

## I TIPO CUKRINIO DIABETO SĄSAJA SU IDIOPATINIŲ JUVENILINIŲ ARTRITU VAIKŲ AMŽIUJE

Gintarė Gečaitė<sup>1</sup>, Aušra Šnipaitienė<sup>1,2</sup>, Mantas Malinauskas<sup>3</sup>, Lina Jankauskaitė<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika,

<sup>3</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija,

Fiziologijos ir farmakologijos institutas

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas, vaikai, idiopatinis juvenilinis artritas, autoimuninė liga.

### Santrauka

Darbo tikslas – įvertinti, susisteminti ir išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie vaikų 1 tipo cukrinio diabeto (CD) sąsajas su idiopatinio juveniliniu artritu. Šioje sisteminėje apžvalgoje išanalizuoti 32 viso teksto straipsniai. Remiantis atrinktų straipsnių rezultatų duomenimis, galima teigti, kad 1 tipo CD dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems juveniliniu idiopatinio artritu, nei bendrai populiacijai.

### Įvadas

Juvenilinis idiopatinis artritas (JIA) yra dažniausia lėtinė vaikų uždegiminė reumatinė liga Europoje, apytiksliai 2-20 atvejų 100 000 vaikų ir paauglių [1]. Tarptautinė reumatologijos asociacijų lyga JIA suskirstė į skirtingus potipius, atsižvelgiant į trukmę, pažeistų sąnarių skaičių bei reumatoidinio faktoriaus (RF) buvimą ar nebuvimą [2]. JIA turi panašumų su reumatoidiniu artritu (RA) dėl artrito uždegiminio pobūdžio ir teigiamo reumatoidinio faktoriaus nedideliame pacientų pogrupyje. Keletas stebėjimo tyrimų parodė padidėjusį cukrinio diabeto dažnį pacientams, sergantiems JIA, ir atvirkščiai, didesnę JIA paplitimą sergantiems 1 tipo CD, lyginant su bendrąja pacientų populiacija [3-5]. Nepaisant to, epidemiologinės žinios apie JIA ir 1 tipo CD yra ribotos. Geresnės žinios apie 1 tipo CD ir kitų lėtinių autoimuninių ligų, tokių kaip JIA, ryšį, galėtų padėti įtarti progresuojančius lėtinius procesus ankstyvose stadijose, nustatyti komplikacijas, valdyti ligą ir nustatyti prognozę [6]. Remdamiesi mokslinių tyrimų duomenimis, išanalizuosime ir aptarsime įrodymais pagrįstas sąsajas ir jų reikšmingumą vaikams, vienu metu sergantiems JIA ir 1 tipo CD.

**Darbo tikslas** – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstas sąsajas tarp 1 tipo CD ir JIA vaikų populiacijoje.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, UpToDate, Wiley bei Cochrane duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, pasirodžiusios pastarųjų 15 metų laikotarpiu. Vartoti anksčiau nurodyti raktažodžiai. Atrinkti ir apibendrinti 32 straipsniai.

### Rezultatai

**Juvenilinis idiopatinis artritas ir 1 tipo cukrinis diabetas: paplitimas ir rizika.** Dar 1968 m. aprašytas pirmas pediatriškas pacientas, sirgęs artritu ir cukriniu diabetu [7]. 1 tipo cukrinis diabetas (CD) išlieka dažniausia diabeto forma daugelyje populiacijų, ypač europiečių, atsiranda dėl insulino trūkumo, sunaikinus insuliną gaminančias kasos beta ląsteles [8]. Dažniausiai tai pasireiškia vaikystėje, tačiau ketvirtadalis atvejų diagnozuojami ir suaugusiesiems [9]. Tarptautinės diabeto federacijos atlaso duomenimis, pasaulyje 1 tipo diabetu sergančių vaikų ir jaunesnių nei 20 metų asmenų skaičius viršija 1,1 milijono. Nors pabrėžiama, kad per pastaruosius 19 metų 2 tipo CD dažnis pasaulyje išaugo net 88 proc., tačiau didėja ir 1 tipo CD dažnis vaikų amžiuje [10]. 1 tipo CD išlieka dažniausiai pasitaikanti diabeto forma vaikystėje, kuri JAV sudaro maždaug du trečdalius naujų diabeto atvejų pacientams iki 19 metų, nepaisant didėjančio 2 tipo diabeto dažnio [11]. Lietuvoje padėtis ne mažiau grėsminga. Higienos instituto duomenimis, 2019 metais sergančių 1 tipo CD asmenų skaičius buvo 6421, iš jų 818 vaikų bei paauglių nuo 0 iki 17 metų [12]. Pastaruoju metu daugėja duomenų, kad yra ryšys tarp 1 tipo CD ir juvenilinio idiopatinio artrito

