, međutim moguće je i kasnije, naročito tijekom puberteta (40). Također hipotireoza, uzrokovana autoimunim tiroiditisom, se javlja u rasponu od 4-32 g. od početka tip 1 šećerne bolesti te je nađeno da nakon 20 g. trajanja dijabetesa 80% bolesnika razvije hipotireozu (41). Ženski spol, starija dob i duže vrijeme trajanja tip 1 dijabetesa povezani su s razvojem tiroidnog autoimuniteta (42). Također postoje nedoumice o utjecaju autoimune bolesti štitnjače na rast, razvoj i metaboličku kontrolu dija-

betičara. Iako neka istraživanja pokazuju da poremećaj funkcije štitnjače nema utjecaja na indeks tjelesne mase, lipidni profil i glikolizirani hemoglobin ima istraživanja koja su pokazala suprotno tj. da poremećaj funkcije štitnjače može utjecati na pogoršanje kontrole glikemije (41, 43). Hipertireoza može dovesti do oscilacija glikemija, s potrebom za povećanjem inzulinske doze a hipotireoza, pa i subklinička, može biti povezana s povećanim rizikom javljanja simptomatskih hipoglikemija, sa zaostatkom u rastu, debeljanjem, poremećajima menstruacije i lošim općim stanjem (44). Također, kod hipotireoze može doći do hiperlipidemije i njenih komplikacija, što dovodi do većeg rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, koje su ionako češće u dijabetičara (45). Radi prevencije navedenih komplikacija neophodna je rana dijagnoza autoimunog tiroiditisa i autoimune bolesti štitnjače.

Probir na autoimunu bolest štitnjače

Sva djeca oboljela od Tip 1 dijabetesa trebaju redovito kontrolirati funkciju štitnjače. Određivanje tireotropina ili tiroid stimulirajućeg hormona (TSH), je metoda izbora za procjenu funkcije štitnjače. TSH se mjeri nekoliko tjedana po postavljanju dijagnoze Tip 1 šećerne bolesti, kada je uspostavljena dobra metabolička kontrola bolesti. Naime oko 20% pacijenata na početku bolesti ima prolazne abnormalnosti funkcije štitnjače. Ukoliko postoji klinička sumnja na poremećaj funkcije štitnjače (simptomi hipo ili hipertireoze ili gušavost), laboratorijske pretrage za procjenu funkcije štitnjače rade se odmah na početku bolesti (46). Ukoliko je TSH abnormalan, treba mjeriti FT4 ili T4. Ukoliko je TSH normalan, pretraga se ponavlja jednom godišnje, odnosno jednom u dvije godine. Ukoliko se klinički posumnja na poremećaj rada štitnjače, procjena funkcije štitnjače radi se češće. Antitireoidna antitijela mjere se na početku, pri postavljanju dijagnoze Tip 1 dijabetesa, a kasnije ukoliko se utvrdi poremećaj funkcije štitnjače (47). Pacijenti s utvrđenim poremećajem štitnjače (hipotireozom) liječe se nadomjesnom terapijom l tiroksinom.

