

Franco Cerutti¹, Graziella Bruno², Francesco Chiarelli³, Renata Lorini⁴, Franco Meschi⁵, Carla Sacchetti¹, The Diabetes Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology⁶

¹Department of Pediatrics, University of Torino, Torino, Włochy, ²Department of Internal Medicine, University of Torino, Torino, Włochy, ³Department of Pediatrics, University of Chieti, Chieti, Włochy, ⁴Department of Pediatrics, University of Genova, G. Gaslini Institute, Genova, Włochy, ⁵Department of Pediatrics, University of Milano, Vita-Salute H.S. Raffaele, Milano, Włochy, ⁶Members of the Diabetes Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology are listed in the APPENDIX

Młodszy wiek zachorowania na cukrzycę typu 1 i płeć jako czynniki prognostyczne choroby trzewnej u dzieci i młodzieży

Włoskie badanie wieloośrodkowe

Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes
An Italian multicenter study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, 6: 1294–1298

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena chorobowości w przypadku, potwierdzonej w biopsji, choroby trzewnej u włoskich dzieci i młodzieży, chorych na cukrzycę typu 1 oraz określenie zależności między wiekiem, w którym ujawniła się cukrzyca typu 1, a rozpoznaniem choroby trzewnej.

MATERIAŁ I METODY. Badanie obejmowało grupę kliniczną dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania, chorych na cukrzycę typu 1, leczonych w 25 ośrodkach we Włoszech. Co roku wykonywano u nich badania przesiewowe w kierunku celiakii, przy użyciu

przeciwciał przeciwgliadynowych IgA/IgG i przeciwciał IgA przeciwko *endomysium*.

WYNIKI. Potwierdzoną w biopsji chorobę trzewną stwierdzono u 292 z 4 322 dzieci i młodzieży [chorobowość 6,8%, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidential interval*) 6,0–7,6]; ryzyko wystąpienia choroby trzewnej było wyższe u dziewcząt niż u chłopców [współczynnik ryzyka (OR, *odds ratio*) 1,93; 1,51–2,47]. W 89% przypadków cukrzycę rozpoznano przed ujawnieniem się choroby trzewnej. Analiza regresji logistycznej wykazała, że młody wiek, płeć żeńska i zaburzenia czynności tarczycy były niezależnie związane z ryzykiem zachorowania na cukrzycę lub chorobę trzewną. W porównaniu z osobami, u których cukrzyca ujawniła się powyżej 9. roku życia, u osób u których początek choroby wystąpił poniżej 4. roku życia, OR wynosił 3,27 (2,20–4,85).
WNIOSKI. W niniejszej pracy wykazano, że: 1) chorobowość w przypadku potwierdzonej biopsją choroby trzewnej u dzieci i młodzieży jest wysoka (6,8%); 2) ryzyko wystąpienia obu schorzeń jest 3-krotnie wyższe u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, u których ujawniła się ona przed ukończeniem 4. roku życia niż w przypadku, kiedy początek choroby wy-

Adres do korespondencji: Dr. Franco Cerutti
Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza
Universita di Torino, Piazza Polonia 94
I-10126, Torino, Italy
e-mail: franco.cerutti@unito.it

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 4, 209–215
Tłumaczenie: lek. Ewa Węgrzynowicz
Wydanie polskie: Via Medica

stąpił powyżej 9. roku życia; 3) ryzyko wystąpienia obu schorzeń u dziewcząt jest wyższe niż u chłopców.

Słowa kluczowe: choroba trzewna, cukrzyca typu 1, wiek, płeć

ABSTRACT

INTRODUCTION. To estimate the prevalence of biopsy-confirmed celiac disease in Italian children and adolescents with type 1 diabetes and to assess whether age at onset of type 1 diabetes is independently associated with diagnosis of celiac disease.

MATERIAL AND METHODS. The study group was a clinic-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes cared for in 25 Italian centers for childhood diabetes. Yearly screening for celiac disease was performed using IgA/IgG anti-gliadin and IgA anti-endomysium antibodies.

RESULTS. Of the 4,322 children and adolescents (age 11.8 ± 4.2 years) identified with type 1 diabetes, biopsy-confirmed celiac disease was diagnosed in 292 (prevalence 6.8%, 95% confidence interval [CI] 6.0–7.6), with a higher risk seen in girls than in boys (odds ratio [OR] 1.93, 1.51–2.47). In 89% of these, diabetes was diagnosed before celiac disease. In logistic regression analyses, being younger at onset of diabetes, being female, and having a diagnosis of a thyroid disorder were independently associated with the risk of having diabetes and celiac disease. In comparison with subjects who were older than 9 years at onset of diabetes, subjects who were younger than 4 years at onset had an OR of 3.27 (2.20–4.85).