(JIA). H. Lee ir kt. (2019) atliktame kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo 15 210 pacientų, sergančių JIA, ši pacientų grupė, lyginant su astma ir sveikų gyventojų grupėmis, turėjo dar didesnę riziką susirgti 1 tipo CD. Absoliuti rezultatų rizika šiame tyrime buvo nedidelė. Nustatyta, kad JIA pacientams 1 tipo CD rizika yra 1,48 karto didesnė, lyginant su astma sergančiais, o lyginant su sveikais vaikais, rizika išauga iki 1,81 karto. Tyrėjai pastebėjo, kad JIA sergančiųjų grupėje padidėjusi ir 2 tipo CD išsivystymo rizika, nors ši mažesnė. 2 tipo CD patogenezė skiriasi nuo 1 tipo CD, todėl manoma, kad JIA ligą provokuojančios uždegiminės reakcijos galėtų lemti ir atsparumo insulinui išsivystymą 2 tipo CD sergantiems pacientams [2]. Panašu, kad skirtingos autoimuninės ligos pasireiškia tiems patiems vaikams. S. Schenck ir kt. (2018) nustatė, kad padidėjęs 1 tipo CD paplitimas tarp pacientų, sergančių JIA. Išvada pagrįsta 12 269 pacientų, sergančių JIA, analize iš Vokietijos nacionalinės vaikų reumatologijos duomenų bazės. JIA registre 1 tipo CD paplitimas tarp <20 metų asmenų buvo 0,5 procento. Tai beveik dvigubai didesnis 1 tipo CD asmenų, sergančių JIA, paplitimo santykis, palyginti su Vokietijos gyventojais [13]. Kohortiniame tyrime taip pat buvo pranešta apie tai, kad iki 20 proc. pacientų, sergančių tiek 1 tipo CD, tiek JIA, taip pat turėjo kitą autoimuninės ligos sukeltą pažeidimą [13]. Kitame kohortiniame tyrime nustatyta, kad 1 tipo CD paplitimas buvo beveik dvigubai didesnis tarp pacientų, sergančių JIA, lyginant su bendra populiacija. 1 tipo CD pacientams, sergantiems JIA, pasireiškė anksčiau, nei bendroje populiacijoje, o dviem trečdaliams pacientų, sergančių JIA ir 1 tipo CD, 1 tipo CD išsivystė anksčiau, nei JIA. Pradėjus gydymą biologiniais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LMARV), nė vienam JIA sergančiam pacientui 1 tipo CD neatsirado [3].

**JIA ir 1 tipo CD išsivystymo mechanizmai.** Daugelio JIA tipų išsivystymo mechanizmas yra autoimuninis. Dvynių ir šeimos tyrimai pabrėžė genetinio polinkio svarbą autoimuninėms ligoms [3]. Genetiniai tyrimai parodė, kad tam tikros geno lokusų mutacijos padidina autoimuninių ligų išsivystymo tikimybę. Fenotipiškai skirtingos autoimuninės ligos gali išsivystyti dėl tos pačios genetinės predispozicijos. Buvo nustatyta keletas pavienių nukleotidų polimorfizmų, susijusių su JIA [14]. Dėl šios priežasties pacientai, sergantys viena autoimunine liga, turi polinkį sirgti tokioms autoimuninėms ligoms, kaip Hashimoto tiroiditas, Adisono liga, celiakija ar autoimuninis gastritas [15]. Aprašytas genetinis ryšys tarp 1 tipo cukrinio diabeto ir JIA. Naudojant įvairius metodus, įskaitant kandidatų genų tyrimus, aprašyti genotipo rinkiniai, tokie kaip ImmunoChip (Illumina) ir genomo plačios asociacijos tyrimai, aprašyti žmogaus leukocitų antigenai (HLA) ir ne HLA jautrumo lokusai, susiję su JIA [16]. Keletas iš šių polimorfizmų (pvz., HLA II klasė, PTPN22, STAT4) būdingi

