



# Celiakija in Addisonova bolezen

## Celiac disease and Addison's disease

Tanja Šmid<sup>1</sup>, Goran Bokan<sup>2, 3</sup>, Darko Siuka<sup>\*4, 5</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup> Klinika za gastroenterologijo in hepatologijo, Univerzitetni klinični center Republike Srbske, Banja Luka, Bosna in Hercegovina

<sup>3</sup> Univerza v Banji Luki, Medicinska fakulteta, Banja Luka, Bosna in Hercegovina

<sup>4</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 56–60

**Ključne besede:** celiakija, primarna adrenalna insuficienca, Addisonova bolezen, HLA antigeni

**Keywords:** celiac disease, primary adrenal insufficiency, Addison's disease, HLA antigens

### IZVLEČEK

Raziskave kažejo, da imajo bolniki s celiakijo 11-krat večje tveganje za Addisonovo bolezen. Povezava je posledica skupnega genetskega ozadja, predvsem haplotipov HLA-DQ2 in HLA-DQ8, ki bistveno povečata tveganje za avtoimunske bolezni. Celiakija in Addisonova bolezen se skupaj pojavljata tudi v okviru avtoimunskega poliglandularnega sindroma tipa 2. Klinični sliki obeh bolezni se pogosto prekrivata (utrujenost, izguba telesne mase, bolečina v trebuhu, slabost), zato je za pravočasno diagnozo ključno, da se zavedamo možnosti pridružene Addisonove bolezni pri bolnikih s celiakijo.

### ABSTRACT

Research shows that patients with celiac disease have an 11-fold increased risk of Addison's disease. This association results from a shared genetic background, particularly the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes, which increase the risk of developing an autoimmune disease. Celiac disease and Addison's disease also occur together in the context of autoimmune polyglandular syndrome type 2. The clinical symptoms of both diseases overlap: fatigue, weight loss, abdominal pain, nausea, etc. Therefore, clinicians should remain alert to the possibility of Addison's disease in patients with celiac disease to facilitate timely diagnosis.

\* Doc. dr. Darko Siuka dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
E-pošta: darko.siuka@kelj.si

## UVOD

Celiakija je kronična, sistemska avtoimunska bolezen, pri kateri pride do imunske reakcije na gluten pri genetsko dovzetnih posameznikih. Bolezen prizadene približno 1 % svetovnega prebivalstva. Primarno je prizadeto tanko črevo. Tipična klinična slika celiakije, ki je sicer redka, vključuje kronično drisko, izgubo telesne mase in pri otrocih zastoj v rasti. Pogostejši znaki bolezni so pomanjkanje železa, občutek napihnjenosti, kronična utrujenost, glavobol, bolečina v trebuhu in osteoporoza. Postavitve diagnoze je sestavljena iz serološkega testiranja (meritev koncentracije avtoprotiteles proti tkivni transglutaminazi in antiendomizijskih protiteles) in gastrokopije z biopsijo dvanajstnika. Za celiakijo značilne patohistološke najdbe so intraepitelni limfociti, hiperplazija kript in vilusna atrofija. Diagnoza je potrjena v primeru pozitivne serologije in biopsije duodenuma. Skrbna postavitve diagnoze je pomembna, saj je zdravljenje celiakije doživljenjska brezglutenska dieta (1, 2, 3).

