

Ewa Walińska, Agnieszka Niemiec, Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Celiakia u dorosłych osób z cukrzycą typu 1

Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Cukrzycy typu 1 mogą towarzyszyć inne schorzenia autoimmunologiczne, w tym celiakia (choroba trzewna, choroba glutenowa). U około 15% dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 może być obecna celiakia. Zwykle przebiega skrycie, może jednak prowadzić do licznych epizodów hipoglikemii lub kwasicy ketonowej. Współistnienie celiakii zwiększa ryzyko wystąpienia retinopatii, nefropatii i osteoporozy. W pracy omówiono aktualnie obowiązujące schematy diagnostyczne celiakii przeznaczone dla osób z grup dużego ryzyka, do których zaliczani są również chorzy na cukrzycę typu 1. Zwrócono szczególną uwagę na zalecenia dotyczące badań serologicznych i ich interpretację oraz badania genetyczne, które są niezwykle przydatne w celu wykluczenia tego schorzenia. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 206–211)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, celiakia, badania przesiewowe

ABSTRACT

Type 1 diabetes may be accompanied by other autoimmune diseases, including celiac disease (sprue, gluten disease). Celiac disease may be present in approximately 15% of adult patients with type 1 diabetes. It is usually asymptomatic, however it may lead to a number of episodes of hypoglycemia or ketoaci-

dosis. The coexistence of celiac disease increases the risk of retinopathy, nephropathy and osteoporosis. The paper discusses current diagnostic procedures of celiac disease in the high-risk population, including type 1 diabetes patients. Particular attention was paid to the recommended serological tests, their interpretation, and genetic studies, which are extremely useful to exclude this disease. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 206–211)

Key words: type 1 diabetes, celiac disease, screening tests

Cukrzyca typu 1 należy do grupy chorób o podłożu immunologicznym. Postępująca destrukcja komórek beta trzustki jest wynikiem nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego odczytującego własne komórki jako obce. Proces ten może rozpoczynać się wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych u osób z predyspozycją genetyczną, w reakcji na warunki środowiskowe. W momencie zniszczenia 80–90% komórek beta trzustki dochodzi do bezwzględnego niedoboru insuliny, a w konsekwencji do hiperglikemii i załamania metabolizmu organizmu [1, 2].

U chorych na cukrzycę typu 1 procesy autoimmunologiczne mogą dotyczyć innych narządów i prowadzić do ujawnienia się takich chorób jak niedokrwistość Addisona-Biermera, bielactwo, niedoczynność tarczycy typu Hashimoto, niedoczynność kory nadnerczy czy celiakia (choroba trzewna, choroba glutenowa).

Osoby z cukrzycą typu 1 mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby glutenowej [3]. Współistnienie obydwu chorób w znacznym stopniu warunkowane jest czynnikami genetycznymi [4]. Do genów prodiabetogennych zalicza się między innymi geny DR i DQ II klasy HLA [5, 6]. Potwierdzenie obecności haplotypów HLA-DR3-DQ2 oraz DR4-DQ8 w populacji kaukaskiej różnych krajów Europy oraz na terenie Stanów Zjed-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Ewa Walińska
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych PUM
ul. Siedlecka 2, 72-010 Police
e-mail: ewalilko@o2.pl
Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 5, 206–211
Copyright © 2014 Via Medica
Nadesłano: 15.09.2014

