

# Razine 25-hidroksi vitamina D u novootkrivenih pedijatrijskih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

---

**Toto, Tina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:698081>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Toto**

**RAZINE 25-HIDROKSI VITAMINA D U NOVOOTKRIVENIH PEDIJATRIJSKIH  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
dr. sc. Marko Šimunović, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Toto**

**RAZINE 25-HIDROKSI VITAMINA D U NOVOOTKRIVENIH PEDIJATRIJSKIH  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**dr. sc. Marko Šimunović, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	2
1.1.2. Etiopatogeneza .....	3
1.1.3. Patofiziologija .....	6
1.1.4. Klinička slika .....	6
1.1.4.1. Dijabetička ketoacidoza .....	6
1.1.4.2. Hiperosmolarna dijabetička koma .....	8
1.1.4.3. Hipoglikemija .....	8
1.1.4.4. Kronične komplikacije .....	9
1.1.4.5. Ostale komplikacije i povezane bolesti .....	9
1.1.5. Dijagnoza .....	11
1.1.6. Terapija .....	11
1.2. VITAMIN D .....	15
1.2.1. Vitamin D i autoimune bolesti .....	17
1.2.2. Vitamin D i šećerna bolest tipa 1 .....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	21
3. MATERIJALI I METODE .....	23
3.1. ISPITANICI .....	24
3.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA .....	24
3.3. DEFINICIJE .....	24
3.4. OBRADA PODATAKA .....	25
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA .....	33
6. ZAKLJUČAK .....	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	38
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	52

*Ovom prilikom želim se zahvaliti svom mentoru, dr.sc. Marku Šimunoviću, koji mi je pomogao pri izradi ovog rada. Hvala na uloženom trudu, posvećenom vremenu i svom znanju koje ste prenijeli na mene.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima, posebno roditeljima i cimerici na neizmjernej potpori, ljubavi i razumijevanju tijekom svih godina studiranja. Hvala što ste vjerovali u mene i onda kada ja nisam.*

*Na samom kraju, još jedno hvala Josipu koji je uvijek nalazio razumijevanje za mene, radovao se mojim uspjesima i bezuvjetno me podržavao.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

ŠB – šećerna bolest

ŠBT1 – šećerna bolest tipa 1

ŠBT2 – šećerna bolest tipa 2

MODY – engl. maturity onset diabetes of the young; dijabetes zrele dobi u mladih

HLA – engl. human leukocyte antigen; sustav humanog leukocitnog antigena

ICA – engl. islet cells antibodies; protutijela na Langerhansove otočice

GAD – engl. glutamic acid decarboxylase; protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu

IA2 – engl. islet cell antigen-2; protutijela na tirozin fosfatazu

IAA – engl. insulin associated antibodies; protutijela na inzulin

ZnT8 – engl. zinc transporter isoform 8; protutijela na cinkov transporter 8

DKA – dijabetička ketoacidoza

HDK – hiperosmolarna dijabetička koma

ISPAD – engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

OGTT – engl. oral glucose tolerance test; test tolerancije na glukozu

HbA<sub>1c</sub> – hemoglobin A<sub>1c</sub>

NGSP – engl. National Glycohemoglobin Standardization Program

DCCT – engl. Diabetes Control and Complications Trial

CGM – engl. continuous glucose monitoring; kontinuirano praćenje glukoze

TIR – engl. time in range; vrijeme provedeno u rasponu

TBR – engl. time below range; vrijeme provedeno ispod raspona

TAR – engl. time above range; vrijeme provedeno iznad raspona

UVB – ultraljubičasto B zračenje

DBP – engl. vitamin D binding protein; protein koji veže vitamin D

CYP – citokrom P450 enzimi

VDR – engl. vitamin D Receptor; receptor za vitamin D

RXR – engl. retinoid x receptor; receptor za retinoid x

VDRE – engl. vitamin D response elements; elementi odgovora vitamina D

1,25D3-MARRSBP – engl. membrane associated rapid response steroid binding protein; membranski protein brzog odgovora koji veže steroide

APC – engl. antigen-presenting cells; antigen prezentirajuće stanice

RA – reumatoidni artritis

MS – multipla skleroza

SLE – engl. systemic lupus erythematosus; sistemski eritematozni lupus

IBD – engl. inflammatory bowel disease; upalne bolesti crijeva

ITP – imuna trombocitopenija

1,25(OH)2D – 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol)

25(OH)D – 25-hidroksivitamin D (kalcidiol)

ITM – indeks tjelesne mase

IU – international unit; međunarodna jedinica

SD – standardna devijacija

T1DM – type 1 diabetes mellitus

## **1. UVOD**



## 1.1. Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus*) je kronični poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina uzrokovan poremećajem u sekreciji inzulina, njegovom djelovanju ili je posljedica oba uzroka (1). Posljedica toga je hiperglikemija koja dovodi do akutnih metaboličkih ili kasnih komplikacija na velikim i malim krvnim žilama, živcima i bazalnim membranama (2, 3).

Razlikujemo dvije osnovne etiopatogenetske skupine šećerne bolesti: tip 1 šećerne bolesti (ŠBT1), karakteriziran potpunim izostankom sekrecije inzulina i tip 2 šećerne bolesti (ŠBT2), koji je rezultat rezistencije tkiva na djelovanje inzulina i relativnog nedostatka inzulina (1). S novim spoznajama se sve više raspoznavaju i drugi oblici šećerne bolesti koji dijele karakteristike ŠBT1 i ŠBT2 (4). Ostali tipovi su gestacijski dijabetes melitus te specifični oblici šećerne bolesti kao što su dijabetes zrele dobi u mladima (engl. *Maturity Onset Diabetes in the Youth, MODY*), poremećaji egzokrine funkcije gušterače, lijekovima i toksinima uzrokovana šećerna bolest (4).

Dok je ŠBT1 najčešći oblik šećerne bolesti u djece i adolescenata, pogotovo na području Europe, ŠBT2 postaje sve veći globalni javnozdravstveni problem za pretilu djecu, ali i one iz visokorizičnih etničkih populacija (1, 5, 6).

### 1.1.1. Epidemiologija

U najvećem broju zapadnih zemalja ŠBT1 u preko 90% slučajeva zahvaća djecu i adolescente (1). U svijetu je posljednjih desetljeća zabilježen porast incidencije pa se procjenjuje da 96 000 djece do 15 godina godišnje oboli od ove bolesti (1). Deseto izdanje International Diabetes Federation atlasa procjenjuje da u svijetu 1 211 900 djece i adolescenata do 20 godina ima ŠBT1 (7).

Incidencija ŠBT1 se razlikuje u različitim regijama svijeta pa neke države imaju značajno višu incidenciju od drugih, a porast je zabilježen u gotovo svim državama i procjenjuje se na oko 3-4% (7, 8). Noviji podaci govore da se povećanje incidencije ipak smanjuje ili prestaje u zemljama sa visokim dohotkom (7, 8). Najveća incidencija ŠBT1 kod djece do 14 godina zabilježena je u Finskoj (52,2 na 100 000 stanovnika), Švedskoj (44,1 na 100 000 stanovnika), Kuvajtu (41,7 na 100 000 stanovnika), Kataru (38,1 na 100 000 stanovnika) te Kanadi (37,9 na 100 000 stanovnika) (7). Za razliku od njih je u Aziji incidencija vrlo niska pa

u Japanu godišnje od ŠBT1 obole 2 osobe na 100 000 stanovnika, u Kini (Šangaj) 3,1 na 100 000, a u Tajvanu 5 osoba na 100 000 stanovnika (1).

Istraživanje koje je uključivalo 22 europske države je pratilo trendove incidencije ŠBT1 u periodu od 1989-2013 i pružilo podatke o cikličkim varijacijama u incidenciji (9). Rezultati pokazuju da je porast incidencije bio najveći u Poljskoj (Katowice) sa stopom povećanja od 6,6% godišnje, a najmanji u Španjolskoj (Katalonija) sa stopom povećanja od 0,5% godišnje (9). Pokazalo se da u Europi porast incidencije u pojedinim državama sa vrlo visokom incidencijom poput Finske, Norveške i Velike Britanije opada, ali ukupno gledajući incidencija ŠBT1 u europskim državama ipak raste oko 3% godišnje (9).

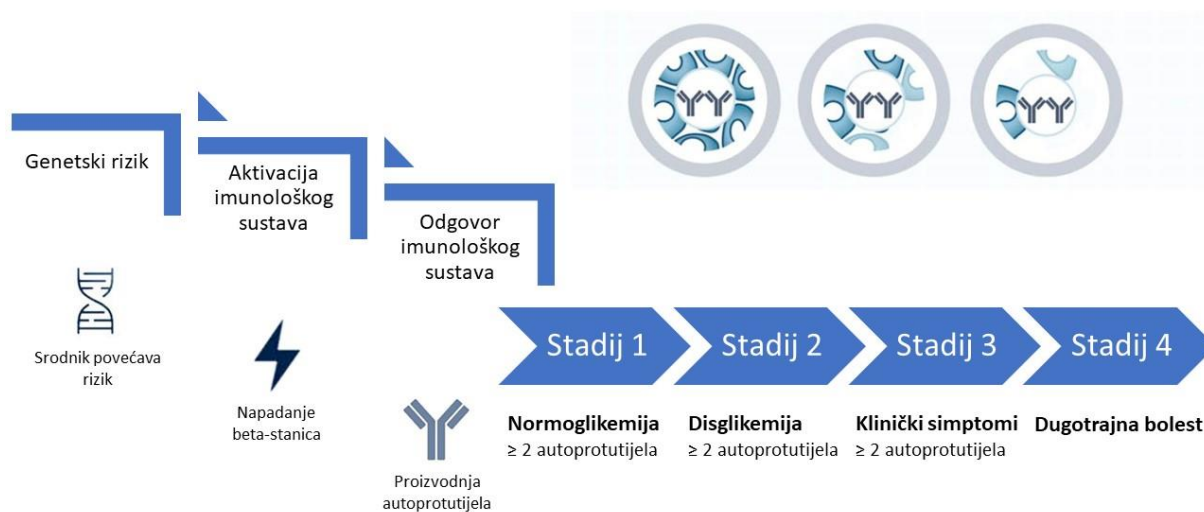
U Republici Hrvatskoj je u periodu od 1995-2003 zabilježeno 692 slučajeva ŠBT1 kod djece do 14 godina, sa incidencijom od 9,1 slučaja na 100 000 stanovnika u jednoj godini i godišnjim porastom broja novooboljelih od 9% (10). Najveći porast broja novooboljelih zabilježen je u istočnoj (11,4%), a najmanji u središnjoj Hrvatskoj (4,6%) (10). Najveća incidencija je zabilježena u južnoj Hrvatskoj, a iznosila je 10,9 slučajeva na 100 000 stanovnika u jednoj godini te je značajno veća od incidencije u središnjoj Hrvatskoj (8,6 slučajeva na 100 000 stanovnika) (10). U svim regijama je incidencija bila najmanja u najmlađoj dobnoj skupini koja je obuhvaćala bolesnike od 0-4 godine, ali je godišnji porast broja novooboljelih u toj skupini bio najznačajniji te je iznosio 14% (10). Omjer dječaka i djevojčica bio je gotovo jednak u svim regijama Republike Hrvatske (10).

