

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'ta Çölyak Hastalığı Sıklığı

Gonca TAMER (*)

ÖZET

Çölyak hastalığı, gliadin adı verilen gluten fraksiyonunun ince barsak mukozası üzerindeki toksik etkisi sonucu gelişen malabsorbsiyon ile karakterize bir hastalıktır. Çölyak hastalığı sıklığının insüline bağımlı diabetes mellitusda arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, çölyak hastalığı sıklığının insüline bağımlı diabetlilerde artıp artmadığı araştırılmış, insüline bağımlı diabetlilerde çölyak hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir artış bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarla sonuçlar yeniden gözden geçirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, insüline bağımlı diabetes mellitus, gliadin

SUMMARY

The Incidence of Coeliac Sprue in Insulin-Dependent Diabetics

Coeliac sprue is a disease of malabsorption developed by toxic effects of gliadin which is a gluten fraction, to the mucosa of small intestine. It has been reported that the incidence of coeliac disease was higher among insulin-dependent diabetics. In this study, it has been investigated whether if the incidence of coeliac disease was higher or not among insulin-dependent diabetics, and no significant increase was found ($p>0.05$). New studies on the populations including more patients should be held in the future.

Key words: Coeliac disease, insulin-dependent diabetes mellitus, gliadin

Çölyak hastalığı (ÇH), gliadin adı verilen gluten fraksiyonunun ince barsak mukozası üzerindeki toksik etkisi sonucu gelişen malabsorbsiyon ile karakterize bir hastalıktır (1). Günümüzde yeni kullanılmaya başlanılan tarama testleri, ÇH sıklığının toplumda ve insüline bağımlı diabetes mellitusda (IDDM) yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, birçok klinisyen tüm IDDM hastalarının ÇH yönünden taranmasını savunmaktadır (2-5). Bu çalışma, çölyak hastalığı sıklığının insüline bağımlı diabetlilerde artıp artmadığı araştırılmak amacıyla yapılmıştır

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu daha önceden bilinen gastrointestinal hastalığı olmayan ve gastrointestinal sisteme ait herhangi bir yakınması olmayan 12'si kadın ve 8'i erkek, toplam 20 hastadan oluştu. Hasta grubunun yaşları 17-53 arasında olup yaş ortalaması 34.7 ± 10.24 ve $HbA1c=7.32\pm 0.30$ idi. Kontrol grubu olarak, ailesinde diabet bulunmayan, açlık kan şekeri ölçümleri normal sınırlarda olan, hiçbir gastrointestinal yakınması ve hastalığı olmayan 20 sağlıklı kişi alındı (12 kadın, 8 erkek). Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllüler 20-70 yaşları

arasında olup yaş ortalamaları 37.9 ± 11.62 idi.

ÇH taraması için immünglobulinA endomyseal antikor (IgA-EMA) testi uygulandı. IgA-EMA'nın değerlendirilmesinde immünfloresan yöntemi uygulandı. Antikor pozitif olanlara ince barsak biyopsisi uygulanarak ÇH'nin histopatolojik tanısı kesinleştirildi.

Bulguların değerlendirilmesinde iki örnek grubunda elde edilen yüzdelerin karşılaştırılması ve bağımsız gruplar için t testi uygulandı.

BULGULAR

IgA-EMA testi uygulanan 20 IDDM'li hastanın sadece birinde pozitif sonuç görüldü. Bunun üzerine yapılan ince barsak biyopsisinde villus atrofi, kript hiperplazisi, lamina propria inflamasyon görüldü ve böylece ÇH tanısı kesinleştirildi. Kontrol grubunun tüm üyelerinde IgA-EMA testi negatif bulundu. Bu sonuçlara göre; IDDM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre ÇH sıklığı açısından anlamlı bir artış tespit edilemedi ($t=1.04$; $p>0.05$).