Adrenalna insuficienca je stanje, pri katerem nadledvični žlezi ne proizvedeta zadostne količine steroidnih hormonov, predvsem kortizola. Addisonova bolezen (AD, *angl. Addison's disease*) je oblika primarne adrenalne insuficience, ki nastane zaradi avtoimunskega uničenja skorje nadledvične žleze. Prevalenca AD v splošni populaciji je ocenjena na 1 na 10.000. Bolezen se običajno manifestira med 20. in 50. letom. Klinična slika vključuje nenamerno izgubo telesne mase, izgubo apetita, posturalno hipotenzijo, kronično utrujenost, bolečine v mišicah, bolečino v trebuhu. Najbolj specifičen znak AD je hiperpigmentacija kože in sluznic, ki je posledica stimulacije melanocitov s strani visoke serumske koncentracije beta-lipotropina. Ta nastane iz enake prekursorske molekule kot ACTH, ki se sprošča iz hipofize zaradi pomanjkanja kortizola. Laboratorijsko pri večini najdemo hiponatremijo (84 %), lahko tudi povišan TSH (52 %), redkeje hiperkaliemijo (34 %). Ob nepojasnjeni hiponatremiji je zato pomembno posumiti na adrenalno insuficienco. Diagnozo

postavimo preko merjenja serumskega jutranjega kortizola in ACTH ter z ACTH stimulacijskim testom. Pri primarni insuficienci iščemo tudi pomanjkanje mineralokortikoidov, kar preverjamo preko nivoja renina in aldosterona. Avtoimunske etiologije adrenalne insuficience potrdimo s testiranjem na protitelesa proti 21-hidroksilazi. Presejanje na protitelesa proti 21-hidroksilazi lahko razkrije posameznike s povečanim tveganjem za razvoj bolezni leta preden se pojavijo klinični znaki. Zdravljenje adrenalne insuficience temelji na nadomeščanju glukokortikoidov in mineralokortikoidov (4).

Avtoimunske bolezni se rade pojavljajo skupaj (poliavtoimunost), pri čemer prisotnost ene avtoimunske bolezni znatno poveča tveganje za razvoj drugih. Celiakija in AD si delita skupen genetski in imunološki izvor, vendar je njuna klinična povezanost v praksi premalo prepoznana. Klinična slika AD je pogosto nespecifična in se lahko prekriva s simptomi celiakije, kar vodi do zamikov pri postavitvi diagnoze. Nepravočasno prepoznavanje AD prinaša tveganje za razvoj življenjsko ogrožajoče adrenalne krize, medtem ko zgodnja diagnoza znatno izboljša izid in kakovost življenja bolnika. Čeprav je absolutna prevalenca AD nizka, je relativno tveganje za njen razvoj pri bolnikih s celiakijo večkrat povečano. Poznavanje te povezave je klinično pomembno za gastroenterologe, endokrinologe in zdravnike na primarni ravni zdravstvenega varstva, zlasti pri bolnikih s perzistentnimi ali nepojasnjenimi simptomi (5).

Cilj prispevka je predstaviti skupno etiološko in genetsko osnovo celiakije in AD, analizirati njuno medsebojno povezanost ter podati praktične smerice za klinično prepoznavanje AD pri bolnikih s celiakijo. Delo je strukturirano tako, da zajema prikaz etiologije in patofiziologije obeh bolezni, analizo njune povezanosti in praktičen pristop k bolniku.

## ETIOLOGIJA CELIAKIJE IN ADDISONOVE BOLEZNI

Za razvoj celiakije je ključna kombinacija genetske nagnjenosti in okoljskega dejavnika – izpostavljenost glutenu (2). Za razvoj AD je prav tako pomembna genetska nagnjenost. Predpostavlja se, da določeni okoljski dejavniki sprožijo začetek avtoimune kaskade, ki pripelje do uničenja skorje nadledvičnice pri genetsko dovzetnem posamezniku. Okoljskih dejavnikov danes še ne poznamo, omenja se s stresom povezane duševne motnje, virusne okužbe in določena zdravila (4).

