

Celiakie a diabetes

J. Škrha

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Celiakie provází diabetes mellitus 1. typu 10krát častěji, než se vyskytuje v nediabetické populaci. Probíhá často s minimálními příznaky nebo i bez nich. Může proto způsobit řadu komplikací, pokud není léčena. Aktivní screening celiakie je tudíž, podobně jako autoimunitní tyreopatie, součástí vyšetřovacího postupu u diabetiků 1. typu.

Klíčová slova: celiakie – diabetes mellitus 1. typu – sdružená autoimunitní onemocnění

Coeliac disease and diabetes

Summary: Coeliac disease is associated with type 1 diabetes mellitus more than ten times more frequently than it is present in non-diabetic population. It often exists with minimal signs or without them. It may cause different complications if it would remain without treatment. Active screening of coeliac disease and similarly of autoimmune thyreopathy is therefore an integral part of examination in type 1 diabetic patients.

Key words: coeliac disease – type 1 diabetes mellitus – associated autoimmune diseases

Klinický obraz některých nemocí může být někdy velmi zřetelný, zejména pokud přináší svému nositeli řadu subjektivních potíží, jindy je však dlouho nenápadný a pacient pak o nemoci nemusí vědět. K takovým nemocem lze přiřadit jak diabetes, tak celiakii. Diabetes mellitus 1. typu a celiakie se řadí k autoimunitním onemocněním. Jejich podstatným rysem je, že se mohou v různé míře kombinovat, a to jak postupnou manifestací, tak pořadím, v jakém se u pacienta projeví. Hovoří se pak o sdružených autoimunitních nemocech. Postižení určitého systému závisí na aktivaci imunitního systému, a tudíž jak celulárních, tak humorálních mechanismů s tvorbou specifických protilátek zaměřených na cílové buňky kompromitovaného orgánu. Zatím není jasné, proč je u jednoho jedince postižen ten či onen orgán dříve než jiný, proč jednou inzultida předchází tyreoiditidě nebo celiakii a jindy je tomu obráceně anebo proč je přítomno poškození jen v jedné lokalizaci. Každopádně však autoimunitní proces vtiskuje sdruženým chorobám společné rysy.

Celiakie

Celiakie je, jako zánětlivé onemocnění sliznice střeva, předmětem gastro-

enterologie [1], zde proto uvádím jen ty údaje, které jsou ve vztahu k diabetu významné. Postižení střešní sliznice ovlivňuje vstřebávání živin, minerálů a vitaminů, a jde tedy o poruchu absorpce. Nedostatek potřebných látek se může následně projevit v celém organismu, neboť jsou postiženy některé metabolické děje na úrovni buňky až orgánů, což pak vede k přidruženým chorobám (viz níže). Byly dokonce popsány formy postihující různé orgány, a to bez přítomnosti enteropatie [2]. Klinický obraz rozvinuté celiakie byl poprvé popsán u dětí v roce 1888, zatímco u dospělých až v roce 1932 [1]. V roce 1950 byl jako příčina této enteropatie odhalen lepek [1].

Autoimunitní proces namířený proti buňkám sliznice střeva skýtá u rozvinuté formy onemocnění příznačný patologický obraz. Pojem „atrofická jejunitida“ vystihuje přítomnost nejvýraznějších změn v jejunu, kdežto distálně jich postupně ubývá. Nízké klky až jejich absence, hluboké krypty a edematózní prosáknutí se zánětlivou infiltrací sliznice podmiňují příčinu malabsorpčního syndromu, u něhož je nejen nápadně zmenšená absorpční plocha sliznice, ale i zhoršená funkce vlastního vstřebávání.

Spouštěcí příčinou celého procesu je reakce organismu na tzv. prolaminu, což jsou směsi peptidů obsažených v pšenici (gliadiny), žitu (sekaliny) či ječmeni (hordeiny). K procesu dochází u geneticky predisponovaných jedinců, u nichž vyvolá „setkání“ s uvedenými peptidy jako antigeny imunitní odpověď s cytotoxickou reakcí zaměřenou proti vlastním enterocytům. Reakce má celulární i humorální složku a projeví se lymfocytární infiltrací sliznice, zánikem klků a hypertrofií krypt. Genetické studie ukázaly predispozici k této reakci u jedinců s HLA alelami DQw2, B8 a DR3. Přítomnost alely DQB1*0201 u homozygotní formy je provázena závažnějším histologickým nálezem, který však nemusí korelovat s klinickými příznaky [3].

V současné době se zatím vyslovuje hypotéza, že daný jedinec prodělal infekci adenovirem typu 12, jehož E1b protein má homologní sekvenci 12 aminokyselin s gliadinem, a tím může navodit senzibilizaci k antigenním determinantám lepku [1]. Setkání s gliadinem pak následně vede k tvorbě protilátek s reakcí ve sliznici.