Celijakija

Celijakija nastaje imuno posredovanim oštećenjem sluznice tankog crijeva nakon unošenja hrane koja sadrži gluten. Gluten se nalazi u pšenici, raži, ječmu i zobi. Tipični simptomi celijakije su kronični proljev, gubitak težine ili nenapredovanje na težini, slabo razvijeni mišići (naročito glutealne regije), izbočen trbuh, zaostatak u rastu, bolovi u trbuhu, povraćanje, kronični umor, gubitak apetita, iritabilnost, nemogućnost koncentracije. Atipična prezentacija celijakije uključuje: zaostatak rasta bez proljeva, anemija zbog deficita željeza, osteopenija ili osteoporozna, kronični hepatitis, hipoplazija zubiju, epilepsija s moždanim kalcifikacijama, periferna neuropatija, gubitak pamćenja, ataksija, zakašnjeni pubertet. Atipična manifestacija je češća u starije djece i odraslih (48). U oboljelih od tip 1 šećerne bolesti celijakija se najčešće manifestira u subkliničkom obliku ("tiha" celijakija) tj. oboljeli nemaju tipične gastrointestinalne simptome, usprkos prisutnosti tipičnih gastrointestinalnih lezija (49). Pošto je u oboljelih od tip 1 dijabetesa najčešće prisutna "tiha" celijakija, postoji rizik da se bolest ne otkrije i ne liječi te je potrebno provoditi biokemijski probir na celijakiju radi ranog otkrivanja (19). Nekoliko biokemijskih markera može se koristiti za probir na celijakiju: antiglijadinska, antitirekulinska, antiendomizijalna antitijela, kao i antitijela na tkivnu transglutaminazu. U zadnje vrijeme probir se čini određivanjem koncentracije antitijela na tkivnu transglutaminazu (tTGA) u serumu, a može se antiendomizijalnih antitijela (EMA), koja imaju manju osjetljivost, ali veću specifičnost (50). Dijagnostički postupnik Američkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu preporuča tTGA u serumu kao jedinu valjanu pretragu za probir na celijakiju (51). Konačna dijagnoza celijakije se postavlja na osnovu histološkog nalaza sluznice jejunuma, dobivenog biopsijom, a tipičan nalaz je limfocitna infiltracija, hipertrofija kripti i vilozna atrofija (52).

U bolesnika oboljelih od celijakije koji nisu na bezglutenskoj prehrani mogu se razviti komplikacije: sideropenična anemija, zaostao rast, neuropsihijatrijske bolesti, također povećan je rizik

za razvoj drugih autoimunih bolesti, malignih bolesti, naročito intestinalnog limfoma, osteoporoze, infertiliteta, a rizik je proporcionalan s vremenom korištenja hrane koja sadrži gluten. Radi sprječavanja komplikacija neophodna je rana dijagnoza celijakije i doživotna prehrana bez glutena (53). Istraživanja su pokazala veliku razliku u prevalenciji celijakije u oboljelih od tip 1 šećerne bolesti, od 0,97-16,4%, ovisno o populaciji koja se ispitala, što je bitno više nego u općoj populaciji, gdje obolijeva: 0,3-1,3% (54-57). Većina istraživanja nalazi prevalenciju celijakije među djecom i adolescentima s tip 1 šećernom bolešću između 4 i 6% (58, 59).

U većini slučajeva (90%), u oboljelih od obiju bolesti, prvo se javi tip 1 dijabetes, a zatim celijakija odnosno većina pacijenata s tip 1 dijabetesom je negativna pri prvom probiru na celijakiju tako da prvi probir neće identificirati sve pacijente sa rizikom za razvoj celijakije, te je probir potrebno ponavljati. Nakon 4 g. od početka tip 1 dijabetesa celijakija se rijetko razvija. Rizik za istodobnu pojavu tip 1 šećerne bolesti i celijakije to veći što je dijete mlađe i ako je ženskog spola. Studija koja je pratila djecu oboljelu od tip 1 šećerne bolesti kroz 6 godina utvrdila je da se u većine bolesnika serokonverzija iz negativnog u pozitivan nalaz na celijakiju događa u prve tri godine i stoga se preporuča probir na celijakiju prvih tri do pet godina od početka tip 1 dijabetesa. Nakon početka tip 1 dijabetesa trend je opadanja novooboljelih od celijakije, u bolesnika s trajanjem tip 1 dijabetesa dužim od 9 godina gornji limit CI je 1,2%, stoga je celijakija nakon 10 g trajanja dijabetesa rijetka. Djeca s tip 1 šećernom bolešću i celijakijom su oboljela od tip 1 dijabetesa sa $5,8 \pm 4$ godine a djeca bez celijakije sa $8,2 \pm 4$ godine. Djeca mlađe dobi imaju veći rizik za razvoj celijakije, vjerojatno zbog vulerabilnije i lakše propusne crijevne sluznice za strane antigene (60, 61).