V raziskavi na švedskih dvojčkih je bila izračunana dednost (*angl. heritability*) AD približno 97 %. Dednost v tem primeru pomeni delež razlike v tveganju za razvoj AD v populaciji, ki ga je mogoče pripisati genetskim razlikam med posamezniki. Skoraj vsa razlika v tveganju za razvoj bolezni v populaciji je torej razložljiva z genetiko, ne z okoljskimi dejavniki (6). Za primerjavo je dednost celiakije v raziskavi na italijanskih dvojčkih ocenjena na 87 %, če se za ocenjeno prevalenco bolezni v populaciji upošteva 1 % (7). Če ima oseba sorodnika prvega kolena s celiakijo, ima 10–15 % tveganje za razvoj bolezni, pri monozigotnih dvojčkih je skladnost do 75 % (2).

Ocenjujejo, da HLA (humani levkocitni antigen, *angl. human leukocyte antigen*) geni prispevajo do 40 % genetskega tveganja za razvoj celiakije (2). Prav tako so ključni za genetsko nagnjenost pri AD (4). HLA kompleks je lociran na 6. kromosomu v regiji 6p21 in vsebuje več kot 200 genov, ki jih razvrščamo v skupine I, II in III. Dedovanje je kodominantno, kar pomeni, da se izražata oba alela (3). Geni HLA skupine II (DP, DQ, DR) kodirajo glikoproteine, ki so izraženi na površini antigen predstavitevni celic (APC). Njihova naloga je, da vežejo peptide in jih predstavijo CD4<sup>+</sup> T celicam ter tako sprožijo imunski odziv. V primeru celiakije HLA-DQ z visoko afiniteto veže deamidiran gluten – gliadin (3). Podobno v primeru AD veže antigene skorje nadledvične žleze, npr. 21-hidroksilazao (4).

Avtoantigene nato predstavi T celicam in s tem sproži imunsko kaskado. HLA-DQ je heterodimerni glikoprotein, sestavljen iz alfa in beta verige. Gen HLA-DQA1 kodira alfa verigo, gen HLA-DQB1 pa beta verigo. Skoraj 100 % bolnikov s celiakijo ima določene variante HLA II genov HLA-DQA1 in HLA-DQB1. Približno 90 % jih je HLA-DQ2.5 pozitivnih, zato je ta heterodimer kategoriziran kot visokorizičen, nižjerizični so HLA-DQ8, HLA-DQ2.2 in HLA-DQ7.5 (3). Pomembno je poudariti, da zgolj nosilstvo omenjenih alelov ni dovolj za razvoj bolezni, saj je do 40 % splošne populacije HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 pozitivnih, medtem ko je prevalenca celiakije ocenjena na približno 1 %. Nasprotno odsotnost HLA-DQ2 in HLA-DQ8 izključi celiakijo z več kot 99 % negativno napovedno vrednostjo (1). Prisotnost omenjenih haplotipov tudi močno poveča tveganje za AD, kombinacija HLA-DR3-DQ2 in HLA-DR4-DQ8 30-kratno poveča tveganje za razvoj AD (4).

Preostanek genetskega tveganja prispevajo druge, ne-HLA povezane regije v genomu. Danes poznamo več kot 40 ne-HLA lokusov, povezanih s celiakijo. Gre za gene, ki so povezani z regulacijo imunskega sistema. Nosilstvo posameznega gena predstavlja majhno povečanje tveganja za bolezen, skupek večih tovrstnih genov pri posamezniku je odgovoren za pomembno povečanje nagnjenosti k bolezni in variabilnost fenotipa (2). Ti geni niso specifični za celiakijo, ampak povečajo tveganje za razvoj večih avtoimunskih bolezni, med drugim tudi AD (4).

## POVEZAVA MED CELIAKIJO IN ADDISONOVO BOLEZNIJO

Raziskave kažejo, da imajo bolniki s celiakijo bistveno večje tveganje za razvoj AD v primerjavi s splošno populacijo. Študija na švedskem registru je pokazala, da je tveganje za AD pri bolnikih s celiakijo 11,4-krat večje (95 % interval zaupanja 4,4–29,6). Absolutno tveganje za AD je bilo nizko (0,25 % pri osebah s celiakijo in 0,02 % v splošni populaciji) (5). Bolniki z AD pa imajo v 5 % tudi celiakijo (4).