Przyjęto do druku: 23.10.2014

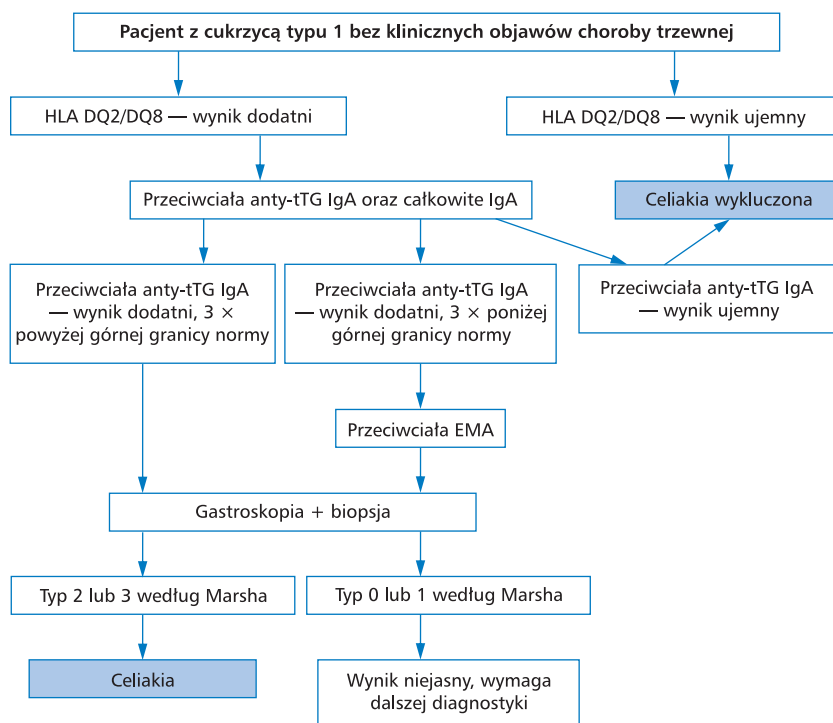
noczonych jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 [5–9]. W celiakii ścisły związek z procesem chorobowym wykazują antygeny zgodności tkankowej HLA-DR3, HLA-B8 oraz allele i genotypy *locus* HLA-DQA1 i HLA-DQ2 [10]. Homozygotyczność w zakresie haplotypu DR3-DQ2, który występuje u 80–90% chorych na celiakię, u pacjentów z cukrzycą typu 1 zwiększa ryzyko obecności przeciwciał charakterystycznych dla celiakii o 33% [11, 12].

W badaniach przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 celiakię wykryto u 2,2–15,1%, czyli około 20-krotnie częściej niż w populacji bez cukrzycy [6, 13, 14]. Obserwacje z krajów europejskich oraz ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 i współistniejącą chorobą glutenową celiakię rozpoznano w momencie wykrycia cukrzycy lub w ciągu pierwszego roku jej trwania u około 60% chorych [13–16]. U pozostałych 40% celiakia ujawniła się po 24–36 miesiącach trwania cukrzycy [15]. Dane dotyczące częstości występowania celiakii u dorosłych osób z cukrzycą typu 1 są rozbieżne. Według niektórych doniesień u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 celiakię rozpoznaje się 2-krotnie rzadziej niż u dzieci, bowiem przed 18. rokiem życia choroba glutenowa może być obecna u około 15,1% chorych na cukrzycę typu 1, zaś po 18. roku życia odsetek ten wynosi 6,8% [14, 16]. Wyniki innych badań wskazują, że częstość występowania celiakii wśród dorosłych z cukrzycą typu 1 jest porównywalna z chorobowością okresu dziecięcego oraz młodzieńczego (od 12,3% do 13,8%) [17, 18]. Różnice w częstości występowania celiakii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 mogą wynikać z różnicy płci oraz wieku osób biorących udział w badaniu, swoistości i czułości przeciwciał wybranych do oceny oraz przyjętych kryteriów rozpoznania choroby. Choroba glutenowa u pacjentów z cukrzycą typu 1, podobnie jak w populacji osób bez cukrzycy, częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn (16,7% vs. 9,9%) [16]. Szczyt zachorowania na chorobę trzewną u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej obserwuje się około 10. i 45. roku życia, przy czym ponad 30% przypadków jest rozpoznawanych z długoletnim opóźnieniem [19].