U mnogim zemljama, a među njima i u Republici Hrvatskoj, je zabilježena značajna razlika u učestalosti pojavljivanja ŠBT1 unutar pojedinih regija (10). Taj podatak govori u prilog prilično složenim etiološkim čimbenicima ove bolesti te da je uloga čimbenika okoliša jednako važna kao i genetski čimbenici (10).

### **1.1.2. Etiopatogeneza**

ŠBT1 je kronična autoimuna bolest uzrokovana genetskim, ali i okolišnim čimbenicima koji s vremenom dovode do imunomno posredovane destrukcije beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače i posljedično potpunog nedostatka inzulina (11). Bolest se klinički očituje kada se uništi oko 90% beta-stanica te je to proces koji obično traje niz godina i prolazi kroz različite prepoznatljive stadije prije pojave bilo kakvih kliničkih simptoma (1). Ta činjenica, uz prepoznavanje čimbenika rizika, otvara mogućnost ranijeg otkrivanja bolesti (11).

Prvi stadij ŠBT1 označava pojavu dva ili više protutijela povezana sa tipom 1 šećerne bolesti uz normoglikemiju i odsutnost kliničkih simptoma, drugi stadij napreduje do disglukemije ili intolerancije glukoze, ali su simptomi i dalje odsutni, dok treći stadij predstavlja pojavu kliničke slike šećerne bolesti (12). Četvrti stadij podrazumijeva već dugotrajnu ŠBT1 (12). Pojedini stadiji su prikazani na Slici 1.



**Slika 1.** Stadiji šećerne bolesti (preuzeto i prilagođeno prema: Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:20–7.)

Budući da gotovo svi pojedinci sa dva ili više protutijela (stadij 1) nakon nekog vremena razviju i ŠB, poznavanje pojedinih stadija ŠBT1, pogotovo prvog i drugog, nudi mogućnost probira i ranog prepoznavanja bolesti, ne čekajući pojavu simptoma (12). Probir pomoću genetskih i imunoloških markera omogućuje i raniji pristup odgovarajućem savjetovanju (12).

Etiologija ŠBT1 je multifaktorijalna te u njenom nastanku sudjeluju genetički, imunološki i okolišni čimbenici (13). Smatra se da do gubitka imunološke regulacije, razvoja

protutijela i autoimunosne upale dolazi kod genetski predisponirane osobe nakon izlaganja nekom okolišnom čimbeniku (13).

Poznato je preko 60 gena koji su povezani sa razvojem ŠBT1, a najvažniji genski biljezi su smješteni unutar glavnog kompleksa tkivne kompatibilnosti na kratkom kraku 6. kromosoma (14, 15). Dokazano je da su genotipovi HLA-DR3 i HLA-DR4 najrizičniji za razvoj ŠBT1 (14), dok HLA-DR2 djeluje zaštitno (16). Osobe koje imaju prvog srodnika sa ŠBT1 imaju približno 15 puta veći rizik od razvoja ŠBT1, ali oko 85% djece koja razviju ŠBT1 nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu (12). Pokazalo se da muškarci sa ŠBT1 imaju veću vjerojatnost prijenosa šećerne bolesti na svoje potomstvo nego žene sa ŠBT1 te da je rizik od razvoja ŠBT1 u potomstvu očeva dijabetičara 1,7 puta veći nego u potomstvu majki dijabetičarki (17).

Protutijela koja se mogu naći u bolesnika sa ŠBT1 su protutijela na Langerhansove otočice (engl. *islet cells antibodies, ICA*), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase, GAD*), protutijela na tirozin fosfatazu (engl. *islet cell antigen-2, IA2*), protutijela na inzulin (engl. *insulin associated antibodies, IAA*) i protutijela na cinkov transporter 8 (ZnT8) (1). Pojava pojedinog protutijela ovisi o dobi bolesnika (1). Protutijela IAA i ZnT8 se češće javljaju kod djece mlađe od 10 godina, a GAD i IA2 kod starije djece (1).

Poznati su brojni okolišni čimbenici koji mogu potaknuti imunosno razaranje beta-stanica gušterače. Pojedini virusi, u prvom redu enterovirusi i njihove komponente, se mogu naći kod bolesnika sa ŠBT1 (18). Finsko istraživanje je pokazalo da se mogu odrediti visoke razine protutijela na enteroviruse kod djece sa novootkrivenom ŠBT1 (19), dok druga istraživanja *in vitro* pokazuju sposobnost različitih serotipova enterovirusa da oštete ljudske beta-stanice gušterače tako što aktiviraju ekspresiju gena povezanih sa nastankom ŠBT1 te potiču proizvodnju različitih citokina i kemokina koji sudjeluju u patogenezi bolesti (18). Budući da dojenje moguće štiti dojenčad s nezrelim imunološkim sustavom od enterovirusne infekcije, ono bi moglo djelovati zaštitno na razvoj ŠBT1, ali je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se ta mogućnost potvrdila (20). Drugi virusi poput rubela virusa i rotavirusa su također mogući okolišni čimbenici te postaju sve veći predmet istraživanja (21). Porast prevalencije pretilosti u svijetu sa <1% u 1975. na 7,8 % u 2016. godini koji prati porast ŠBT1 (22), kao i podatak da djeca sa ŠBT1 u prosjeku imaju veću tjelesnu težinu u odnosu na opću populaciju prije pojave simptoma (23), ukazuje na moguću povezanost ova dva stanja, ali rezultati istraživanja još uvijek daju suprotstavljene rezultate (24). Dok su razine vitamina D niže u osoba sa ŠBT1 u trenutku dijagnoze u usporedbi sa općom populacijom, nije jasno jesu li razine bile takve i prije same dijagnoze te je vitamin D kao okolišni čimbenik rizika za razvoj ŠBT1 potrebno dodatno istražiti (25).

### **1.1.3. Patofiziologija**

Inzulin je hormon sa anaboličkim djelovanjem, a ako dođe do njegovog nedostatka u organizmu, kao što je to slučaj u ŠBT1, nastaje metabolički poremećaj i katabolizam (26).

Kada se u ŠBT1 upalom i nekrozom unište beta-stanice Langerhansovih otočića gubi se njihova funkcija te se inzulin prestaje sintetizirati (27). Bez prisutnosti inzulina glukoza ne može ući u stanicu niti se iskoristiti kao izvor energije pa se nakuplja u krvi uzrokujući kroničnu hiperglikemiju (28). Hiperglikemija dovodi do glukozurije, osmotske diureze i posljedično poliurije (26). Da bi se izgubljena tekućina i energija nadoknadili nastaju polidipsija i polifagija, a unatoč polifagiji dolazi do gubitka stanica i tjelesne težine (28). Zbog pojačane lipolize i oksidacije masnih kiselina u jetri se stvaraju velike količine ketonskih tijela kao što su aceton, acetocetna kiselina i  $\beta$ -hidroksimaslačna kiselina (26). Što se više ketonskih tijela stvori, veća je mogućnost nastanka acidoze i akutnih komplikacija bolesti (26).

U loše liječenih bolesnika se zbog međudjelovanja kataboličkih procesa može razviti usporenje rasta, gubitak tjelesne težine ili teška kaheksija (26).

### **1.1.4. Klinička slika**

Prvi i tipični simptomi s kojima se prezentira oko 90% bolesnika sa ŠBT1 su polidipsija, poliurija i gubitak tjelesne težine (27). Sva tri simptoma, uz polifagiju, su kliničke odlike hiperglikemije (27). Trajanje simptoma ovisi o dobi pacijenta, a prosječno traju 2 – 3 tjedna (29). Djeca koja se prezentiraju tipičnim simptomima imaju očuvanu dovoljnu količinu beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače da izbjegnu metaboličku dekompenzaciju (30).

Stalna diureza dovodi do različitog stupnja dehidracije koja se može očitovati suhoćom kože i sluznica, crvenilom obraza, upalim očnim jabučicama, glavoboljama, mučninom i vrtoglavicom (27). Ako se stanje na vrijeme ne prepozna i ne počne liječiti, nastaju razne akutne i kronične komplikacije (27).

#### **1.1.4.1. Dijabetička ketoacidoza**

Nagomilana ketonska tijela u nekontroliranoj ŠB uzrokuju metaboličku acidozu (31). Visoka koncentracija vodikovih iona se kompenzira renalnim i respiratornim mehanizmima, ali će progresivno nakupljanje dovesti do nekompenzirane acidoze različitog stupnja te uz tešku dehidraciju i izostanak liječenja do smrti (31).

Bolesnici se prezentiraju sa različitim stupnjem dehidracije, bolovima u trbuhu uz mučninu i povraćanje, zadahom na aceton, tahikardijom, dubokim i ubrzanim (Kussmaulovim) disanjem i različitim stupnjem pomućenja svijesti (31, 32). Poremećaji svijesti se javljaju u oko 4-15% djece liječene od dijabetičke ketoacidoze (DKA), a povezani su sa razvojem cerebralnog edema (32). Klinički očit cerebralni edem predstavlja najtežu manifestaciju DKA (32) te je odgovoran za 60 – 90% svih smrtnih ishoda od DKA (29). Znakovi cerebralnog edema su nastanak glavobolje nakon početka liječenja ili progresivno pogoršanje glavobolje, promjene u neurološkom statusu te Cushingov trijas (32). Biokemijski kriteriji za postavljanje dijagnoze DKA su (32):

- hiperglikemija (glukoza u krvi  $>11$  mmol/L);
- pH venske krvi  $<7.3$  ili serumski bikarbonati  $<15$  mmol/L;
- ketonemija ( $\beta$ -hidroksimaslačna kiselina u krvi  $\geq 3$  mmol/L) ili umjerena do teška ketonurija.

Prema stupnju acidoze razlikujemo blagu (pH  $<7.3$  ili bikarbonati  $<15$  mmol/L), umjerenu (pH  $<7.2$  ili bikarbonati  $<10$  mmol/L) i tešku (pH  $<7.1$  ili bikarbonati  $<5$  mmol/L) DKA (32).

DKA može biti akutna komplikacija u bolesnika sa već dijagnosticiranom ŠB zbog propusta u terapiji, akutne infekcije, fizičkog ili psihičkog stresa, ali se može javiti i kao prvi simptom ŠB (31). Učestalost DKA kao prve manifestacije bolesti je sve rjeđa, ali još uvijek varira od 11-80% ovisno o zemljopisnoj regiji (31) te se ona smanjila sa 78% u razdoblju od 1987-1991. godine na 12,5% u razdoblju od 1991-1997. godine (33). Ovaj pad se povezuje sa preventivnim kampanjama u koje su bili uključeni mnogi učitelji, učenici, roditelji i pedijatri (33). Učinkovita kampanja bi trebala biti usmjerena na dobro definirano, ne preveliko geografsko područje i imati određenu ciljanu populaciju (npr. obitelji sa djecom mlađom od 15 godina, mlađa djeca, pedijatri, učitelji itd) (33). Nadalje, trebalo bi kombinirati novije komunikacijske sustave poput društvenih mreža sa nešto tradicionalnijim sustavima kao što su poster, letci ili edukacijski seminari te ih održavati tokom vremena (33). Nakon provedene kampanje bi trebalo procijeniti sam utjecaj kampanje putem različitih anketa (33). Istraživanja su pokazala da djeca koja se na početku bolesti manifestiraju sa DKA dugoročno imaju više razine HbA<sub>1c</sub> i slabiju kontrolu glukoze (34–36). Faktori rizika za razvoj DKA kao prve manifestacije bolesti su mlađa dob, usporena dijagnoza, niži socioekonomski status te prebivalište u zemlji sa manjom prevalencijom ŠBT1 (37). Informiranje javnosti u školama i liječničkim ambulancama o simptomima ŠB te opremanje ambulanti potrebnim testovima može smanjiti broj djece koji se prvi put manifestira DKA (38).