Utjecaj celijakije u oboljelih od tip 1 šećerne bolesti na metaboličku kontrolu te njihov rast i razvoj može biti značajan. Djeca oboljela od tip 1 šećerne bolesti i celijakije u odnosu na djecu s tip 1 dijabetesom bez celijakije su: nižeg rasta, manje tjelesne mase, nižeg indeksa tje-

lesne mase i nižeg glikoliziranog hemoglobina, a nisu nađene razlike u učestalosti teških hipoglikemija, dnevnoj dozi inzulina i broju inzulinskih injekcija (60). Iako nemaju veći broj teških hipoglikemija, ipak oboljeli od celijakije s tip 1 šećernom bolešću često imaju niži glikolizirani hemoglobin kao posljedica nižih glikemija, a koje su najvjerojatnije uzrokovane oštećenom crijevnom apsorpcijom. Također i djeca sa "tihom" celijakijom imaju niži HbA1c, što može biti indikator poremećene apsorpcije u crijevima (60). Isto tako, potreba za snižavanjem inzulinske doze može ukazivati na prisustvo celijakije u dijabetičara.

Utvrđeno je i da celijakija u oboljelih od tip 1 dijabetesa može dovesti do nepredvidivih vrijednosti glukoze u krvi, neobjašnjivih hipoglikemija i pogoršanja glikemijske kontrole. Oboljeli od tip 1 šećerne bolesti i celijakije imaju manje doze inzulina u odnosu na ispitanike bez celijakije. Utvrđeno je i da celijakija u oboljelih od tip 1 šećerne bolesti može dovesti do pogoršanja glikemija u smislu većih oscilacija glikemije, neobjašnjivih hipoglikemija i pogoršanja glikemijske kontrole (61, 62).

Probir na celijakiju

Djeca oboljela od Tip 1 šećerne bolesti trebaju provoditi redoviti probir mjereći antitijelo na tkivnu transglutaminazu, ili endmizijalno antitijelo, ubrzo, nakon početka bolesti. Također, potrebno je izmjeriti imunoglobulin A, pošto su navedena antitijela dio te molekule, te niske vrijednosti imunoglobulina A mogu pokazati lažno negativan nalaz. Ukoliko je probir na celijakiju pozitivan, pacijent se upućuje gastroenterologu radi izvođenja biopsije sluznice tankog crijeva. Ukoliko se dijagnoza celijakije potvrdi patohistološkim nalazom sluznice tankog crijeva, pacijent se mora provoditi doživotnu bezglutensku prehranu. Ukoliko je prvi probir na celijakiju negativan, probir se ponavlja nakon dvije godine, nakon pet godina nakon početka Tip 1 šećerne bolesti. Češći probiri su potrebni ukoliko kod pacijenta posumnjamo na razvoj celijakije (63).

Addisonova bolest

Ova bolest se rijetko javlja u pacijenta oboljelih od tip 1 dijabetesa. Manje od 1% pacijenta sa Tip 1 dijabetesom boluje i od autoimunog adrenalitisa. U jednom izvještaju, oko 2% djece oboljele od tip 1 dijabetesa ima i pozitivna antitijela na 21-hidroksilazu. Addisonova bolest u dijabetičara je obično udružena s manjim potrebama za inzulinom i povećanom učestalošću hipoglikemija. Klinički znaci su: slabost, gubitak težine, hiponatremija i hiperkaliemija. Bolest može biti smrtonosna. Dijagnoza se postavlja utvrđivanjem niskih vrijednosti kortizola po ACTH testu (64).