TARTIŞMA

Günümüzde yeni kullanılmaya başlanılan tarama testleri, ÇH prevalansının toplumda ve IDDM'da sanıldığından daha yüksek olduğunu göstermiştir. IDDM'da ÇH'nın sık görülmesi her iki hastalıkta da yüksek olan HLA-DR3 genotipi frekansıyla ilişkili olabilir. ÇH'nın etyolojisinde otoimmün mekanizma da ileri sürülmüştür. Gerçekten de, ÇH'da ince barsak lamina propriaalarında plazma hücresi ve lenfosit birikimi gözlenmiştir. Yine bu hastaların serumlarında gliadin fraksiyonuna karşı antikorlar bulunmuştur. Glutene karşı gelişen lokal ve sistemik IgG antikor yanıtı, subepitelyal kompleman aktivasyonuna, bu da epitelyal harabiyete ve kompansatuvar kript hiperplazisine yol açar. Kript hiperplazisinde rol oynayan diğer bir faktör de T lenfosit ve belki de makrofajlardan salgılanan sitokinlerdir. ÇH patogeneğinde çok önemli görülen bu iki mekanizmadan başka iddia edilen diğer mekanizmalar şunlardır:

1. Metabolik mekanizma; çöliyak hastalarında bazı spesifik peptidazların eksik olması ve yetersiz metabolize olan glutenin toksik ürünlere dönüşmesi (6);
2. İnce barsak mukoza epitel hücresi apikal membranı üzerinde bulunan glikoprotein tabakasının yapısının bozularak toksik gliadin fraksiyonuna bağlanma özelliği kazanması (6);
3. Genetik olarak yatkın kişilerin adenovirüslerle karşılaştıklarında glutene hassas hale gelmeleri (6).

Çöliyak hastalığı, proksimal duodenumdan distal ileuma kadar geniş bir alanı tutabilir. Mukoza tabakasının hastalığıdır. Hastalar genelde kadındır ve IDDM daha erken yaşlarda başlar (4,5). ÇH'nı çocukluk çağı hastalığı olarak düşünme eğilimi vardır, ancak bu hastalık IDDM'lilerde erişkin yaşta daha sıktır. Çöliyak hastalıklı IDDM'lilerde hipoglisemi yaygındır; bunun ÇH'da ince barsak mukozasında oluşan sınırlı hasarın bir yansıması olduğu düşünülebilir. Çoğu olguda tedaviden sonra insüline olan gereksinim artar, hipoglisemi atakları azalır (2,10,11).

Asemptomatik hastalarda; buğday, arpa, çavdar gibi besin maddeleri alınımından bir iki saat sonra karın ağrısı, kötü kokulu ishal, halsizlik ve abdominal distansiyon görülür. İnce barsak mukozasındaki patoloji nedeniyle sekretin ve kolesistokininin yetersiz salgılanması, pankreas ekzokrin salgısının azalmasına neden olabilir. Özellikle bebeklerde dehidratasyon, elektrolit kaybı ve asidoz görülebilir. İnce barsakta protein emiliminin

bozulması sonucu hipoproteinemi ve buna bağlı ödem, asit oluşabilir. Proksimal intestinden demir, folat ve distal intestinden B12 vitamini absorpsiyonunun bozulması sonucu anemi görülebilir. Yağda eriyen vitaminlerden K vitamininin emiliminin bozulması sonucu koagülasyon bozuklukları; D vitamini ve kalsiyum absorpsiyonunun bozulması sonucu osteoporoz görülebilir ve bunun sonucu olarak kanda alkalin fosfataz yükselebilir (1,2,6,12).