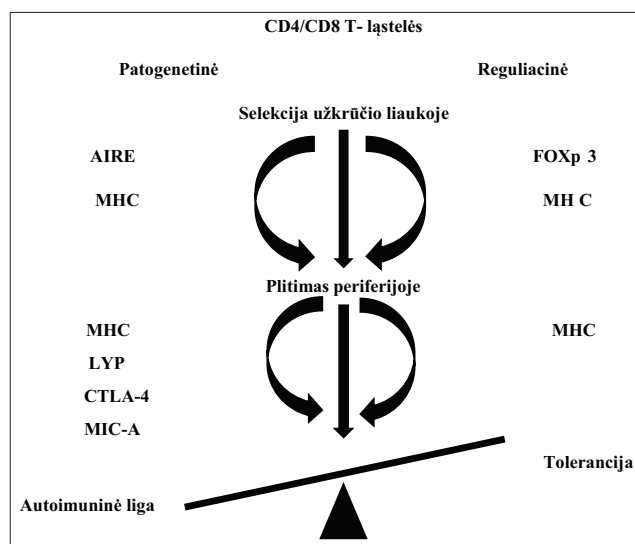
kitoms dažnai pasireiškiančioms autoimuninėms būklėms, kai kiti nustatyti polimorfizmai gali būti būdingi tik JIA. Žmogaus leukocitų antigenas yra vienas iš didžiojo audinių suderinamumo komplekso (MHC) koduojamų baltymų. HLA antigenus koduojantys genų lokusai yra 6-oje žmogaus chromosomoje. Šie genai yra ypač polimorfiniai ir buvo įrodyta, kad jie susiję su daugybinėmis autoimuninėmis ligomis, įskaitant reumatoidinį artritą ir 1 tipo cukrinį diabetą [16].

Nors JIA etiologija nėra visiškai suprantama, tačiau yra įrodymų, kad uždegiminės ląstelės patenka į sinoviją ir sukelia vietinį uždegimą bei progresuojančius sąnarių pažeidimus. Autoimuninė vaikų artropatija išsivysto iš dalies dėl dviejų jautrumo genų rinkinių susiliejimo. Makrofagų išskiriami citokinai (IL-1, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) palaiko uždegimą ir skatina sinovijos ląstelių bei fibroblastų proliferaciją, stimuliuoja sinoviocitus ir chondrocitus sekretuoti proteolizinus bei matricą ardančius baltymus [16,17]. Be to, TNF- $\alpha$  ir jo receptoriai yra ekspresuojami JIA sergančių pacientų sinovijoje. TNF- $\alpha$  lokusas yra 6-os chromosomos MHC srityje (6p21.3), tarp klasikinių HLA I ir II klasių genų. TNF- $\alpha$  yra svarbus autoimuniteto patogenezėje, tai patvirtina rastos sąsajos tarp šio lokuso ir skirtingų autoimuninių sutrikimų [18].

