

İnsüline Bağımlı (Tip 1) Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Antigliadin ve Endomisyal Antikorların Araştırılması

SCREENING OF ANTIGLIADIN AND ENDOMYSIAL ANTIBODIES IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Dr.Tümay DOĞANCI*, Dr.Yurdaer BAYDAR**, Dr.Sadi VİDİNLİSAN***,
Dr.Haldun UZ****, Dr.Necla TÜLEK****, Dr.Uğur ÇİFTÇİ*****

- * Pediatrik Gastroenterolog, SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi,
** SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi,
*** Doç., Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi,
**** Uz., Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi,
***** Doç., Düzen Laboratuvarları, ANKARA

Özet

Son yıllarda insuline bağımlı diabetes mellitus (IDDM)'lu çocuklarda Çöliak hastalığı (ÇH) prevalansının yüksek olduğu görülmüş ve tarama çalışmaları gündeme gelmiştir. ÇH genellikle tipik semptomlarla belirti verse de, daha hafif ve atipik formlarda da görülebilmektedir. Tanı konmamış ÇH'li çocuklar büyüme geriliği, gecikmiş puberte ile gelebilmekte, değişik malign hastalık görülme riski de bu hastalarda artmaktadır. ÇH'nin tanısında serolojik yöntemler tarama testi olarak kullanılmakta ve bu sayede kesin tanı için gereken ince barsak biyopsi sayısı azaltılabilmektedir. Bu testlerden antigliadin ve endomisyal antikorlar sensitiveleri ve spesiviteyi nedeniyle bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde hem sağlam çocuklarda, hem de IDDM'li çocuklarda ÇH prevalansı bilinmemektedir. Bu çalışmada 101 IDDM'li ve 50 sağlam çocukta antigliadin IgA, IgG ve endomisyal IgA antikorlarına bakıldı. IDDM'li çocuklarda bu antikorlar %9,9 oranında saptandı, bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Bu gruptaki çocukların daha uzun süredir diabetik oldukları, belirgin gastrointestinal semptomlarının olmadığı da görüldü. Çalışmamız, IDDM'li çocukların ÇH yönünden araştırılmasının ülkemizde de gerekli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İnsuline bağımlı diabetes mellitus,
Çöliak hastalığı

T Klin Pediatri 2000, 9:73-78

In recent years it has been reported that the prevalence of coeliac disease (CD) in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is higher than expected and screening methods has been suggested. Most cases of CD are revealed by typical symptoms, less silent and atypical forms of CD are well known. The child with undiscovered CD runs a risk of retarded growth potency, delayed puberty and an increased risk of various malignant diseases. The use of serological tests has been shown as a screening method for the diagnosis of CD and they are proposed as useful adjuncts for the diagnosis of CD by reducing the number of intestinal biopsies required for diagnosis. Of these, antigliadin antibodies and endomysial antibodies are used world widely for their sensitivity and specificity. In Turkey, it is not known the prevalence of coeliac disease neither in children with IDDM, nor in healthy children. In this study, 101 children with IDDM and 50 healthy control subjects were screened for CD using antigliadin and endomysium antibodies. The prevalence of these antibodies is %9,9 in diabetic children with significantly higher rate ($p=0,021$) and patients seen in this group have known diabetic for longer period of times without any evidence of gastrointestinal involvement. This study showed that children with IDDM should screen for coeliac disease in our country as well.

Key Words: Insulin-dependent diabetes mellitus,
Coeliac disease

T Klin J Pediatr 2000, 9:73-78

Summary

Geliş Tarihi: 28.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Tümay DOĞANCI
Turan Güneş Bulvarı 41. Sok.
Aktürk Sitesi II. Kısım A/1
Oranyolu, ANKARA

İlk kez 1969 yılında insuline bağımlı diabetes mellitus (IDDM)'lu bir hastada ince barsak biyopsisi de yapılarak Çöliak hastalığı (ÇH) tanımlanmış ve daha sonra birçok çalışmada bu iki hastalığın

birlikte görülebileceği yayınlanmıştır (1-7). Genel olarak ÇH sıklığı 1/300-1/4000 olarak bildirilmektedir. IDDM'lilerde ise prevalansın daha yüksek olduğu (%1,1-11,1) belirtilmektedir (8,9). Bu iki hastalığın benzer genetik özellikler ve ortak otoimmün mekanizmalar nedeniyle bir arada görülebildiği düşünülmektedir (10). HLA B8, HLA DR3 ve HLADQ W2 genotiplerinin bu hastalarda sıkça rastlandığı bildirilmektedir (4,5,11).