CONCLUSIONS. We have provided evidence that 1) the prevalence of biopsy-confirmed celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes is high (6.8%); 2) the risk of having both diseases is threefold higher in children diagnosed with type 1 diabetes at age < 4 years than in those age > 9 years; and 3) girls have a higher risk of having both diseases than boys.

Key words: celiac disease, type 1 diabetes, age, sex

Wstęp

W wielu badaniach potwierdzono związek między chorobą trzewną a innymi chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie cukrzycą typu 1 oraz autoimmunologicznymi zaburzeniami czynności tarczycy [1]. Na podstawie 40 badań, przeprowadzonych głównie w krajach europejskich [1], uśrednioną

częstość występowania choroby trzewnej współistniejącą z cukrzycą typu 1 oszacowano na 4,1%. Dowodem na istnienie tej zależności może być fakt, że genotypy predysponujące do wystąpienia choroby trzewnej i cukrzycy są takie same. W obu przypadkach predyspozycje genetyczne wiążą się z występowaniem heterodimeru HLA-DQ $\alpha 1^*0501, \beta 1^*0201$, który preferencyjnie prezentuje gliadynę, białko wywodzące się z glutenu, powodując antygenową stymulację limfocytów T błony śluzowej jelita cienkiego [2]. Ponadto, u osób z nieleczoną chorobą trzewną dochodzi do zaburzenia przepuszczalności śluzówki jelita, co prawdopodobnie zwiększa absorpcję antygenów z pokarmu i prowadzi do wyzwolenia autoimmunologicznej odpowiedzi u chorych genetycznie predysponowanych do chorób autoimmunologicznych [3].

Niektóre [4, 5], ale nie wszystkie, z niedawno przeprowadzonych badań, wskazują na związek między wiekiem, w którym ujawniła się choroba trzewna, a zaburzeniami autoimmunologicznymi. Jednak u pacjentów, u których choroba trzewna ujawniła się w starszym wieku, przez co prawdopodobnie ekspozycja na gluten w dziecięctwie trwała dłużej, ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych było wyższe. Wyniki badań sugerowały różnorodność czynników powodujących wystąpienie cukrzycy typu 1 w zależności od wieku, w którym ujawniła się choroba [8]. Jednak żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by udowodnić, że choroba trzewna ma związek z wiekiem, w którym ujawniła się cukrzyca typu 1. Powodem tego była mała liczebność grup dzieci włączonych do większości badań. Wykazanie tej zależności potwierdziłoby hipotezę wspólnych czynników determinujących oba schorzenia, przynajmniej w pewnych podgrupach pacjentów.

Niniejsze, wielośrodkowe badanie zaprojektowano, aby ocenić częstość występowania przypadku choroby trzewnej wśród włoskich dzieci i młodzieży, chorych na cukrzycę typu 1, a ponadto, sprawdzić czy istnieje zróżnicowanie czynników determinujących wystąpienie cukrzycy typu 1 w zależności od wieku, w którym ujawnia się choroba, a także wykazać, że istnieje niezależny związek między wiekiem, w którym ujawniła się cukrzyca typu 1, a chorobą trzewną.

Materiał i metody

Podstawą tego raportu była grupa dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 leczonych klinicznie, którzy od dnia rozpoczęcia badania (31 grudnia 2001 r.) byli pacjentami jednego z 25 włoskich ośrodków



Rycina 1. Geograficzne rozmieszczenie 25 włoskich współpracujących centrów diabetologicznych dla dzieci

