

Barbara Surdej<sup>1,2</sup>, Lucyna Lisowicz<sup>1,2</sup>, Radosława Jakubiec<sup>1,3</sup>, Bartosz Korczowski<sup>1,3,4</sup>

## Współistnienie celiakii z cukrzycą typu 1 u dzieci i młodzieży w województwie podkarpackim

<sup>1</sup>Ze Specjalistycznego Oddziału Dziecięcego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

Ordynator: dr med. J. Rusin

<sup>2</sup>Z Wojewódzkiej Poradni Cukrzycowej dla Dzieci

<sup>3</sup>Z Wojewódzkiej Poradni Gastroenterologicznej dla Dzieci z Pracownią Endoskopii  
Kierownik Zespołu Wojewódzkich Poradni Specjalistycznych dla Dzieci przy Szpitalu Wojewódzkim nr 2 w Rzeszowie: dr E. Gołębiowska

<sup>4</sup>Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

Dyrektor: prof. UR dr hab. med. A. Kwolek

*Częstość występowania celiakii u dzieci z cukrzycą typu 1, przekracza rozpowszechnienie tej choroby w ogólnej populacji. Celem badań była ocena częstości występowania celiakii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w województwie podkarpackim.*

*Materiał i metody. Badaniami objęto 765 dzieci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w okresie od 1990 do 2005 roku. Prospektywne badania przesiewowe w kierunku celiakii zostały wykonane u 355 dzieci z cukrzycą, rozpoznaną w okresie od stycznia 2000 roku do grudnia 2005 roku. Spośród 410 dzieci z cukrzycą typu 1, rozpoznaną w okresie 10 lat – od stycznia 1990 roku do grudnia 1999 roku, testy serologiczne w kierunku celiakii wykonano jedynie u dzieci z klinicznymi objawami nasuwającymi podejrzenie zespołu złego wchłaniania. U wszystkich dzieci z dodatnim wynikiem badań serologicznych wykonano biopsję jelita cienkiego.*

*Wyniki. Celiakię rozpoznano u 8 spośród 355 dzieci objętych badaniami przesiewowymi w latach 2000-2005 oraz u 3 spośród 410 dzieci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w latach 1990-1999.*

*Wnioski. Częstość występowania celiakii u dzieci z cukrzycą typu 1 w województwie podkarpackim jest stosunkowo niska i wynosi 2,25 %. Badania przesiewowe, chociaż kosztowne, znacząco zwiększają wykrywalność postaci utajonej celiakii u dzieci z cukrzycą typu 1.*

*Słowa kluczowe: badania przesiewowe, celiakia, cukrzyca typu 1, dzieci*

### **Prevalence of celiac disease in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 in Podkarpatian Region**

*The prevalence of celiac disease among children with type 1 diabetes mellitus exceeds the prevalence of the condition in the general population. To investigate the prevalence of celiac disease in the large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus was the aim of the study.*

*Material and methods: 765 children from the Podkarpatian Region with diabetes type 1 diagnosed in years 1990-2005 were enrolled into the study. Prospective serologic screening was performed in 355 children with diabetes diagnosed during 5 consecutive years between January 2000 and December 2005. Among 410 children with diabetes diagnosed in the period of 10 years - between January 1990 and December 1999, serologic tests for celiac disease were performed exclusively in children with clinical symptoms of malabsorption syndrome. Intestinal biopsy was performed in all children with positive results of serologic tests.*

*Results. Celiac disease was diagnosed in 8 out of 355 children (2,25%) screened in the years 2000–2005 and in 3 out of 410 children with diabetes mellitus type 1 diagnosed in the years 1990-1999.*

*Conclusions. The prevalence of celiac disease in children and adolescents with diabetes type 1 in podkarpatian region is relatively low. Screening for celiac disease in type 1 diabetes, although costly, was an effective method to detect silent form of the disease*

*Key words:* diabetes mellitus, celiac disease, screening test, children

## WSTĘP

Celiakia jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na spożywany gluten, zawartą w nim gliadynę i inne prolaminy. W wyniku tej odpowiedzi dochodzi do charakterystycznych zmian w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego. Klinicznie rozróżnić można: 1. postać klasyczną – celiakię jawną; 2. celiakię ukrytą – niemą, skąpoobjawową; 3. celiakię utajoną. Klasyczna postać celiakii manifestuje się obrazem zaburzeń wchłaniania i ich wszystkimi następstwami. W błonie śluzowej jelita cienkiego stwierdza się znacznego stopnia zanik kosmków jelitowych, a w surowicy obecne są markery serologiczne choroby (przeciwciała przeciwendomysialne – EMA, przeciwi-gliadynowe – AGA, przeciwwretikulino-we – ARA, przeciw transglutaminazie (TG)). Postać niema lub ukryta cechuje się zanikiem kosmków jelita cienkiego i obecnością markerów serologicznych przy skąpych objawach klinicznych. W postaci utajonej choroba istnieje, ale w danym okresie nie objawia się ani klinicznie, ani histologicznie.