Opóźnienie rozpoznania celiakii u osób z cukrzycą typu 1 wynika głównie z utajonego przebiegu choroby [6, 13, 15, 20–23]. Rzadko spotyka się klasyczną postać choroby trzewnej, charakterystyczną dla wieku dziecięcego. Również w populacji osób bez cukrzycy jawna postać choroby występuje tylko u 10–15%. Niski odsetek klasycznej postaci choroby wiąże się najprawdopodobniej z późniejszą immunizacją organizmu glutenem, kiedy układ odpornościowy jest bardziej dojrzały. Podejrzewa się, że powrót do karmienia

piersią noworodków i opóźnienie wprowadzania pokarmów sztucznych i zawierających gluten odgrywają w tym procesie bardzo istotną rolę [24, 25]. Rzadko spotykanymi objawami celiakii są biegunki, odczuwany dyskomfort lub ból brzucha [23]. Zazwyczaj obserwuje się granicznie niską masę ciała, u kobiet zaburzenia miesiączkowania, bezpłodność, zmiany skórne, bóle stawów, wady szklwiwa czy zaburzenia neurologiczne (padaczka, depresja) [15, 17, 22, 23]. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych można zaobserwować: niedokrwistość, niedobór żelaza, zaburzenia jonowe, hipoalbuminemię, hipertransaminazemię [17, 21, 23]. Objawy mają niewielkie nasilenie, nie są patognomiczne dla choroby glutenowej, w związku z czym nie budzą podejrzeń i mogą być przeoczone. Istotnym sygnałem alarmowym, który może wskazywać na współistnienie celiakii, jest chwiejny przebieg cukrzycy [17, 21, 23]. Chorzy, którzy często wymagają modyfikacji lub zmniejszania dawek insuliny, miewają częste epizody hipoglikemii lub kwasicy ketonowej, powinni być zdiagnozowani pod kątem choroby trzewnej. Współwystępowanie niezdiagnozowanej i nieleczonej celiakii zwiększa bowiem nie tylko ryzyko chwiejnego przebiegu cukrzycy typu 1, ale także rozwoju powikłań pod postacią retinopatii, nefropatii i osteoporozy [17, 26, 27]. Współistnienie celiakii i cukrzycy 1 jest złym czynnikiem rokowniczym [28]. Po 15 latach chorowania ryzyko zgonu zwiększa się w tej grupie chorych prawie 3-krotnie w porównaniu z osobami z cukrzycą typu 1, ale bez celiakii. Przyczyny zwiększonego ryzyka zgonu w tych przypadkach nie zostały zidentyfikowane [28].

Diagnostyka choroby glutenowej opiera się na badaniach serologicznych, badaniu histopatologicznym błony śluzowej jelita cienkiego (pobranie materiału podczas gastrokopii lub za pomocą kapsułki Crosby'ego) oraz badaniach genetycznych [24, 29]. Podstawowymi markerami serologicznymi celiakii są przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej typu 2 (tTG), przeciwko endomyzjum mięśni gładkich (EMA) i przeciw deamidowanym peptydom gliadyny (DGP), zarówno w klasach IgA, jak i IgG [24, 29]. Nowoczesne testy wykrywające przeciwciała anty-tTG i anty-EMA charakteryzują się wysoką swoistością (anty-tTG IgA 95–100%; anty-EMA IgA 88–96%) i czułością (anty-tTG IgA 86–100%; anty-EMA IgA 90–100%) [24, 29–31]. Łatwa interpretacja ilościowego wyniku przeciwciał anty-tTG przy użyciu metody immunoenzymatycznej ELISA spowodowała, że jest ono najczęściej wykonywanym badaniem. W praktyce klinicznej badaniem serologicznym z wyboru jest oznaczenie anty-tTG w klasie IgA ze względu na wyższą swoistość w porównaniu z przeciwciałami klasy IgG. Oznaczanie przeciwciał w klasie IgG ma małą wartość diagnostyczną i jest