Sopojav obeh bolezní je posledica skupnega genetskega ozadja, zlasti genov HLA-DQ2 (ki je tesno povezan z regijo DR3) in HLA-DQ8 (ki je tesno povezan z regijo DR4). Poznamo tudi več SNP (enonukleotidni polimorfizem, *angl. single nucleotide polymorphism*) v ne-HLA genih, vključenih v regulacijo imunskega sistema, ki povečajo tveganje za razvoj številnih avtomunih bolezní, med njimi tudi celiakije in AD (8).

Obe bolezni se lahko pojavljata kot del avtoimunskih poliglandularnih sindromov (APS), kjer se hkrati pojavi več endokrinih motenj, najpogosteje v sklopu APS tipa 2 (imenovan tudi Schmidtov sindrom). Osrednji stebri tega sindroma so AD, avtoimunska bolezen ščitnice in sladkorna bolezen tipa 1, lahko pa se pojavljajo tudi celiakija, prezgodnja odpoved jajčnikov, avtoimuni gastritis, vitiligo, alopecija (9).

Selektivno pomanjkanje IgA protiteles se je glede na določene raziskave (10) izkazalo kot potencialen biomarker za povečano tveganje za razvoj AD pri bolnikih s celiakijo.

## **VPLIV BREZGLUTENSKE DIETE NA RAZVOJ PRIDRUŽENIH AVTOIMUNSKIH BOLEZNI**

Ventura et. al. je v raziskavi na pediatrični populaciji dokazal, da so pridružene avtoimunske bolezni pri bolnikih s celiakijo pogostejše pri tistih, ki so bili višje starosti ob postavitvi diagnoze celiakije in torej dlje izpostavljeni glutenu. Pri tistih z diagnozo celiakije postavljeno pred 2. letom je bila incidenca avtoimunskih bolezní primerljiva z zdravimi kontrolami. Iz tega izhaja predpostavka, da stroga brezglutenska dieta morda deluje protektivno pri preprečevanju razvoja avtoimunskih bolezní (11). Predpostavki nasprotujejo rezultati raziskave Sategna Guidetti et. al. na odrasli populaciji, v kateri niso dokazali povezave med trajanjem izpostavljenosti glutenu in diagnozo pridružene avtoimune bolezni. Avtorji so hipotetizirali, da je morda protektiven učinek brezglutenske diete prisoten samo v prvih letih življenja (12). Kasneje se

je v raziskavi Cosnes et. al. ponovno kazal protektiven učinek brezglutenske diete. V omenjeni raziskavi so imeli večje tveganje za razvoj avtoimunske bolezni bolniki s pozitivno družinsko anamnezo za avtoimunske bolezni in tisti z diagnozo celiakije, postavljeno v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi (13). Naj poudarimo, da se zgoraj navedene raziskave niso omejile na povezavo med AD in celiakijo, ampak so preiskovali pojav vseh avtoimunskih bolezní pri bolnikih s celiakijo.

Brezglutenska dieta je nedvomno ključna za bolnike s celiakijo z vidika izboljšanja simptomov, normalizacije črevesne sluznice in preprečevanja s celiakijo povezanih zapletov (1). Zmanjšanje tveganja za razvoj pridruženih avtoimunskih bolezní lahko vidimo kot možno dodatno korist.

## **PRISTOP K BOLNIKU**

Trenutno ni smernic za rutinsko presejanje bolnikov s celiakijo na AD. Za bolnike z AD pa priporočajo, da ob diagnozi presejejo na sočasno prisotnost celiakije.

Pri bolnikih s celiakijo je smotrno, da zdravnik posumi na sočasno prisotnost AD v okoliščinah, ki jih prikazuje tabela 1.

Zgodnja diagnoza adrenalne insuficience je ključnega pomena, saj bistveno izboljša kakovost življenja in prepreči življenjsko nevarno adrenalno krizo.