Liczne badania kliniczne wskazują, że celiakia występuje znacznie częściej u osób z cukrzycą typu 1 [1–6]. Jest to prawdopodobnie związane z podobnymi genetycznymi predyspozycjami do zachorowania na obie choroby. Zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 1 jak i celiakią częściej spotyka się antygeny HLA DR3 i DQ2 [7,8]. W krajach Europy Zachodniej i Ameryce Północnej w ogólnej populacji celiakia występuje z częstością ok. 0,3 – 0,5%, natomiast u osób z cukrzycą typu 1 celiakię stwierdza się wielokrotnie częściej – średnio u ok. 4% diabetyków [9,10]. W północno-wschodniej Polsce celiakia występuje aż u ok. 10% dzieci z cukrzycą typu 1 (dane niepublikowane). Większość autorów podkreśla, że celiakia współistniejąca u dzieci z cukrzycą typu 1 to głównie postać ukryta, skąpoobjawowa [7].

**Celem pracy** była ocena częstości występowania celiakii u dzieci i młodzieży, leczonych z powodu cukrzycy typu 1 w województwie podkarpackim.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 765 dzieci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w latach 1990–2005 i pozostających

pod opieką Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej dla Dzieci przy Szpitalu Wojewódzkim nr 2 w Rzeszowie. Serologiczne badania przesiewowe w kierunku celiakii wykonano u 355 dzieci, które zachorowały na cukrzycę w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2005. Spośród 410 dzieci, które zachorowały na cukrzycę przed rokiem 2000 badania w kierunku celiakii przeprowadzono tylko w pięciu przypadkach, w których objawy kliniczne nasuwały podejrzenie zespołu złego wchłaniania. Łącznie badania serologiczne w kierunku celiakii wykonano u 360 dzieci. We wszystkich przypadkach zbadano poziom przeciwciał przeciwwretikulino-wych (ARA) i/lub przeciwciał przeciwendomysjalnych (EmA) w klasie IgA. U dzieci z niedoborem IgA oznaczano ponadto poziom przeciwciał ARA lub EmA w klasie IgG. Krew na badania serologiczne pobierano w trakcie pierwszej hospitalizacji z powodu cukrzycy, a także w trakcie kolejnych pobyków w oddziale, związanych ze złym wyrównaniem metabolicznym choroby. Badania serologiczne w kierunku celiakii wykonywano w laboratorium naukowym „Diagnostyka Mikroskopowa i Konsultacje Medyczne” w Warszawie (prof. dr hab. med. Bogdan Woźniewicz). Dzieci, u których stwierdzono obecność przeciwciał EmA lub ARA, były wzywane do Pracowni Endoskopowej dla Dzieci celem wykonania biopsji jelita. Wycinki śluzówki pobierano endoskopowo z części zstępującej dwunastnicy. Ocena histopatologiczna wykonywana była w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie (dr Halina Łebek-Bielecka, dr Alina Wołoszyn, dr Małgorzata Trzcńska). Po pobraniu materiału na badania histopatologiczne u dzieci wprowadzano dietę bezglutenową.

## WYNIKI

Celiakię rozpoznano u 11 dzieci z cukrzycą typu 1. Ośmioro z nich stanowiły dzieci, u których celiakię rozpoznano w ramach badań przesiewowych, prowadzonych od 2000 roku. Spośród 355 dzieci z cukrzycą, rozpoznaną w tym okresie, odsetek dzieci z celiakią wyniósł 2,25%. U sześciorga z nich celiakię rozpoznano równolegle z rozpoznaniem cukrzycy. U dwojga z nich wyniki pierwszego

**TABELA 1. Charakterystyka dzieci z cukrzycą typu 1 i celiakią. IgA ARA- przeciwciała przeciwretikulinowe w klasie A; IgA EmA - przeciwciała przeciwendomyzjum w klasie A; K- płeć żeńska; M- płeć męska.**  
**TABLE 1. Children with celiac disease and diabetes mellitus type I. IgA ARA – IgA antibodies to reticulin; IgA EmA – IgA antibody to endomysium; K – female; M – male.**

