

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kiemelten Közhasznú Nonprofit Kft., Gasztroenterológia és Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ, Diabétesz szakrendelés, Budapest

Bélbetegségek diabetes mellitusban

Buzás György Miklós dr.

Összefoglalás

A szerző áttekinti a diabetes mellitus és egyes organikus bélbetegségek kapcsolatát. A coeliakia prevalenciája világszerte emelkedőben van. Közös genetikai tényezők miatt az 1-es típusú cukorbetegséggel társulhat. Klinikai képe a tünetmentességtől a súlyos malabszorpcióig terjed. A diabetes macro- és microvascularis szövődményei coeliakiában gyakoribbak. Coeliakiás betegek hajlamosak a hypoglykaemiára és a felszívódási zavar miatt inzulinszükségletük csökkenhet. A tejcukorérzékenység prevalenciája is emelkedőben van, hátterében a laktázgén promoterének mutációja áll. Összefüggése a diabetezzel bonyolult és nem minden részletében tisztázott. A gyulladásos bélbetegségek gyakorisága, bár töredéke a cukorbetegségének, egyre magasabb. Genetikailag közös tényező a PTPN gén mutációja. A metforminnak és a DPP-4-gátlóknak protektív szerepük lehet a bélnyálkahártya gyulladásának csökkentésében. A szteroidok a gyulladásos bélbetegség alapkezeléséhez tartoznak, diabetogén szerepük közismert. A biológiai kezelések hatása a diabetesre még nem tisztázott. A diabetes hajlamosíthat a vastagbél-diverticulosis kialakulására, a metformin megelőzheti a diverticulitis kialakulását.

■ **Kulcsszavak:** coeliakia, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, diabetes mellitus, diverticulosis, laktózintolerancia

Diseases of the intestinal tract in diabetes mellitus

Summary: The author reviews the relationship between diabetes mellitus and some organic small and large bowel diseases. The prevalence of coeliac disease is increasing worldwide and due to shared genetic factors, it is frequently associated with Type 1 diabetes mellitus. The clinical picture varies, from silent cases to severe malabsorption. Macro- and microvascular complications of diabetes mellitus are more prevalent in coeliac disease. Patients with coeliac disease are more prone to hypoglycaemia and their insulin needs can be lower due to malabsorption. The prevalence of lactose intolerance is also rising, because the lactase gene promoter is mutating. The correlation with diabetes is complicated with certain details still unclarified. The prevalence of inflammatory bowel diseases, although a fraction of that of diabetes mellitus, is increasing. Mutation of the PTPN gene is common to both diseases. Metformin and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors could play a protective role in the treatment of mucosal inflammation. Steroids belong to the basic treatment of inflammatory bowel diseases, although their diabetogenic effect has been well-known for decades. The effect of biological treatments on diabetes mellitus is not yet known. Diabetes mellitus could promote the development of colon diverticulosis, but metformin could prevent the occurrence of diverticulitis.

■ **Key words:** coeliac disease, Crohn disease, diabetes mellitus, diverticulosis, lactose intolerance, ulcerative colitis

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº1) 33–42. 2018. március

DOI: 10.24121/dh.2018.3

Rövidítések

CARD: kaszpáz toborzó domén (caspase recruitment domain); **CB:** Crohn-betegség; **CC:** citozin-citozin; **CD:** coeliakia (celiac disease); **COX2:** ciklooxygenáz 2; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enzimek osztályozása (enzyme classification); **EMA:** endomysium antitest (endomysium antibody); **HLA:** humán leukocitaantigén; **IBD:** gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease); **IgA, -G:** immunglobulin A, -G; **INOS:** indukálható nitrogén-oxid-szintáz (inducible nitrogen oxide synthase); **LI:** laktózintolerancia; **MCM6:** 6. minikromoszóma megtartó komponens komplexum (minichromosome maintenance complex component) 6; **mRNS:** messenger ribonukleinsav; **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease); **NASH:** nem alkoholos steatohepatitis; **NOD2:** nukleotid-kötő oligomerizációs

domént tartalmazó protein 2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2); **OGYÉI:** Országos Gyógyszerészeti és Élelmiszeregészségügyi Intézet; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **PTPN1:** non-receptor típusú tirozinfoszfátáz protein 1 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1); **PTPN22:** non-receptor típusú tirozinfoszfátáz protein 22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22); **TC:** timidin-citozin; **TT:** timidin-timidin; **TTG:** szöveti transzglutamináz (tissue transglutaminase)

A vékonybél az emésztőtraktus leghosszabb szakasza: újszülöttekben 250 cm, felnőttekben 6–8 méter. A nyálkahártyát enterocyták alkotják, lumenális felszínükön a microvillusok ún. kefeszegélyt képeznek: összességükben 4–500-szorosára, azaz kb. 40 m²-re növelik a nyálkahártya felületét. A felnőttekben a vékonybél tubularis struktúra, ürtartalma kb. 1500–3000 cm³ (1,54–3,0 liter). Méreteivel ellentétben a vékonybél benignus és malignus betegségei jóval ritkábbak, mint a nyelőcső-gyomor-nyombél és vastagbél kóros elváltozásai: ennek oka nem ismert. A vastagbél hossza születéskor 30–40 cm, felnőttkorban 150 cm, átmérője 7 cm a coecumnál és 2,5 cm a sigmoidnál.¹

A cukorbetegség a vékony- és vastagbél abszorptív, motorikus, neurális és endokrin funkcióját károsíthatja: ez a diabeteses enteropathia. Közleményünkben a diabetes mellitus és az egyébként önálló entitások, mint a coeliakia, laktózintolerancia, gyulladásgos bélbetegség és a vastagbél-diverticulosis kapcsolatát elemezzük.²

Coeliakia

A coeliakiát 1888-ban írta le *Samuel Jones Gee* (1839–1911) a londoni St. Bartholomew kórházban; ez egyezik a kísérletes diabetes, a szénhidrát-anyagcsere és a cukorbetegség klinikai leírásának időszakával.