Autoimunipoliglandularni sindrom (APS)

Autoimuni poliglandularni sindrom tip II (APS II) uključuje T1 dijabetes, Addisonovu bolest i autoimuni tiroiditis. Određeni genotip je često udružen s ovom bolešću (DR3-DQ2/DRB104:04-DQ8). Od ostalih bolesti pridružene ovom sindromu mogu biti prisutni: vitiligo, autoimuni gastritis, alopecija, sarkoidoza, oštećenje gonada, ahalazija, hipofizitis, neuropatija, Empty sella sy, trombocitopenična purpura, ulcerozni kolitis, IgA deficit, bilijarna ciroza, dermatitis herpetiformis, celijakija, sklerodermija, mijastenija gravis (65).

Autoimuni gastritis

Bolest je karakterizirana prisutnošću antitijela na parijetalne stanice želuca, dolazi do atrofije sluznice želuca, hipoklorhidrije, hipergastrinemije, razvoja sideropenične i perniciozne anemije. U odraslih prevalencija je 1-2%, i 3-5 puta je veća u oboljelih od Tip 1 dijabetesa. U djece i adolescenata oboljelih od tip 1 dijabetesa bolest se javlja u oko 16% pacijenta i raste s dobi i duljinom trajanja šećerne bolesti (66).

Zaključak

- Tip 1 šećerna bolest je autoimuna bolest, nastaje destrukcijom beta stanica gušterače.
- Potencijalni okidači autoimunog procesa uključuju genetske i okolišne čimbenike.

- Djeca i adolescenti oboljeli od Tip 1 dijabetesa imaju povećan rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti.
- Najčešće autoimune bolesti udružene s Tip 1 dijabetes melitusom su autoimuni tiroiditis i celijakija. Rjeđe se javljaju druge autoimune bolesti.
- Rana dijagnoza i liječenje koegzistirajućih autoimunih bolesti može rezultirati u boljem rastu, razvoju, te boljoj metaboličkoj kontroli dijabetičara.
- Sva djeca oboljela od Tip 1 šećerne bolesti trebaju učiniti probir na druge autoimune bolesti, također potrebno je takvu djecu retestirati po određenim pravilima.
- Svako dijete oboljelo od Tip 1 dijabetes melitusa sa simptomima udružene autoimune bolesti ili poremećajem rasta, razvoja ili suboptimalnom kontrolom osnovne bolesti treba ispitati na eventualni komorbiditet druge autoimune bolesti, usprkos prethodnom negativnom nalazu.

Kratice:

T1D - tip 1 dijabetes melitus
 AIT - autoimuni tiroiditis
 MHC - glavni kompleks tkivne snošljivosti
 HLA - humani leukocitni antigen
 PTPN22 - gen za proteinski tirozin fosfatazu izražene u limfoidnom tkivu (tip non receptora)
 CTLA-4 - citotoksični T limfocit-udružen antigen-4
 tTGA - antitijelo na tkivnu transglutaminazu
 EMA - antiendomizijalno antitijelo
 BMI - indeks tjelesne mase
 HbA1c - glikolizirani hemoglobin
 Anti-TPO - antitijela na tiroid specifičnu peroksidazu
 Anti-Tg - antitireoglobulinska antitijela
 TSH - tireotropni hormon
 T4 - tiroksin
 FT4 - slobodni tiroksin