Lp.	Płeć	Wiek w chwili rozpoznania cukrzycy	Rozpoznanie cukrzycy	Rozpoznanie celiakii	Obecność przeciwciał	Badania histopatologiczne
1	M	4 lata	1993	1990	IgA EmA	IV° wg Shiner
2	K	9 lat	1998	1998	IgA EmA/ IgA ARA	II°/III° wg Shiner
3	K	13 lat	1998	1998	IgA EmA/ IgA ARA	III°/IV° wg Shiner
4	K	5 lat	2001	2003	IgA ARA	III° wg Shiner
5	K	5 lat	2002	2004	IgA ARA	III° wg Marsha
6	K	4 lata	2002	2004	IgA ARA	III° B wg Marsha
7	K	12 lat	2003	2003	IgA ARA	III° wg Shiner
8	K	5 lat	2004	2004	IgA ARA	II° wg Marsha
9	M	9 lat	2004	2004	IgA EmA/ IgA ARA	IV° wg Shiner
10	K	8 lat	2004	2004	IgA ARA	III°B wg Marsha
11	M	3 lata	2005	2005	IgA EmA	III°B wg Marsha

badania przesiewowego były negatywne – dopiero drugie badanie markerów serologicznych, wykonane dwa lata po zachorowaniu na cukrzycę, dało wynik dodatni.

Celiakię rozpoznano również u trójki dzieci, które zachorowały na cukrzycę przed wprowadzeniem badań przesiewowych. U jednego z nich celiakię rozpoznano zanim zachorowało na cukrzycę. U kolejnego dziecka, oprócz trudności w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, drugim czynnikiem, który naprowadził na rozpoznanie celiakii, było występowanie tej choroby u rodzeństwa. Krótką charakterystykę dzieci z współistniejącą cukrzycą typu I i celiakią przedstawiono w tabeli 1.

#### DYSKUSJA

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że częstość występowania celiakii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w województwie podkarpackim jest stosunkowo niska. Biorąc pod uwagę pięcioletni okres, w którym przesiewowe badania serologiczne w kierunku celiakii były wykonywane u wszystkich dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, częstość występowania celiakii wyniosła 2,25%. Można przypuszczać, że rzeczywista częstość współistnienia tych dwóch jednostek chorobowych w naszej populacji może

być nieznacznie większa, gdyż przesiewowe badania serologiczne były wykonywane u wszystkich dzieci jedynie w momencie rozpoznania cukrzycy. Powtórne badania serologicznych markerów celiakii wykonywano tylko w przypadkach, w których istniały wskazania kliniczne (złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy lub objawy zespołu złego wchłaniania). Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że dzieci, u których skąpoobjawowa postać celiakii pojawiła się po pewnym czasie od zachorowania na cukrzycę, nie zostały wychwycone przez badania przesiewowe. Ponadto istnieje możliwość, że u niektórych dzieci, które zachorowały na cukrzycę w latach 2003–2005 celiakia dopiero się ujawni. Dla przykładu w badaniach Barery i wsp. spośród 273 dzieci z cukrzycą, celiakię rozpoznano u 3,3% dzieci w momencie pojawienia się objawów cukrzycy oraz u dodatkowych 2,9% w latach kolejnych. Badacze ci stwierdzali pojawienie się markerów celiakii nawet 4 lata po ujawnieniu się cukrzycy [11].

Wdrażanie rutynowych badań przesiewowych w kierunku celiakii u wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1 jest w dalszym ciągu przedmiotem dyskusji [12–14]. Badania przesiewowe powinny być wprowadzane w celu wykrycia chorób, których wczesne zdiagnozowanie na podstawie obrazu klinicznego może być trudne, a ryzyko związane

z brakiem rozpoznania i leczenia – wysokie. W przypadku celiakii istotą badań przesiewowych jest wykrycie postaci ukrytej, skąpoobjawowej, gdyż postać klasyczna powinna być możliwa do wykrycia na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych. W materiale własnym spośród 355 dzieci poddanych badaniom przesiewowym od 2000 do 2005 roku celiakię rozpoznano u 8 dzieci, w tym u dwójki rozpoznanie ustalono na podstawie powtórnych badań serologicznych, wykonanych w związku z występującymi objawami klinicznymi. Korzyścią z prowadzonych badań przesiewowych było wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia dietetycznego u sześciorga dzieci.