Terapija DKA je usmjerena na korekciju dehidracije i acidoze te postupno snižavanje hiperglikemije (32). Važno je pažljivo nadzirati pacijenta i pratiti moguće komplikacije DKA kao i same terapije te identificirati i liječiti bilo koji precipitirajući događaj (32).

#### **1.1.4.2. Hiperosmolarna dijabetička koma**

Hiperosmolarna dijabetička koma (HDK) je jedna od akutnih komplikacija ŠB koja se kod djece i adolescenata javlja znatno rjeđe od DKA, ali je vezana uz visok mortalitet (39). Karakterizirana je izrazito povišenom koncentracijom glukoze u krvi i hiperosmolarnošću, ali bez kliničkih i laboratorijskih znakova teže acidoze (39). Za razliku od uobičajenih simptoma DKA (duboko i ubrzano disanje, bolovi u truhu, povraćanje) koji djecu obično brzo dovode po liječničku pomoć, postupno rastuća poliurija i polidipsija u HDK mogu ostati neprepoznati što dovodi do teške dehidracije u vrijeme prezentacije pacijenta (32). Dehidracija je, uz poremećaje svijesti, glavni znak ovog stanja (32). Biokemijski kriteriji za postavljanje dijagnoze HDK su (32):

- Hiperglikemija (glukoza u krvi  $>33.3$  mmol/L);
- pH venske krvi  $>7.25$ ;
- Serumski bikarbonati  $>15$  mmol/L;
- Blaga ketonurija, odsutna ili blaga ketonemija;
- Osmolarnost plazme  $>320$  mOsm/kg;
- Poremećaji stanja svijesti.

U terapiji je najvažnija pravovremena rehidracija, koja se provodi sporije nego kod DKA kako bi se izbjegle nagle osmotske promjene (32).

#### **1.1.4.3. Hipoglikemija**

Hipoglikemija je jedna od akutnih komplikacija šećerne bolesti, a definirana je padom razine glukoze ispod  $3,9$  mmol/L (40). Nastaje zbog nerazmjera između količine inzulina i glukoze u krvi, posebno kad se nastoji provoditi što stroža kontrola bolesti, ali se ipak izbjegava dobrom edukacijom bolesnika (40).

Početni znakovi uključuju drhtavicu, vrtoglavicu, znojenje, glad, razdražljivost, anksioznost te glavobolju, a ako se vrijednosti glukoze ne isprave dolazi do razvoja kognitivnih smetnji, zamora, zamagljenja vida te poremećaja stanja svijesti (40).

#### **1.1.4.4. Kronične komplikacije**

U ovu skupinu ubrajamo mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija, nefropatija) i makrovaskularne (ateroskleroza) komplikacije koje nastaju zbog kronične hiperglikemije i nedovoljne regulacije bolesti, a smanjuju se do 70% sa ranim i striktnim nadziranjem bolesti (41). Rijetko nastaju kod djece i adolescenata, a faktori rizika za nastanak su dugo trajanje ŠB, starija dob i pubertet (42). Probir na albuminuriju, dijabetičku retinopatiju, perifernu neuropatiju, hipertenziju i dislipidemiju bi trebao započeti ubrzo nakon dijagnoze ŠB te se redovito ponavljati (42).

#### **1.1.4.5. Ostale komplikacije i povezane bolesti**

Kao još jedna komplikacija lošije regulirane ŠB može nastupiti usporenje rasta, dok dobro kontrolirani pacijenti zadržavaju prednost u visini u odnosu na ostalu populaciju (43). Budući da inzulin sudjeluje u regulaciji lučenja hormona rasta i faktora rasta sličnom inzulinu, njegov manjak će dovesti do poremećaja u izlučivanju ova dva hormona što će utjecati na rast bolesnika sa ŠB (43).

Djeca sa ŠBT1 imaju povećan rizik od razvoja ostalih autoimunih bolesti u usporedbi s djecom u općoj populaciji te se kod oko 25% djece sa ŠBT1 dijagnosticira još neka druga autoimuna bolest (44). Posljednjih godina broj djece svih dobnih skupina sa ŠBT1 i dodatnom autoimunom bolesti se povećava (45). Najčešća autoimuna bolest koja se dijagnosticira uz ŠBT1 je autoimuni tireoiditis, a druga po redu je celijakija (44). Ostale češće dijagnosticirane autoimune bolesti su primarna adrenalna insuficijencija, reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, vitiligo, upalne bolesti crijeva, autoimuni hepatitis te autoimuni gastritis (44).

Autoimuni tireoiditis je karakteriziran proizvodnjom autoprotutijela na štitnu žlijezdu, infiltracijom žlijezde T-limfocitima te različitim stupnjem disfunkcije žlijezde (44, 46). Protutijela su usmjerena na specifične bjelančevine štitnjače, tireoglobulin (anti-TG protutijela) i peroksidazu (anti-TPO protutijela) (44, 46). Prevalencija autoimunog tireoiditisa kod djece sa ŠBT1 doseže i do 20%, a većina bolesnika razvije hipotireozu (44). Znakovi hipotireoze kao što su bezbolna guša, usporen rast, umor, bradikardija te debljanje se javljaju nakon dužeg trajanja bolesti, ali bi se bolest trebala prepoznati prije razvoja kliničkih simptoma (44). Budući da se antitireoidna protutijela javljaju u oko 29% novootkrivenih bolesnika sa ŠBT1, ona se koriste u probiru tako da se kod svih novodijagnosticiranih bolesnika sa ŠBT1 određuju antitireoidna protutijela (44). Pronalazak antitireoidnih protutijela će ukazati na potrebu



pomnijeg praćenja bolesnika i izbjeći razvoj tipične kliničke slike hipotireoze (46). Protutijela se češće pronalaze kod djevojčica, starije djece i one kod kojih ŠBT1 duže traje (44). Ako se protutijela ne pronalaze u trenutku dijagnoze ŠBT1, probir je potrebno ponavljati godišnje (46). Konačna dijagnoza hipotireoze se postavlja pomoću laboratorijskih nalaza hormona štitne žlijezde (44). Liječenje je isto kao u općoj populaciji, a temelji se na supstitucijskoj terapiji hormonima štitne žlijezde (44, 46).

Iako se hipertireoza javlja rjeđe od hipotireoze uz ŠBT1, incidencija je još uvijek veća nego u općoj populaciji (44). Karakterizirana je gubitkom tjelesne težine, povećanjem apetita, palpitacijama, tahikardijom te hiperaktivnošću sa poteškoćama koncentracije, a može nastati u sklopu Gravesove bolesti ili početka Hashimotovog tireoiditisa (44). Potvrđuje se laboratorijskim nalazima, a liječenje počinje sa tirostatikom metimazolom (44).

Celijakija je autoimuna bolest karakterizirana neravnotežom citokina u krvi, upalom sluznice tankog crijeva, atrofijom crijevnih resica i malapsorpcijom koja se javlja kod genetskih predisponiranih osoba nakon uvođenja glutena u prehranu, bjelančevine prisutne u pšenici, raži i ječmu (47, 48). Poznato je da ŠBT1 i celijakija imaju neke zajedničke faktore rizika kao što su genotipovi HLA-DR3 i HLA-DR4 te različiti okolišni čimbenici poput prehrane, mikrobioma i različitih infektivnih uzročnika (49, 50). Prevalencija celijakije kod djece sa ŠBT1 se kreće između 4.4-12.4%, za razliku od opće populacije gdje iznosi oko 1% (51). Istraživanja pokazuju da djevojčice i djeca koja do pete godine razviju ŠBT1 imaju veći rizik razvoja celijakije (52, 53). Simptomi mogu biti intermitentni proljev ili konstipacija, kronična bol u trbuhu, nadutost, gubitak na tjelesnoj težini, ponavljajuće hipoglikemije, anemija te usporen rast (44). Bolest može biti i asimptomatska (44). Zbog svega navedenog, u trenutku postavljanja dijagnoze ŠBT1, potrebno je napraviti i probir na celijakiju (44). Probir se temelji na određivanju IgA protutijela (protutijela na tkivnu transglutaminazu) ili endomizijskih protutijela, a konačna dijagnoza postavlja pomoću biopsije sluznice tankog crijeva (44). Budući da se kod djece sa ŠBT1 celijakija najčešće dijagnosticira unutar pet godina od trajanja bolesti, probir je potrebno ponoviti i nakon dvije te pet godina ili u bilo kojem trenutku pojave simptoma celijakije (54). U liječenju je nužno trajno pridržavanje bezglutenske prehrane kako bi se normalizirala sluznica tankog crijeva, postigla bolja kontrola glukoze ali i izbjegle komplikacije poput malignoma gastrointestinalnog sustava, retinopatije i nefropatije (44).

### 1.1.5. Dijagnoza

Prema ISPAD smjernicama iz 2018 godine, kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti uključuju (1):

- 1) Razina glukoze u plazmi natašte  $\geq 7,0$  mmol/L. Natašte se definira kao izostanak kalorijskog unosa najmanje 8 sati.
- 2) Razina glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L u mjerenju nakon 2 sata tijekom OGTT (test oralnog opterećenja glukozom). Test se provodi korištenjem opterećenja od 1,75 g glukoze otopljenje u vodi po kilogramu tjelesne težine, maksimalno 75 g.
- 3) Glikacijski hemoglobin A1c (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6,5\%$ . Test treba provesti u laboratoriju primjenom metode koja je certificirana NGSP-om (engl. *National Glycohemoglobin Standardization Program*) i standardiziran prema DCCT (engl. *Diabetes Control and Complications Trial*) testu.
- 4) Razina glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L u bilo kojem trenutku u pacijenta sa klasičnim simptomima ŠBT1.

Budući da autoimuni tireoiditis i celijakija često prate ŠBT1, nakon postavljanja dijagnoze ŠB preporučuje se odrediti antiperoksidazna i antitireoglobulinska protutijela, kao i koncentraciju TSH te nalaze ponavljati godišnje kao i provesti probir na anti-TG2 i endomizijska protutijela u trenutku dijagnoze te nakon dvije, a zatim nakon pet godina (55).

### 1.1.6. Terapija

Osnovni princip liječenja ŠBT1 je terapija inzulinom koja bi trebala što bolje oponašati fiziološko lučenje. Osim same primjene inzulina, za što bolju kontrolu glikemije potrebna je dobra edukacija bolesnika, ali i njihovih obitelji te adekvatna dijeta, tjelesna aktivnost i zdravstveni odgoj (56). Terapija je individualizirana prema svakom pacijentu i zahtjeva multidisciplinarni pristup kako bi postigli što bolji dugoročni učinak (55, 56).