Çöliak hastalığı klasik malabsorbsiyon tablosu yanında nonspesifik semptomlarla; anemi, boy kısalığı gibi monosemptomatik veya tamamen asemptomatik (latent) formlarda görülebilmektedir (9,10,12-14). Çöliaklı hastalarda farinks ve özofagusun squamöz hücreli karsinoması ve lenfoması gibi malign patolojilere daha sık rastlandığı, menarşta gecikme görülebileceği ve değişik sistemik bozuklukların bir arada olabileceği bilinmektedir (14,15).

Son yıllarda ÇH'nın bütün klinik formlarının taranmasında yüksek sensitivitesi ve spesivitesi olan (%96-%97) anti gliadin (AGA) ve endomisyal antikorlar (EMA) kullanılmaktadır. Bunlardan endomisyal IgA antikor, en sensitif ve en spesifik test (%97-%100) olarak kabul edilmektedir. Bu testlerin kullanıma girmesiyle ÇH'nın tanısı için altın standart olarak kabul edilen, ancak invaziv bir yöntem olan ince barsak biyopsisi daha sınırlı bir hasta grubuna uygulanmaktadır. Ayrıca ÇH'nın izleminde de bu antikorlar yol gösterici olmaktadır (10,16-26).

ÇH ile birlikte olan IDDM'li hastaların çoğunda ÇH'nın taranmasının diabetin metabolik kontrolünü kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, uzun etkili karbonhidratlardan (gluten içeren tahıllardan) zengin diabetik diyet ÇH'yı provoke etmektedir. Bu nedenlerle IDDM'li hastanın izleminde eşlik eden ÇH'nın en kısa zamanda tanınması önem taşımakta ve bu nedenle birçok araştırmacı bütün IDDM'li hastaların ÇH yönünden taranmasını önermektedir (3,9,27). Hatta bazı araştırmacılar IDDM'lilerin her yıl düzenli olarak taranmasıyla daha önce antikorları negatif olan olgularda da pozitiflik saptanarak subklinik ÇH'nın yakalanabileceğini bildirmişlerdir (27).

Ülkemizde normal popülasyonda ve IDDM'lilerde ÇH prevalansı bilinmemektedir. Bizde bu bilgilerin ışığında, IDDM'li hastalarımızda ÇH'yı AGA ve EMA araştırarak taramayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümünde izlenen 56 kız, 45 erkek toplam 101 IDDM'li çocuk alındı. Hastaların yaşları 1,5-16,5 yaş arasında ve ortalama 9 yaş 9 aydı. Kontrol grubunu ise genel polikliniğe başvuran klinik incelemelerinde endokrinolojik ve gastrointestinal yakınması, gelişme geriliği, anemisi, kronik hastalığı ve immün yetmezliği olmayan 25 kız, 25 erkek toplam 50 çocuk oluşturdu. Bu grubun yaş dağılımı 10 ay-14 yaş arasında, ortalaması ise 8 yaş 8 aydı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cins yönünden istatistiksel farklılık göstermediği de belirlendi.

Çalışma grubundaki olgular diare, abdominal distansiyon, dispepsi, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar yönünden sorgulandı. Tam kan sayımı, glikolize hemoglobin ölçümü yapıldı. Gereken olgularda serum ferritin düzeyi, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı. Olguların tümünden antikor taraması için venöz kan örnekleri alındı, serumları ayrıldı ve -20 derecede çalışma gününe kadar saklandı.

AGA IgA ve IgG antikorları "IMMCO Diagnostics, NY/USA" firmasının ELİSA yöntemli kitleri ile araştırıldı. EMA için "The Binding Site Birmingham/England" firmasının immüno fluoresan yöntemli kiti kullanıldı. Bütün sonuçlar "cut-off" değerlerine göre pozitif ve negatif olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede Student's t testi ve ki-kare testi kullanıldı.

Sonuçlar

Yüzbir IDDM'li hastanın 10'unda (%9,9) antikor pozitifliği saptandı. Bunların ikisinde AGA IgA ve EMA IgA birarada pozitif, bir hastada ise AGA IgG ve EMA IgA birlikte pozitif bulundu. Hasta ve kontrol grubunda antikor pozitiflikleri

Tablo 1. Antikor pozitiflikleri yönünden hasta ve kontrol grubu

	AGA-IgA		AGA-IgG		EMA-IgA	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
IDDM'li hasta (n=101) (%)	98 (97)	3 (3)	100 (99)	1 (1)	92 (91,1)	9 (8,9)
Kontrol (n=50) (%)	50 (100)	0 (0)	50 (100)	0 (0)	50 (100)	0 (0)
p	> 0,05	> 0,05	0,029*			

* : İstatistiksel olarak anlamlı

karşılaştırıldığında; AGA IgA ve IgG pozitifliği farklılık yaratmazken, EMA IgA pozitifliği istatistiksel olarak IDDM'li grupta anlamlı bulundu (Tablo 1).