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu 1 na podstawie wytycznych ESPGHAN 2012

zarezerwowane dla pacjentów z niedoborami immunologicznymi w klasie IgA [24, 29–31]. Niedobór IgA w populacji osób zdrowych wynosi jedynie 0,17%, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 1 — 0,9%, a u chorych z celiakią — 1,29%. Oznacza to, że u pacjentów chorujących na chorobę trzewną lub cukrzycę typu 1 ryzyko wystąpienia niedoboru IgA jest 10–15-krotnie większe [32]. Z uwagi na możliwość współistnienia niedoborów w zakresie IgA w tych grupach chorych, wraz z oznaczeniem anti-tTG w klasie IgA wykonuje się jednocześnie określenie całkowitego IgA. W razie potwierdzenia niedoboru IgA diagnostykę poszerza się o ocenę anti-TG w klasie IgG [24]. Przeciwciała anti-EMA są oznaczane przy pomocy techniki immunofluorescencji, która jest metodą pracochłonną oraz wymagającą dużego doświadczenia od personelu laboratoryjnego. Mimo to, stanowią wiarygodny i tani test przesiewowy, a wykonane wraz z przeciwciałami anti-tTG zwiększają czułość badania do 100% [24, 29–31]. W praktyce klinicznej często stosowane są w celu weryfikacji niejednoznacznych wyników przeciwciał anti-tTG [24, 29].

Badania przeciwciał przeciwko retikulinie (ARA) i gliadynie (AGA) obecnie nie są zalecane [24, 29]. Od niedawna do diagnostyki choroby glutenowej wprowadzono nowo odkryte przeciwciała — przeciw deamidowanemu peptydom gliadyny (DGP). Mają one porównywalną swoistość i czułość w klasie IgA z tTG

i EMA, ale znacznie wyższą czułość (94%) i swoistość (97%) dla przeciwciał w klasie IgG. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)* i *American College of Gastroenterology (ACG)* dopuszczają ich stosowanie w diagnostyce celiakii i kontroli leczenia, głównie u pacjentów z podejrzeniem lub z potwierdzonymi niedoborami przeciwciał IgA [24, 29, 33, 34]. Wykorzystanie testów DGP upraszcza diagnostykę choroby trzewnej, ale obecnie znacząco zwiększa jej koszty [24, 35, 36]. Być może w przyszłości diagnostyka celiakii będzie się opierać głównie na oznaczeniu testów anti-tTG IgA oraz anti-DGP IgG i tylko w szczególnych przypadkach będzie poszerzana o badanie endoskopowe.

Badanie histopatologiczne fragmentu błony śluzowej jelita cienkiego jest niezbędnym elementem diagnostyki choroby glutenowej. W badaniu morfologicznym pozyskanego skrawka błony śluzowej jelita cienkiego należy ocenić stopień atrofii kosmków jelitowych, oszacować obecność i ilość limfocytów śródbłonkowych, hiperplazję krypt oraz rozpad nabłonka. W tym celu stosuje się czterostopniową klasyfikację Marsha [24, 29].

Od 2012 roku ESPGHAN włączyło do standardów diagnostyki celiakii badania genetyczne. Badanie polecane jest głównie pacjentom bez objawów klinicznych, ale ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia celiakii, do których zalicza się także chorych na cukrzycę typu 1 (ryc. 1). W tych przypadkach badanie genetyczne zaleca się

wykonywać w pierwszej kolejności. Oznaczenia obejmują HLA DQ2 i/lub DQ8, których obecność jest charakterystyczna nie tylko dla samej choroby glutenowej, ale również dla cukrzycy typu 1 [24]. Ze względu na to wytyczne ACG podają w wątpliwość przydatność badania w tej grupie chorych, bowiem dodatni wynik testu genetycznego u pacjenta z cukrzycą typu 1 nie rozstrzyga kwestii współistnienia choroby trzewnej i wymaga wykonania badań serologicznych [29]. Niewątpliwą zaletą badania genetycznego jest fakt, że jego ujemny wynik u chorego na cukrzycę typu 1, u którego nie obserwuje się objawów klinicznych choroby glutenowej, prawie całkowicie wyklucza ryzyko współistnienia tej choroby. W takim przypadku nie ma konieczności dalszego poszerzania diagnostyki. Badanie cechuje się wysoką ujemną wartością predykcyjną, przez co jest przydatne w celu wykluczenia celiakii [24]. Jest to bardzo istotne w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1, u których ryzyko wystąpienia fałszywie dodatnich stężeń przeciwciał charakterystycznych dla celiakii jest znaczące (w przypadku anty-tTG nawet 33%) i może być przyczyną zbędnej kontynuacji diagnostyki włącznie z pobraniem wycinka histopatologicznego podczas badania gastroscopowego [11, 12, 24].