V klinickém obrazu je u rozvinuté formy u dětí přítomen průjem, steato-

rea, úbytek hmotnosti, celková slabost a neprospívání, anémie, vzednutí břicha a poruchy růstu. Do obrazu však nepatří bolesti břicha, zvýšená teplota a nechutenství. Rozvinutá forma tudíž vede k výrazným známkám malabsimilačního syndromu, který se obvykle v adolescenci zlepšuje. Mezi postiženými je asi dvojnásobek žen než mužů. V populaci se předpokládá výskyt asi u 2–3 % obyvatel, nicméně přítomnost asymptomatických forem může ovlivnit výslednou statistiku, neboť se řada případů nemusí podchytit. V současné době se rozlišují **3 formy celiakie**. Rozvinutá je popisována jako **klasická (symptomatická)**, kdežto bezpříznaková forma se dělí na **latentní**, s pozitivním biotickým nálezem, a **potenciální**, u níž jsou pozitivní protilátky, kdežto biopsie střevní sliznice skýtá normální nález.

Diagnostika celiakie vychází jednak z průkazu protilátek proti transglutamináze a endomysiu, kdežto tzv. antigliadinové protilátky IgA a IgG nejsou tak specifické [4]. Asi 10% případů je séro-negativních, sérologické testy navíc selhávají u osob již léčených jak dietou, tak imunosupresivou [5]. V případě positivity je zapotřebí provést enterobiopsii, která současně ukáže závažnost postižení. Klinické projevy totiž nemusejí být v souladu s histologickým nálezem ve střevní sliznici. V poslední době se však zpřesňuje diagnostika využívající specifické protilátky proti střevní transglutamináze 2 [6]. Imunogenetika se stala zdrojem nových poznatků právě v rámci diagnostiky celiakie [7].

Průkaz celiakie vede k indikaci bezlepkové diety, často selhávající u formy refrakterní či kolagenní sprue, které mají horší prognózu [8]. Pak jsou zapotřebí nárazově kortikoidy nebo imunosupresiva a malabsimilace vede k suplementaci vitaminů, železa a minerálů [9]. Histologické nálezy z vyšetření střevní sliznice však dokládají, že dlouhodobá bezlepková léčba vede k výraznému zlepšení až v 80% a k normalizaci nálezu až u 35% nemocných, a tím i k jejich dobré prognóze [10].

Porucha vstřebávání důležitých látek vede k projevům postižení dalších orgánů. Pravidelným průvodním onemocněním je **anémie**, vyplývající z deficitu hemopoetických faktorů, a její obraz je tudíž závislý na převažujícím deficitu příslušného faktoru. Bývají přítomny makrocyty při nedostatku vitaminu B₁₂ a kyseliny listové, jindy je anémie mikrocytární, sideropenická. Může však být i důsledkem chronických ztrát při krvácení z nedostatku vitaminu K.

Dalším průvodním onemocněním je **metabolická osteopatie**, většinou charakteru osteoporomalacie s nutností substituce kalcia a vitaminu D. Mohou se vyskytovat svalové spazmy či tetanie při hypokalcemii.

Kombinovanou příčinu mají **nervové projevy**, kam patří vedle svalové slabosti, parestezií, poruch taxie či známek periferní neuropatie i známky mozečkové atrofie [11].

Dalším následkem léta probíhající celiakie mohou být poruchy **menstruace, fertility a potence** [12]. Vedle toho byly popsány i **lymfomy a karcinomy**, a to zejména u manifestních, tedy symptomatických forem. Vztah celiakie k nádorům nebyl zatím vysvětlen.

Opakovaně byl popsán vzestup jaterních enzymů, především transamináz, hodnocený jako hepatitida. Přitom byla prokázána celiakie, a proto se předpokládá možná účast autoimunitního postižení jater [13,14].

Kombinace celiakie s diabetem

Současný výskyt celiakie a diabetu 1. typu je pochopitelný v rámci autoimunitního původu obou onemocnění a je jen jednou z kombinací postižení různých orgánů na základě autoimunitního procesu [2]. Familiární asociaci autoimunitních chorob s diabetem uvádí přehledné sdělení [15]. Původně byly popsány v 70. letech 20. století symptomatické formy s průjmy, únavou a celkovým neprospíváním, sideropenickou anémií a poruchami růstu a vývoje u dětí, kde se obě klinické diagnózy kombinovaly od útlého

věku. Tehdy se odhadoval výskyt celiakie u diabetiků asi na 1,0–1,5%, zatímco u nediabetických dětí byl výskyt asi desetinný, tedy 1 ‰. Po zavedení tkáňových autoprotilátek, tedy proti transglutamináze a endomysiu, ukázal širší screening prováděný v Motole Šumníkem et al, že v České republice má celiakii asi 4,5% dětí s diabetem 1. typu [16,17]. Vysoký výskyt celiakie byl zjištěn u téměř 6% dospělých mexických mesticů s diabetem 1. typu [18].

Nicméně právě pro asociaci obou chorob se ukázala důležitou genotypizace. Již dřívější práce doložily, že se genotypy obou onemocnění překrývají a že některé alely se často vyskytují při sdružení obou chorob. Z HLA antigenů II. třídy byly zjištěny alely DQ2 u 90–95% osob s celiakií, u zbývajících pak DQ8 [19]. V populaci českých diabetických dětí prokázal Šumník přítomnost alel HLA-DQ2/DQ8 až v 88%, přičemž heterozygot v alele DQ2 měl 2krát a homozygot 4krát větší riziko celiakie [20]. Autoři zároveň ukázali, že riziko modifikují některé faktory „zánětu“ jako TNF- α nebo IL-1.