Optimalna kontrola glikemije najčešće zahtjeva intenzivirano inzulinsko liječenje u kojem bi od ukupno primijenjene dnevne količine inzulina 30 – 45% trebao sačinjavati bazalni inzulini (inzulini srednjeg, dugog i ultradugog djelovanja), a ostatak prandijalni inzulini (inzulini brzog i kratkog djelovanja) (56). U Tablici 1 su prikazani humani inzulini i neki inzulinski analozi koji su danas u uporabi. Bazalni inzulini se može uzeti jedan do dva puta dnevno (ujutro ili navečer), a prandijalni u obliku brzodjelujućeg inzulina neposredno prije svakog većeg obroka (doručak, ručak, večera) (56). Ako se kao prandijalni inzulini koristi kratkodjelujući inzulini, potrebno ga je primijeniti 20 – 30 min prije obroka (56).

**Tablica 1.** Humani inzulini dobiveni genetičkim inženjeringom i inzulinski analozi (56).

<b>Vrsta inzulina</b>	<b>Početak djelovanja (h)</b>	<b>Maksimum djelovanja (h)</b>	<b>Duljina djelovanja (h)</b>
Inzulinski analozi brzog djelovanja (aspart, glulizin, lispro)	0,15-0,35	1-3	3-5
Inzulini kratkog djelovanja (regularni)	0,5-1	2-4	5-8
Inzulini srednjeg djelovanja (neutralni protamin Hagedorn)	2-4	4-12	12-24
Inzulinski analog dugog djelovanja (glargin)	2-4	8-12	22-24
Inzulinski analog dugog djelovanja (detemir)	1-2	4-7	20-24
Inzulinski analog ultradugog djelovanja (degludec)	0,5-1,5	Nema vrška	>42

Preuzeto i prilagođeno prema: Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;27:115–35.

Doziranje inzulina ovisi o starosti, tjelesnoj težini, fazi puberteta, nutritivnom unosu, tjelesnoj aktivnosti, izmjerenoj glukozi u krvi i drugim faktorima (56). Manja djeca u fazi remisije ili tzv. medenog mjeseca trebaju manju količinu inzulina te je uobičajena dnevna doza do 0,5 jedinica/kg/dan (56). Ukupna dnevna doza inzulina u pretpubertetu iznosi 0,7 – 1,0 jedinica/kg/dan (56). U pubertetu potrebe za inzulinom rastu i doze nerijetko prelaze 1,0 jedinica/kg/dan (56).

Intenzivno inzulinsko liječenje se osim učestalim dnevnim injekcijama inzulina može provoditi i kontinuiranom supkutanom inzulinskom infuzijom tzv. inzulinskom pumpom. Pumpa se može programirati tako da otpušta optimalne doze bazalnog i prandijalnog inzulina te omogućuje bilježenje i preuzimanje podataka u računalni program (57). Istraživanja su pokazala da inzulinska pumpa smanjuje hipoglikemijske događaje, kao i razvoj kroničnih komplikacija, čak i u usporedbi sa bolesnicima na terapiji učestalim dnevnim inzulinskim injekcijama (58). Prikladna je za sve bolesnike sa ŠBT1, bez obzira na dob (58). Iako inzulinska pumpa ima mnoge prednosti, mogu se javiti i različite poteškoće poput mjehurića u pumpi, okluzije, propuštanja rezervoara, infekcije kože ili krvarenja (58, 59). Još jedna moguća komplikacija inzulinske pumpe je lipohipertrofija, tj. lokalno nakupljanje masti ispod kože, na mjestu primanja inzulina koja može ometati apsorpciju inzulina (58, 59). Oko 50% pacijenata sa ŠBT1 u SAD-u koristi inzulinsku pumpu kao oblik liječenja, a u nekim regijama Europe taj broj dostiže 70% i 93% (60).

Kontinuirano praćenje glukoze ili CGM (engl. *continuous glucose monitoring*) podrazumijeva neprekinuto mjerenje i bilježenje glikemije tijekom 24 sata te pacijentima, njegovateljima i zdravstvenim djelatnicima pruža širok spektar informacija o promjenama koncentracije glukoze u stvarnom vremenu (58, 61, 62). Izvodi se pomoću uređaja za kontinuirano praćenje koji subkutano mjere intersticijske koncentracije glukoze u intervalima od 5 do 15 minuta, a pojedini i alarmom upozoravaju pacijente na kritične koncentracije glukoze (58, 61, 62). Mogu se koristiti u kombinaciji sa učestalim dnevnim inzulinskim injekcijama ili inzulinskom pumpom. Istraživanja su pokazala da se takvi uređaji mogu učinkovito koristiti za snižavanje kao i postizanje ciljanog HbA<sub>1c</sub> te smanjenje varijabilnosti koncentracija glukoze (58, 61, 62). Također pomažu i pri sprječavanju hipoglikemije, ali korist uvelike ovisi o uporabi senzora, tako da pacijenti koji ga koriste većinu vremena imaju poboljšanu kontrolu glikemije (58, 61, 62). Softverski programi poput The Advisor Pro bi mogli pomoći zdravstvenim djelatnicima u analiziranju podataka dobivenih uređajima za kontinuirano praćenje, glukometrima i inzulinskom pumpom i dati preporuke za prilagodbu liječenja (60).

Učinkovitost terapije se prati pomoću HbA<sub>1c</sub>, biomarkerom koji odražava dugoročnu prosječnu kontrolu glukoze u krvi (63). Međunarodne smjernice preporučuju da HbA<sub>1c</sub> bude ispod 7%, a po mogućnosti i ispod 6,5% (63). Iako je HbA<sub>1c</sub> dobar pokazatelj prosječne kontrole glukoze, ne daje informacije o dnevnim varijacijama koncentracije glukoze ni akutnim komplikacijama ŠB (63). Za razliku od HbA<sub>1c</sub>, CGM pruža podatke poput TIR (engl. *time in range*), TBR (engl. *time below range*) i TAR (engl. *time above range*) koji zdravstvenim djelatnicima omogućuju detaljniji uvid u kontrolu glukoze i pravovremenu prilagodbu terapije (64). Preporučuje se 70% (16 sati i 48 min u danu) vremena održavati TIR (3,9 – 10 mmol/L) te u isto vrijeme što više smanjiti TBR i TAR tako da TBR (<3,9 mmol/L) bude manje od 4% (jedan sat po danu) vremena, a TAR (>10 mmol/L) manje od 25% (šest sati po danu) vremena (63). Današnji pristup kontroli učinkovitosti terapije ŠB ne bi trebao uključivati samo postizanje ciljnih vrijednosti HbA<sub>1c</sub>, nego i smanjenje postprandijalne hiperglikemije, hipoglikemije i što brže postizanje normoglikemije (65). To omogućuju varijable poput TIR, TBR i TAR koje ujedno mogu olakšati i odluke o terapiji (65).

Closed-loop kontrola glikemije je noviji oblik terapije ŠB koja se odlikuje automatiziranom isporukom inzulina na temelju različitih računalnih algoritama (66). Budući da ovaj sustav isporučuje inzulin ovisno o izmjerenoj koncentraciji glukoze, još se naziva i umjetna gušterača (66). MiniMed 670G je prvi closed-loop sustav koji je odobren u terapiji ŠB (67). 58,9% i 61,5% pacijenata koji su koristili ovaj sustav su postigli TIR > 70%, što nadmašuje podatke međunarodnih registara u kojima većina prijavljenih pacijenata ne postiže ciljane vrijednosti kontrole glikemije (67). MiniMed 670G, osim što postiže zadovoljavajuću kontrolu glikemije, uspješno sprječava i pojavu hipoglikemije (66). Noviji uređaj sa hibridnim closed-loop algoritmom je MiniMed 780G koji kod različitih korisnika postiže nisku varijabilnost u kontroli glikemije te još bolje rezultate od MiniMed 670G (67).

Dio multidisciplinarnog tima za liječenje ŠBT1 bi trebala biti sestra edukator i nutricionist koji savjetuje bolesnika i njegovu obitelj o načelima zdrave prehrane te stvara individualizirani plan prehrane kojem su prilagođene pravilne količine prandijalnog inzulina (68). Cilj pravilne prehrane je održavanje idealne tjelesne težine, optimalan rast i razvoj te sprječavanje akutnih i kroničnih komplikacija ŠBT1 (68). Makronutrijenti se raspoređuju prema potrebama pojedinca, a okvirno bi ugljikohidrati trebali činiti 45 – 50%, masti manje od 35%, a proteini 15 – 20% dnevnog energetskog unosa (68). Bolesnik treba naučiti planirati svoje obroke i koristiti raznovrsnu hranu iz svih skupina namirnica kako bi zadovoljio potrebe organizma, ali i dodatno poboljšao klinički i metabolički ishod (68). Fleksibilnost u prehrani se

može povećati brojanjem ugljikohidrata koje, ako se pravilno izvodi, omogućuje usklađivanje količine inzulina i unesenih ugljikohidrata (69).

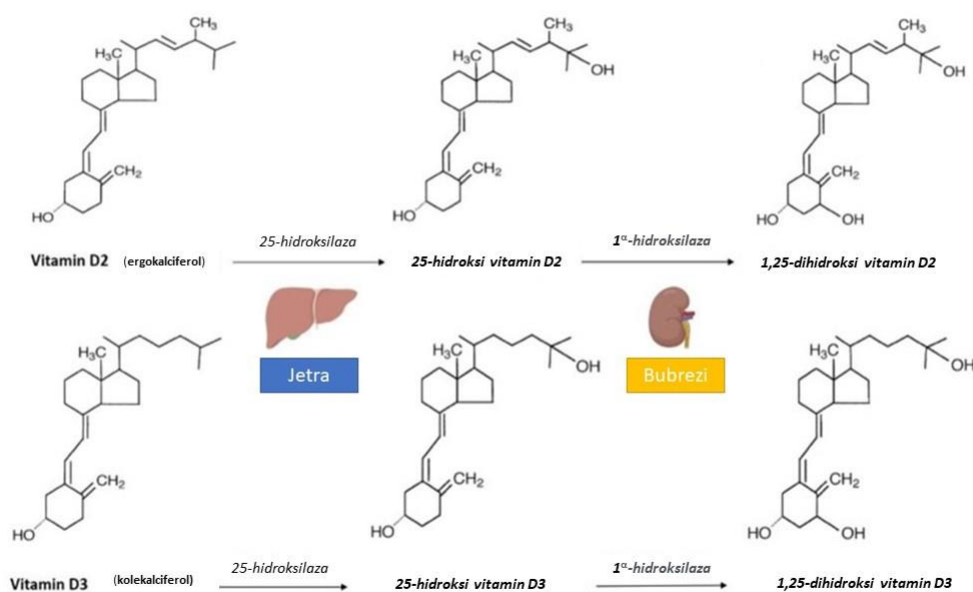
Prepoznato je da bolesnici sa ŠB imaju veću učestalost depresije, tjeskobe, psihičkog stresa i poremećaja prehrane od svojih vršnjaka bez ŠB (70). Djeca i mladi sa kronično lošom metaboličkom kontrolom glukoze, uključujući i ponavljajuće DKA, često u podlozi imaju psihosocijalne probleme ili psihijatrijske poremećaje, što se ne smije zanemariti (70). Svim bolesnicima sa ŠB na raspolaganje treba staviti i stručnjake za mentalno zdravlje, uključujući psihologe, socijalne radnike i psihijatre te oni trebaju redovito surađivati (71).