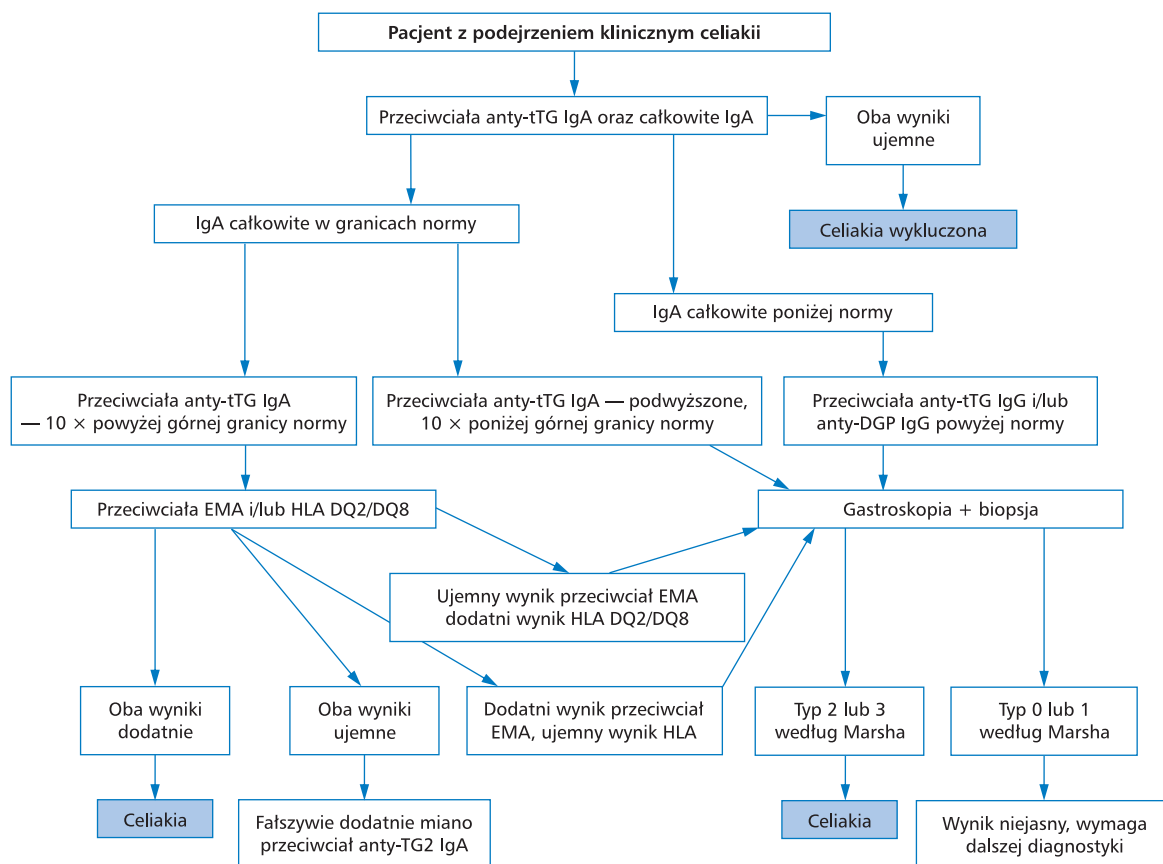
Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN w razie braku możliwości wykonania testu genetycznego lub wtedy, gdy jest on dodatni, należy oznaczyć stężenie przeciwciał anty-tTG IgA i całkowite IgA lub anty-tTG i anty-DGP IgG. Ujemny wynik anty-tTG IgA, przy prawidłowym mianie IgA lub ujemnym wyniku anty-DGP IgG u pacjenta bez objawów klinicznych celiakii, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem wyklucza chorobę. W takim przypadku diagnostyka choroby trzewnej nie powinna być kontynuowana [24]. W razie stwierdzenia dodatniego miana przeciwciał anty-tTG w klasie IgA mniejszego niż 3-krotna wartość górnej granicy normy, badanie należy poszerzyć o drugi test serologiczny, w tym wypadku anty-EMA w klasie IgA [29–31, 34]. Dodatkowo miano przeciwciał anty-EMA przekraczające górną granicę normy wskazuje na konieczność wykonania badania endoskopowego oraz pobranie wycinka histopatologicznego z błony śluzowej jelita cienkiego. Wynik miana przeciwciał anty-tTG 3-krotnie powyżej górnej granicy normy skraca diagnostykę, ponieważ nie wymaga dodatkowego badania serologicznego (ryc. 1) [24].