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili ak-

tivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K i sur. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
2. Russell DW, Harris GD. "Birds of a Feather Flock Together" Type 1A Diabetes and Other Autoimmune Disease States. *Clinical Diabetes* 2006; 24: 40-3.
3. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki A. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) Autoimmunity Reviews, 2015; 14: 781-97.
4. Radetti G, Paganini C, Gentili i sur. Frequency of Hashimoto, s thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 121-4.
5. Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I i sur. Extrapancratic Autoimmune manifestations in Type 1 Diabetes Patients and Their First-Degree relatives. *Diabetes care* 2003; 26: 1235-40.
6. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-4.
7. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79.
8. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF i sur. The role of autoimmunity at diagnosis of Type 1 Diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes care* 2005; 28: 2170-5.
9. Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffman WH: Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990; 7: 157-67.
10. Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B i sur. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 301-7.
11. What is diabetes? (članak na internetu) <http://www.genetichealth.com/DBTS>.
12. Bonfanti R, Viscardi M, Barera G i sur. Occurrence of coeliac disease after the onset of insulin-dependent diabetes mellitus: six years follow up. *Horm Res* 2000; 52: 1240.
13. Schober E, Bitmann B, Granditsch G i sur. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 391-6.
14. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E, Prevalence of Celiac Disease and Follow-up of EMA in Children and Adolescents With Type 1 diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 67-71.
15. Boudraa G, Hachlaf W, Benbouabdellah M i sur. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr* 1996; 412: 58-60.
16. Maki M, Mustalhati K, Kokkonen J i sur. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
17. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM i sur. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr (suppl)* 1996; 412: 29-35.
18. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C i sur. 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 (3): 251.
19. Barker J. Type 1 diabetes associated autoimmunity: Natural History, Genetic Associations and Screening. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91: 1210-7.
20. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G i sur. Absolute risk of childhood onset Type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (8): 4037-43.
21. Gambelunghe G, Ghaderi M, Consentino A i sur. Association of MHC Class I Chain-related A (MIC-A) gene polymorphism with Type 1 diabetes. *Diabetol* 2000; 43: 507-14.
22. Gupta M, Nikitina Zake L, Zarghami M i sur. Association between the transmembrane region polymorphism of MHC class I chain related gene-A and type 1 diabetes mellitus in Sweden. *Hum Immunol* 2003; 64 (5): 553-61.
23. Zake LN, Ghaderi M, Park YS, Eisenbarth G, Sanjeevi CB. MHC class I chain-related gene alleles 5 and 5.1 are transmitted more frequently to the type 1 diabetes offspring in HBDI families. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 309-11.
24. Bilbao JR, Martin-Pagola A, Vitoria JC i sur. HLA-DRB1 and MHC class I chain-related A haplotypes in Basque families with celiac disease. *Tissue Antigens* 2002; 60 (1): 71-6.