Posebna pozornost je potrebna tudi pri bližnjih sorodnikih bolnika, ocenjuje se, da ima 1 od 7 sorodnikov prvega kolena bolnika z avtoimunsko boleznijo tudi neprepoznano avtoimunsko bolezen (14).

## **ZAKLJUČEK**

Bolniki s celiakijo imajo dokazano povečano tveganje za Addisonovo bolezen. Sopojav obeh bolezní si lahko razložimo s skupnim genetskim ozadjem. Trenutno ni smernic za rutinsko presejanje na Addisonovo bolezen pri bolnikih s celiakijo.

Tabela 1. Pregled kliničnih indikacij za sum na Addisonovo bolezen (AD) pri bolnikih s celiakijo.

Kategorija	Indikacije za sum na Addisonovo bolezen (AD) pri bolniku s celiakijo
Splošni simptomi	Nepojasnjena utrujenost in splošna oslabelost, ki vztrajata kljub strogi brezglutenski dieti.
Gastrointestinalni status	Nepojasnjena izguba telesne teže, slabost in bolečine v trebuhu, ki jih ni mogoče pripisati aktivni celiakiji ali prekrškom ali nekomplianci z brezglutensko dieto.
Dermatološki znaki	Hiperpigmentacija kože (zlasti na mestih, izpostavljenih soncu, in na mestih trenja: členki, dlani, komolci).
Laboratorijski izvidi	Nepojasnjena hiponatriemija ali hiperkaliemija.
Kardiovaskularni Presnovni znaki	Ortostatska hipotenzija in epizode hipoglikemije.
Anamneza in komorbidnosti	Prisotnost drugih avtoimunskih bolezni (ščitnica, sladkorna bolezen tipa 1, avtoimunski gastritis, prezgodnja odpoved jajčnikov) pri bolniku ali sorodnikih (APS tip 2).
Imunološki status	Selektivno pomanjkanje IgA protiteles* (opomba: omejeno število dokazov).

Pomembno je, da se zavedamo možnosti pridružene Addisonove bolezni pri bolnikih s celiakijo ter da ob pojavu značilnih simptomov in znakov nanjo posummimo. S pravočasno diagnozo izboljšamo kvaliteto življenja bolnika in preprečimo razvoj življenjsko ogrožajoče adrenalne krize.

## Literatura

- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6; 391 (10115): 70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28760445.
- Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25; 399 (10344): 2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691302.
- Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021; 358: 47-83. doi: 10.1016/bs.iremb.2020.09.009. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33707057.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021 Feb 13; 397 (10274): 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484633.
- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92 (9): 3595-8. doi: 10.1210/je.2007-0960. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17595243.
- Skov J, Höjjer J, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins. *Endocrine*. 2017 Dec; 58 (3): 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039147; PMCID: PMC5693969.
- Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzù G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006 Jun; 55 (6): 803-8. doi: 10.1136/gut.2005.083964. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16354797; PMCID: PMC1856233.
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec; 17 (12): 1169-1175. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.013. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30316996.
- Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest*. 2019 Dec; 42 (12): 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321757.
- Heneghan MA, McHugh P, Stevens FM, McCarthy CF. Addison's disease and selective IgA deficiency in two coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*. 1997 May; 32 (5): 509-11. doi: 10.3109/00365529709025090. PMID: 9175216.
- Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999 Aug; 117 (2): 297-303. doi: 10.1053/gast.1999.0029900297. PMID: 10419909.
- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001 Oct; 49 (4): 502-5. doi: 10.1136/gut.49.4.502. PMID: 11559646; PMCID: PMC1728461.
- Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, Hugot JP, Ginies JL, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Larmurier I; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul; 6 (7): 753-8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.022. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18255352.
- Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis*. 2015; 33 (2): 155-161. doi: 10.1159/000369535. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25925917.