W przypadku gdy pacjent z cukrzycą typu 1 prezentuje objawy kliniczne celiakii, schemat postępowania diagnostycznego tylko z pozoru jest taki sam (ryc. 2). W pierwszej kolejności wykonuje się skriningowe testy serologiczne (anty-tTG IgA i całkowite IgA lub anty-tTG IgA i anty-DGP IgG). Ujemne miano wszystkich przeciwciał kończy diagnostykę choroby trzewnej.

Gdy wartość przeciwciał anty-tTG IgA przekracza 10-krotnie górną granicę normy, przy prawidłowym stężeniu całkowitym IgA, wynik należy zweryfikować, wykonując przeciwciała anty-EMA IgA i badanie genetyczne. Pozytywny wynik badań daje podstawy do rozpoznania celiakii. Obecność przeciwciał anty-tTG koreluje dodatnio z zaawansowaniem zmian w błonie śluzowej jelita cienkiego. Obecność we krwi pacjenta miana przeciwciał o wartości 10-krotnie większej niż norma wskazuje z bardzo dużym prawdopodobieństwem na zaawansowaną atrofię błony śluzowej jelita cienkiego (3. typ Marsha w badaniu morfologicznym), co znacznie upraszcza diagnostykę choroby trzewnej, bez konieczności wykonywania badania biopsyjnego. Jest to alternatywa dla wszystkich chorych, u których badanie gastroscopowe jest niemożliwe do przeprowadzenia lub brak na nie zgody. Przy mianie przeciwciał anty-tTG IgA mniejszym niż 10-krotność górnej granicy rozpoznanie musi być zweryfikowane badaniem gastroscopowym. W tym wypadku oznaczenie przeciwciał anty-EMA IgA nie jest wymagane. Uzyskanie w badaniu histopatologicznym obrazu błony śluzowej jelita cienkiego odpowiadającego 2. lub 3. typowi w klasie Marsha potwierdza chorobę glutenową. Typ 0 lub 1 powinien być zweryfikowany w badaniu genetycznym, z uwagi na wysokie ryzyko postaci potencjalnej celiakii (dodatknie miano przeciwciał przy prawidłowej budowie błony śluzowej jelita cienkiego) (ryc. 2).

Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 1 są uznani za grupę wysokiego ryzyka wystąpienia bezobjawowej celiakii, również przez gremia diabetologiczne. *American Diabetes Association* (ADA) oraz Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w wytycznych z 2014 roku dotyczących diagnostyki choroby trzewnej odwołują się do zaleceń ESPGHAN [37, 38].

American Diabetes Association zaleca wykonywanie przesiewowych testów serologicznych (całkowite IgA, przeciwciała anty-tTG IgA oraz anty-EMA IgA) u wszystkich dzieci i młodych dorosłych w krótkim okresie po rozpoznaniu cukrzycy typu 1. W razie stwierdzenia dodatniego miana przeciwciał anty-tTG lub anty-EMA w klasie IgA zaleca się poszerzenie diagnostyki o badanie biopsyjne błony śluzowej jelita cienkiego. Badanie genetyczne jest zalecane przez ADA jako alternatywa dla biopsji u pacjentów, u których obecne są objawy kliniczne celiakii i wysokie wartości przeciwciał. Mimo pozornej prostoty zalecenia diagnostyczne proponowane przez ADA nie są jasne. W rekomendacjach nie zawarto istotnych danych dotyczących kolejności wykonywania badań serologicznych oraz ewentualnych wariantów dalszej diagnostyki w zależności od wartości uzyskanych wyników. Nie uwzględniono również rozbieżności między schematem diagnostycznym



Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego u wszystkich dorosłych z klinicznym podejrzeniem celiakii na podstawie wytycznych ESPGHAN 2012

dotyczącym chorych z przebiegiem bezobjawowym i chorych z objawami klinicznymi choroby glutenowej [37]. Rekomendacje budzą wiele wątpliwości, a brak ścisłości zmusza do poszukiwania odpowiedzi w zaleceniach źródłowych ESPGHAN.

W zaleceniach PTD z 2014 roku obecna jest wzmianka, że stanowisko Towarzystwa jest zgodne z wytycznymi diagnozowania celiakii według ESPGHAN w grupie dzieci i młodzieży. Jednocześnie zaleca się u pacjentów bezobjawowych badania skringowe przez pierwsze 10 lat trwania choroby, co 1–2 lata. Zarówno w zaleceniach ADA, jak i PTD brak wskazówek dotyczących postępowania u osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 1.

Główną metodą leczenia celiakii jest wykluczenie z diety czynnika immunizującego, czyli glutenu. Zastosowanie diety bezglutenowej wpływa na ustąpienie objawów klinicznych już w ciągu pierwszych dwóch tygodni jej stosowania. Nieco dłużej wycofują się zmiany histologiczne w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego [24, 29]. Ponadto u chorych na cukrzycę typu 1 wycofanie glutenu z diety korzystnie wpływa na wskaźnik masy ciała oraz wyrównanie metaboliczne

cukrzycy [39]. Wskazane jest również suplementowanie niedoborów, do jakich mogło dojść podczas trwania choroby. Na podstawie stanu klinicznego pacjenta i wyników laboratoryjnych należy rozważyć podawanie witaminy B12, żelaza, wapnia, kwasu foliowego [24, 29].

Współistnienie bezobjawowej celiakii i cukrzycy typu 1 u osób dorosłych jest problemem klinicznym rzadko brany pod uwagę. Brak przesłanek klinicznych oraz zawiła, bardzo kosztowna diagnostyka choroby często prowadzą do braku lub opóźnionego rozpoznania celiakii u pacjentów z cukrzycą. Należy podkreślić, że w sytuacji gdy wykonanie badania genetycznego u chorego na cukrzycę typu 1 jest niemożliwe lub gdy jego wynik jest dodatni, wymaga się przeprowadzenia przesiewowych testów serologicznych w kierunku choroby trzewnej kilkakrotnie w ciągu całego życia, przy czym największą czułość należy wykazać na początku trwania cukrzycy. Utajona postać celiakii może przejść w objawową enteropatię trzewną w każdym momencie, ponadto każda postać kliniczna może znacząco wpływać na przebieg cukrzycy oraz rokowanie dotyczące długości i jakości życia pacjenta.