EMA IgA pozitifliğindeki anlamlılık grupların genel olarak antikor pozitif veya antikor negatif olarak değerlendirilmesine de yansıdı ve IDDM'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antikor pozitifliği görüldü (Tablo 2).

Antikor pozitifliği saptanan 10 hasta ile diğer hastalar yaş, cins, büyüme geriliği, anemi ve glikolize hemoglobin yönünden karşılaştırıldığında ise anlamlı fark görülmedi (Tablo 3). Diabet süresi (hastalığın tanısından itibaren geçen süre) ise antikor negatif 91 olguda ortalama 37,8 ay, antikor pozitif 10 olguda ise 63,8 ay bulundu. Antikor pozitif olgularda gastrointestinal yakınma görülmedi.

Tartışma

Sensitif ve spesifik testlerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle ÇH prevalansının bilinenden daha fazla olduğu anlaşılmıştır. IDDM'li hastalarda benzer otoimmün mekanizmalar nedeniyle ÇH'ya normal popülasyondan daha sık rastlandığı birçok yayında bildirilmektedir (8,9). Bunlardan en geniş kapsamlısı De Vitis ve arkadaşlarının 1996'da İtalya'da çocukluk yaş grubunu da kapsayan 1114 IDDM'li hastada yaptıkları araştırmadır (7). Bu çalışmada AGA ve EMA pozitif bulunan olgulara ince barsak biyopsisi yapılarak villöz atrofi araştırılmış ve IDDM'lilerin %5,6'sına ÇH tanısı konmuştur.

Tablo 2. IDMM'li ve kontrol grubunun genel antikor pozitiflikleri yönünden karşılaştırılması

	Antikor -	Antikor +
IDDM'li hasta (%)	91 (90,1)	10 (9,9)
Kontrol (%)	50 (100)	0 (0)
	p= 0,021*	

* İstatistiksel olarak anlamlı

Bizim çalışmamızda da AGA IgA 3, AGA IgG 1, EMA IgA 9 hastada pozitif bulundu. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. Bu üç antikordan herhangi birisi için pozitif olan hasta sayısı 10 olduğundan genel pozitiflik %9,9 olarak belirlendi. Bu prevalans literatürdeki yayınlarla uyumludur ve kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Antikorlar tek tek değerlendirildiğinde sadece EMA IgA kontrol grubu ile anlamlı fark oluşturdu (p=0,029). Bu fark, EMA IgA'nın en sensitif ve en spesifik test olmasından kaynaklanabilir (19,21,22,25).

Antikor pozitifliklerinin önemli olmasına karşın ÇH'nın tanısında ince barsak biyopsisinde karakteristik bulguların görülmesi esastır (24). Bizim çalışmamızda da antikor pozitifliklerinin ince barsak patolojisi ile doğrulanması gerekmektedir.

Tablo 3. Antikor negatif ve pozitif olguların yaş, cins, büyüme geriliği, anemi ve glikolize hemoglobin yönünden karşılaştırılması

		Antikor (-) (n=91)	Antikor (+) (n=10)	P
Yaş Ortalaması		115, 6 ay (9 yaş 7 ay)	133, 3 ay (11 yaş 1 ay)	> 0.05
Cins	Kız	51	5	> 0.05
	Erkek	40	5	
Büyüme Geriliği	Yok	86	8	> 0.05
	Var*	5	2	
Glikolize hemoglobin	İyi-orta**	50	5	> 0.05
	Kötü-çok kötü***	41	5	

* Boy SDS: -2.5 ↓ ** 5.2-9.9 *** 10 ve □

Yapılan çalışmalarda ÇH olan IDDM'li hastaların çoğunlukla kız ve IDDM'in erken döneminde oldukları görülmüştür (5,28). Bizim çalışmamızda ise antikor pozitif hastaların cinsiyete göre eşit dağıldığı ve diğer hastalarla anlamlı fark yaratmadığı görüldü. Antikor pozitif IDMM'li hastaların diabet süresi de diğerlerinden uzun bulundu. Bu farklılık olgu sayımızın az ve gastrointestinal semptomlarının olmayışı nedeniyle ÇH'nın daha önce araştırılmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda antikor pozitif olguların ikisinde (%20) büyüme geriliği saptandı ve bu yönden antikor pozitif ve negatif olgular arasında farklılık bulunmadı. Literatürde de bazı yayınlarda büyüme geriliği ve anemi saptanmış, bazılarında ise saptanamamıştır (5,29).