## 1.2. Vitamin D

Vitamin D je steroid koji spada u vitamine topljive u mastima, ali se razlikuje od ostalih vitamina jer se samo u manjoj količini dobiva iz hrane (72). Većinu vitamina D čovjek sam stvara pomoću sunčeve svjetlosti (72). Njegova aktivna forma u stanici djeluje kao ligand za transkripcijske faktore zbog čega se može svrstati i u hormone (73). Razlikujemo dva osnovna oblika vitamina D bitna za ljudski organizam: ergokalciferol (D2) i kolekalciferol (D3) (74). Vitamin D3 se nalazi u hrani životinjskog porijekla (npr. riba, žumanjak, jetra), a u najvećoj količini se pod utjecajem ultraljubičastih B (UVB) zraka sintetizira u koži, dok je vitamin D2 sintetički oblik te se nalazi u obogaćenoj kao i hrani biljnog porijekla i gljivama, ali se ne stvara u koži (75). Sinteza vitamina D3 pod utjecajem UVB je izrazito brza i djelotvorna tako da izlaganje suncu u vremenu od nekoliko minuta na dan, dva do tri puta na tjedan može zadovoljiti potrebe organizma (72,76). Istraživanja pokazuju da kreme sa zaštitnim faktorom nemaju utjecaj na sintezu vitamina D, dok nošenje zaštitne odjeće i zadržavanje u hladu smanjuju njegovu proizvodnju (77). Majčino mlijeko je siromašno vitaminom D pa ga treba redovito nadoknađivati (78).

Sinteza kolekalciferola započinje oksidacijom kolesterola u 7-dehidrokolesterol (7-DHC) koji se zatim u koži pod utjecajem UVB konvertira u prekolekalciferol (previtamin D) (79). Toplinskom izomerizacijom prekolekalciferol vrlo brzo prelazi u kolekalciferol te zajedno sa vitaminom D3 i D2 dobivenim hranom mora proći dvije enzimske konverzije da bi postao biološki aktivan (79). Vitamin D koji se apsorbira u krv se veže za proteine zvane DBP (engl. *vitamin D binding protein*) i u manjoj količini za albumine te se u tom obliku transportira u jetru u kojoj se odvija prva konverzija – hidroksilacija pomoću citokrom P450 25-hidroksilaze (CYP2R1) (79). Tako nastaje kalcidiol (25-hidroksivitamin D) koji je glavni cirkulirajući oblik

vitamina D i parametar za definiranje statusa vitamina D u organizmu (79). Kalcidiol također u krvi cirkulira vezan za DBP te se prenosi do bubrega gdje se događa druga hidroksilacija, sada pomoću citokrom P450 25-hidroksivitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilaze (CYP27B1) te nastaje kalcitriol (1 $\alpha$ ,25-hidroksivitamin D) koji je najaktivniji oblik vitamina D i hormonski aktivan (79). Metabolizam je prikazan na Slici 2.



**Slika 2.** Metabolizam vitamina D (preuzeto i prilagođeno prema: Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V i sur. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11.)

Kalcitriol ima važnu ulogu u metabolizmu kalcija i fosfata, a glavčinu svoga djelovanja ostvaruje vezanjem za receptor za vitamin D (VDR, engl. *vitamin D receptor*) koji se nalazi u jezgri (79, 81). Nakon vezanja za VDR dolazi do interakcije sa receptorom za retinoid x (RXR – engl. *retinoid x receptor*) i stvaranja heterodimera VDR/RXR (79, 81). Taj kompleks se zatim veže za promotorsku regiju ciljnih gena na DNA koju nazivamo VDRE (engl. *vitamin D response elements*) i regulira ekspresiju gena ovisnih o vitaminu D (74). VDR se nalazi u gotovo svim ljudskim stanicama, ne samo onim odgovornim za homeostazu kalcija i fosfata kao što su kosti, bubrezi, tanko crijevo i paratireoidne žlijezde (82). Dokazano je da kalcitriol ima i brzo djelovanje preko nekih VDR smještenih na plazmatskoj membrani te takozvanih *membrane*

*associated rapid response steroid binding protein* (1,25D-MARRSBP) (73, 74). Njegovo brzo djelovanje je povezano i sa regulacijom inzulinske sekrecije (73, 74).

Dostatnost vitamina D se definira kao razina kalcidiola (25-hidroksivitamin D) veća od 50 nmol/L, nedostatak kao razina od 30-50 nmol/L, a manjak kao razina manja od 30 nmol/L (83). Nedostatak vitamina D u pedijatrijskoj populaciji je globalni javnozdravstveni problem dok pretila djeca i djeca koja su nedovoljno izložena sunčevom zračenju pod posebno većim rizikom (84). Prevalencija nedostatka vitamina D kod djece u dobi od 8-24 mjeseci u SAD-u iznosi 12,1%, u Kini 65,3% u skupini od 12-24 mjeseci, a u sunčanom Iranu 3% djece u dobi od 6-7 godina u ljetnim mjesecima ima nedostatak vitamina D (85). U istraživanju provedenom na mediteranu Republike Hrvatske se pokazalo da 58% predškolske djece ima nedostatak vitamina D, a prevalencija je bila veća kod djevojčica (86). Drugo istraživanje je pokazalo da pretila djeca i adolescenti na području Dalmacije imaju nižu prevalenciju nedostatka vitamina D u usporedbi sa prijašnjim istraživanjima (87).

### **1.2.1. Vitamin D i autoimune bolesti**

Pronalazak VDR u brojnim stanicama, uključujući i u antigen prezentirajućim stanicama (engl. *antigen-presenting cells*, APC) i T limfocitama, potaknuo je nova istraživanja o mogućem utjecaju vitamina D na imunološki sustav (80). Osim toga imunološke stanice, a pogotovo APC, sadrže enzim 1- $\alpha$ -hidroksilazu i pomoću njega mogu pod utjecajem IFN- $\gamma$  stvarati kalcitriol (80). Danas je dokazano da vitamin D utječe na prirođeni, ali i stečeni imunitet preko VDR (88). U prilog uske povezanosti vitamina D i imunološkog sustava ide i sposobnost kalcitriola da regulira lučenje citokina od strane imunoloških stanica, povećavajući proizvodnju protuupalnih citokina (npr. IL-4, IL-10) i smanjujući proizvodnju proupalnih citokina (npr. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) (80). Istraživanja u Finskoj su pokazala da redovita nadoknada vitamina D tijekom djetinjstva dovodi do smanjenja rizika za razvoj ŠBT1 (89), ali do povećanja rizika za razvoj atopijskih bolesti (90), ukazujući na to da učinak vitamina D na razvoj T stanica tijekom djetinjstva može imati dugoročne kliničke posljedice (73).

Autoimune bolesti su karakterizirane gubitkom homeostaze imunološkog sustava, poremećajem u prepoznavanja autoprotutijela i posljedičnim uništavanjem tkiva autoprotutijelima (91). Budući da su posljedica genetske predispozicije, epidemioloških čimbenika rizika i različitih okolišnih čimbenika, jedan od važnih okolišnih čimbenika bi mogao biti i nedostatak vitamina D (91). Različite epidemiološke studije pokazuju povezanost



između nedostatka vitamina D i veće incidencije autoimunih bolesti kao što su ŠBT1, sistemski eritemski lupus (SLE), reumatoidni artritis, multipla skleroza te upalne bolesti crijeva (IBD) (91–93).

Reumatoidni artritis (RA) je karakteriziran infiltracijom sinovije T limfocitima, makrofazima i plazma stanicama te kroničnom upalom koja uključuje stvaranje upalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$  i IL-6 i disreguliranim Th1 imunološkim odgovorom (92). Epidemiološki podaci pokazuju da više od 60% pacijenata sa RA ima razinu kalcidiola ispod 50 nmol/L, a da 16% ima razine koje odgovaraju manjku vitamina D (<12,5 nmol/L) (92). Primjena relativno visokih doza vitamina D dovodi do značajnog smanjivanja bolova i inače kronično povišenog C-reaktivnog proteina (92).

Multipla skleroza (MS) je demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja se tipično manifestira između 20. i 40. godine života (92). Demijelinizacija je posljedica autoimunog, T stanično posredovanog procesa (92). Prevalencija MS je gotovo nula na području blizu ekvatora, dok značajno raste u sjevernijim geografskim područjima u kojima su ljudi manje izloženi UVB zračenju te je sinteza vitamina D smanjena (92). Epidemiološka i eksperimentalna istraživanja pokazuju da hipovitaminoza D povećava rizik od razvoja MS (94) te da nadoknada vitamina D smanjuje rizik (95). Druga istraživanja pokazuju da prehrana bogata kalcijem i kalcitriolom potpuno suprimira nastanak autoimunog encefalomijelitisa kod MS, ali samo dovoljna količina kalcitriola bez kalcija nije dovoljna za sprječavanje encefalomijelitisa (96). Primjena 16 mg kalcija po kilogramu tjelesne mase, 10 mg magnezija po kilogramu te 125 mg vitamina D tijekom jedne do dvije godine dovodi do smanjenja relapsa kod pacijenata sa MS u odnosu na očekivane egzacerbacije (97).

Upalne bolesti crijeva kao što su ulcerozni kolitis i Crohnova bolest su kronične, autoimune bolesti gastrointestinalnog sustava sa brojnim genetskim i okolišnim čimbenicima rizika (98). Dokazana je niska razina serumskog kalcidiola kod bolesnika sa upalnim bolestima crijeva, što može biti posljedica malapsorpcije, smanjene enterohepatične cirkulacije, smanjene izloženosti UVB zračenju ili smanjenog unosa vitamina D prehranom (99). Klinička slika bolesti se poboljšava nakon suplementacije vitaminom D (92).

Imuna trombocitopenija (ITP) je stečena autoimuna bolest karakterizirana brojem trombocita <math>100 \times 10^9/L</math>, a kod većine bolesnika taj broj iznosi <math>30 \times 10^9/L</math> (100). Incidencija ITP iznosi oko 4-8 na 100 000 stanovnika godišnje (100). Bolest se u većini slučajeva spontano povlači unutar 3 mjeseca (100). ITP koja traje 3-12 mjeseci naziva se perzistentna trombocitopenija, dok se trombocitopenija koja traje duže od 12 mjeseci smatra kroničnim

oblikom (100). Potvrđeno je da je teža hipovitaminoza D u vrijeme dijagnoze ITP povezana s jačim krvarenjem u sklopu bolesti i da većina bolesnika s novootkrivenom ITP ima hipovitaminozu D, ali je njihovu povezanost potrebno potvrditi daljnjim istraživanjima (100).