ków, zajmujących się cukrzycą u dzieci. We Włoszech ponad 95% dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę pozostaje pod opieką klinik diabetologicznych w ramach państwowej służby zdrowia. Jak przedstawiono na rycinie 1, ośrodki włączone do badania znajdowały się w całym Włoszech (11 na północy, 5 w części środkowej i 9 na południu kraju) i reprezentowały 60% włoskich ośrodków diabetologicznych, zajmujących się cukrzycą u dzieci. Zgodnie z zaleceniami *Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes* z 1995 roku u wszystkich dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę powinno się wykonywać co roku badania przesiewowe w kierunku choroby trzewnej z użyciem przeciwciał przeciwgliadynowych i/lub przeciwciał przeciw *endomysium* (EMAs, *anti-endomysium antibodies*), w zależności od możliwości danego ośrodka [9]. Rozpoznanie choroby trzewnej u dzieci i młodzieży polega na uwidocznieniu w biopsji jelita cienkiego atrofii kosmków jelitowych i hiperplazji krypt oraz regeneracji błony śluzowej jelita po zastosowaniu diety eliminującej gluten [10, 11]. We wszystkich ośrodkach wypełniono standardowe kwestionariusze, w których umieszczono dane kliniczne każdego z chorych leczonych w danym ośrodku, począwszy od daty rozpoczęcia badania. U wszystkich pacjentów wykonano badania laboratoryjne w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń funkcji tarczycy (ciągłego utrzymywania się wysokiego miana przeciwciał przeciwtruczycowych, choroby Hashimoto lub Gravesa, potwierdzonych w badaniach stężenia hormonów, USG tarczycy i/lub biopsji cienkoigłowej) [12].

Wyniki przedstawiono w postaci częstości i wartości średnich \pm SD i przedziałów międzykwartylowych dystrybucji. W razie potrzeby zastosowano test ANOVA i test χ^2 . W celu wyznaczenia czynników niezależnie związanych z częstością choroby trzewnej, zastosowano analizę regresji logistycznej, przyjmując częstość choroby trzewnej za zależną zmienną, a wiek, płeć, wiek w momencie początku choroby (kwartyle określone przez wiek < 4 lata, 4–6 lat, 7–9 lat i > 9 lat) oraz wystąpienie lub brak zaburzeń funkcji tarczycy jako zmienne dodatkowe. Przy użyciu testu współczynnika prawdopodobieństwa $-2 \log (-2 \log \text{likelihood ratio test})$ zbadano poziom istotności zmiennych. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu Stata (Stata Release 8.0; Stata, College Station, TX).

Wyniki

W dniu rozpoczęcia badania (31 grudnia 2001 r.), pod opieką 25 pediatrycznych ośrodków diabetologicznych we Włoszech znajdowało się 4322 (2388 chłopców, 1934 dziewcząt) dzieci i młodzieży (ryc. 1). Wiek w momencie włączenia do badania i rozpoznania cukrzycy wynosił odpowiednio: $11,8 \pm 4,2$ i $7,4 \pm 3,9$ roku. U 292 osób rozpoznano, potwierdzoną biopsją, chorobę trzewną, co stanowiło chorobowość rzędu 6,8% [95-procentowy przedział ufności (CI) 6,0–7,6], ze zwiększonym ryzykiem u dziewcząt względem chłopców [współczynnik ryzyka (OR) 1,93, 95-procentowy CI 1,51–2,47].

Początek cukrzycy typu 1 wyprzedzał rozpoznanie choroby trzewnej u większości chorych (258 z 292; 88,4%), natomiast rozpoznanie choroby trzewnej wyprzedzało rozpoznanie cukrzycy u 34 na 292 badanych (11,6%) (tab. 1, 2). Spośród 258 chorych u 31 osób (12,0%) obie choroby rozpoznano jednocześnie w czasie badań przesiewowych. Z grupy 258 chorych, u których początek cukrzycy wyprzedzał rozpoznanie choroby trzewnej, u 14,5% występowały objawy celiakii, takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 13% chorych i nietypowe objawy (niski wzrost i/lub niedokrwistość) u 1,5%. W tej grupie opóźnienie drugiego rozpoznania wynosiło 1,3 roku (przedział międzykwartylowy 0,25–3,58), natomiast u chorych, u których cukrzycę rozpoznano później niż chorobę trzewną, średnie opóźnienie wynosiło 4,93 roku (przedział międzykwartylowy 3,21–8,96 roku). Po wyłączeniu chorych, u których cukrzycę i chorobę trzewną rozpoznano jednocześnie, u 75 i 95% chorych rozpoznano chorobę trzewną odpowiednio w ciągu 4,2 i 9,4 roku trwania cukrzycy. W tabeli 3 przedstawiono liczbę chorych leczonych z powodu cukrzycy rocznie, począwszy od

Tabela 1. Częstość choroby trzewnej, potwierdzonej w biopsji w grupie dzieci i młodzieży, chorych na cukrzycę typu 1 uczestniczących w dużym, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech w dniu 31 grudnia 2001 r.

	Chłopcy	Dziewczęta	Razem
n	2388	1934	4322
Choroba trzewna rozpoznana wcześniej niż cukrzyca (n = 34)	0,5 (0,3–0,9)	1,1 (0,7–1,7)	0,8 (0,5–1,1)
Choroba trzewna rozpoznana później niż cukrzyca (n = 258)	4,3 (3,5–5,2)	8,0 (6,9–9,4)	6,0 (5,3–6,7)
Choroba trzewna + cukrzyca typu 1 (n = 292)	4,8 (4,0–5,8)	9,2 (7,9–10,6)	6,8 (6,0–7,6)

Dane przedstawiono w procentach (95% CI)

Tabela 2. Charakterystyka dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 uczestniczących w dużym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech w dniu 31 grudnia 2001 r.

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 1 rozpoznana wcześniej niż choroba trzewna	Cukrzyca typu 1 rozpoznana później niż choroba trzewna
n	4013	258*	34
Wiek (lata)	11,9 ± 4,1	10,7 ± 4,6††	13,4 ± 6,8
Wiek w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 (lata)	7,3 ± 3,8	5,5 ± 3,7†	9,8 ± 4,5†
Średni wiek (lata)			
< 4	1004 (25,0)	105 (40,7)	3 (8,8)
4–6	934 (23,3)	81 (31,5)	8 (23,5)
7–9	1004 (25,0)	36 (13,9)	2 (5,9)
> 9	1072 (26,7)	36 (13,9)	21 (61,8)
Chłopcy (%)	56,4	39,5	38,2
Wiek w momencie rozpoznania choroby trzewnej (lata)	—	7,2 ± 4,3	4,2 ± 3,8
Zaburzenia czynności tarczycy (%)	11,3	19,6	38,2

Dane są n (%) lub średnią ± SD, o ile nie podano innego wyjaśnienia; *U 31 z 258 (12%) osób chorobę trzewną rozpoznano w czasie rozpoznania cukrzycy; †p < 0,001 vs. cukrzyca typu 1; ††p < 0,001 vs. cukrzyca typu 1 rozpoznana później niż choroba trzewna

Tabela 3. Liczba chorych na cukrzycę typu 1 poddanych badaniom przesiewowym raz na rok od 1995 roku i częstość choroby trzewnej potwierdzonej w biopsji w zależności trwania cukrzycy

Czas trwania cukrzycy typu 1 (lata)	Liczba chorych poddanych badaniom przesiewowym w kierunku choroby trzewnej	Potwierdzenie choroby trzewnej
≤ 1,0	2280	3,3 (2,6–4,1)
1,1–2,0	2387	1,5 (1,0–2,0)
2,1–3,0	2595	0,9 (0,6–1,4)
3,1–4,0	2020	0,7 (0,4–1,2)
4,1–5,0	1766	0,8 (0,5–1,4)
5,1–6,0	1477	0,7 (0,3–1,2)
6,1–7,0	1186	0,5 (0,2–1,1)
7,1–8,0	981	0,7 (0,3–1,5)
8,1–9,0	753	0,8 (0,3–1,7)
9,1–10,0	587	0,3 (0,04–1,2)
> 10,0	1,207	0,6 (0,2–1,2)

Dane są podane w % (95%CI), o ile nie ma dodatkowego przypisu; Wymieniono tylko potwierdzone w biopsji przypadki choroby trzewnej od 1995 roku (n = 203), od czasu wprowadzenia programu badań przesiewowych

Tabela 4. Wyniki analizy regresji logistycznej czynników niezależnie związanych z obecnością zarówno choroby trzewnej, jak i cukrzycy typu 1 we włoskim wielośrodkowym badaniu kohortowym dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1, od dnia rozpoczęcia badania (31 grudnia 2001 r.)

	OR (95% CI)	p
Chłopcy	1,00	
Dziewczęta	1,75 (1,35–2,29)	< 0,0001
Wiek w momencie rozpoznania cukrzycy (lata)		
< 4	3,27 (2,20–4,85)	< 0,0001
4–6	2,61 (1,73–3,92)	
7–9	1,04 (0,65–1,67)	
> 9	1,00	
Zaburzenia funkcji tarczycy		
Nie	1,00	0,001
Tak	1,82 (1,29–2,55)	

1995 roku, częstość choroby trzewnej potwierdzonej w biopsji w poszczególnych przedziałach wiekowych, po wykluczeniu osób, u których chorobę trzewną rozpoznano wcześniej niż cukrzycę ($n = 34$) oraz chorych zdiagnozowanych przed wdrożeniem programu badań przesiewowych ($n = 55$), odbywającego się co roku. Zaobserwowano zmniejszającą się częstość choroby trzewnej w miarę upływu czasu od rozpoznania cukrzycy; u osób chorujących na cukrzycę ponad 9 lat górna granica przedziału ufności wynosiła 1,2%, co potwierdziło, że przy leczeniu zachowawczym, po 10 latach trwania cukrzycy, chorobę trzewną rozpoznaje się rzadko. Następnie wielokrotnie przeprowadzono analizę regresji logistycznej w celu określenia zmiennych niezależnie powiązanych z ryzykiem wystąpienia cukrzycy i choroby trzewnej, w porównaniu z ryzykiem wystąpienia jedynie cukrzycy. Jak przedstawiono w tabeli 4, niezależnie związane z ryzykiem zachorowania na oba schorzenia były: wiek w momencie rozpoznania cukrzycy, płeć i zaburzenia czynności tarczycy. Wykazano statystycznie znamienne w kierunku zmniejszania się trend ryzyka wraz z upływem czasu od rozpoznania cukrzycy ($p < 0,001$). W porównaniu z osobami, u których rozpoznano cukrzycę w wieku powyżej 9 lat, dla chorych, którzy zachorowali przed 4. rokiem życia, OR wynosi 3,27 (95% CI 2,20–4,85). Wiek chorych nie wiązał się z ryzykiem wystąpienia choroby trzewnej.

Wnioski

Badanie wykazało dużą częstość choroby trzewnej (6,8%), potwierdzonej w biopsji, w dużej grupie włoskich dzieci i młodzieży, leczonych z powodu cukrzycy typu 1 w pediatrycznych ośrodkach diabe-

tologicznych na terenie Włoch. Ponadto, po raz pierwszy wykazano, że w momencie rozpoznania cukrzycy istnieje odwrotna zależność między wiekiem a ryzykiem wystąpienia choroby trzewnej, również w przypadku uwzględnienia innych potencjalnych czynników, takich jak: wiek, płeć i obecność zaburzeń czynności tarczycy. Wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby trzewnej jest 3-krotnie wyższe u dzieci, u których rozpoznano cukrzycę w wieku poniżej 4 lat, niż u tych, u których cukrzyca ujawniła się powyżej 9. roku życia. Jest to bardzo ciekawa obserwacja, tym bardziej że w poprzednich badaniach liczba uczestników była zbyt mała, by miały one moc statystyczną, pozwalającą wykazać jakąkolwiek zależność. Wnioski autorów niniejszej pracy potwierdzają hipotezę, że istnieją wspólne genetyczne i środowiskowe czynniki patogenetyczne, powodujące rozwój tych schorzeń u młodszych dzieci.

Na podstawie obserwacji wykazujących, że po zastosowaniu diety eliminującej gluten, u szczurów linii BB [13] zanikają przeciwciała charakterystyczne dla cukrzycy, uważa się, że gluten prawdopodobnie wpływa na autoimmunologiczną odpowiedź komórek β . W małym prospektywnym badaniu obejmującym grupę 11 dzieci wykazano podobną zależność, jednak u wszystkich chorych stwierdzono obecność jednego rodzaju autoprzeciwciał i bardzo niskie ryzyko zachorowania na cukrzycę [4]. W innym badaniu, z udziałem krewnych osób chorych na cukrzycę typu 1, należących do grupy wysokiego ryzyka, wyeliminowanie glutenu z diety nie zmieniło stężenia autoprzeciwciał ani ryzyka zachorowania na cukrzycę [14]. W niedawno przeprowadzonym badaniu obejmującym leczone klinicznie z powodu choroby trzewnej osoby dorosłe, u których nie stwierdzono

cukrzyca, wykazano, że u chorych, którzy stosowali dietę bezglutenową przez ponad 9 lat, autoprzeciwciała charakterystyczne dla cukrzycy występowały 4-krotnie częściej niż u osób pozostających na diecie bezglutenowej krócej niż 5 lat (95% CI 1,51–10,6), nawet po uwzględnieniu wieku, płci, obecności innych chorób autoimmunologicznych i stosowania się do zaleceń dietetycznych [15]. Podsumowując, powyższe obserwacje sugerują, że powiązania między cukrzycą typu 1 a chorobą trzewną są bardzo złożone. Gluten zawarty w diecie jest raczej czynnikiem modyfikującym niż determinującym etiopatogenezę cukrzycy typu 1, ponieważ ułatwia on dostęp innych czynników do błazki właściwej błony śluzowej jelita, gdzie u osób predysponowanych do zachorowania na cukrzycę aktywują one autoimmunologiczną odpowiedź przeciw komórkom β . Mechanizm ten potwierdza, że w przypadku zastosowania diety eliminującej gluten u pacjentów z chorobą trzewną, liczba osób, u których ujawniła się cukrzyca typu 1, jest niewielka. Wydaje się interesujące, że we wczesnej fazie choroby trzewnej obserwuje się zjawisko *up-regulation* stężenia zonuliny — ludzkiego białkowego analogu okluzyjnej toksyny, otrzymywanej z przecinkowca cholery (*Vibrio cholerae*), który pełni funkcję regulacyjną w obrębie ścisłych złączy (*tight junction regulation*) [16–18]. Genetycznie determinowane różnice wśród czynników wpływających na przepuszczalność błony śluzowej jelita cienkiego, takich jak zonulina, mają prawdopodobnie związek z zależnością między chorobą trzewną a cukrzycą typu 1, szczególnie u młodszych dzieci. Dobrze przeprowadzone badania typu *case-control* wykazały, że czynniki dietetyczne, takie jak: spożycie białka, nitrozaminy, przetworów mlecznych i mleka krowiego wpływają na ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1 [19–22]. Obserwacje te mogą sugerować wpływ nieprawidłowej przepuszczalności błony śluzowej jelita, co u osób ze szczególną genetycznie uwarunkowaną podatnością może aktywować autoimmunologiczną reakcję przeciwko komórkom β .

Zgodnie z wynikami ostatnich badań, wysoka chorobowość na celiakię dzieci chorych na cukrzycę typu 1, konieczność zapobiegania złośliwym nowotworom przewodu pokarmowego oraz konieczność zachowania składników mineralnych w kościach u dzieci i młodzieży, tłumaczą zasadność badań przesiewowych w kierunku choroby trzewnej u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 [23]. Optymalny odstęp czasowy między kolejnymi badaniami nie został jeszcze zdefiniowany. Na podstawie badania obejmującego dużą grupę chorych ustalono, że

oprócz osób, u których w momencie rozpoznania cukrzyca typu 1 stwierdzono chorobę trzewną, u 75% dzieci i młodzieży rozpoznano celiakię podczas pierwszych 4 lat trwania cukrzycy. Autorzy badań zaobserwowali trend w kierunku zmniejszania się częstości choroby trzewnej wraz z czasem trwania cukrzycy; u osób chorujących na cukrzycę powyżej 9 lat górna granica 95-procentowego przedziału ufności wynosiła 1,2%, co potwierdza, że nawet przy postępowaniu zachowawczym rozpoznanie choroby trzewnej po 10 latach trwania cukrzycy jest rzadkie. Dlatego powyższe rozważania potwierdzają zasadność przeprowadzania raz w roku badań przesiewowych w kierunku celiakii u dzieci i młodzieży bez objawów, przynajmniej przez pierwsze 4 lata od rozpoznania cukrzycy, zwłaszcza gdy cukrzycę rozpoznano przed 4. rokiem życia i u dziewcząt. Biorąc pod uwagę koszt badań przesiewowych (12\$ za pojedyncze oznaczenie EMA), zaleca się kontynuowanie tych badań u dzieci, u których nie zaobserwowano żadnych objawów przez minimum 10 lat od rozpoznania cukrzycy, z zachowaniem odstępu między badaniami w zależności od sytuacji ekonomicznej [23].

Kolejnym wnioskiem z badania było zaobserwowanie różnic w występowaniu choroby trzewnej w zależności od płci, z niemal 2-krotnie większym ryzykiem u dziewcząt, niezależnie od wieku i istnienia innych chorób autoimmunologicznych. Sugeruje to, że na etiopatogenezę choroby wpływają zależne od płci predyspozycje genetyczne.

W przeciwieństwie do poprzednich badań, przeprowadzonych w niewielkich grupach dzieci leczonych klinicznie z powodu cukrzycy, badanie autorów niniejszej pracy zostało rozszerzone i objęło większą liczbę dzieci i młodzieży leczonej z powodu cukrzycy, będącą reprezentatywną grupą pacjentów we Włoszech. Wyniki tych badań są podobne do uzyskanych niedawno danych pochodzących z długoterminowych badań obserwacyjnych w jednej z włoskich klinik pediatrycznych [24]. Mniejsza chorobowość stwierdzana w innych badaniach prawdopodobnie wynika z zastosowania mniej czułych metod przesiewowych.

Podsumowując, w przedstawionym narodowym wielośrodkowym badaniu potwierdzono, że: 1) częstość choroby trzewnej potwierdzonej biopsją u chorych na cukrzycę dzieci i młodzieży jest wysoka (6,8%); 2) istnieje odwrotny i niezależny związek między ryzykiem choroby trzewnej a wiekiem, w którym rozpoznano cukrzycę; jest ono 3-krotnie wyższe u dzieci poniżej 4. roku życia w porównaniu z dziećmi powyżej 9. roku życia; 3) ryzyko wystąpienia obu chorób jest wyższe u dziewcząt.

Podziękowania

Badanie zostało częściowo sfinansowane przez grant MURST (*Ministero dell'Universita e della Ricerca Scientifica e Tecnologica*), Włochy.

Dodatek

Współautorzy są członkami *Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology*

PIŚMIENNICTWO:

- Collin P., Kaukinen K., Välimäki M., Salmi J.: Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 464–483.
- Farrell R., Kelly C.P.: Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 180–188.
- Perry I., Iqbal T., Cooper B.: Intestinal permeability in coeliac disease (Letter). *Lancet* 2001; 358: 1729–1730.
- Ventura A., Neri E., Ughi C., Leopaldi A., Città A., Not T.: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J. Pediatr.* 2000; 137: 263–265.
- Ventura A., Magazzù G., Greco G., for the SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease: Autoimmune disorders in coeliac disease: relationship with duration of gluten exposure. *Gastroenterology* 1999; 117: 303–310.
- Sategna Guidetti C., Solerio E., Scaglione N., Aimo G., Mengozzi G.: Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2002; 49: 502–505.
- Biagi F., Pezzimenti D., Campanella J., Corazza G.R.: Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut*. 2002; 50: 140–141.
- Dahlquist G., Blom L., Lönnberg G.: The Swedish childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age-groups. *Diabetologia* 1991; 34: 757–762.
- Diabetes Study Group of SIEDP: Medical care for children and adolescents with diabetes. *Ital. J. Pediatr.* 1995; 21: 897–899.
- Walker-Smith J.A., Guandalini S., Schmitz J., Shmerling D.H., Visakorpi J.K.: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch. Dis. Child* 1990; 65: 909–911.
- Hill I.D., Bhatnagar S., Cameron D.J.S., De Rosa S., Maki M., Russell G.J., Troncone R.: Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35 (supl. 2): S78–S88.
- Lorini R., D'Annunzio G., Vitali L., Scaramuzza A.: IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1996; 9: 89–94.
- Funda D.P., Kaas A., Bock T., Tlaskalova-Hagenova H., Buschard K.: Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 323–327.
- Hummel M., Bonifacio E., Naserke H.E., Ziegler A.G.: Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1111–1116.
- Bruno G., Pinach S., Martini S., Cassader M., Pagano G., Sategna Guidetti C.: Prevalence of type 1 diabetes-related autoantibodies in adults with celiac disease (list). *Diabetes Care* 2003; 26: 1644–1645.
- Fasano A., Not T., Jang W. i wsp.: Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease (list). *Lancet* 2000; 355: 1518–1519.
- El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P. i wsp.: Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology* 2002; 123: 1607–1615.
- Fasano A.: Celiac disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001; 107: 768–770.
- Dahlquist G.G., Blom L.G., Persson L.A., Sadstrom A.I., Wall S.G.: Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990; 300: 1302–1306.
- Kostraba J.N.: What can epidemiology tell us about the role of infant diet in the etiology of IDDM? *Diabetes Care* 1994; 17: 87–91.
- Gerstein H.C.: Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13–19.
- Virtanen S.M., Räsänen L., Ylönen K. i wsp.: Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. *Diabetes* 1993; 42: 1786–1790.
- Freemark M., Levitsky L.L.: Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1932–1939.
- 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.