25. Rueda B, Pascual M, Lopez Nevot MA i sur. Association of MICA-A5 allele with susceptibility to celiac disease in family study. *AM J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 359-62.
26. Martin-Pagola A, Ortiz L, Perez DN i sur. Analysis of the expression of MICA in small intestinal mucosa of patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 2003; 23 (6): 498-503.
27. Ueda H, Howson JM, Esposito L i sur. Association of the T-cell regulatory gene CTLA 4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-11.
28. Einarsdottir E, Soderstrom I, Lofgren-Burström A i sur. The CTLA 4 region as a general autoimmunity factor: an extended pedigree provides evidence for synergy with the HLA locus in the etiology of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto thyroiditis and Graves disease. *Eur J Hum Genet* 2003; 11 (1): 81-4.
29. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I i sur. Extrapneumatic Autoimmune manifestations in Type 1 Diabetes Patients and Their First-Degree relatives. *Diabetes care* 2003; 26: 1235-40.
30. Lifshitz F ed. Thyromegaly. U: *Pediatric Endocrinology*. New York-Basel: Marcel Dekker, Inc; 2008; 395.
31. Umiperez GE, Latif KA, Murphy MB i sur. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181-5.
32. Kordonouri O, Deiss D, Danne T i sur. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine* 2002; 19: 518 -21.
33. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
34. Weetman AP. Medical progres: Graves disease. *N Engl J Med* 2000; 342 (17): 1236-48.
35. Lifshitz F. ur. Autoimmune endocrinopathies. U: *Pediatric Endocrinology*. New York-Basel: Marcel Dekker, Inc; 2008; 683-720.
36. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245-51.
37. Kordonouri O. Diabetes-associated autoimmune disease in children and juveniles: how important is early recognition? *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129: 1145-8.
38. Vakeva A, Kontiainen S, Miettinen A, Schlenzka A, Maenpaa J. Thyroid peroxidase antibodies in children with autoimmune thyroiditis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 106-9.
39. Marcocci C, Vitti P, Cetani F i sur. Thyroid ultrasonography helps do identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 209-13.
40. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-4.
41. Umiperez GE, Latif KA, Murphy MB i sur. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181-5.
42. Barker JM, Jeesuk Y, Liping Y I sur. Autoantibody "Subspecificity" in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 850-5.
43. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245-51.
44. Barker J. Type 1 diabetes associated autoimmunity: Natural History, Genetic Associations and Screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1210-7.
45. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
46. Joseph J, Saroha V, Payne H, Paul P, Didi M, Isherwood D, Blair J. Thyroid function at diagnosis of type I diabetes. *Arch Dis Child*. 2011; 96 (8): 777.
47. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *American Diabetes Association Diabetes Care*. 2018; 41 (1): 126.
48. Murray JA, Van Dyke CT, Plavek M, Dierkheising R, Zinsmeister AR, Melton L. Trends in the incidence of celiac disease in a North American community, 1950-2001: dramatic increase after 1998. *Gastroenterology* 2002; 122: 182.
49. Prazny M, Škrha J, Limanova Z i sur. Screening for associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes mellitus With Respect To Diabetes Control. *Physiol Res* 2005; 54: 41-8.
50. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North AM* 2004; 33: 197-214.
51. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS i sur. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (1): 1-19.
52. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
53. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C i sur. The Temporal Relationship Between the Onset of Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Study Based on Immunoglobulin A Antitransglutaminase Screening. *Pediatrics* 2004; 113: 418-22.
54. Bonfanti R, Viscardi M, Barera G i sur. Occurrence of coeliac disease after the onset of insulin-dependent diabetes mellitus: six years follow up. *Horm Res* 2000; 52: 1240.
55. Schober E, Bitmann B, Granditsch G i sur. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 391-6.
56. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E, Prevalence of Celiac Disease and Follow-up of EMA in Children and Adolescents With Type 1 diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 67-71.
57. Carlsson AK, Axelsson IE, Borluf SK i sur. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001; 107: 42-5.
58. Vitoria JC, Castano L, Rica I i sur. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 47-52.
59. Roldan MB, Barrio R, Roy G i sur. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 751-6.
60. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E i sur. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey, *The Journal of Pediatrics* 2004; 145: 790-5.
61. Lafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1379-81.
62. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D i sur. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37-40.
63. Pham-Short A, Donaghue K, Ambler G, Phelan H, Twigg S Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136: 1.
64. Amir M, Sarar M, Hamza F, Samir M. Screening for autoimmune diseases in type 1 diabetes: Low incidence of adrenal insufficiency. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2014; 9 (3): 224-7.
65. Husebye E, Anderson M, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes: *N Engl J Med* 2018; 378: 1132-41.
66. Minalyan A, Benhammou N, Artashesyan A. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017; 10: 19-27.

Summary

DISEASES ASSOCIATED WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Srećko Severinski

Type 1 diabetes mellitus, one of the most common chronic diseases in childhood, is caused by insulin deficiency resulting from the autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. Children and adolescents with T1DM are at increased risk for developing other autoimmune diseases, most commonly autoimmune thyroiditis and celiac disease. Rarely Type 1 diabetes mellitus is associated with adrenal insufficiency, autoimmune gastritis, autoimmune ovophoritis and autoimmune hepatitis. Almost one-quarter of patients with T1DM younger than 21 years old have one or more other organ-specific antibodies. These associated autoimmune diseases are presented here.

Descriptors: TYPE 1 DIABETES MELLITUS, CHILD, AUTOIMMUNE THYROIDITIS, CELIAC DISEASE

Primljeno/Received: 29. 1. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 2. 2019.