### 1.2.2. Vitamin D i šećerna bolest tipa 1

Brojna istraživanja provedena na životinjama su dokazala povezanost niske razine vitamina D i autoimunosno posredovane destrukcije beta-stanica gušterače kao i progresije same ŠB (80). Većina takvih istraživanja je provedeno na ne pretilim predijabetičkim miševima, a rezultati su pokazali da nedostatak vitamina D u ranom životu dovodi do povećane incidencije i ranije pojave ŠB te da primjena kalcitriola i njegovih analoga, posebno u ranoj dobi eksperimentalnih miševa, sprječava pojavu ŠB (80). Poznato je nekoliko mehanizama koji dovode do uništavanja beta-stanica, uključujući citotoksične CD8<sup>+</sup> limfocite i makrofage koji su regulirani interleukinom-12 (IL-12) ovisnim Th1 stanicama (101). Do aktivacije Th1 stanica specifičnih za beta-stanične autoantigene moguće dolazi zbog neuspješne eliminacije autoreaktivnih T-stanica, neučinkovitog mehanizma periferne tolerancije, pojačane proizvodnje IL-12 ili poremećaja u supresivnim mehanizmima (101). Pronađene su CD4<sup>+</sup> T-stanice karakterizirane ekspresijom CD25 sa imunosupresivnom aktivnošću (101). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-stanice inhibiraju nastanak različitih autoimunih bolesti i upravo one bi mogle biti odgovorne za razvoj ŠB kod predijabetičnih eksperimentalnih miševa (80, 101). Primjena analoga kalcitriola, Ro 26-2198, kod ne pretilih predijabetičnih miševa inhibira proizvodnju IL-12, blokira infiltraciju gušterače Th1 stanicama, sprječava progresiju upale i razvoj ŠBT1 (101). Uz to, povećava i pojavu CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-stanica u limfnim čvorovima gušterače koje djeluju protektivno (101).

Imunosne stanice osim VDR receptora sadrže i CYP27B1 što ukazuje na njihovu mogućnost kontrole lokalnih koncentracija aktivnog oblika vitamina D (74). Kalcitriol potiče diferencijaciju makrofaga iz M1 oblika, koji sudjeluje u upali koja se stvara u gušterači u ŠBT1, u protuupalni M2 oblik (74). B-limfociti također sadrže VDR te preko njih pod utjecajem kalcitriola smanjuju proliferaciju i proizvodnju imunoglobulina (74).

Osim dokaza iz istraživanja provedenih na životinjama, na moguću povezanost vitamina D i ŠBT1 upućuju i epidemiološki podaci (80). Naime, posljednjih godina zabilježen je globalni porast u prevalenciji hipovitaminoze D i ŠBT1 (80). Uz to, države sa niskim UVB zračenjem poput Finske, Švedske i Norveške bilježe veću incidenciju ŠBT1 (102). Također su neka

istraživanja zabilježila sezonske razlike u pojavi ŠBT1, porast incidencije tokom zimskih, ranih proljetnih i kasnih jesenkih mjeseci te pad u ljetnim mjesecima (103).

Istraživanja koja su pokušala dokazati povezanost razine ili unosa vitamina D u trudnoći i rizik od razvoja ŠBT1 su i dalje neuvjerljiva (80). Dok pojedina istraživanja pokazuju da konzumacija hrane bogate vitaminom D u trudnoći smanjuje rizik od nastanka ŠBT1 (104), druga se toj tvrdnji protive (105). Meta-analiza rađena na promatračkim istraživanjima nije utvrdila povezanost između uzimanja vitamina D u trudnoći i rizika razvoja ŠBT1 (106).

Unos vitamina D tijekom ranog djetinjstva bi mogao imati utjecaj na razvoj ŠBT1 (106). Redovita nadoknada vitamina D u dozi od 2000 jedinica na dan je povezana sa značajnim smanjenem rizika od razvoja ŠBT1 (106).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni ciljevi ovog istraživanja su:

1. Odrediti razinu 25-hidroksi vitamina D u djece i adolescenata s novootkrivenom ŠBT1.
2. Utvrditi moguću povezanost između razina 25-hidroksi vitamina D i stupnja metaboličkog urušaja u novootkrivenih bolesnika sa ŠBT1.

Hipoteze ove studije su:

1. Razine 25-hidroksi vitamina D bit će niže u novootkrivenih pacijenata sa ŠBT1 u usporedbi s općom populacijom.
2. Razine 25-hidroksi vitamina D bit će niže u pacijenata s težim stupnjem metaboličkog urušaja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

U ovo retrospektivno presječno istraživanje je uključeno 83 djece s novodijagnosticiranom ŠBT1 koja su primljena na Kliniku za pedijatriju, Zavod za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2020. godine. Ovo istraživanje odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split (klasa: 500-03/22-01/22, urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-02) i izvedeno je sukladno Helsinškoj deklaraciji.

### 3.2. Metode prikupljanja podataka

Od svakog ispitanika uzeta je detaljna anamneza i napravljen klinički pregled, a posebno smo se usredotočili na rane znakove ŠBT1 kod pedijatrijske populacije kao što su poliurija, nokturija, polidipsija, polifagija i gubitak tjelesne težine. Tjelesna težina i visina mjerene su stadiometrom i elektronskom vagom (oboje od Seca, Hamburg, Njemačka), a ITM je određen množenjem pacijentove tjelesne težine u kilogramima s kvadratom njegove ili njezine tjelesne visine u metrima. Koncentracije inzulina, 25(OH)D i c-peptida određene su elektrokemiluminescentnim imunotestom (COBAS e601, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka), a koncentracije HbA<sub>1c</sub> u plazmi su određene pomoću tekućinske kromatografije visoke učinkovitosti (HumaNex A1c, HUMAN, Wiesbaden, Njemačka). Koncentracije glukoze mjerene su rutinskim laboratorijskim metodama (ARCHITECT ci16200; Abbott, Chicago, Illinois). Nadalje, razine pH i bikarbonata određivane su potenciometrom (ABL800 FLEX; Brønshøj, Danska), dok su koncentracije β-hidriksibutirata mjerene na Point of Care uređajima (FreeStyle Optium Neo; Chicago, Illinois).

### 3.3. Definicije

Definicija šećerne bolesti prema ISPAD smjernicama uključuje razinu glukoze u plazmi natašte  $\geq 7,0$  mmol/L; razinu glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L u mjerenju nakon 2 sata tijekom OGTT; glikacijski hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6,5\%$  te razinu glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L u bilo kojem trenutku kod pacijenta s klasičnim simptomima ŠBT1 (1).

ISPAD definira dijabetičku ketoacidozu kao hiperglikemiju, tj. glukozu u krvi  $> 11$  mmol/L; pH venske krvi  $< 7,3$  ili serumski bikarbonati  $< 15$  mmol/L te pojavu ketonemije ( $\beta$ -hidroksimaslačna kiselina u krvi  $\geq 3$  mmol/L) ili umjerene do teške ketonurije (32).

Status vitamina D se prema razinama 25(OH)D klasificira u tri skupine: dostatna razina ( $> 50$  nmol/L), nedostatna razina (30-50 nmol/L) te manjak ( $< 30$  nmol/L) (83).

### **3.4. Obrada podataka**

Za statističku analizu korišten je Prism 9 za Mac OS x (verzija 9.4.0.; GraphPad, La Jolla, CA, USA). Podaci su testirani za normalne distribucije pomoću Kolmogorov-Smirnovljenog testa. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, dok su kategoričke varijable prikazane kao cijeli brojevi (N) i postoci (%). Usporedba parametara rađena je Studentovim t-testom ili Mann-Whitney U testom. Spearmanov koeficijent korelacije korišten je kako bi se ispitala korelacija između razina 25(OH)D i parametara težine metaboličkog urušaja. Pri tome smo vrijednost  $P < 0,05$  uzeli kao granicu statističke značajnosti. Dobiveni podaci prikazani su tablično i grafički.



## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 83 djece, od njih je 47 (56,6%) bilo muškog, a 36 (43,3%) ženskog spola. Prosječna dob ispitanika iznosila je  $9,35 \pm 4,24$  godina, a ostale antropometrijske karakteristike su prikazane u Tablici 2.

**Tablica 2.** Antropometrijske karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje

Varijabla	Svi ispitanici (N=83)
Spol – N (%)	
Muško	47 (56,6)
Žensko	36 (43,4)
Dob (god)	$9,35 \pm 4,24$
Visina (cm)	$139,6 \pm 27,2$
Težina (kg)	$35,66 \pm 17,29$
ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$16,96 \pm 3,13$
ITM z vrijednost	$-0,28 \pm 1,25$

Podaci za dob, visinu, težinu, ITM i ITM z vrijednost su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija  
ITM, indeks tjelesne mase.

Nadalje, 34 (40,9%) ispitanika su se prezentirala sa znakovima ketoacidoze, dok je prosječna razina glukoze pri prijemu iznosila  $26,19 \pm 12,16$  mmol/L. Prosječni HbA<sub>1c</sub> je iznosio  $12,67 \pm 8,78$ , dok su ostale laboratorijske karakteristike prikazane u Tablici 3.

**Tablica 3.** Laboratorijske karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje

Varijabla	Svi ispitanici (N=83)
Glukoza (mmol/L)	$26,19 \pm 12,6$
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (%)	$12,67 \pm 8,78$
Inzulin (mIU/L)	$5,59 \pm 5,27$
C-peptid (nmol/L)	$0,3 \pm 0,24$
pH	$7,3 \pm 0,17$
Bikarbonati (mmol/L)	$15,81 \pm 8,27$
β-hidriksibutirat (mmol/L)	$3,58 \pm 2,64$
Ketoacidoza	34 (40,9)

Podaci za glukožu, hemoglobin A<sub>1c</sub>, inzulin, C-peptid, pH, bikarbonate i β-hidriksibutirat su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a za ketoacidozu kao cijeli broj i postotak

Najčešći rani simptom ŠBT1 u našoj pedijatrijskoj populaciji bila je poliurija (91,6%), dok je najrjeđi rani simptom bila polifagija koja je bila prisutna kod samo 23 (27,7%) ispitanika, što je vidljivo iz Tablice 4.

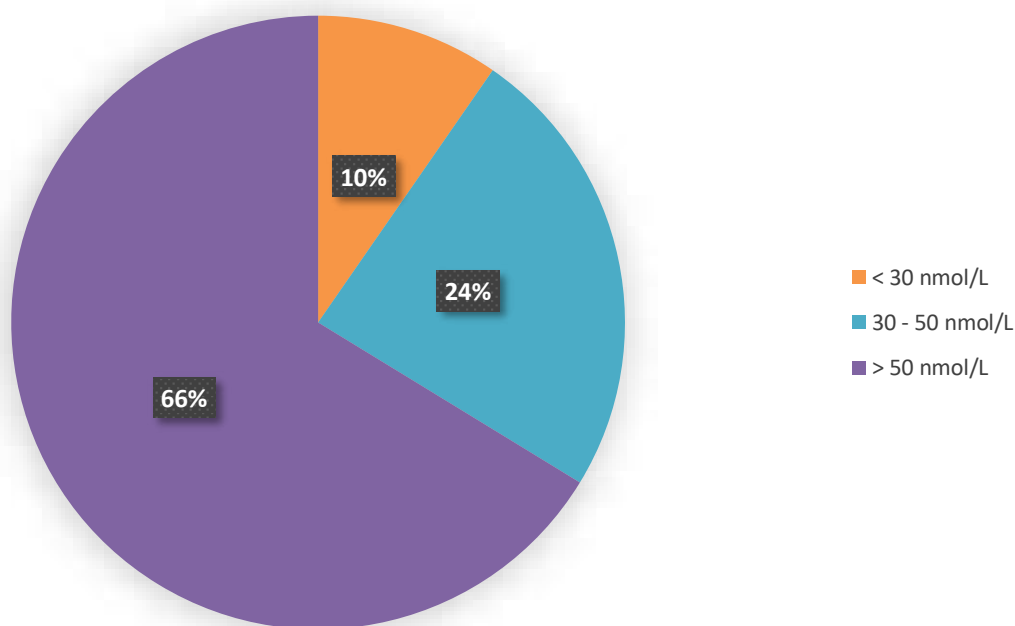
**Tablica 4.** Rani simptomi šećerne bolesti tipa 1 kod ispitanika uključenih u istraživanje

<b>Varijabla</b>	<b>Svi ispitanici</b>
	<b>(N=83)</b>
Poliurija	76 (91,6)
Nikturija	73 (87,9)
Polidipsija	73 (87,9)
Polifagija	23 (27,7)
Gubitak na tjelesnoj masi	45 (54,2)

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi i postoci

Od ukupnog broja ispitanika, dostatne razine 25-hidroksi vitamina D je imalo 55 ispitanika, tj. 66%, a 28 (34%) ispitanika je imalo niske razine 25-hidroksi vitamina D. Nedostatak 25-hidroksi vitamina D je izmjeren kod 20 djece (24%), dok je 8 djece (10%) imalo manjak 25-hidroksi vitamina D (Slika 3.).