Epidemiológia

A coeliakia átlagos prevalenciája 0,6–1%, jelentős földrajzi ingadozásokkal.³ Az Egyesült Államokban az 1948–54 közötti időszaktól az utóbbi 50 évben a coeliakia gyakorisága 4–4,5-szörösére, Finnországban 1978–80 és 2001 között kétszeresére emelkedett. Magyarországon 2013-ban vérérdőknél az EMA-pozitivitás 0,5%-os (1:166 eset).⁴ Szerológiai gyorsítással végzett szűrés során 2690 gyermeknél 1,4%-ban találtak pozitív eredményt.⁵

A T1DM és a coeliakia együttes előfordulását 1969-ben írták le.⁶ Társulásuk gyakorisága 3,7–10,5% között mozog.^{7,8}

Mindkét betegség gyermekkorban gyakoribb. Finnországi coeliakiás betegekben a T2DM előfordulása egyezik az általános lakossági adatokkal,⁸ de egy amerikai tanulmányban lisztérzékeny betegekben a T2DM és a metabolikus szindróma gyakorisága 3,1, illetve 3,5% volt, míg az átlagos lakosságban nagyobb (9,1 és 12,7%). Ezt a coeliakiás betegek alacsonyabb BMI-értékével magyarázták.⁹ A modern kezelésekkel a betegek többsége megéri a felnőttkort, így egyre gyakrabban találkozunk CD+T1DM-es beteggel.

Genetika

A családi halmozódás és az ikertanulmányok alapján nyilvánvaló, hogy mindkét betegségben fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők. A lisztérzékeny betegek 100%-ában a HLA II. osztály DQA1 és DQB1 génje található, amelyek a DQ2 és DQ8 fehérjét kódolják: ezek a bél nyálkahártyájában az antigént prezentáló sejtek felszínén expresszálódnak.³ Jelentős átfedés észlelhető a genetikai érzékenységekben a CD és a T1DM között: a HLA D3/DQ1 haplotípus a CD 90%-ában, a T1DM 55%-ában fordul elő, míg az általános lakosságban csupán 25%. Egyes európai, amerikai és ázsiai népességekben a gének hordozása csupán az esetek 20–40%-ában jár CD vagy T1DM klinikai megjelenésével, jelezve, hogy a gének jelenléte szükséges, de nem elégséges feltétele a betegségek kialakulásának. Teljes genomanalízissel további 38, nem a HLA-régióhoz tartozó eltérő mutattak ki, amelyek fokozott kockázatot okozhatnak.^{2,3}

Klinikai jellegzetességek

Az esetek többségében a T1DM megelőzi a coeliakia megjelenését. Ausztrál adatok szerint 4379 esetben a diabetes átlagosan 6,6±4,0, a coeliakia 8,4±4,1 éves korban jelenik meg.¹⁰ A coeliakia klinikai képe T1DM-ben a tünetmentes esetektől a súlyos malabszorpcióig terjed. Jellegzetes a növekedési elmaradás: a CD+T1DM-ben szenvedő gyermekek magassága, testsúlya és BMI-értéke alacsonyabb, mint csak cukorbeteg társaiké.¹¹

Coeliakiában a vércukorértékek igen változatosak. Gyermekekben a CD kórismézésekor a HbA_{1c}

értéke a malabszorpció miatt gyakran alacsonyabb, mint T1DM-es társaiknál, felnőttekben viszont coeliakiás cukorbeteg egyénekben magasabb, mint csak cukorbetegekben.⁷ Gluténmentes étrend betartása mellett a CD+T1DM-es és a CD nélküli T1DM-es személyek HbA_{1c}-értéke nem különbözik. A szénhidrát-felszívódás zavara miatt CD-s betegeknel a hypoglykaemia kockázata nagyobb: ez a diéta mellett hosszú távon megszűnik. Új CD+T1DM-es betegekben az inzulinigény csökkenhet, a megfelelő étrend bevezetését követően azonban újra emelkedik. A T1DM szövődményeinek gyakorisága coeliakiában változó: angol tanulmányban CD+T1DM-es és CD-vel nem társult T1DM-es felnőtt személyekben a retinopathia gyakorisága 20 éves követés során 58,3%, illetve 25%, a nephropathiáé 41,6/4,2%, a neuropathiáé 41,6/16,6% volt,¹² olasz szerzők ennek ellenkezőjét észlelték.¹³ Felnőtt betegekben a carotis intima-média vastagság nagyobb volt CD+T1DM-es esetekben, mint csupán CD vagy T1DM-ben. Feltételezik, hogy a két betegség együttes fennállása felgyorsítja az érlemezésedést.¹⁴

Vita tárgya, hogy a coeliakia növeli-e a cardiovascularis morbiditást és mortalitást: egy angol tanulmányban kimutatták, hogy a lisztérzékenység az átlagos lakoságnál magasabb mortalitással és a szív- és érrendszeri betegségek nagyobb gyakoriságával jár,¹⁵ a chicagói Coeliakia Centrumban viszont azt észlelték, hogy e betegeknel a BMI és a Framingham kockázati score alacsonyabb, mint a nem és életkor szerint illesztett kontrollcsoportban, így további prospektív tanulmányok szükségesek a kérdés eldöntésére.¹⁶

Diagnózis

A CD diagnózisa T1DM-ben is a TTG és EMA szerológiai pozitivitása, illetve a bélboholy-atrófia és az intraepithelialis lymphocyták kimutatása: ezeket, amennyiben elérhető, ki lehet egészíteni a HLA haplotípusokat kimutató genetikai tesztel, amely pontos, de költséges és hazánkban nem finanszírozott. Egy 2017-ben közzétett nemzetközi tanulmányban azt találták, hogy gyermekekben a TTG és EMA lépcsőzetes végzése elegendő a diagnózishoz, az endoszkópia mellőzhető.¹⁷ Felnőtteknek továbbra is fel kell ajánlani a vékonybél-biopszia lehetőségét, bár ezzel a betegeknek csak egy része él.