Wielu badaczy zwraca uwagę na wysokie koszty badań przesiewowych w kierunku celiakii [12, 13]. W naszych warunkach koszt wykonania jednorazowego badania przeciwciał przeciwendomyzjalnych oraz poziomu immunoglobuliny A to ok. 60 zł. Oznacza to, że koszt pięcioletnich badań przesiewowych, licząc jedynie wykonanie badań laboratoryjnych to ok. 21 300 zł (ok. 6650 USD). Tym samym wczesne wykrycie utajonej postaci celiakii u jednego dziecka z cukrzycą kosztowało 3550 zł.

Spółród 410 dzieci, u których cukrzycę typu 1 rozpoznano w latach 1990–2000 współistniejącą celiakię stwierdzono jedynie u trojga pacjentów, u których badania wykonano w związku z klinicznymi przesłankami nasuwającymi podejrzenie zespołu złego wchłaniania. Koszty takiego postępowania były oczywiście wielokrotnie niższe. Jednak przy założeniu, że w naszym regionie częstość współwystępowania celiakii i cukrzycy typu 1 wynosi nieco ponad 2 procent, można przyjąć, że co najmniej u 6 dzieci z cukrzycą (obecnie już w większości dorosłych) utajona postać celiakii pozostaje nierozpoznana.

Celiakia u dzieci z cukrzycą najczęściej ma postać skąpoobjawową [7]. Oznacza to, że większość przypadków celiakii u dzieci z cukrzycą, bez badań przesiewowych nie zostanie wykryta. Co więcej, nawet objawy kliniczne celiakii, takie jak: powtarzające się głębokie spadki glikemii oraz wolniejsze tempo wzrastania – mogą być mylnie tłumaczone niedostateczną samokontrolą cukrzycy. Niewykrycie celiakii i co za tym idzie niestosowanie diety bezglutenowej, oprócz trudności z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy niesie ze sobą szereg zagrożeń. U dzieci takich mogą wystąpić zaburzenia wzrastania, niedobór masy ciała, anemia, próchnica zębów, osteoporoza, zaburzenia neurologiczne i emocjonalne a

także mogą pojawić się inne choroby o podłożu autoimmunizacyjnym [9, 10, 15–21]. U dorosłych ponadto wzrasta zagrożenie chorobami nowotworowymi, szczególnie chłoniakiem jelit, a u kobiet mogą wystąpić zaburzenia miesiączkowania i bezpłodność [22–24]. Z tego względu Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, jak również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zalecają wykonywanie badań przesiewowych w kierunku celiakii u wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1.

W latach 1990–1999 w Wojewódzkiej Poradni Cukrzycowej dla Dzieci odnotowywano średnio 41 nowych zachorowań rocznie. W okresie ostatnich pięciu lat liczba nowych zachorowań na cukrzycę typu 1 w ciągu roku wynosiła średnio 71 i to pomimo spadku ogólnej liczby urodzeń. Obserwacje te wskazują na niemal dwukrotny wzrost zachorowalności na cukrzycę typu 1 u dzieci w naszym regionie. Choć zjawisko to nie jest w pełni wyjaśnione, obserwacje takie poczyniono również w innych krajach [25–28].

## WNIOSKI

Częstość występowania celiakii u dzieci z cukrzycą typu I w województwie podkarpackim jest stosunkowo niska i wynosi 2,25 %.

Badania przesiewowe, chociaż kosztowne, znacząco zwiększają wykrywalność postaci utajonej celiakii u dzieci z cukrzycą typu 1.

W ostatnich latach wystąpił niemal dwukrotny wzrost zachorowalności na cukrzycę typu 1 u dzieci i młodzieży na Podkarpaciu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Maki M., Hallstrom O., Huupponen T., Vesikari T., Visakorpi J.K., *Increased prevalence of coeliac disease in diabetes*, Arch Dis Child. 1984; 59(8): 739.
2. Sigurs N., Johansson C., Elfstrand P.O., Viander M., Lanner A., *Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden*, Acta Paediatr. 1993; 82(9): 748.
3. De Vitis I., Ghirlanda G., Gasbarrini G., *Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study*, Acta Paediatr Suppl. 1996; 412: 56.
4. Cronin C.C., Feighery A., Ferriss J.B., Liddy C., Shanahan F., Feighery C., *High prevalence of coeliac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus*, Am J Gastroenterol. 1997; 92(12): 2210–2.
5. Hansen D., Bennedbaek F.N., Hansen L.K., Hoier-Madsen M., Hegedu L.S., Jacobsen B.B. i wsp.: *High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus*, Acta Paediatr. 2001; 90(11): 1238–43.
6. Tanure M.G., Silva I.N., Bahia M., Penna F.J.: *Prevalence of Coeliac Disease in Brazilian Children with Type I Diabetes Mellitus*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42(2): 155.