Kaip ir dauguma lėtinių autoimuninių ligų, 1 tipo CD pasireiškia esant genetiniam polinkui ir progresuoja, kai suaktyvinta imuninė sistema ima atakuoti sveikas kasos beta ląsteles. Kitų autoimuninių ligų išsivystymas priklauso nuo specifinių autoantikūnų gamybos [19]. Naudojant autoantikūnus, gali būti nustatytas specifinis organų autoimunitetas, prieš diagnozuojant klinikinę ligą. Ankstyvas aptikimas gali užkirsti kelią reikšmingam sergamumui, susijusiam su neap pažinta liga [20]. Pagrindinis histologinio suderinamumo kompleksas (MHC) buvo išsamiai ištirtas, sergant šiomis ligomis. Didžiausias 1 tipo CD žmogaus leukocitų antigeno (HLA) genotipas yra DR3-DQ2, DR4-DQ8. Asmenims, kuriems būdingas šis genotipas, yra 5 proc. rizika 1 tipo CD pasireikšti iki 15 metų amžiaus [21]. Su MHC I yra susijęs genas A (MIC-A), kuris siejamas su autoimuninėmis ligomis. MIC-A polimorfizmai grindžiami trigubų vienos iš alaniną koduojančios sekos GCT pakartojimų skaičiumi 5-ame egzone. Papildomas polimorfizmas yra susijęs su bazinės poros įterpimu, dėl kurio susidaro priešlaikinis sustabdymo kodonas. MIC-A polimorfizmai yra siejami su 1 tipo CD ir JIA atsiradimu [22]. Šių ligų išsivystymas dar siejamas su PTPN22 genu, kuris ekspresuojamas T ląstelėse ir koduoja limfoidinio tirozino fosfatazė (LYP). Įrodyta LYP sąveika su neigiamomis reguliavimo kinazėmis, tokiomis kaip Csk, kurios gali stabdyti signalo kaskadą. Specifinis polimorfizmas keičia argininą į triptofaną 620 padėtyje. Hipotezuojama, kad šis polimorfizmas mažina LYP gebėjimą sąveikauti su tikslinėmis molekulėmis ir T-ląstelių receptorių signalizavimą. Šis polimorfizmas susijęs su 1 tipo CD bei

reumatoidiniu artritu [23]. Autoimuninių ligų manifestavimui svarbus su citotoksiniiais T limfocitais susijęs antigenas-4 (CTLA-4), ekspresuojamas ant aktyvuotų CD4+ ir CD8+ T-ląstelių membranų. Jis suriša kostimuliacines molekules, slopinančias T ląstelių aktyvaciją. CTLA-4 genai gali atlikti svarbų vaidmenį sinergijoje su HLA, vystantis tiek 1 tipo CD, tiek autoimuniniam tiroiditui, tiek JIA. Žinoma, kad FOX-P3 ekspresuojamas CD4+ CD25+ reguliuojančiose T ląstelėse, o mutacijos sukelia nesugebėjimą generuoti šias reguliuojančias ląsteles. Tai lemia kelių organų autoimuninius procesus [24].

Kitas kelių autoimuninių ligų (tokių kaip JIA ir 1 tipo CD) išsivystymas galėtų būti siejamas su AIRE mutacijomis. Autoimuninis reguliatorius (AIRE) yra 21q22.3 chromosomoje, turi homologiją su transkripcijos veiksniais ir lokalizuotas branduolyje. Dažnos mutacijos daro įtaką AIRE gebėjimui lokalizuotis branduolyje ir sumažėjusiai transkripcijos aktyvacijai. Eksperimentai parodė, kad AIRE inicijuoja periferinių antigenų (antigenų, paprastai ekspresuojamų audiniuose, esančiuose už imuninės sistemos ribų) transkripciją šlaunies kamieninėse epitelio ląstelėse [20]. Šios mutacijos nustatomos tiek 1 tipo CD pacientams, tiek sergantiems JIA. 1 tipo CD yra susijęs su papildomų autoimuninių ligų (JIA) buvimu, susijusių su organui būdingu autoantikūnų gamyba. Šie autoantikūnai gali būti naudojami tiriant 1 tipo CD turinčius asmenis dėl autoimiteto, susijusio su klinicine liga. Daliai tiriamųjų, kuriems būdingi organams specifiški autoantikūnai, išsivysto klinikinė liga [25] (1 pav.).