Szűrés

Cukorbetegekben a CD az esetek 90%-ában tünetmentes.⁷ A szűrés módszere és gyakorisága nem egységesen meghatározott. A TTG-IgA együttes meghatározásának szenzitivitása 91%, negatív prediktív értéke 99%. Immunhiányos betegekben az IgG mérése is szükséges. Az EMA és az IgA és TG-IgA együttes mérése 99%-os érzékenységű. A szűrés előtt gluténtartalmú diétát kell fogyasztani, hogy a vérben az ellenanyagok megjelenjenek: ehhez napi 3 g glutén 2 héten keresztül történő fogyasztása elegendő. Szövettanilag napi 3 g glutén 14 napon át történő fogyasztása az esetek 68%-ában bélboholyosorvadáshoz vezet. A boholyosorvadás hamarabb megjelenik, mint az ellenanyagok, tehát a biopsziát hamarabb el lehet végezni, mint a szerológiát.^{3,7,18}

Kezelés

A gluténmentes étrendben magas glykaemiás indexű tápanyagok szerepelnek, így az megnehezítheti a DM kezelését, mert növeli a vércukor, a HbA_{1c} értékét és az inzulinszükségletet, bár ezt nem minden tanulmány igazolja. A gluténmentes étrend testsúlynövekedéshez vezet, olasz felmérésben 98 coeliakiás betegben egyéves diéta után az esetek 30%-ában metabolikus szindróma alakult ki.¹⁹ Az egyénre szabott diétás és antidiabetikus kezelés, szakértő dietetikus bevonása, szoros követés és gondozás kulcsfontosságú e betegek ellátásában. CD+T1DM-ben szenvedő gyermekek a gluténmentes étrendet csak 60%-ban tartják be, szemben a csak coeliakiások 80%-ával; felnőttekre vonatkozó adatok nincsenek.⁷

A gyógyszerek gluténtartalma

A gyógyszerek a hatóanyag és a segédanyagok mellett tartalmazhatnak glutént is: ez a búza-keményítóből származik, és kiválthatja a coeliakia tüneteit, bár a gyártó cégek úgy vélik, hogy a glutén mennyisége oly kicsi, hogy a szerek biztonságosak.²⁰ A DM-es betegek típusosan sokféle gyógyszert szednek. A tájékoztatókban a gluténtartalom ritkán van feltüntetve. A hazai piacon kapható antidiabeticumok gluténtartalma nem ismert, holott ilyen információ hasznos lenne mind

a betegek, mind az orvosok számára: az OGYÉI-ben jelenleg kidolgozás alatt áll egy ilyen katalógus; addig is a külföldi honlapokról lehet tájékozódni.

Laktózingtolerancia

A tejcukor-érzékenység (LI) lassan divatbetegséggé válik: prevalenciája a táplálkozási szokások változása, a több figyelem és pontosabb vizsgálómódszerek révén a fejlett/fejlődő országokban növekszik. Az utóbbi évek irodalmában a kórképről zavarbaejtően sok meghatározás született: ezek értelmezése az 1. táblázatban látható.

A laktáz (humán laktáz-florizin-hidroláz, EC 3.2.1.108) a béta-galaktozidázok családjához tartozó hidroláz, amely a monoszacharidok közötti béta-glikozidos kötéseket bontja. A laktáz elsődleges szerkezete magas fokon konzervált: a humán enzim szekvenciája 82,6%-ban azonos a nyúl- és 77,6%-ban a patkányenzimével.^{21,22} Szintézisét a 2. kromoszómán lévő laktázgén szabályozza, amely 49430 bázispárt és 17 exont tartalmaz. A géntől a kromoszóma felső vége felé egy 150 kilobázis méretű MCM6 promotor gén található, amely a transzkripciót kezdeményezi: ennek a 13910-es pozícióban lévő polimorfizmusa (a nukleotidok felcserélődése) okozza a tejcukorérzékenységet.

Az LI hátterében 3 genotípus állhat: a TT allél normális laktáz aktivitással jár, a TC csökkent, de a laktóz lebontásához elegendő enzimet jelez, a CC genotípus pedig laktózingtoleráns állapotot jelent: egyetlen bázispár felcserélődése tehát vagy inaktív enzim képződéséhez, vagy az enzim

szintézisének jelentős csökkenéséhez vezet. Több más laktázgén-polimorfizmust írtak le, ezek Ázsiában és Afrikában határozzák meg az LI-t, európai népeknél nincs jelentőségük.²¹

Epidemiológia

Az LI a leggyakoribb felszívódási zavar, de előfordulása genetikai, táplálkozási és éghajlati tényezők miatt egyenetlen. A betegség gyakorisága függ a vizsgálati módszertől is (laktózingterheléses teszt, H₂-kilégzés, genetikai teszt, tünet-orientált kérdőíves felmérés). 2010–2015 között genetikai teszttel végzett vizsgálatunkban LI tüneteivel rendelkező felnőttekben a CC genotípus, azaz a laktáz-nonperszisztencia (vagy LI) aránya 48% volt.²³ Az LI tehát sokkal gyakoribb, mint a DM, így bár véletlenszerű együttes előfordulásuk is lehetséges, de közös patogenetikai tényezők is feltételezhetők.

Patogenezis

Az utóbbi 25 évben néhány olyan tanulmányt végeztek, amelyben próbálták azonosítani a DM és az LI potenciális patogenetikai tényezőit. Az eredmények ellentmondásosak (2. táblázat), a tanulmányokat eltérő népességekben, betegcsoportokban, változatos módszerekkel végezték. Úgy tűnik, a két betegség közös tényezője az elhízás és az inzulinrezisztencia lehet, de további kontrollált tanulmányok szükségesek az összefüggések tisztázására.