**Slika 3.** Podjela ispitanika s obzirom na razinu 25-hidroksi vitamina D



U Tablici 5. uspoređuju se antropometrijske i laboratorijske karakteristike dviju skupina ispitanika podijeljenih ovisno o razini 25-hidroksi vitamina D. Skupina sa koncentracijom 25-hidroksi vitaminom D manjom od 50 nmol/L je imala statistički značajno niže vrijednosti pH (7,42 – 7,05 vs. 7,42 – 7,33;  $P=0,003$ ) te bikarbonata (22,2 – 3,6 mmol/L vs. 23,5 – 13,3 mmol/L;  $P=0,002$ ) od skupine sa koncentracijom vitamina D većom od 50 nmol/L.

**Tablica 5.** Antropometrijske i laboratorijske karakteristike nakon podjele ispitanika ovisno o razini 25-hidroksi vitamina D

<b>Varijabla</b>	<b>25 OHD &lt; 50 nmol/L (N=28)</b>	<b>25 OHD &gt; 50 nmol/L (N=55)</b>	<b>P*</b>
Dob (god)	9,43 ± 4,06	9,2 ± 4,32	0,817
ITM z vrijednost	0,07 ± 1,14	-0,39 ± 1,09	0,998
Glukoza (mmol/L)	27,79 ± 12,58	26,69 ± 12,72	0,685
Hemoglobin A1c (%)	11,6 (13,1 – 10,3)	11,4 (13,55 – 10,5)	0,782
pH	7,17 (7,42 – 7,05)	7,39 (7,42 – 7,33)	0,003
Bikarbonati (mmol/L)	6,4 (22,2 – 3,6)	13,3 (23,5 – 13,3)	0,002
β - hidrksibutirat (mmol/L)	5,3 (5,98 – 1,17)	3,15 (5,55 – 0,5)	0,054
25-OHD (nmol/L)	36,7 (43,1 – 29,6)	67,5 (84,3 – 59,5)	<0,001

Podaci za dob, ITM z vrijednost i glukozu su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a ostali podaci kao medijan (interkvartilni raspon)

\* Studentovim t-testom ili Mann-Whitney U testom

U Tablici 6. navedeni su koeficijenti korelacije koji prikazuju povezanosti između koncentracije 25-hidroksi vitamina D i određenih laboratorijskih parametara. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija razine pH ( $r=0,366$ ;  $P=0,001$ ) kao i koncentracije bikarbonata ( $r=0,340$ ;  $P=0,002$ ) sa razinom 25-hidroksi vitamina. Uz to, postoji i statistički značajna negativna korelacija koncentracije  $\beta$ -hidrksibutirata sa koncentracijom 25-hidroksi vitamina D ( $r=-0,246$ ;  $P=0,030$ ).

**Tablica 6.** Spearmanova korelacija između razina 25 hidroksi vitamina D i laboratorijskih parametara

Varijabla	Svi ispitanici (N=83)	
	R	P
Glukoza (mmol/L)	-0,035	0,753
Hemoglobin A1c (%)	-0,039	0,732
pH	0,366	0,001
Bikarbonati (mmol/L)	0,340	0,002
$\beta$ -hidrksibutirat (mmol/L)	-0,246	0,030

\* Spearmanov koeficijent korelacije

## **5. RASPRAVA**



ŠBT1 posljednjih desetljeća bilježi porast incidencije kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj te posljedično postaje veliki zdravstveni problem današnjice (1, 10). Budući da je između pojedinih regija mnogih zemlja zabilježena značajna razlika u učestalosti pojavljivanja ŠBT1, jasno je da su etiološki čimbenici složeni te da je osim genetskih čimbenika važna i uloga čimbenika okoliša (10).

U ovom retrospektivnom presječnom istraživanju smo određivali razinu 25(OH) D u 83 ispitanika s novootkrivenom ŠBT1 primljenih u Kliniku za pedijatriju na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2020. godine. Prosječna dob ispitanika iznosila je 9,35 godina što je u skladu sa ISPAD-ovim procjenama prema kojim zemlje u razvoju imaju nerazmjerno veći porast incidencije ŠBT1 u djece mlađe životne dobi nego u starije djece (1). Prema rezultatima ovog presječnog istraživanja 66% ispitanika je imalo dostatne razine 25(OH)D u trenutku dijagnoze ŠBT1, 24% ispitanika je spadalo u skupinu nedostatne razine 25(OH)D, dok je 10% ispitanika imalo manjak 25(OH)D. U usporedbi, rezultati case-control istraživanja provedenim u Italiji, objavljenim u *European Journal of Pediatrics* 2014. godine, su pokazali da 67,2% ispitanika sa novootkrivenom ŠBT1 ima razine 25(OH)D  $\leq 50$  nmol/L, dok u kontrolnoj skupini ispitanika koji nemaju ŠBT1 51,8% ima niske razine 25(OH)D (107). Rezultati navedenog istraživanja razlikuju se od naših rezultata. Sličniji našim podacima su rezultati australskih znanstvenika Huynh i sur. koji su pokazali da 22% novodijagnosticiranih sa ŠBT1 imaju koncentracije 25(OH)D  $\leq 50$  nmol/L (108). Karin i sur. proveli su istraživanje na jugu Hrvatske u kojem su određivali razine 25(OH)D kod zdrave predškolske djece prosječne dobi  $6.0 \pm 0.4$  godina. Utvrdili su da je 58% ispitanika imalo razine 25(OH)D manje od 50 nmol/L. Iako se radi o istraživanju provedenim na istom području, dobna skupina se razlikuje te se za razliku od naših ispitanika radi o zdravoj populaciji (86).

Još jedan cilj ovog istraživanja je bio utvrditi moguću povezanost između razina 25(OH)D i stupnja metaboličkog urušaja u novootkrivenih bolesnika s ŠBT1 te su rezultati pokazali statistički značajnu povezanost između koncentracije 25(OH)D i razine pH kao i bikarbonata u krvi. Franchi i sur. su dobili slične podatke te ukazali na moguće zaštitno djelovanje adekvatne koncentracije vitamina D od težih oblika bolesti (107). Al-Zubeidi i sur. su u istraživanju objavljenom 2016. godine u *Pediatric Diabetes* pokazali da je prosječna koncentracija 25(OH)D bila niža kod bolesnika koji su se prezentirali ketoacidozom, ali ističu da niža koncentracija vitamina D može biti posljedica učinka same acidoze na 25(OH)D (109). Da bi se to izbjeglo, znanstvenici predlažu ponovno testiranje koncentracije 25(OH)D nakon

ispravljanja acidoze kao i točnije doziranje nadomjesne terapije vitaminom D kod bolesnika sa niskim koncentracijama (109).

Nadalje, naše istraživanje je pokazalo da je najčešći rani simptom ŠBT1 u našoj pedijatrijskog populaciji bila poliurija (91,6%), praćena nikturijom (87,9%) i polidipsijom (87,9%). Gubitak tjelesne težine je bio prisutan kod 54,2% pacijenata, dok je samo 27,7% pojedinaca navelo polifagiju kao jedan od ranih simptoma. Ketoacidoza kao prva manifestacija bolesti se javila kod 34 (40,9%) ispitanika što je u skladu sa rezultatima istraživanja objavljenim u *Pediatric Diabetes* 2018. godine u kojem se 39,4% novooboljelih prezentiralo sa ketoacidozom kao prvim simptomom bolesti (34).

Na kraju je važno istaknuti neka ograničenja ovog istraživanja. Prvo, s obzirom da se radi o presječnoj retrospektivnoj studiji nismo longitudinalno pratili naše ispitanike, što bi moglo utjecati na razine 25(OH)D. Drugo, pacijenti u ovoj studiji bili su iz jedinog centra Klinike za dječje bolesti, Zavoda za endokrinologiju KBC Split, što može utjecati na reproducibilnost naših rezultata.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ovim istraživanjem je utvrđena povezanost između razina 25-hidroksi vitamina D i laboratorijskih parametara pH vrijednosti, bikarbonata i  $\beta$ -hidroksibutirat koji mogu ukazivati na stupanj metaboličkog urušaja u novootkrivenih bolesnika sa ŠBT1. Nadalje, pokazalo se da će razine 25-hidroksi vitamina D biti niže u pacijenata s težim stupnjem metaboličkog urušaja što otvara mogućnost prevencije teže kliničke slike, ali i potrebe za daljnim istraživanjima koja bi dodatno razjasnila ulogu vitamina D u složenom patofiziološkom mehanizmu nastanka ŠBT1.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7–19.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32:62-7.
3. Šimunović M, Paradžik M, Škrabić R, Unić I, Bućan K, Škrabić V. Cataract as Early Ocular Complication in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1–6.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S13–28.
5. Šimunović M, Božić J, Milić L, Unić I, Škrabić V. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents in Dalmatia: A Hospital Based Study. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1–7.
6. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L i sur. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376:1419–29.
7. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J i sur. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083.
8. James S, Maniam J, Cheung PT, Urakami T, von Oettingen J, Likitmaskul S i sur. Epidemiology and phenotypes of diabetes in children and adolescents in non-European-origin populations in or from Western Pacific region. *World J Clin Pediatr*. 2022;11:173–95.
9. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T i sur. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62:408–17.
10. Stipančić G, Sabolić LLG, Šepec MP, Radica A, Škrabić V, Severinski S i sur. Regional differences in incidence and clinical presentation of type 1 diabetes in children aged under 15 years in Croatia. *Croat Med J*. 2012;53:141–8.
11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA i sur. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964–74.

12. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:20–7.
13. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:226–38.
14. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62:2135–40.
15. Noble JA, Erlich HA. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a007732–a007732.
16. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221–9.
17. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential Transmission of Type 1 Diabetes from Diabetic Fathers and Mothers to Their Offspring. *Diabetes*. 2006;55:1517–24.
18. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:279–89.
19. Kimpimäki T, Savola K, Ilonen J, Knip M, Hyöty H, Erkkilä S i sur. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2001;44:818–23.
20. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow’s milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev*. 2012;70:509–19.
21. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175:165–70.
22. Xia Y, Xie Z, Huang G, Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3075.
23. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, i sur. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–42.
24. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:679–94.
25. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, Erlund I, Uusitalo U, Yang J i sur. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. *Diabetes*. 2018;67:146–54.

26. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D, Barić I. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 635–6.
27. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, Nagaraju GP. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol*. 2019;39:239–65.
28. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27:113–25.
29. Stipancic G, Sepec MP, la Grasta Sabolic L, Radica A, Skrabic V, Severinski S i sur. Clinical Characteristics at Presentation of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Younger Than 15 Years in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:665–70.
30. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1553–78.
31. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatric Drugs*. 2020;22:357–67.
32. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:155–77.
33. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108838.
34. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, de Vries L, Lazar L, Lebenthal Y i sur. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:320–8.
35. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngsøe L, Rida H, Andersen MLM i sur. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia*. 2013;56:995–1003.
36. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017;40:1249–55.
37. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, i sur. Presence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Diabetes Mellitus in Youth: The Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121:e1258–66.
38. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K i sur. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:647–51.



39. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in Children: Pathophysiological Considerations and Suggested Guidelines for Treatment. *J Pediatr*. 2011;158:9-14.e2.
40. Freeland B. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Home Healthc Now*. 2017;35:414–9.
41. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449–62.
42. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:262–74.
43. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J i sur. Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr*. 2012;160:900-903.e2.
44. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:275–86.
45. Głowińska-Olszewska B, Szablowski M, Panas P, Żołądek K, Jamiołkowska-Sztabkowska M, Milewska AJ, i sur. Increasing Co-occurrence of Additional Autoimmune Disorders at Diabetes Type 1 Onset Among Children and Adolescents Diagnosed in Years 2010–2018—Single-Center Study. *Front Endocrinol*. 2020;11.
46. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015;14:781–97.
47. Kochummen E, Marwa A, Umpaichitra V, Perez-Colon S, Chin VL. Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:879–85.
48. Vorobjova T, Tagoma A, Oras A, Alnek K, Kisand K, Talja I i sur. Celiac disease in children, particularly with accompanying type 1 diabetes, is characterized by substantial changes in the blood cytokine balance, which may reflect inflammatory processes in the small intestinal mucosa. *J Immunol Res*. 2019;2019.
49. Verdu EF, Danska JS. Common ground: Shared risk factors for type 1 diabetes and celiac disease. *Nat Immunol*. 2018;19:685–95.
50. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG i sur. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics*. 2017;140:1–10.

51. Pall H, Newhook L, Aaron H, Curtis J, Randell E. Young Age at Diagnosis of Type 1 Diabetes Is Associated with the Development of Celiac Disease—Associated Antibodies in Children Living in Newfoundland and Labrador, Canada. *Children*. 2015;2:403–11.
52. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;12:3–12.
53. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, Verma R, de León DD, Denburg MR. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:1422–8.
54. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics*. 2015;136:e170–6.
55. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S163–82.
56. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;27:115–35.
57. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394:1265–73.
58. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:302–25.
59. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endors. *Diabetes Care*. 2007;30:1653–62.
60. Nimri R, Dassau E, Segall T, Muller I, Bratina N, Kordonouri O i sur. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2458–66.
61. Ziegler R, Heinemann L, Freckmann G, Schnell O, Hinzmann R, Kulzer B. Intermittent Use of Continuous Glucose Monitoring: Expanding the Clinical Value of CGM. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15:684–94.
62. Giani E, Snelgrove R, Volkening LK, Laffel LM. Continuous Glucose Monitoring (CGM) Adherence in Youth With Type 1 Diabetes: Associations With Biomedical and Psychosocial Variables. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11:476–83.

63. Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2021;30:1–10.
64. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T i sur. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–603.
65. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:75–84.
66. Dovc K, Battelino T. Closed-loop insulin delivery systems in children and adolescents with type 1 diabetes. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020;17:157–66.
67. Silva J da, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B i sur. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24:113–9.
68. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:136–54.
69. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes*. 2018;42:S234–46.
70. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik JA, Hilliard ME, Northam E i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:237–49.
71. Kalra S. Paediatric diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:1197–200.
72. Cannell J, Hollis B, Zasloff M, Heaney R. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:107–18.
73. Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18:45–54.
74. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–76.
75. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:33–8.
76. Pedersen JJ. Vitamin D requirement and setting recommendation levels - current Nordic view. *Nutr Rev*. 2008;66:S165–9.
77. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC i sur. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181:916–31.

78. Kunz C, Burmeister W. [Vitamin D sterol in human milk, cow's milk and baby food]. *Z Ernährungswiss.* 1985;24:44–53.
79. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013;70:161–72.
80. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V i sur. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2019;11.
81. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
82. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:123–33.
83. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K i sur. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:394–415.
84. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:153–65.
85. Esmaeili dooki MR, Moslemi L, Moghadamnia AA, Alijanpour Aghamaleki M, Bijani A, Pornasrollah M i sur. Vitamin D status in preschool children: should vitamin D supplementation, preventing vitamin D deficiency be continued in children over 2 years? *J Public Health.* 2019;41:575–82.
86. Karin Z, Gilic B, Supe Domic D, Sarac Z, Ercegovic K, Zenic N i sur. Vitamin D Status and Analysis of Specific Correlates in Preschool Children: A Cross-Sectional Study in Southern Croatia. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:2503.
87. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Skrabic R i sur. The Relationship of Vitamin D Status, Adherence to the Mediterranean Diet, and Physical Activity in Obese Children and Adolescents. *J Med Food.* 2021;24:385–93.
88. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:21–9.
89. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500–3.
90. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen i sur. Infant Vitamin D Supplementation and Allergic Conditions in Adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1037:84–95.
91. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5:2502–21.

92. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552–72.
93. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1717S-1720S.
94. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2006;296:2832.
95. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC i sur. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62:60–5.
96. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary Calcium Is a Major Factor in 1,25-Dihydroxycholecalciferol Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice. *J Nutr.* 1999;129:1966–71.
97. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: Decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses.* 1986;21:193–200.
98. Hart L, Verburgt CM, Wine E, Zachos M, Poppen A, Chavannes M i sur. Nutritional Therapies and Their Influence on the Intestinal Microbiome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2021;14:4.
99. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D Status, Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:192–9.
100. Petrovic, Benzon, Batinic, Culic, Roganovic, Markic. Hypovitaminosis D Influences the Clinical Presentation of Immune Thrombocytopenia in Children with Newly Diagnosed Disease. *J Clin Med.* 2019;8:1861.
101. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Analog Enhances Regulatory T-Cells and Arrests Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes.* 2002;51:1367–74.
102. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23:1516–26.
103. Östman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Schnell AE, i sur. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med.* 2008;263:386–94.

104. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000;43:1093–8.
105. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen ML, i sur. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2010;53:1599–607.
106. Dong JY, Zhang W, Chen J, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D Intake and Risk of Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2013;5:3551–62.
107. Franchi B, Piazza M, Sandri M, Mazzei F, Maffei C, Boner AL. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:477–82.
108. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM i sur. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:38–43.
109. Al-Zubeidi H, Leon-Chi L, Newfield RS. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset type 1 diabetes is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:592–8.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Glavni cilj je bio istražiti povezanost između razina 25-hidroksi vitamina D i stupnja metaboličkog urušaja u novootkrivenih bolesnika s ŠBT1.

**Ispitanici i postupci:** U istraživanje je uključeno 83 djece sa novodijagnosticiranom ŠBT1 koja su primljena na Kliniku za pedijatriju, Zavod za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2020. godine. Analiza je uključivala anamnezu, klinički pregled, antropometrijska mjerenja i uzorkovanje krvi.

**Rezultati:** Utvrđena je statistički značajno niža vrijednost pH ( $7,42 - 7,05$  vs.  $7,42 - 7,33$ ;  $P=0,003$ ) te bikarbonata ( $22,2 - 3,6$  mmol/L vs.  $23,5 - 13,3$  mmol/L;  $P=0,002$ ) kod skupine sa koncentracijom 25-hidroksi vitaminom D manjom od 50 nmol/L od skupine sa koncentracijom vitamina D većom od 50 nmol/L te statistički značajna pozitivna korelacija razine pH ( $r=0,366$ ;  $P=0,001$ ) kao i koncentracije bikarbonata ( $r=0,340$ ;  $P=0,002$ ) sa razinom 25-hidroksi vitamina D. Uz to je utvrđena i statistički značajna negativna korelacija koncentracije  $\beta$ -hidroksibutirata sa koncentracijom 25-hidroksi vitamina D ( $r=-0,246$ ;  $P=0,030$ ).

**Zaključak:** Potvrđena je povezanost između razina 25-hidroksi vitamina D i laboratorijskih parametara pH vrijednosti, bikarbonata i  $\beta$ -hidroksibutirata koji mogu ukazivati na stupanj metaboličkog urušaja u novootkrivenih bolesnika sa ŠBT1.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** 25-hydroxyvitamin D levels in newly detected pediatric patients with type 1 diabetes.

**Objectives:** The aim of this study was to establish the association between the levels of 25-hydroxyvitamin D and the degree of metabolic collapse in newly diagnosed patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Subjects and methods:** This study enrolled 83 newly T1DM pediatric patients which were admitted to the Division of Pediatric Endocrinology at the University Hospital of Split in the period from January 2018 to December 2020. Evaluation included physical examination, medical history, anthropometric measurement and blood sample.

**Results:** A statistically significantly lower value of pH ( $7.42 - 7.05$  vs.  $7.42 - 7.33$ ;  $P=0.003$ ) and bicarbonate ( $22.2 - 3.6$  mmol/L vs.  $23.5 - 13, 3$  mmol/L;  $P=0.002$ ) were found in the group with the concentration of 25-hydroxyvitamin D lower than 50 nmol/L than the group with the concentration of vitamin D higher than 50 nmol/L. In addition, a statistically significant positive correlation was found between the pH level ( $r=0.366$ ;  $P= 0.001$ ) as well as the concentration of bicarbonate ( $r=0.340$ ;  $P=0.002$ ) and the level of 25-hydroxyvitamin D and a statistically significant negative correlation between the concentration of  $\beta$ -hydroxybutyrate and the concentration of 25-hydroxyvitamin D ( $r=-0.246$ ;  $P =0.030$ ).

**Conclusion:** This study has confirmed the association between the levels of 25-hydroxyvitamin D and the laboratory parameters of pH value, bicarbonate and  $\beta$ -hydroxybutyrate, which may indicate the degree of metabolic collapse in newly diagnosed patients with T1DM.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Tina Toto

Datum i mjesto rođenja: 07.02.1997. Frankfurt am Main, Njemačka

Državljanstvo: hrvatsko

## OBRAZOVANJE

2003.-2007. Zentgrafenschule, Frankfurt am Main, Njemačka

2007.-2011. Osnovna škola Fra Lovro Karaula, Priluka, BiH

2011.-2015. Srednja škola Livno, Opća gimnazija

2016.-2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine