

ОГЛЯДИ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ ТА ЦЕЛІАКІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ*

Хижняк О. О.¹, Микитюк М. Р.¹, Караченцев Ю. І.^{1,3},
Олексик О. Т.², Гавриш Т. С.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна;

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
oksana210562@gmail.com

За даними епідеміологічних досліджень поширеність цукрового діабету (ЦД) 1 типу у світі становить менше ніж 1%. Захворюваність на ЦД 1 типу варіює залежно від регіону, генетичних факторів, факторів довкілля і становить 1–3 у країнах Південної Америки і Азії та 10–20 на 100000 населення у Сполучених Штатах Америки та країнах Південної Європи [1]. Щорічний приріст захворюваності на ЦД 1 типу становить 2–3%, пік захворюваності припадає на вікову групу 10–14 років, проте маніфестація може відбуватися в будь-якому віці [2]. Зростання захворюваності стало підставою для ініціації таких масштабних досліджень, як «Екологічні детермінанти ЦД 1 типу у молодих» (TEDDY) [3], «Дослідження автоімунітету за ЦД у молодих» (DAISY) [4] і «TrialNet» [5], спрямованих на виявлення потенційних екологічних тригерів

та біомаркерів ЦД 1 типу з метою розробки підходів до профілактики.

Патогенез ЦД 1 типу залишається досконало не вивченим, проте загальновизнане значення генетичної складової і чинників довкілля в етіології захворювання [6]. Визначено, що епігенетичні фактори здатні модулювати ризик захворювання.

Проблема зв'язку між глютенчутливою целіакією (ГЦ) і ЦД 1 типу вперше була актуалізована ще в 60-х роках минулого століття [7].

Існує гіпотеза, згідно якої глютен викликає запалення і стрес панкреатичних β-клітин з можливим розвитком ЦД 1 типу у експериментальних тварин [8]. Інші фактори, такі як вроджена і адаптивна імунна відповідь, кишкова мікробіота та проникність, можуть мати додатковий ефект [9].

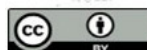
* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Удосконалення діагностики та лікування пацієнтів із мультифакторіальною патологією – аутоімунним ураженням щитоподібної залози та целіакією» (№ держреєстрації 0124U000623).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 23.03.2025.



На сьогодні відомо, що частота ГЦ в загальній популяції становить 1%, в той час як серед загалу хворих на ЦД 1 типу — 1,4–19,7% [10, 11]. За даними міжнародного епідеміологічного дослідження у світі спостерігається зростання частоти ГЦ [18]. Дослідження поширеності ГЦ серед загалу хворих на ЦД 1 типу ($n = 52721$) на трьох континентах (Північна Америка, Австралія і Європа) показало, що частота верифікованої біопсією ГЦ становить 3,5% [12]. У 35% досліджуваних ГЦ діагностували протягом року після маніфестації захворювання, у 18% — через 1–2 роки, у 23% — 3–5 років і у 17% — після 5 років, відповідно. За результатами когортного дослідження поширеність ГЦ, верифікованої біопсією, серед дітей в Швеції становить 9,8% [13]. При цьому у 58,2% дітей ГЦ було діагностовано до або разом з ЦД 1 типу, у 95,9% — протягом 5 років після його маніфестації. Описані поодинокі випадки ГЦ як первинного захворювання з подальшим розвитком ЦД 1 типу [14]. Проте, є підстави вважати, що справжнє зростання захворюваності на ГЦ, імовірно, пов'язано з ще не ідентифікованими екологічними тригерами [15].

Встановлено, що поєднання ГЦ і ЦД 1 типу значною мірою може бути пов'язане з перекриттям локусів системи HLA [16]. Спільні генетичні детермінанти ЦД 1 типу і ГЦ було підтверджено на підставі верифікації генів системи HLA класу II, таких як DQ2 і DQ8, оскільки вони присутні у 95% хворих на ЦД 1 типу і майже у 99% хворих на ГЦ (порівняно з 40% представників здорової популяції), що є значним фактором ризику для обох захворювань [17]. Гени системи HLA класу II розташовані в хромосомі 6p21 і мають три локуси (DR, DQ і DP) [18]. Найбільш залученими гаплотипами в даному контексті є DR і DQ. Гаплотипи DQ2 і DQ8 обумовлюють 30–50% ризику розвитку ЦД 1 типу [19]. Так, у дітей з генотипом HLA-DR3/DR4 ризик розвитку ЦД 1 типу становить 1:15-25 проти 1:300 в загальній популяції [20]. Крім того, алелі DQB1*02 і DQB1*03, які підвищують ризик розвитку ЦД 1 типу, також є факторами ризику розвитку ГЦ [21]. Порівняння поширеності гаплотипів системи HLA DQ2 і DQ8 у по-

пуляції дітей з ГЦ та ГЦ у поєднанні з ЦД 1 типу показало, що найбільш частими гаплотипами є DQ2 і DQ8 [22]. DQ2 був єдиним гаплотипом, ідентифікованим у 8,5% контрольних осіб. У хворих на ГЦ частота гаплотипу DQ2 становила 85,7%, DQ8 — 11,4%, а поєднання DQ2 і DQ8 — 2,8%, відповідно. У дітей з ГЦ і ЦД 1 типу частота гаплотипу DQ2 становила 31,4%, DQ8 — 25% та поєднання DQ2 і DQ8 — 34%, відповідно [22]. Доведено, що маніфестація ЦД 1 типу в ранньому віці і гомозиготність за DQ2 підвищують ризик розвитку ГЦ [13]. Показано, що алелі системи HLA DQA1*05 є більш специфічними і визначають схильність до розвитку ГЦ, ніж алелі DQB1*02, DQA1*03 і DQB1*03 [17]. Встановлено, що 39 інших локусів, відмінних від HLA, асоціюються з ГЦ, проте їх потенційний внесок у гетерогенність захворювання ще належить визначити [23].

Еволюція поглядів на патогенез ГЦ представлена від концепції прямого токсичного пошкодження слизової тонкого кишечника глютенном до розуміння ГЦ, як імунно-опосередкованої ентеропатії, спровокованої глютенном, з мультисистемними проявами. Активація адаптивної імунної відповіді, спричиненої глютенном, на сьогодні є домінуючою концепцією патогенезу ГЦ [23]. Роль адаптивної імунної відповіді доводить критичне значення певних молекул HLA II класу, зокрема HLA-DQ2, для розвитку ГЦ. Встановлено, що пептиди глютену авідно зв'язуються з молекулами HLA класу II, забезпечуючи активацію Т-хелперів [24]. Їх зв'язування помітно посилюється після модифікації ферментом тканинної трансглютаміназою (tTG). Ураження слизової оболонки тонкої кишки може варіювати від мінімальної лімфоцитарної інфільтрації епітелію до атрофії ворсинок [25]. Основними діагностичними критеріями ГЦ є атрофія слизової оболонки тонкої кишки, гіперплазія крипт, запалення із збільшенням кількості інтраепітеліальних гамма/дельта ($\gamma\delta$) Т-лімфоцитів різного ступеня виразності з подальшим порушенням всмоктування поживних речовин, вітамінів та мінералів [26]. З'ясовано, що хронічна сенсibiliзація глютенном у хворих

на ГЦ індукує персистуючі зміни в компартменті кишкових інтраепітеліальних ($\gamma\delta$) Т-лімфоцитів [36]. Показано, що підвищення кишкової проникності у хворих на ГЦ обумовлено збільшенням білка зонуліну [27, 28]. Відомо, що глютен здатен провокувати вивільнення зонуліну як у здорових, так і у хворих на ГЦ, однак його кількість в останніх набагато вища [29].

Хоча біопсія слизової тонкої кишки досі залишається «золотим стандартом» діагностики ГЦ, слід зазначити, що існують різні технічні підходи та певні інтерпретаційні помилки при оцінці гістологічного матеріалу. На сучасному етапі розуміння справжньої природи ГЦ може бути отримано за допомогою комп'ютерного 3D-моделювання, проточної цитометрії і кількісного визначення ($\gamma\delta$) Т-лімфоцитів як додаткових методів діагностики і моніторингу ГЦ, що особливо корисно для аналізу складних (серонегативних) клінічних випадків.

ГЦ іноді розглядають як автоімунне захворювання (АЗ), на що вказує більша схильність до нього жінок, асоціація з системою HLA та коморбідність з багатьма класичними АЗ, зокрема з ЦД 1 типу, хворобою Грейвса, автоімунним тиреоїдитом і герпетиформним дерматитом [30, 31]. Як і за інших АЗ, при ГЦ обговорюється внесок кишкового мікробіому.

Одна особливість робить ГЦ унікальною патологією — це розвиток ремісії захворювання на тлі безглютенової дієти. Показано, що багато симптомів і проявів захворювання безпосередньо пов'язані з ГЦ і мають позитивну динаміку на тлі безглютенової дієти, інші демонструють менш очевидну залежність від глютену та відповідь на лікування. Проте залишаються деякі сумніви, що виключення глютену повністю відновлює нормальну слизову оболонку тонкого кишечника. І чи залишаються наслідки імунної активації?

Єдиним ефективним методом лікування ГЦ є довічна сувора безглютенова дієта, яка призводить до зникнення кишкових і позакишкових симптомів, негативізації аутоантитіл і повторного росту кишкових ворсинок [32] і передбачає виключення всіх продуктів, що містять пшеницю, жито, яч-

міль і овес [33]. Необхідність пожиттєвого дотримання безглютенової дієти може стати важким випробуванням для хворого на ЦД 1 типу. Багато безглютенових продуктів мають високий глікемічний індекс, що може негативно вплинути на глікемічний контроль захворювання і впливати на потребу в інсуліні. Недотримання хворим на ЦД 1 типу з ГЦ безглютенової дієти досить типове явище — рівень прихильності становить близько 78% [34]. Показано, що після двох років дотримання безглютенової дієти близько 80% хворих на ЦД 1 типу набирають масу тіла, а близько 50% — мають надмірну масу тіла або ожиріння [35]. За даними N. Abid і співав. безглютенова дієта у дітей з ЦД 1 типу і ГЦ призводить до короткочасного зменшення симптомів з боку ШКТ і частоти тяжких гіпоглікемічних епізодів та не впливає на масу тіла і стан глікемічного контролю [36]. За спостереженнями деяких авторів безглютенова дієта, розпочата після маніфестації ЦД 1 типу, у хворого без ГЦ сприяла продовженню фази ремісії (медового місяця) захворювання [37]. У дослідженні «випадок-контроль» показано, що безглютенова дієта не погіршує глікемічний контроль і не впливає на частоту хронічних мікросудинних ускладнень у хворих з тривалим ЦД 1 типу і ГЦ [38]. Багатоцентрове дослідження за участі хворих на ЦД 1 типу з гістологічно верифікованою ГЦ показало, що безглютенова дієта протягом року не впливає на стан глікемічного контролю, проте сприяє значущому підвищенню рівня глікемії після їжі на 1,5 ммоль/л [39]. Через більш високий глікемічний індекс безглютенових продуктів піки гіперглікемії у хворих на ЦД 1 типу і ГЦ з'являються раніше і є вищими, ніж у хворих без ГЦ. Тому доза і час ін'єкцій інсуліну мають відповідати кількості вуглеводів у безглютенових продуктах. В той же час споживання продуктів з низьким глікемічним індексом (м'ясо, овочі) може зменшити потенційні коливання глікемії.

Багатогранна клінічна симптоматика захворювання залишається дієвою перешкодою для своєчасної його діагностики. Відома класична форма захворювання із загаль-

ними шлунково-кишковими симптомами, такими як хронічна діарея (майже 50% хворих), відсутність апетиту, дефіцит маси тіла, біль у животі та метеоризм [40]. Своєчасна діагностика ГЦ в дитячому віці може бути обмежена необізнаністю лікарів-педіатрів щодо клінічної симптоматики захворювання — не розпізнають атипові прояви, включаючи хронічний біль у животі або хронічний закреп [41]. Проте на даний час є розуміння, що ГЦ це, перш за все, системне захворювання, яке може проявлятися позакишковими симптомами [42]. У близько 60% дітей спостерігаються позакишкові прояви ГЦ, включаючи втому, головний біль, низькорослість, артралгії, міалгії, алопецію, судоми, нейропатію, психічні розлади, залізодефіцитну анемію, аномальні печінкові ферменти та затримку статевого дозрівання [43]. Встановлено зв'язок між низькою мінеральною щільністю кісткової тканини і ГЦ [44]. Патологічні зміни кісток включають остеопенію та остеопороз через порушення всмоктування (що призводить до дефіциту кальцію та вітаміну D) та хронічне запалення з секрецією прозапальних цитокінів [64]. Отже, ГЦ вважається вторинним фактором ризику остеопорозу. Несвоєчасна діагностика ГЦ призводить до розвитку ускладнень — стійких симптомів з боку ШКТ, розвитку АЗ (первинна наднирникова недостатність, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, псоріаз) та підвищений ризик неходжкінської лімфоми [46, 47].

Своєчасна діагностика захворювань спектру глютензалежних станів, до яких відносять ГЦ, у хворих на ЦД 1 типу є важливою через доведений їй потенційний вплив на довгостроковий прогноз захворювання, а саме ризик прогресування мікросудинних ускладнень. Аналіз бази даних German Austrian Patienten Verlauskumentation (DPV) хворих на ЦД 1 типу (n = 56514) у Німеччині та Австрії з тривалістю захворювання менше 20 років показав, що наявність ГЦ у досліджуваних є незалежним фактором ризику розвитку діабетичної нефро- (ДН) і ретинопатії (ДР) [17, 48]. Дослідження «випадок-контроль», проведене в Великій Британії, показало, що на момент встанов-

лення діагнозу ГЦ хворі на ЦД 1 типу старше 16 років (n = 1000) мали гірший контроль глікемії, нижчий рівень загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності та вищу поширеність ДР, ДН та дистальної нейропатії порівняно з хворими без ГЦ [49]. Creanzo A. і співав. показали, що сполучення ЦД 1 типу і ГЦ у хворого асоційоване з нижчими значеннями розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, ніж за ЦД 1 типу. Встановлено, що хворі на ЦД 1 типу з ГЦ мають значуще нижчий рівень глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів, антигену фактору VII, його коагулянтної активності, фрагментів деградації протромбіну та значуще вищий рівень С-реактивного білка [50]. За даними D. Pitocco, S. Giubilato, F. Martini і співав. товщина інтими-медіа сонної артерії значуще товстіша у хворих на ЦД 1 типу з ГЦ, порівняно з хворими на ЦД 1 типу без ГЦ. Показано, що підвищений ризик серцево-судинних захворювань у дітей з ЦД 1 типу і ГЦ може бути обумовлений несприятливим ліпідним профілем (низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності) [51]. Встановлено, що у дітей з ЦД 1 типу і ГЦ безглютенова дієта надає додаткові переваги для попередження прогресування ДН, на що вказує значуще нижча екскреція альбуміну порівняно з хворими на ЦД 1 типу [52]. Автори рекомендують проводити серологічні тести на ГЦ всім хворим на ЦД 1 типу навіть за відсутності симптомів захворювання.

Серологічна діагностика відіграє важливу роль при проведенні епідеміологічних досліджень або скринінгу в групах ризику для виявлення латентних і атипових форм. Натепер сучасною є концепція «целиакійного айсберга», що описує «мовчазні» форми ГЦ [53]. Термін «потенційна ГЦ» використовується для осіб з групи ризику з нормальною слизовою оболонкою тонкого кишечника і позитивним серологічним тестом [54]. За даними K. Dhingra, S. Maharshi, V. Sapa і співав. поширеність серонегативної ГЦ становить 3,6% [55]. Серонегативну ГЦ можна запідозрити за наявності плас-

ких ворсинок, позитивних HLA-DQ2 та/або HLA-DQ8, а також за відсутності специфічних антитіл [56]. Вважають, що серонегативна ГЦ зустрічається у осіб похилого віку або у осіб зі змінами слизової тонкої кишки, які відповідають стадії Marsh 1–2 [56]. У деяких випадках серонегативну ГЦ можна пояснити тим, що антитіла до tTG (AT-tTG) мають велику спорідненість з комплексом імунокомплекс, що утворюється, відкладається в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки і не потрапляє в кровоплин. Іншим поясненням серонегативних форм захворювання може бути недостатній синтез антитіл плазматичними клітинами [57].

Скринінг на AT-tTG дозволяє виявити осіб, які потребують подальшого тестування для діагностики ГЦ або корекції лікування у хворих з діагностованою ГЦ [58]. Тест на AT-tTG може бути хибно-позитивним у осіб з мінімальними симптомами або без них, таких як родичі першого ступеня споріднення хворих на ГЦ або особи, які мають захворювання, пов'язані з ГЦ. У хворих іншими АЗ або інτερкурентними інфекціями також можуть спостерігатися хибно-позитивні результати тесту на AT-tTG [59].

Європейське товариство з вивчення целіакії (ESsCD) рекомендує дослідження AT-tTG типу 2 як найкращий тест для діагностики ГЦ у будь-якому віці, поряд із загальним рівнем IgA, який завжди слід оцінювати з метою виключення його дефіциту, який зустрічається у 8% хворих на ГЦ [60]. Першорядне значення має те, що всі серологічні тести проводяться під час перебування хворого на дієті, що містить глютен [61]. У дорослих «золотим стандартом» діагностики ГЦ є комбінація серологічних тестів (AT-tTG, антитіл до ендомізію та дезамінованих пептидів гліадину) та змін слизової оболонки, виявлених за допомогою біопсії дванадцятипалої кишки [61]. Сучасний стандарт діагностики ГЦ базується на критеріях С. Catassi і А. Fasano А., які передбачають, що діагноз ГЦ підтверджується за наявності принаймні чотирьох з наступних п'яти критеріїв (три з чотирьох, якщо HLA не виконується):

- 1) типові симптоми ГЦ;
- 2) високий титр антитіл класу IgA до ГЦ;

- 3) генотипи HLA-DQ2 або DQ8;
- 4) специфічні зміни слизової дванадцятипалої кишки при біопсії;
- 5) відповідь на безглютенову дієту [62].

Стосовно дітей та підлітків, то згідно рекомендаціям ESsCD ГЦ важливо діагностувати не лише у дітей з явними розладами ШКТ, але й у дітей з позакишковими проявами і асимптомним перебігом, у тому числі із ЦД 1 типу [61]. Показано, що до 71,4% дітей з ЦД 1 типу з позитивними серологічними тестами на ГЦ не мають жодних шлунково-кишкових симптомів [63]. Багато випадків ГЦ у хворих на ЦД 1 типу можуть бути пропущені при використанні одноразового серологічного скринінгу при маніфестації ЦД 1 типу. Встановлено, що у 12,2% хворих з ГЦ і ЦД 1 типу отримують принаймні один негативний серологічний тест на ГЦ після встановлення діагнозу ЦД 1 типу. У середньому період між першим негативним серологічним тестом на ГЦ і позитивним становить 47,8 місяців. За даними S.F. Bakker і співавт. у 42% хворих на ЦД 1 типу ГЦ не було діагностовано протягом 10 років після маніфестації ЦД 1 типу [14]. Також важливо визнати, що серологічні маркери ГЦ у хворих на ЦД 1 типу не завжди можуть виявитися специфічними чи надійними.

Враховуючи те, що у більшості випадків клінічні симптоми ГЦ можуть з'являтися протягом перших 5 років після маніфестації ЦД 1 типу, доцільно проводити додаткові обстеження навіть із негативними серологічними тестами на ГЦ через 2 та 5 років після встановлення діагнозу ЦД 1 типу, а також хворим з більш відтермінованими симптомами ураження ШКТ [64]. Досі немає консенсусу щодо скринінгу ГЦ у дорослих хворих на ЦД 1 типу [65], який є найбільш прийнятним з етичної та фінансової точки зору [65], тим більше, що захворюваність на ЦД 1 типу і ГЦ зростає. Підраховано, що за рік до встановлення діагнозу ГЦ хворому проводиться обстеження, пов'язане з постійними проблемами зі здоров'ям, вартістю 8500 доларів США на душу населення [66].

Підсумовуючи вище викладене, можна виділити основні постулати та проблемні питання:

Клінічні аспекти коморбідності ЦД 1 типу та ГЦ: зазвичай першим дебютує ЦД 1 типу; за неадекватного глікемічного контролю, якому немає пояснень, слід пам'ятати про можливість розвитку малосимптомної форми ГЦ; неспецифічне запалення впливає на потребу в інсуліні; для ЦД 1 типу, що виник на тлі ГЦ, характерний лабільний перебіг.

ГЦ у хворих на ЦД 1 типу асоціюється з підвищеним ризиком мікросудинних ускладнень і гіршим профілем макросудинного ризику — ризик виникнення ДР у 2 рази вищий, ДН — у 10 разів, і вищий ризик периферичної полінейропатії змішаного генезу (діабетична, дефіцит вітамінів групи В, особливо В12), ніж у хворих на ЦД 1 типу. Безглютенна дієта може відігравати захисну роль у розвитку мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 1 типу.

У хворих на ЦД 1 типу і ГЦ підвищується частота інших АЗ. У хворих на ЦД 1 типу і ГЦ у 2 рази частіше зустрічається дефіцит вітаміну D порівняно з хворими на ЦД 1 типу і у 3 рази частіше порівняно зі здоровою популяцією, що є ризиком розвит-

ку вторинного гіперпаратиреозу. У молодих осіб недосягнення піку кісткової маси підвищує ризик остеопорозу у старшому віці.

Причини пізньої діагностики ГЦ у хворих на ЦД 1 типу: у 40% хворих на ЦД 1 типу ГЦ діагностують через 10 років після маніфестації захворювання; поширеність малосимптомних форм, за яких відсутня гастроентерологічна симптоматика; навіть за наявності проявів глютенної непереносимості з боку ШКТ, вони можуть бути розцінені як симптоми гастроінтестинальної форми автономної діабетичної полінейропатії; при ЦД 1 типу частіше, ніж у загальній популяції, зустрічаються серонегативні варіанти ГЦ; глюкозоцентричність: неадекватний глікемічний контроль простіше пояснити некомплаєнтністю хворого, ніж шукати альтернативну причину. ГЦ у хворих на ЦД 1 типу асоціюється з підвищеним ризиком мікросудинних ускладнень і гіршим профілем макросудинного ризику.

Таким чином, запорукою успішної терапії хворих на ЦД 1 типу та ГЦ є командний підхід та адекватна тактика як з боку ендокринолога, так і гастроентеролога.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. *Diabetologia* 2019;62(3): 408-417. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4763-3>
- Tuomilehto J. *Curr Diab Rep* 2013;13(6): 795-804. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0433-5>
- Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079: 320-326. <https://doi.org/10.1196/annals.1375.049>
- Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, et al. *Diabetologia* 1996;39(7): 807-812. <https://doi.org/10.1007/s001250050514>
- Skyler JS, Greenbaum CJ, Lachin JM, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150: 14-24. <https://doi.org/10.1196/annals.1447.054>
- Buschard K. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13: 876470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.876470>
- Walker-Smith JA, Grigor W. *Lancet* 1969;293(7603): 1021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91817-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91817-0)
- Bruun SW, Josefsen K, Tanassi JT, et al. *J Diabetes Res* 2016;2016: 2424306. <https://doi.org/10.1155/2016/2424306>
- Eland I, Klieverik L, Mansour AA, Al-Toma A. *Nutrients* 2022;15(1): 199. <https://doi.org/10.3390/nu15010199>
- Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, et al. *Diabetes Care* 2015;38(5): 760-766. <https://doi.org/10.2337/dc14-2890>
- Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. *Diabetes Care* 2015; 38(5): 801-807. <https://doi.org/10.2337/dc14-0683>
- Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1034-1040. <https://doi.org/10.2337/dc16-2508>
- Lindgren M, Norström F, Persson M, et al. *Diabetes Care* 2024;47(4): 756-760. <https://doi.org/10.2337/dc23-1671>
- Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg ME, et al. *Acta Diabetol* 2013;50(3): 319-324. <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0395-0>
- Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5): 818-824. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.60>
- Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, et al. *Cureus* 2022;14(3): e22912. <https://doi.org/10.7759/cureus.22912>

17. Farina F, Picascia S, Pisapia L, et al. *Cells* 2019;8(7): 751. <https://doi.org/10.3390/cells8070751>
18. Arora S, Tayade A, Bhardwaj T, Pathak SS. *Cureus* 2023; 15(10): e47726. <https://doi.org/10.7759/cureus.47726>
19. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, et al. *J Pers Med* 2023; 13(3): 422. <https://doi.org/10.3390/jpm13030422>
20. Devendra D, Eisenbarth GS. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2): S624-S636. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.81>
21. Zubkiewicz-Kucharska A, Jamer T, Chrzanowska J, et al. *Diabetol Metab Syndr* 2022;14(1): 128. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00897-8>
22. Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, Bhutto MA. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(13): e24954. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024954>
23. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. *Front Immunol* 2020;11: 1374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>
24. van de Wal Y, Kooy YM, Drijfhout JW, et al. *Immunogenetics* 1996;44(4): 246-253. <https://doi.org/10.1007/s002510050120>
25. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(5): 428-433. <https://doi.org/10.1080/00365520310008773>
26. Eggesbø LM, Risnes LF, Neumann RS, et al. *Mucosal Immunol* 2020;13(2): 313-321. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0222-9>
27. Thomas E, Sapone A, Fasano A, Vogel N. *J Immunol* 2006;176(4): 2512-2521. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.4.2512>
28. Fasano A. *F1000 Research* 2020;9: 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
29. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. *Molecules* 2023; 28(2): 619. <https://doi.org/10.3390/molecules28020619>
30. Lundin KEA, Wijmenga C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(9): 507-515. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.136>
31. Hyzhnjak O, Nikolajev R, Mans'ka K, et al. *Probl Endokryn Patologii* 2023;80(1): 73-81. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.09>
32. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. *BMC Med* 2019;17: 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
33. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. *Nutrients* 2021;13(11): 3993. <https://doi.org/10.3390/nu13113993>
34. Valerio G, Maiuri L, Troncone R, et al. *Diabetologia* 2002;45(12): 1719-1722. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0923-5>
35. Dickey W, Kearney N. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10): 2356-2359. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00750.x>
36. Abid N, McGlone O, Cardwell C, et al. *Pediatr Diabetes* 2011;12(4 Pt 1): 322-325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00700.x>
37. Sildorf SM, Fredheim S, Svensson J, Buschard K. *BMJ Case Rep* 2012;2012: bcr0220125878. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5878>
38. Creanza A, Lupoli R, Lembo E, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143: 282-287. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.031>
39. Mahmud FH, Clarke AB, Joachim KC, et al. *Diabetes Care* 2020;43(7): 1553-1556. <https://doi.org/10.2337/dc19-1944>
40. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. *Lancet* 2018; 391(10115): 70-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
41. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. *Pediatrics* 2009;124(6): e1572-e1578. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2373>
42. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(1): 8-21. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001267>
43. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(1): 75-79. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001420>
44. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, et al. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012: 198025. <https://doi.org/10.1155/2012/198025>
45. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, et al. *Nutrients* 2023;15(5): 1089. <https://doi.org/10.3390/nu15051089>
46. Ghozzi M, Souguir D, Melayah S, et al. *J Clin Lab Anal* 2021;35(9): e23941. <https://doi.org/10.1002/jcla.23941>
47. Fouda MA, Khan AA, Sultan M, et al. *Can J Gastroenterol* 2012;26(11): 819-829. <https://doi.org/10.1155/2012/823648>
48. Mollazadegan K, Fored M, Lundberg S, et al. *Diabetologia* 2014;57(7): 1339-1345. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3223-y>
49. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, et al. *Diabetes Care* 2011;34(10): 2158-2163. <https://doi.org/10.2337/dc11-0149>
50. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, et al. *Acta Diabetol* 2013;50(4): 497-503. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0301-1>
51. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, et al. *Acta Diabetol* 2017;54(9): 889-894. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1019-5>
52. Malalasekera V, Cameron F, Grixti E, Thomas MC. *Diabetologia* 2009;52(5): 798-800. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1300-4>
53. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. *Arch Intern Med* 2003;163(3): 286-292. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
54. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. *Gut* 2013;62(1): 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
55. Dhingra K, Maharshi S, Sapra B, et al. *Middle East J Dig Dis* 2021;13(1): 35-42. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2021.201>

56. Volta U, Rostami K, Auricchio R, Lundin KEA. *Gastroenterology* 2024;167(1): 104-115. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.029>
57. Ríos León R, Crespo Pérez L, Rodríguez de Santiago E, et al. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(5): 563-570. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1608466>
58. Bosi E, Catassi C. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(1): 12-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00354-6)
59. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1): 1-19. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>
60. Majsiak E, Cukrowska B, Choina M, et al. *Nutrients* 2023;15(1): 202. <https://doi.org/10.3390/nu15010202>
61. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. *United European Gastroenterol J* 2019;7(5): 583-613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
62. Catassi C, Fasano A. *Am J Med* 2010;123(8): 691-693. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>
63. Kamrath C, Tittel SR, Dunstheimer D, et al. *Diabetologia* 2022;65(7): 1108-1118. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05701-w>
64. Zingone F, Bai JC, Cellier C, Ludvigsson JF. *Gastroenterology* 2024;167(1): 64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.044>
65. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al. *United European Gastroenterol J* 2015;3(2): 106-120. <https://doi.org/10.1177/2050640614561668>
66. Green PH, Neugut AI, Naiyer AJ, et al. *J Insur Med* 2008;40(4): 218-228.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ ТА ЦЕЛІАКІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хижняк О. О.¹, Микитюк М. Р.¹, Караченцев Ю. І.^{1,3}, Олексик О. Т.², Гавриш Т. С.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна;

² Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна;

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

oksana210562@gmail.com

Цукровий діабет 1 типу і глютенчутлива целіакія є одними з найбільш визнаних споріднених аутоімунних розладів, оскільки вони мають спільний генетичний фон, який було виявлено в генотипі HLA, точніше в молекулах DQ2 і DQ8. Дослідження показали, що фактори навколишнього середовища, такі як раннє чи пізнє вживання зернових у перші місяці життя або набуті вірусні інфекції, були причетні до ризику розвитку аутоантігенів. Целіакія у більшості випадків протікає безсимптомно. У цій статті представлено огляд літератури щодо патогенезу, клінічного перебігу, скринінгу та варіантів лікування цукрового діабету 1 типу при наявності коморбідної патології аутоімунного генезу — целіакії. Було проведено систематичний пошук літератури в наступних базах даних: Scopus, PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, MedLine.

Ключові слова: целіакія, глютен, HLA, антитіла до тканинної трансглютамінази, цукровий діабет 1 типу, огляд.

TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND CELIAC DISEASE: A REVIEW OF LITERATURE

O. O. Khyzhnyak¹, M. R. Mykytyuk¹, I. I. Karachentsev^{1,3}, O. T. Oleksyk², T. S. Gavrish¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;

² Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine;

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

oksana210562@gmail.com

Type 1 diabetes mellitus and gluten-sensitive celiac disease are among the most recognized related autoimmune disorders, as they share a common genetic background that has been identified in the HLA genotype, specifically in the DQ2 and DQ8 molecules. Studies have shown that environmental factors, such as early or late cereal consumption in the first months of life or acquired viral infections, have been implicated in the risk of developing autoantigens. Celiac disease, in most cases, is asymptomatic. This article presents a review of the literature on the pathogenesis, clinical course, screening, and treatment options for type 1 diabetes mellitus in the presence of a comorbid autoimmune pathology – celiac disease. Systematic literature research was carried out in the following databases: Scopus, PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, MedLine.

Key words: celiac disease; gluten; HLA; tissue-transglutaminase antibodies; type 1 diabetes mellitus, review.