Diagnózis

Az elavultnak számító orális laktózingterhelés és az invazív vékonybél-biopszia helyett ma elsősorban a H₂-kilégzési tesztet és a genetikai tesztet használják. Hyperglykaemiás betegben,

1. táblázat. A laktózinggal kapcsolatos emésztési problémák meghatározása²²

Meghatározás	Rövidítés	Értelmezés
Laktázperszisztencia	LP	Felnőttekben domináns genetikai vonás, eredménye a laktóz emésztésének képessége
Laktáz non-perszisztencia	LNP	Az intestinis laktáz fokozatos és természetes csökkenése <10 µg/g szint alá, amely már nem képes a laktózing lebontani
Laktázdeficiencia	LD	Az intestinis laktázszint csökkenése genetikai ok (LNP) vagy más bélbetegségek miatt
Laktózingmalabszorpció	LM	A laktózing lebontásának hiánya primer (LNP) vagy másodlagos okok miatt (lehet tünetmentes)
Laktózingtolerancia	LI	Laktózing fogyasztása tüneteket vált ki (puffadás, hasi görcs, hasmenés, hányás, szelesség)
Laktózingérzékenység	LS	Általános tünetek (depresszió, migrén, fáradékonyság) LI tüneteivel vagy nélkül
LP/LNP arány		Egy adott lakosságban az LNP/LP egyének aránya
Felnőtt-típusú hypolactasia	FTH	Az LNP szinonimája

anyagcsere-kisiklások esetén a laktóz diagnosztikai adása (25 g) kerülendő, egyébként a 25 g laktóz beleszámítandó a napi szénhidrát-bevitelbe.

Diéta diabetesben és laktózintoleranciában

A tej és tejtermék fogyasztása kedvező tápanyagértéke miatt javasolt DM-ben: évtizedekkel ezelőtt létezett – akár csak a peptikus fekélyben – „tejdíéta” cukorbetegség részére. DM+LI együttes előfordulása még fokozottabb odafigyelést igényel a beteg részéről, ami már a vásárláskor kezdődik: ajánlatos minden termékénél ellenőrizni annak laktóztartalmát,

tudva, hogy annak fele glukóz, és azt be kell illeszteni a napi javasolt szénhidrát mennyiségébe. Igen fontos az egyéni tolerancia pontos megállapítása, hiszen az LI spektruma a teljes intoleranciától a kisebb-nagyobb mértékig terjed: utóbbiak kisebb mennyiségű laktózt képesek tünetek nélkül elfogyasztani. A kereskedelembe és cukrásziparban egyre bővül a laktózmentes termékek választéka, ezek ízlés szerinti fogyasztása megengedhető (dr. Fővényi József személyes közlése alapján, 2017. 9. 4.). A gyógyszertárakban kapható számos laktáz-tartalmú készítmény: ezeket nem a diéta helyett, hanem alkalmilag javasolt fogyasztani. Dietetikus részvétele itt is a kezelés fontos eleme.³³

2. táblázat. A cukorbetegség és laktózintolerancia összefüggései

Év	Ország	Népesség	Módszer	Eredmények	Megjegyzés
1975	Egyesült Államok ²⁴	238 DM-eset	Vékonybél-biopszia, laktáz aktivitás mérése	Diétával kezelt DM-ben a laktáz aktivitása növekedett, glibenclamid vagy inzulin adása után csökkent	Nem ismert, miért növekszik a laktáz aktivitása DM-ben
2001	Olaszország ²⁵	50-50-50 T1DM, T2DM és egészséges kontroll	H ₂ -kilégzés	A laktáz-perszisztencia aránya 48%, 52% és 14% volt	Az eredmények igazolják a laktáz aktivitás növekedését DM-ben
2010	8 európai ország ²⁶	31 270 személy	C/T13910 genetikai vizsgálat és BMI	C/T genotípus gyakorisága és BMI között direkt összefüggés van	A CT genotípusú egyének nagyobb mennyiségű tejtermékfogyasztása testsúlynövekedéshez vezet
2011	Egyesült Államok ²⁷	3454 felnőtt személy	Kérdőíves felmérés	DM-ben az LI gyakorisága 16%, nem cukorbetegekben 11,4%; LI-ben a DM gyakorisága 15,6%, 36%-kal magasabb, mint LP-s egyénekben	LI-ben csökkent a kalciumbevitel és magasabb a DM prevalenciája. Más népegekben nem igazolt adat
2012	Ausztria ²⁸	504 PCOS, 355 kontroll	C/T13910 genetikai teszt	A felnőtt típusú LI gyakorisága PCOS-ben 29,8%, kontrollegyenekben 23,5%	Az LI növeli a derék/csőpő körfogat arányát, az éhomi vércukor és a HbA _{1c} értékét
2013	Franciaország ²⁹	3575 egyén 9 éves követése	C/T13910 genetikai teszt, BMI, éhomi vércukor, metabolikus szindróma felmérése az IDF kritériumai szerint	A laktázperszisztens eseteknél a BMI és a tejtermékfogyasztás magasabb; CC genotípusban az éhomi vércukor magasabb és a T2DM gyakoribb	A magasabb éhomi vércukor és a gyakoribb T2DM oka LI-ben nem ismert, és a felmérések ismétlése javasolt más népegekben is
2015	Dánia ³⁰	97 811 egyén	C/T13910 genetikai teszt és a tejfogyasztás felmérése	Nagyobb mennyiségű tej/tejtermék fogyasztása nem növeli a DM és az elhízás kockázatát	Az eredményeket más népegekben nem igazolták
2016	India ³¹	150 T2DM és 150 egészséges kontroll	H ₂ -kilégzési teszt, D ₃ -vitamin- és parathormonszint	Az LI gyakorisága T2DM-ben 59,3%, kontrollegyenekben 42%. A D ₃ -vitamin- és parathormonszint alacsonyabb T2DM-ben	T2DM-ben javasolják a H ₂ -kilégzés, a D ₃ -vitamin- és a parathormonszint vizsgálatát
2016	Brazília ³²	102 NAFLD/ NASH eset és 501 egészséges kontroll	C/T13910 genetikai teszt, májbiopszia, HOMA-IR	Zsír-májban a genotípusok gyakorisága nem változik, de az inzulinrezisztencia gyakoribb CC genotípusban	A jelenség oka nem ismert