Z hlediska forem převládají u diabetiků asymptomatické celiakie, tedy jak latentní, tak potenciální. Znamená to, že u většiny diabetiků s přítomnou celiakií chybějí příznaky, které by vedly k vyšetření trávicího traktu se zřetelem na toto onemocnění. Proto se jeví jako zásadní screening tkáňových protilátek, tedy proti tkáňové transglutamináze a endomysiu, jemuž obvykle předchází vyšetření imunoglobulinu IgA, aby se vyloučil jeho deficit. Při pozitivitě protilátek se pak doporučuje provedení enterobiopsie. Součástí screeningu je i vyšetření protilátek proti štítné žláze k posouzení autoimunitního procesu (proti tyreoglobulinu – antiTG, a proti tyreoperoxidáze – antiTPO).

Kombinace diabetu 1. typu, autoimunitní tyreopatie a celiakie je vzhledem k autoimunitní povaze těchto stavů pochopitelná a vede k potřebě aktivního screeningu. Prázný et al ukázali na malém souboru diabetiků

1. typu přítomnost autoprotilátek u mužů proti B buňkám v 59%, střevní sliznici v 73 % a štítné žláze v 14 %, kdežto u žen v 73, resp. 76 a 31 % [21]. Tyto výsledky však dokumentují vysoký výskyt asymptomatických forem, přesněji latentních či potenciálních forem celiakie u diabetiků 1. typu. Právě vyšetření protilátek vedlo u vysoce pozitivních jedinců k provedení enterobiopsie, která pak doložila přítomnost postižení střevní sliznice.

Přítomnost neléčené celiakie podmiňuje nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu než při léčbě bezglutenovou dietou, což znamená, že se při léčbě může mírně zhoršit kompenzace [22]. Naopak léčba bezlepkovou dietou vedla u diabetiků 1. typu k nižší albuminurii v porovnání se stejně kompenzovanými diabetiky bez celiakie [23]. Současně byly u první skupiny prokázány snížené koncentrace pokročilých produktů glykace.

Závěr

Dosavadní výsledky ukazují, že při diabetu 1. typu je třeba provádět cílený screening celiakie, která probíhá většinou asymptomaticky, a tedy v latentní nebo potenciální formě. Je mnohem častější, než se dříve předpokládalo. Vyšetření tkáňových autoprotilátek proti transglutamináze a endomysiu by měl absolvovat každý diabetik 1. typu. Jen tak je možno včas odhalit skrytou celiakii, jejíž včasná léčba může pacienta uchránit před dlouhodobými následky.

Literatura

1. Frič P, Dvořák M, Nevoral J. Tenké střevo a malabsorpce. In: Mařatka Z (ed.) Gast-

roenterologie. Praha: Karolinum 1999; 201–214.

2. Vojdani A, O'Bryan T, Kellermann GH. The immunology of gluten sensitivity beyond the intestinal tract. *Eur J Inflamm* 2008; 6: 49–57.

3. Jores RD, Frau F, Cucca F et al. HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 48–53.

4. Ruuskanen A, Kaukinen K, Collin P et al. Positive serum antigliadin antibodies without celiac disease in the elderly population: does it matter? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1197–1202.

5. Anderson RP. Coeliac disease: current approach and future prospects. *Intern Med J* 2008; 38: 790–799.

6. Salmi TT, Collin P, Reunala T et al. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 28–32.

7. Dubois PC, van Heel DA. Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: Immunogenetics of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 162–173.

8. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547–557.

9. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042–1066.

10. Hutchinson JM, West NP, Robins GG et al. Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM* 2010; 103: 511–517.

11. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 700–707.

12. Ozgür B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 395–402.

13. Di Biase AR, Colecchia A, Scafoli E et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease – a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 253–260.

14. Stevens FM, McLoughlin RM. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver

failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1015–1017.

15. Hemminki K, Li X, Sundquist J et al. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009; 52: 1820–1828.

16. Šumník Z, Koloušková S, Cinek O et al. HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paed* 2000; 89: 1426–1430.

17. Šumník Z, Koloušková S, Malcová H et al. High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 9–12.

18. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramirez-Iglesias MT et al. High prevalence of coeliac disease in Mexican mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 460–465.

19. Collin P, Syrjänen J, Partanen J et al. Coeliac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2572–2576.

20. Šumník Z, Cinek O, Bratanic N et al. Risk of coeliac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA-DQB1*02-DQA1*05 and TNF-308A. *Diabetes Care* 2006; 29: 858–863.

21. Prázný M, Škrha J, Límanová Z et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005; 54: 41–48.

22. Sun S, Puttha R, Ghezai S et al. North West England Paediatric Diabetes Network. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 1250–1254.

23. Malalasekera V, Cameron F, Grix E et al. Potential reno-protective effects of a gluten-free diet in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 798–800.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
www.lf1.cuni.cz
e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 28. 10. 2010