**1 pav.** Patogeninių ir reguliuojančių T ląstelių raida [20]:  
 CD – diferenciacijos klasteris, AIRE – autoimuninio reguliatoriaus genas, FOXp3 – šakutės dėžutės baltymas 3; MHC – pagrindinis histo suderinamumo kompleksas, LYP – limfoidinė tirozino fosfatazė; CTLA-4 – citotoksiniis T-limfocitų antigenas 4, MIC-A – su MHC 1 susijęs genas A.

Citotoksiniis T-limfocitų antigenas 4 (CTLA-4) yra T-limfocitų paviršiaus molekulė ir atlieka imunologiškai svarbų vaidmenį, mažinant imuninio atsako reguliavimą. Sumažėjęs imuninis atsakas gali atsirasti dėl konkuruojančio prisijungimo prie CD80/86, kuris neleidžia T-ląstelei stimuliuoti per CD28, arba slopina T-ląstelės signalizaciją, ribojant turimo T ląstelės receptoriaus (TCR)  $\zeta$  kiekį. Dėl pagrindinio CTLA-4 vaidmens imuninėje funkcijoje, jo genetinė variacija buvo plačiai ištirta daugelyje autoimuninių sutrikimų, įskaitant JIA. CTLA-4 + 49A/G polimorfizmas 1 egzone susijęs su keliais autoimuniniais sutrikimais [26]. Kelių iš šių genų derinys baigiasi tolerancijos sau praradimu ir dėl to atsirandančia autoimunine ar autouždegimine patologija [27]. Palyginamoji 15 imuninių ligų analizė atskleidė, kad 1 tipo CD genetiškai panašesnis į kitas autoantikūnų ligas, labiausiai į juvenilinį idiopatinį artritą ir mažiausiai į opinį kolitą [25]. Genetiniai tyrimai parodė ryšį tarp tam tikrų jautrumo geno lokusų mutacijų ir 1 tipo CD su JIA. Fenotipiškai skirtingoms autoimuninėms ligoms būdingi tie patys genetinio jautrumo veiksniai [3].

**Ligų modifikuojančių antireumatininių vaistų poveikis 1 tipo CD.** Neseniai atliktų suaugusiųjų tyrimų duomenys parodė, kad LMARV, tokių kaip tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitorių ir (ar) hidroksichlorokvino vartojimas gali sumažinti susirgimų dažnį ar pavėlinti 2 tipo CD pasireiškimą, reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams [28,29]. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems RA, sumažėjo atsparumas insulinui, vartojant TNF- $\alpha$  inhibitorius. Yra duomenų, kad padidėjus insulino receptorių tirozinkinazės aktyvumui, pagerėjo skeleto raumenų gliukozės įsisavinimas [28,30]. Šiuo metu pagrindinis dėmesys skiriamas uždegimo sustabdymui, naudojant priešuždegimines ir imuninę sistemą slopinančias gydymo strategijas, įskaitant metotreksato ir TNF- $\alpha$  inhibitorių terapiją [31]. Pirmo tipo cukrinis diabetas – tai genetiškai ir aplinkos veiksnių nulemta autoimuninė liga, kai yra sukliamas Langerhanso salelių uždegimas dėl T ir B limfocitų infiltracijos ir antikūnų (GAD-65, IAA, ZnT8) gamybos prieš kasos beta ląsteles. Buvo pastebėta, kad taikant terapiją monokloniniais antikūnais, tokiais kaip anti-CD3, anti-CD20 galima slopinti T-limfocitų auto-reaktyvumą, taip blokuojant 1 tipo CD autoimuninių ligos vystymosi kelią [32]. Vokietijos nacionalinės vaikų reumatologinės duomenų bazės (NPRD) duomenimis, sergančiųjų 1 tipo CD kartu su JIA, insulino poreikis buvo mažesnis, nei sergančiųjų tik diabetu (atitinkamai 0,55 TV/kg per parą ir 1,03 TV/kg per parą). Paaiškėjo, kad pacientai, sergantys JIA su 1 tipo CD ir vartojantys mažai insulino, dažniau buvo gydomi biologiniais LMARV, o pacientai, kuriems buvo nustatytas JIA ir didesnis insulino poreikis, buvo rečiau gydomi biologiniais LMARV (atitinkamai 33,0% ir 21,4%) [3]. G. Hermann ir kt. nustatė žymiai ankstesnius 1