A gyógyszerek laktóztartalma

Alacsony ára miatt a laktóz kedvelt adalékanyag: számos, cukorbetegségben is használt gyógyszer összetételében megtalálható. Bár mennyisége kevés, igen érzékeny betegeknél ezek is kiválthatják az LI tüneteit, annál is inkább, mivel a cukorbeteg általában többfajta szert szednek. Ellentétben a gluténnal, a gyógyszerek laktóztartalma fel van tüntetve az alkalmazási előiratokban, az OGYÉI, illetve az 1995 óta működő Laktóz Érzékenyek Társasága honlapján.²² Az esetleges mellékhatások és gyógyszer-interakciók (pl. metformin+laktóz tartalmú másik antidiabeticum) elkerülése végett tanácsos, hogy a háziorvos/diabetológus a gyógyszerek rendelése előtt rákérdezzen az LI jelenlétére, vagy kezdeményezze annak kivizsgálását és válasszon laktózmentes készítményeket.

Gyulladásos bélbetegségek és diabetes

A szisztémás gyulladásos betegségek sokrétűen befolyásolhatják a metabolizmust és ez fordítva is igaz, az anyagcsere-betegségeknek vannak gyulladásos összetevői. Az 1885-ben *William Henry Allchin* (1846–1912) Londonban leírt CU és az 1932-ben *Burrill Bertrand Crohn* (1884–1986) által azonosított CB mára elsősorban a fejlett országokban elterjedté váltak: együttes előfordulásuk a cukorbetegséggel közös patogenetikai tényezőkre utalhat.

Epidemiológia

A CB incidenciája $3,0\text{--}29,3/10^5/\text{év}$, a prevalencia $43\text{--}200/10^5$ lakos/év. A CU incidenciája $0,6\text{--}19,5/10^5$ lakos/év, a prevalencia $7,6\text{--}238/10^5$ lakos/év között. Borsod-Abaúj-Zemplén és Veszprém megyében történtek kórházi és populációs felmérések. A CB incidenciája $1,0/10^5$, prevalenciája $20/10^5$ volt kórházi beteganyagban, Veszprém-ben a CB incidenciája $4,68/10^5$, prevalenciája $52,9/10^5$ volt. A CU incidenciája kórházi anyagban $3,6/10^5$, lakossági felmérésben $11/10^5$ a prevalencia 80, illetve $142/10^5$ volt. Mindkét betegség gyakorisága növekedett az utóbbi évtizedekben.³⁴

Genetika

Az IBD hátterében a NOD2 és a CARD gén, valamint a toll-like receptorok mutációi állnak, amelyek fogékonyságot

idéznek elő a bakteriális komponensekkel szemben: 2017-ig 242 locust azonosítottak, amelyek közül 50 a betegség fiatalokban jelentkező formájára hajlamosít. Ezek megoszlása a CB- és a CU-esetek között népességenként változó.

Teljesgenom-analízissel sikerült kimutatni néhány génmutációt, amelyek a CB és a T1DM együttes előfordulásában azonosíthatók, de többségükben nem ismert, hogy e mutációk hogyan hatnak. A PTPN1 gén mutációja olyan fehérje képződéséhez vezet, amely a béta-sejtek apoptózisát okozza, illetve CB-ben a veseszűletett immunitást befolyásolja. A PTPN22 gén mutációja a T-sejtekben az antigéntolerancia növekedését okozza, ami szintén a béta-sejtek pusztulásához vezet. Mindkét gén tirozinfoszfátáz kódol, amely a sejtek növekedését, differenciálódását, mitotikus ciklusát, az onkogéntranszformációt és a túlélést szabályozza. Az interleukin-10 génjének mutációja szintén lehet közös T1DM-ben és CB-ben, ezáltal az antiinflammatorikus hatású citokin aktivitása csökken.³⁵

Patogenezis

Mind a DM, mind az IBD gyulladásos betegség. Mediátorok sokasága váltja ki azt a választ, amely cukorbetegségben az inzulintermelés csökkenéséhez és inzulinrezisztenciához (TNF-alfa, adipokin, interleukinek), IBD-ben pedig a vékony- és/vagy vastagbélnyálkahártya gyulladásához vezet (TNF-alfa, interleukinek, integrinek, intercelluláris adhéziós molekulák). A DM-hez társult IBD kialakulásához hozzájárul a vékony- és vastagbél Cajal-sejtjeinek a pusztulása – amely motilitászavart okoz – és a diabeteses enteropathia. Ezekhez csatlakozik a bél mikrobiomájának átváltozása, a bél barrier funkciójának csökkenése és a bélpermeabilitás növekedése (az ún. „leaky gut”, azaz lyukas bél), ezek révén olyan bakteriális toxinok kerülnek a keringésbe, amelyek inzulinrezisztenciát okoznak.^{1,2}

Az IBD, T2DM és colorectalis rák gyakoriságának fokozódása révén a három betegség előfordulhat egyszerre. Közös patogenetikai tényező a gyulladásos állapot és a bélflóra rendellenessége. A folyamatban a nukleáris faktor κB , transzforming növekedési faktor- β , interleukin-6 és tumornekrózis-faktor-alfa különböző jelátviteli utakon mindhárom betegség együttes megjelenését elősegítheti.³⁶ Hasonlóképpen, az IBD-ben fokozottan képződő citokinek növelik nemcsak a T2DM, de a koszorúérbetegség és stroke kockázatát is.³⁷

Terápia

Az antidiabetikus kezelés hatása a gyulladásos bélbetegségekre

Az első vonalbeli metformin adható IBD-ben, amennyiben a beteg tolerálja. Ecetsavval indukált kísérletes colitisben a metformin – akár csak a mesalazin – védőhatásának bizonyult, csökkentve a szövettani elváltozásokat és az oxidatív stressz markereinek expresszióját (COX2, iNOS).³⁸ A sulfanylureák IBD-re gyakorolt hatása nem ismert.