PIŚMIENICTWO

- Barker J.M., Yu J., Yu L. i wsp. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 2005; 28: 850–855.
- Kukko M., Kimpimäki T., Korhonen S. i wsp. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2712–2717.
- Barker J.M. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1210–1217.
- Smyth D.J., Plagnol V., Walker N.M. i wsp. Shared and distinct genetic variant in Type 1 diabetes and celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2837–2838.
- Noble J.A., Valdes A.M. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2011; 11: 533–542.
- Camarca M.E., Mozzillo E., Nugnes R. i wsp. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 26 (38): 10.
- Rewers A., Babu S., Wang T.B. i wsp. Ethnic differences in the associations between the HLA-DRB1*04 subtypes and type 1 diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 1005: 301–309.
- Hermann R., Bartsocas C.S., Soltész G. i wsp. Genetic screening for individuals at high risk for type 1 diabetes in the general population using HLA Class II alleles as disease markers. A comparison between three European populations with variable rates of disease incidence. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 322–329.
- Ionescu-Tîrgoviste C., Guja C., Herr M. i wsp. Low frequency of HLA DRB1*03 - DQB1*02 and DQB1*0302 haplotypes in Romania is consistent with the country's low incidence of Type I diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B60–B66.
- Liu E., Lee H.S., Aronsson C.A. i wsp. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N. Engl. J. Med.* 2014; 3: 42–49.
- Rybak A., Szperl M., Burda-Muszyńska B., Socha J., Cukrowska B. Review on the genetic background of the celiac disease. *Ann. Diag. Paediatr. Pathol.* 2008; 12: 5–8.
- Bao F., Yu L., Babu S. i wsp. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease associated transglutaminase autoantibodies. *J. Autoimmun.* 1999; 13: 143–148.
- Barera G., Bonfanti R., Viscardi M. i wsp. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109: 833–838.
- Tiberti C., Panimolle F., Bonamico M. i wsp. IgA Anti-transglutaminase autoantibodies at type 1 diabetes onset are less frequent in adult patients and are associated with a general celiac-specific lower immune response in comparison with nondiabetic celiac patients at diagnosis. *Diabetes Care* 2012; 35: 2083–2085.
- Holmes G.K. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87: 495–498.
- Bybrant M.C., Örtqvist E., Lantz S., Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014; 49: 52–58.
- Joshi A.S., Varthakavi P.K., Bhagwat N.M., Chadha M.D., Mittal S.S. Coeliac autoimmunity in type 1 diabetes mellitus. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014; 15: 53–57.
- Picarelli A., Di Tola M., Sabbatella L. i wsp. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2013; 50: 497–503.
- Bakker S.F., Tushuizen M.E., Stokvis-Brantsma W.H. i wsp. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 456–460.
- Hoffenberg E.J., Liu E. Screening-identified celiac disease: who needs treatment and when? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 284–285.
- Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K. i wsp. American Diabetes Association Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
- Schreiber F.S., Ziob T., Vieth M., Elsbernd H. Atypical celiac disease in a patient with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011; 136: 82–85.
- Toyoshima M.T., Queiroz M.S., Silva M.E., Corrêa-Giannella M.L., Nery M. Celiac crisis in an adult type 1 diabetes mellitus patient: a rare manifestation of celiac disease. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2013; 57: 650–652.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 136–160.
- Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H., Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 914–921.
- Mollazadegan K., Kugelberg M., Montgomery S.M., Sanders D.S., Ludvigsson J., Ludvigsson J.F. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 316–321.
- Leeds J.S., Hopper A.D., Hadjivassiliou M., Tesfaye S., Sanders D.S. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011; 34: 2158–2163.
- Mollazadegan K., Sanders D.S., Ludvigsson J., Ludvigsson J.F. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J. Intern. Med.* 2013; 274: 273–280.
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656–676.
- Werpachowska I., Kaczmarski M. Przydatność diagnostyczna testów ELISA wykrywających przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej. *Terapia* 2006; 10: 27–30.
- Poland D., Ceelie H., Dinkelaar R.B., Beijer C. Determination of anti-endomysium IgA antibodies in the diagnosis of celiac disease: Comparison of a novel ELISA-based assay with conventional Immunofluorescence. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 2779–2780.
- Kurien M., Leeds J.S., Hopper A.D. i wsp. Serological testing for coeliac disease in Type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary? *Diabet. Med.* 2013; 30: 840–845.
- Kaukinen K., Collin P., Laurila K., Kaartinen T., Partanen J., Mäki M. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42: 1428–1433.
- Korponay-Szabó R., Vecsei Z., Király R. i wsp. Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 46: 253–261.
- Sollid L.M., Lundin K.E. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Immunology* 2009; 2: 3–7.
- Niveloni S., Sugai E., Cabanne A. i wsp. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin. Chem.* 2007; 53: 2186–2192.
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes — 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (supl. 1): S14–S80.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3 (supl. A): A3–A71.
- Haladová I., Cechurová D., Lacigová S., Gruberová J., Rušavý Z., Baliar K. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Vnitr. Lek.* 2014; 60: 562–566.