Serumda IgA ve IgG tipi antiigliadin antikorlarının araştırılması tanıda değerlidir. Oral d-ksiloz ve laktöz tolerans testleri yol göstericidir. ÇH'nın taranmasında en hassas ve spesifik test IgA-EMA'dır. Bazı araştırmacılar tanının ince barsak biyopsisi ile doğrulanması gerektiğini savunurken; bazı araştırmacılar da ÇH'ndan şüphe edilen hastalarda IgA-EMA pozitif tespit edildiğinde ince barsak biyopsisinin gerekli olmadığını savunmaktadır. İnce barsak biyopsisinde villus kaybı, kriptaların hiperplazisi, kolumnar yapıdaki epitel hücrelerinin kuboidal hatta skuamoz epitele dönüşümü, sitoplazmik ve mitokondriyal vakuolizasyon, lamina propriaada IgA, IgG ve IgM sentezleyen lenfositlerin birikimi görülebilir (6,13-17). Tedavide; glutensiz diyet, nadiren diyete cevapsızlık durumunda steroid, azotiopirin ve siklofosfamid denenebilir (1,2,6). Çöliyak hastalığında yassı epitel hücreli farinks, özofagus karsinomu, ince barsak lenfoma ve adenokarsinomu riski artmıştır. Glutensiz diyet lenfoma riskini azaltabilir (1,2,6,18).

Eğer ÇH'nın IDDM'li hastalarda daha yüksek sıklıkta olduğu kanıtlanabilirse, IDDM'lilerde tanı anında ve daha sonra ÇH için tarama testi yapmak zorunlu olacaktır. Bu sanıldığından daha önemlidir, çünkü IDDM'de uygulanan standart diyet önerilerinde etkisi uzun süren, glutenden zengin karbohidratlı diyet önerilmektedir ve gluten içermeyen diyet yapmak zordur (2).

KAYNAKLAR

1. Toskes PT: Nontropical sprue. In: Bennett JC, Plum F, (editors). Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: WB Saunders Company p.704-5, 1996.
2. Cronin CC: Insulin dependent diabetes and coeliac disease. Lancet 399:1096-7, 1997.
3. Ventura A, Neri E, Ughi C, et al: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with coeliac disease. J Pediatr 137:263-5, 2000.
4. Barera G, Bianchi C, Calisti L, et al: Screening of diabetic children for coeliac disease with antiigliadin antibodies and HLA typing. Arch Dis Child 66:491-4, 1991.
5. Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, et al: Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents: a multicentre

study. Eur J Pediatr 148:113-7, 1988.

6. Tatar G: Çölyak spru. In: Telatar H, Şimşek H, (editors). Gastroenteroloji, Ankara: Hekimler yayın Birliği p.379-86, 1993.

7. Not T, Tommasini A, Tonini G, et al: Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type I diabetes mellitus. Diabetologia 44:151-5, 2001.

8. Lopez Cruz MC, Martin Mateos MA, Giner Munoz MT, et al: Common variable immunodeficiency, insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. Allergol Immunopathol 28:323-7, 2000.

9. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, et al: Development of coeliac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. Diabetologia 43:1005-11, 2000.

10. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF, Drury MI: Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. QJM 510:329-35, 1982.

11. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, et al: High frequency of coeliac disease in adult patients with type I diabetes. Scand J Gastroenterol 24:81-84, 1989.

12. Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M: Reversal of

osteopenia with diet in adult coeliac disease. Gut 38:322-7, 1996.

13. De Vitis I, D'Addesa S, Ghirlanda G, Gasbarrini G: Celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus: a multicentre study. Gastroenterology 110(Suppl):A13, 1996 (abstr).

14. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al: Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? Gut 33:1633-7, 1992.

15. Maki M, Huupponen T, Holm K, Hallstrom O: Seroconversion of reticulon autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. Gut 36:239-42, 1995.

16. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, et al: Use of immunoglobulin A-endomysial antibody to screen for coeliac disease in North american children with type 1 diabetes. Diabetes Care 21:1985-9, 1998.

17. Del Rosario MA, Fitzgerald JF, Chong SK, et al: Further studies of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in patients with suspected coeliac disease. Pediatr Gastroenterol Nutr 27:191-5, 1998.

18. O'Conner TM, Cronin CC, Loane JF, et al: Type 1 diabetes mellitus, coeliac disease, and lymphoma: a report of four cases. Diabet Med 16:614-7, 1999.