A DPP-4-gátlók szintén védőhatásúnak bizonyultak egérben a dextrán-nátrium-szulfáttal indukált colitisben,³⁹ gátolva a neutrophilek infiltrációját a nyálkahártyába és fenntartva a mucosában a lymphocyták számát. A DPP-mRNS szintje emelkedett, ami jelzi az enzim fokozott expresszióját.

A GLP-1 a glukózhomoeosztázis mellett szerepet játszik a bél immunrendszerének szabályozásában is.⁴⁰ Az L-sejteken ízéző receptorok helyezkednek el, amelyeket a cukrok, fehérjék, de a szacharin is aktivál, és ez GLP-1, -2, valamint neuropeptid YY felszabadulásával jár. Az intestinalis endokrin sejtek a toll-like receptorok révén felismerik a bakteriális lipopoliszacharidokat és az indolt is. A bél mucosa T CD26 sejtjein vannak DPP-receptorok, ezáltal az enzim szerepet játszik aktiválásukban.

Krónikus gyulladásokban (metabolikus szindróma, szepszis, érelmeszesedés, IBD) a GLP-1 szintje emelkedett, így feltételezik, hogy a GLP-1-analógoknak és DPP-4-gátlóknak kedvező szerepük lehet e kórképekben.

Ezt támasztja alá egy bostoni populációs kohorsz tanulmány, amelyben DPP-4-gátlókkal kezelt cukorbetegben kevesebb autoimmun betegség (IBD, rheumatoid arthritis, lupus, psoriasis, sclerosis multiplex) lépett fel, mint nem inkretintípusú szerekkel kezelt betegekben.⁴¹ Japán esetbemutatásban Crohn-betegségben szenvedő cukorbetegben kedvező hatást értek el, amint az inzulint liraglutidra cserélték: a vércukor- és a HbA_{1c}-érték csökkent, a beteg életminősége javult.⁴²

Az inzulinkezelés IBD lefolyására gyakorolt hatása nem ismert. Az IGF-1 rendszer gyulladást gátló hatású kísérletes colitismodelleken. Ezért terápiás használatát javasolják, bár tekintetbe kell venni,

hogy az IGF-1 növeli a fibrogenézist, nem beszélve a malignus átalakulásról, ami amúgy is jellemzője az IBD-nek.⁴³

A gyulladásos bélbetegség kezelésének hatása a diabetes mellitusra

Az IBD – elsősorban a CU – kezelésének első választandó szerepei az aminoszalicilátok (sulfasalazin és az 5-aminoszalicilátok), amelyek megfelelő tolerancia esetén adhatók cukorbetegnek. Kísérleti colitisekben kedvező hatásúak a nyálkahártya gyulladására. Az 5-aminoszalicilátok ritkán intersticiális nephritist okozhatnak, ezért nephropathiás cukorbeteg esetében csak óvatosan adhatók.

Az utóbbi években CB-ben első vonalbeli szerre lépett elő az azathioprin, amely nem rendelkezik diabetogén hatással és nincs kölcsönhatása az orális antidiabeticumokkal.

A glukokortikoidokat az 1950-es évek óta alkalmazzák az IBD kezelésében. Már 1932-ben kimutatták, hogy kísérleti állatokban a hipofízis és a mellékvese kiirtása kedvező hatással van a diabetesre. *Góth Endre* (1909–1976) és munkatársai az akkori József Attila kórházban 1952-ben igazolták, hogy patkányban az adrenalectomia csökkenti a glukoneogenezist és a vércukorszintet.⁴⁴ A szteroidok diabetogén hatását két klasszikus, *Jerome William Conn* (1907–1981) és *Stefan S. Fajans* (1918–2014) írta le 1956-ban.⁴⁵

A hepatocytákban a szteroidok receptorok és azok koaktivátorai révén fejtik ki hatásukat (3. táblázat). A koaktivátorok egy fehérjecsalád, segítik a receptorok működését és a transzkripció során részt vesznek a glukoneogenezisben, a lipid- és koleszterinszintézisben. A szteroidok gyulladásgátló és diabetogén hatása elválasztható, a metformin pedig csökkenti a szteroidreceptor 2. aktivátor gén expresszióját: ennek klinikai jelentősége még nem ismert.⁴⁷

Egészséges egyénekben kortikoszteroidok adása emeli a postprandialis vércukorszintet a 3. táblázatban leírt mechanizmusok révén. Cukorbetegben ez a hatás felerősödik, nagy adagú/hosszú időtartamú kezelés anyagcsere-kisikláshoz vezethet. Legerősebb hatása a dexametazonnak és a triamcinolonnak van, azt követi a prednison és a metilprednison. A szteroid kiváltotta diabetes a kezelt egyének 4–36%-ában lép fel. Szteroiddal kezelt, IBD+DM-ben szenvedő

3. táblázat. A szteroid kiváltotta diabetes mechanizmusai⁴⁶

Szteroid hatása	Hatás lokalizációja	Molekuláris mechanizmus
Glukózfelhasználás zavara	Izomszövet, zsírszövet	A GLUT-4 transzporter transzlokációjának gátlása és az inzulinhatás csökkenése
Gliceroneogenezis	Máj, izomszövet	A májban a szteroidok növelik a foszfoenolpiruvát-karbokináz gén expresszióját, ezáltal a glicerol és a szabad zsírsavak felszabadulását, ami gátolja az izomszövetben a glukóz felhasználását és így inzulinrezisztenciát okoz
Glukoneogenezis növelése	Máj	A szteroid receptorok és kofaktorai által a glikogenolízis és a glukózsintézisében részt vevő enzimek génexpressziója növekszik
Glukagonszekréció növelése	Pancreas A-sejtjei	A szteroidok növelik a glukagon termelését, a hatást a GLP-1-analógok (exenatid) ellensúlyozzák

betegeknél szükséges a vércukorszint szoros monitorozása, a kezelés adaptálása a mindenkori anyagsere-állapothoz.

A budesonid diabetológiai szempontból biztonságosnak mondható, mivel felszívódás után a májban teljesen lebomlik, így a 3. táblázatban felsorolt szöveti hatások nem érvényesülnek.