tipo CD pasireiškimas pacientams, sergantiems JIA, palyginti su pacientais, kuriems nebuvo JIA (mediana: atitinkamai 7,2 ir 8,3 metų,  $p=0,04$ ) [5]. Manoma, kad sumažėjęs 1 tipo CD pasireiškimas vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems JIA, gali būti susijęs su JIA skiriama LMARV terapija [3].

### Išvados

1. Daugėjant duomenų apie keleto autoimuninių ligų sąsajas, vis dažniau kalbama apie JIA ir 1 tipo CD vaikų amžiuje.

2. Kol kas nėra galutinai aiškūs JIA ir 1 tipo CD išsivystymo mechanizmai, tačiau galimi keletas šių ligų bendros patogenezės variantų:

2.1. HLA genų polimorfizmas gali lemti daugybinių autoimuninių ligų, įskaitant juvenilinį idiopatinį artritą ir 1 tipo CD, atsiradimą;

2.2. AIRE mutacijos gali būti siejamos su kelių autoimuninių ligų, tokių kaip JIA ir 1 tipo CD, išsivystymu. Be to, sutrikusi pusiausvyra tarp patogeninių bei reguliacinių T limfocitų lemia tolerancijos sau praradimą ir taip paskatina autoimuninius ar autouždegiminius procesus.

3. Daugėja mokslinių studijų, tyrinėjančių LMARV poveikį 1 tipo CD vystymuisi. Pastebėta, kad šie vaistai turi apsauginį efektą, t.y. pacientams, sirgusiems JIA ir 1 tipo CD, insuliną reikėjo mažiau, jei jie vartojo LMARV. Be to, vartojant LMARV JIA metu, 1 tipo CD pasireiškė vėliau.

4. Reikalingi tolimesni lėtinių autoimuninių ligų, tokių kaip 1 tipo CD ir JIA, tarpusavio sąsajų, bendrą patogenezinių mechanizmų ir gydymo taktikos tyrimai, kad pagerėtų mažųjų pacientų gyvenimo kokybė ir mažėtų komplikacijų dažnis.

### Literatūra

- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60244-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60244-4)
- Lee H, Jin Y, Liu J, et al. The risk of diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *JRheum* 2019;190644.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.190644>
- Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2018;192:196-203  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>
- Pohjankoski H, Kautiainen H, Korppi M, Savolainen A. Simultaneous juvenile idiopathic arthritis and diabetes mellitus type 1-a finnish nationwide study. *JRheum* 2012;39:377-81.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.110654>
- Hermann G, Thon A, Monkemoller K, Lilienthal E, Klinkert C, Holder M, et al. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2015;166:930-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.026>
- Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K, Guimarães I, Magalhães Filho J, Toralles MB, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:310-7.
- Pohjankoski H, Kautiainen H, Korppi M, Savolainen A. Simultaneous juvenile idiopathic arthritis and diabetes mellitus type 1 – a finnish nationwide study. *JRheum* 2012;39(2):377-381.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.110654>
- Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum* 2010;62:1781-1791.  
<https://doi.org/10.1002/art.27424>
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017;376(15):1419-1429.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>
- IDF diabetes atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. <https://www.diabetesatlas.org/>
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:7.  
<https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
- Higienos institutas. [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=168](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168)
- Schenck S Jr, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, Foeldvari I, et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2017;192:196-203.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>
- Gutierrez-Roelens I, Lauwerys BR. Genetic susceptibility to autoimmune disorders: clues from gene association and gene expression studies. *Curr Mol Med* 2008;8:551-61.  
<https://doi.org/10.2174/156652408785747906>
- Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of associated autoimmune diseases on type 1 diabetes mellitus incidence and metabolic control in children and adolescents. *Biomed Res Int* 2016;2016: 6219730.  
<https://doi.org/10.1155/2016/6219730>
- Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:113-124.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.002>
- Klareskog L, Rönnelid J, Holm G. Immunopathogenesis and immunotherapy in rheumatoid arthritis: an area in transition. *J Intern Med* 1995;238(3):191-206.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb00923.x>
- Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3372-3377.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408506102>



19. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, Levine A, Somekh E, Lehmann D, Tuval M, Boaz M, Golander A. Extrapancratic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care* 2003;26(4):1235-1240. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1235>
20. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *JCEM* 2006;91(4):1210-1217. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1679>
21. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *JCEM* 2004;89(8):4037-4043. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032084>
22. Gambelungho G, Ghaderi M, Cosentino A, et al. Association of MHC class I chain-related a (MIC-A) gene polymorphism with type I diabetes. *Diabetologia* 2000;43(4):507-514. <https://doi.org/10.1007/s001250051336>
23. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36(4):337-338. <https://doi.org/10.1038/ng1323>
24. Ueda H, Howson JM, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423(6939):506-511. <https://doi.org/10.1038/nature01621>
25. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet* 2015;47(4):381-386. <https://doi.org/10.1038/ng.3245>
26. Gough SC, Walker LS, Sansom DM. CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity. *Immunol Rev* 2005;204:102-115. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00249.x>
27. Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun* 2006;7:1-10. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364273>
28. Antohe JL, Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Dancea S, et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor a therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:215-21. <https://doi.org/10.1002/acr.20657>
29. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011;305:2525-2531. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.878>
30. Chen HH, Chen DY, Lin CC, Chen YM, Lai KL, Lin CH. Association between use of disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis/psoriatic arthritis: a nationwide, population-based cohort study of 84,989 patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:583-592. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S130666>
31. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014;99(8):738-743. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304237>
32. Raskin P, Mohan A. Emerging treatments for the prevention of type 1 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:225-36. <https://doi.org/10.1517/14728211003694631>

### CORRELATION BETWEEN TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN

G. Gečaitė, A. Šnipaitienė, M. Malinauskas, L. Jankauskaitė

Keywords: diabetes mellitus, children, juvenile idiopathic arthritis, autoimmune disease.

#### Summary

The aim of this study was to evaluate, systematize, and analyze data from the scientific literature on the association of pediatric type 1 diabetes mellitus (T1D) with juvenile idiopathic arthritis (JIA). This systematic review analyzes 11 full-text articles. A higher prevalence of T1D in JIA was observed compared to the non-JIA group and, conversely, a higher prevalence of JIA in the T1D population was found compared to the non-T1D group. Several observational studies have shown an increased incidence of diabetes in patients with JIA compared to the general population. Better knowledge of comorbidities in T1D associated with JIA in children and adolescents could help identify complications, help guide long-term disease management, and establish prognosis.

Conclusions. With increasing data on the links between several autoimmune diseases, there is growing interest in the connection between JIA and T1D in children. The mechanisms of JIA and T1D development are not yet fully understood, but several variants of the common pathogenesis of these diseases are possible: a) HLA gene polymorphism can lead to multiple autoimmune diseases, including juvenile idiopathic arthritis and T1D; b) AIRE mutations may be associated with the development of several autoimmune diseases such as JIA and T1D. In addition, the disturbed balance between pathogenic and regulatory T lymphocytes results in a loss of self-tolerance and thus initiates autoimmune or auto-inflammatory processes. In the recent years more scientific studies are investigating the effects of DMARDs on the development of T1D. These drugs have been observed to have a protective effect: patients with both JIA and T1D required less insulin if they were taking DMARDs. Moreover, T1D occurred later in JIA if treated with DMARDs. Further research is needed into the interrelationships, common pathogenetic mechanisms and treatment tactics of chronic autoimmune diseases such as T1D and JIA to improve the quality of life of young patients and reduce the incidence of complications.

Correspondence to: a.snipaitiene@gmail.com  
Gauta 2020-06-02