7. Cronin C.C., Shanahan F.: *Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease*, Lancet. 1997; 349(9058): 1096.
8. Pena A.S., Garrote J.A., Crusius J.B.: *Advances in the immunogenetics of coeliac disease. Clues for understanding the pathogenesis and disease heterogeneity*, Scand J Gastroenterol Suppl. 1998; 225: 56.
9. Collin P., Kaukinen K., Valimaki M., Salmi J.: *Endocrinological disorders and celiac disease*, Endocr Rev. 2002;23(4): 464–83.
10. Holmes G.K.: *Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus – the case for screening* Diabet Med. 2001; 18(3): 169.
11. Barera G., Bonfanti R., Viscardi M., Bazzigaluppi E., Calori G., Meschi F. i wsp.: *Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study*, Pediatrics. 2002;109(5): 833.
12. Freemark M., Levitsky L.L.: *Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy*, Diabetes Care. 2003;26(6): 1932.
13. Holmes G.K.: *Screening for coeliac disease in type 1 diabetes*, Arch Dis Child. 2002;87(6): 495.
14. Schober E., Rami B., Granditsch G., Crone J.: *Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not?* Horm Res. 2002;57 Suppl 1: 97.
15. Amin R., Murphy N., Edge J., Ahmed M.L., Acerini C.L., Dunger D.B.: *A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease*, Diabetes Care. 2002;25(7): 1117.
16. Collin P., Pirttila T., Nurmikko T., Somer H., Eriola T., Keyrilainen O.: *Celiac disease, brain atrophy, and dementia*, Neurology. 1991; 41(3): 372.
17. Hernandez M.A., Colina G., Ortigosa L.: *Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical coeliac disease. Course and follow up with gluten-free diet*, Seizure. 1998;7(1): 49.
18. Kieslich M., Errazuriz G., Posselt H.G., Moeller-Hartmann W., Zanella F., Boehles H.: *Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients*, Pediatrics. 2001; 108(2): E21.
19. Mohn A., Cerruto M., Lafusco D., Prisco F., Tumini S., Stoppoloni O. i wsp.: *Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32(1): 37–40.
20. Not T., Tommasini A., Tonini G., Buratti E., Pocecco M., Tortul C. i wsp.: *Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus*, Diabetologia. 2001; 44(2): 151.
21. Mora S., Barera G., Ricotti A., Weber G., Bianchi C., Chiumello G.: *Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease*, Am J Clin Nutr. 1998; 67(3): 477.
22. Catassi C., Fabiani E., Corrao G., Barbato M., De Renzo A., Carella AM. i wsp.: *Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma: Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease*, JAMA. 2002; 287(11): 1413.
23. Collin P., Vilksa S., Heinonen P.K., Hallstrom O., Pikkarainen P.: *Infertility and coeliac disease*, Gut. 1996; 39(3): 382.
24. Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N., Tomasi P.A., Musumeci S.: *The prevalence of coeliac disease in infertility*, Hum Reprod. 1999; 14(11): 2759.
25. Bruno G., Merletti F., Biggeri A., Cerutti F., Grosso N., De Salvia A. i wsp.: *Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Increasing trend of type 1 diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italy). Analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996*, Diabetologia. 2001; 44(1): 22.
26. Mauny F., Grandmottet M., Lestrade C., Guitard J., Crenn D., Floret N. i wsp.: *Increasing trend of childhood type 1 diabetes in Franche-Comte (France): analysis of age and period effects from 1980 to 1998*, Eur J Epidemiol. 2005; 20(4): 325.
27. *Diabetes Epidemiology Research International Group: Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries*, Diabetes. 1990; 39(7): 858.
28. Gardner S.G., Bingley P.J., Sawtell P.A., Weeks S., Gale E.A.: *Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis*. The Bart's-Oxford Study Group. BMJ. 1997; 315(7110): 713.

Bartosz Korczowski  
 Specjalistyczny Oddział Dziecięcy  
 Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie  
 ul. Lwowska 60,  
 35-301 Rzeszów  
 e-mail: bartosz@uw.rzeszow.pl