A biológiai terápia (infiximab, vedolizumab és golimubab) hatása a diabetesre nem ismert: az alkalmazási előiratokban a DM ellenjavallatként nem szerepel.

Vastagbél-diverticulosis

A vastagbél-diverticulum a bélfal zsákszerű kiboltosulása. Falát csak nyálkahártya alkotja, ezért pseudodiverticulum. Egyenként vagy csoportosan, fűrtökben a sigmában és a descendensen helyezkednek el, ritkán a felsőbb szakaszokban (colon ascendens, coecum) is található.

A diverticulum 1849-es leírását Jean Cruveilhier (1791–1873) francia hadisebész-patológusnak tulajdonítják. A diverticulitist 1899-ben Ernst Graser (1860–1929) német sebész írta le. Korábban e daganathoz hasonló elváltozásokat Graser-tumor-nak hívták. A diverticulosis terminust 1914-ben radiológiai lelet alapján vezették be.

A diverticulosis ma civilizációs vastagbélbetegségnek tartják: 80 év felett az emberek 70%-ában észlelhető, kolonoszkópos vizsgálatok során az esetek 43%-ában kimutatható. Keletkezésének ismert kockázati tényezői az anatómiai jellegzetességek és a motilitászavarok mellett az alkohol, aszpirin és nem-szteroid gyulladásgátlók szedése, a rotszegény étrend, az időskor, az elhízás, a dohányzás, a nyugati életformával járó mozgásszegény életmód. Emellett sorakozott fel nemrég a diabetes mellitus.

Egy 2017-es kínai metaanalízis 17 tanulmány 8212 cukorbeteg (2,1%) és 381579 kontroll (97,9%) egyén adatainak értékelésével kimutatta, hogy a diabetes növeli a diverticulosis kockázatát (OR: 1,58, 95%-os KT: 1,14–2,04). A diverticulosis kolonoszkópiával vagy virtuális CT-vel igazolták.⁴⁸ A DM növelte a diverticulitis és a perforáció kockázatát is. Egy másik, koreai tanulmányban azt mutatták ki, hogy a DM növeli a diverticularis vérzés kockázatát is.⁴⁹

A metforminkezelés cukorbetegben csökkenti a diverticulitis incidenciáját, ezt a hatást más anti-diabeticumok esetében nem észlelték. Egy forrás szerint e tulajdonsága alapján diverticulitis megelőzésére történő adása nem cukorbetegben is fölmerülhet.⁵⁰ (Az adatot csak az érdekesség kedvéért citáljuk. Ez az alkalmazás ugyanis messze nem törzskönyvi indikáció!)

Köszönetnyilvánítás

Az irodalomkutatásért Oláh Ilona (Simmelweis Egyetem, Élettan Intézet), a szövegszerkesztésért Józán Jolán, az angol összefoglaló lektorálását Douglas Arnott úr (EDMF Translation Kft., Budapest) munkáját illeti köszönet.

Irodalom

1. Bass LM, Wershal BK: Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine (in: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ /eds./: Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 10th Edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2016, Volume 1, Chapter 98), pp. 1649-1678.
2. Sharma A, Suarez MG: Small intestine and colon complications in patients with diabetes (in: Selling J [ed.]: Managing gastrointestinal complications of diabetes. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 2016, Chapter 4), pp. 449-465.
3. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR: Coeliac disease. *Lancet* 2018; 391: 70-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31796-8
4. Sárdy M, Kornseé Z, Kelemen D, Papp S, Medvecz M, Kárpáti S: Celiac disease screening among healthy blood donors in Hungary. *Z Gastroenterol* 2013; 51(11): 1235-1239. doi:10.1055/s-0033-1335450
5. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány É, Nemes É, et al.: Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *Brit Med J* 2007; 335(7632): 1244-1247. doi:10.1136/bmj.39405.472975.80
6. Walker-Smith JA, Vines R, Grigor W: Coeliac disease and diabetes. *Lancet* 1969; 2: 650.
7. Akirov A, Pinhas-Hameli O: Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015; 6(5): 707-714. doi:10.4239/wjcd.v6.i5.707
8. Kyllökas A, Kaukinen K, Huhtasla H, Collion P, Mäki M, Kurppa K: Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 76. doi:10.1186/s12876-016-0488-2
9. Kabbani TA, Kelly CP, Betensky RA, Hansen J, Pallav K, Villafuente-Galvez JA, et al.: Patients with celiac disease have a lower prevalence of non-insulin dependent diabetes and metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2013; 144: 912-917. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.033
10. Pham-Short A, Donahue KC, Amber G, Chan AK, Craig ME: Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Med* 2012; 29: e286-e289. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x
11. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SDB, et al.: Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158: 589-593. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.050
12. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders D: High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011; 34: 2158-2163. doi:10.2337/dc11-0149
13. Picarelli A, Di Tola M, D'Amico T, Meercuri V, Gargiulo P: Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol* 2014; 51: 333. doi:10.1007/s00592-011-0327-4
14. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al.: Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2011; 217: 531-535. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.042
15. Wei L, Spiers E, Reynolds N: The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 514-519.
16. Stein AC, Liao C, Paski S, Olonsky T, Semrad CA, Kupfer SS: Obesity and cardiovascular risk in adults with coeliac disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 545-550. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03594.x
17. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanaci V, Salemm M, Heilig G, et al.: Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017; 153(4): 924-935. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.002
18. Pham-Short A, Donahue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME: Screening for celiac disease in Type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 136: e170-0177. doi:10.1542/peds.2014-2883
19. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donedetto S, et al.: Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 352-359. doi:10.1111/apt.13062
20. Cruz JE: Gluten content of medications. *Am J Health System Pharm* 2015; 72: 54-60. doi:10.2146/ajhp140153
21. Séguire L, Bon C: On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2017; 18: 8.1-8.23. doi:10.1146/annurev-genom-091416-035340
22. Buzás GyM: A laktóztolerancia aktuális szemlélete. *Magyar Belorv Arch* 2017; 70: 5-11.
23. Buzás GyM, Fodor F, Csókay B: A C13910 genetikai polimorfizmus és a hidrogén kilégzési teszt pontosságának kiértékelése gasztroenterológia szakrendelésen: retrospektív tanulmány. *Orv Hetil* 2016; 157: 1007-1012.
24. Tandon RK, Srivastava LM, Pandey SC: Increased disaccharidase activity in human diabetics. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 621-625.
25. Meloni GF, Colombo C, La Vecchia C, Pacifico A, Tomasi P, Ogana A, et al.: High prevalence of lactose absorbers in Northern Sardinian patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 582-585.
26. Kettunen J, Silander K, Saarela O, Amin N, Müller M, Timpon N, et al.: European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Human Molecular Genetics* 2010; 19: 1129-1138. doi:10.1093/hmg/ddp561
27. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, Mengying H, Wagner SE, Foushee HR, et al.: Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 191-198. doi:10.3945/ajcn.110.009860
28. Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber H-J, Piever HR, Obermeyer-Pietsch B: Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 834-843. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04334.x
29. Lamri A, Poli A, Emery N, Bellili H, Velho G, Lantieri O, Balkau B, et al.: The lactase persistence genotype is associated with body mass index and dairy consumption in the DESIR study. *Metabolism* 2013; 62: 1323-1329. doi:10.1016/j.metabol.2013.04.006
30. Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Ellervik C: Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals. *Am J Clin Nutr* 2015; 103: 487-496. doi:10.3945/ajcn.114.105049
31. Rana SV, Morya RK, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Sharma G: A relationship between vitamin D, parathyroid hormone, calcium levels and lactose intolerance in type 1 diabetic patients and healthy subjects. *Clinica Chimica Acta* 2016; 462: 174-177. doi:10.1016/j.cca.2016.09.009
32. Campos Mazo DF, Mattar R, Stefano JT, Kinoshita JM, da Silva-Elto K, Diniz MA, et al.: Hypolactasia is associated with insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol* 2016; 8: 1019-1027. doi:10.4254/wjh.v8.i24.1019
33. Fövényi J, Gyurcsáné Kondráth I: *Kororbetegség nagy diétakönyve*. Springer, Budapest, 6. kiadás, 2016; pp. 72-92.
34. Lakatos L: *A gyulladáshoz kapcsolódó bélfetegségek epidemiológiája* (in: Kovács Á, Lakatos L /szerk./: Gyulladáshoz kapcsolódó bélfetegségek, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011, 2. kiadás, 2. fejezet), pp. 23-34.
35. Sharp RC, Abdulrahim M, Naser EC, Naser SA: Genetic variations of PTPN2 and PTPN22: role in the pathogenesis of Type 1 diabetes and Crohn's disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 95. doi:10.3389/fcimb.2015.00095

36. Jurjus A, Eiad A, Al Kattar S, Zeeny MN, Gerges-Geagea A, Haydar H, et al.: Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: the links. *BBA Clinical* 2016; 5: 16-24. doi:10.1016/j.bbaci.2015.11.002
37. Dregan A, Charlton J, Chowienzyk P, Gulliford MC: Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130: 847-844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990
38. Pandey A, Verma S, Kumar VL: Metformin maintains mucosal integrity in experimental model of colitis by inhibiting oxidative stress and pro-inflammatory signaling. *Biomed Pharmacother* 2017; 94: 1121-1128. doi:10.1016/j.biopha.2017.08.020
39. Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, Bleich A, Raber K, von Hörsten, S et al.: Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1340-1351. doi:10.1002/ibd.21241
40. Zietek T, Rath E: Inflammation meets metabolic disease: gut feeling mediated by GLP-1. *Front Immunol* 2016; 7: 154. doi:10.3389/fimmu.2016.00154
41. Kim SC, Schneeweiss S, Gly RJ, Doherty M, Goldfine AB, Solomon DH: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1968-1975. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205216
42. Kuwata H, Tsujii S, Fujita N, Okamura S, Iburu T, Mashitani T, et al.: Switching from insulin to liraglutide improved glycemic control and the quality of life score in a case of type 2 diabetes and active Crohn's disease. *Intern Med* 2014; 53: 1637-1640. doi:10.2169/internalmedicine.53.2306
43. Zatorski H, Marynowski M, Fichna J: Is insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system an attractive target for inflammatory bowel diseases? Benefits and limitations of potential therapy. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 809-815. doi:10.1016/j.pharep.2016.03.006
44. Goth A, Lengyel L, Bencze E: The role of adrenal glands in glyconeogenesis. *Acta Med Scand* 1952; 142: 102-107.
45. Conn JW, Fajans SS: Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956; 5: 114-127.
46. Hwang JL, Weiss RE: Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 96-102. doi:10.1002/dmrr.2486
47. Patel R, Magomedova L, Tsai R, Angers S, Orelliana A, Cummins CL: Separating the anti-inflammatory and diabetogenic effects of glucocorticoids through LXR β antagonism. *Endocrinology* 2017; 158: 1034-1047. doi:10.1210/en.2017-00094
48. Bhuket TP, Stollman NH: Diverticular disease of the colon (in: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ /eds/: *Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 10th Edition, WB Saunders-Elsevier, 2016, Volume 2, Chapter 121), pp. 2123-2038.
49. Lin X, Li J, Ying M, Wei F, Xie X: Diabetes increases morbidities of colonic diverticular disease and colonic diverticular hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Therap* 2017; 24: e213-e221. doi:10.1097/MJT.0000000000000410
50. Freckelton J, Evans JA, Croagh D, Moore GT: Metformin use in diabetics with diverticular disease is associated with reduced incidence of diverticulitis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 9698-962. doi:10.1080/00365521.2017.1325930

Közlésre érkezett: 2017. október 5.

Közlésre elfogadva: 2018. január 18.

A levelezésért felelős szerző:

Dr. Buzás György Miklós

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft.,

Gastroenterológiai szakrendelés

1095 Budapest, Mester utca 45.

E-mail: drbgym@gmail.com