Yayınlarda subklinik ÇH'nın IDDM'lilerde glukoz kontrolünü genellikle fazla etkilemediği belirtilmektedir (5,28). Bunun subklinik ÇH da ince barsakta sınırlı bir mukozal hasarın yansımaları olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da metabolik kontrolün bir göstergesi olan glikolize hemoglobin düzeylerinin antikor pozitif hastalarda farklı bulunmamasının nedeni sınırlı mukozal hasar olabilir.

ÇH saptanan IDDM'li popülasyonlarda yapılan çalışmalar bu hastalarda malabsorbsiyon bulgu-

larının nadiren ve hafif şiddette saptandığını (4,8,29), gastrointestinal semptomlara da genellikle retrospektif olarak ve hafif şiddette rastlandığını belirtmektedir (5,8,29). Bizim çalışmamızda da antikor pozitif IDDM'li çocuklarda gastrointestinal yakınma saptanmadı.

IDDM'lilerde ÇH prevalansının normal popülasyondan fazla olduğu görüldükten sonra tüm IDDM'li hastaların ÇH yönünden araştırılması önerilmektedir (3). IDDM tanısı sırasında antikorları negatif olan bazı hastalarda daha sonra antikorun pozitif olabileceği, ayrıca pozitif antikorlu fakat negatif ince barsak biyopsili latent formda ÇH bulunan olgular olabileceği literatürde bildirilmiştir. Bu nedenle antikor taramasının yılda bir kez düzenli olarak yapılması da önerilmektedir. Bir yayında 144 Çöliak hastasının yalnız 21'inin testler ile araştırılmadan tanı alacak kadar semptomatik olduğu belirtilmektedir (27). Son yıllarda endomisyal antikorlarla iyi korelasyon gösterdiği saptanan doku transglutaminaz IgA otoantikorları da ÇH'nın araştırılmasında kullanılmaya başlanmıştır (30-32).

ÇH saptanan IDDM'li hastalarda, ÇH izleminin uzun süreli sonuçlarını bildiren az sayıda çalışma vardır (4,8,29). Gene de gluten kısıtlaması ile en azından ÇH ile birlikte sık rastlanan tabloların ve komplikasyonların azaltılabileceği düşünülmektedir (28).

Sonuç olarak bizim çalışmamız ülkemizde de IDDM'li çocuklarda ÇH'na ait antikör pozitifliğinin literatürdeki kadar sık olduğunu ve tüm IDDM'li hastalarda araştırılması gerektiğini gösterdi. Bu ön çalışmadan sonra, ince barsak biyopsisi yapılarak kesin tanı konan olguların ÇH yönünden tedavisi ve uzun süreli izleminin değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bu sayede IDDM'li çocukların izleminde yeni yaklaşımlar gündeme gelebilecektir.

KAYNAKLAR

- Gadd S, Kamath KR, Silink M, Skerit JH. Co-existence of coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus in children: screening sera using an ELISA test for gliadin antibody. *Aust NZJ Med* 1992; 22 (3): 256-60.
- Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich RM. Coexistence of diabetes and coeliac disease. *J Pediatr* 1974; 85: 527-9.
- Maki M, Hallström O, Huupponen T, Vesikari T, Visakorpi JK. Increased prevalence of coeliac disease in diabetes. *Arch Dis Child* 1984; 59: 739-42.
- Savilahti E, Simell O, Koskimies S, Rilva A, Akerblom HK. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986; 108: 690-3.
- Barera G, Bianchi C, Calisti L, Cerutti F, Dammacco F, Frezza E. Screening of diabetic children for coeliac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 1991; 66 (4): 491-4.
- De Vitis I, D'Addesa S, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Coeliac disease (CD) and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): a multicentre study. *Gastroenterology* 1996; 110 (supp): A13 (abstr).
- De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr* 1996; Suppl 412: 56-7.
- Sigurs N, Johansson J, Elfstrand PO, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease and insulin dependent diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993; 82 (9) 748-51.
- Calero P, Ribes-Koninckx C, Albiach V, Carlos C, Ferrer J. Ig A antigliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23 (1): 29-33.
- Walker-Smith JA. Coeliac Disease. In: Walker Allan W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds: *Pediatric Gastrointestinal Disease* (2nd ed). St. Louis, Mosby Year Book, 1996: 840-61.
- Corazza GR, Tabacchi P, Frisoni M, Prati C, Gasbarrini G. DR and non DRIa allotypes are associated with susceptibility to coeliac disease. *Gut* 1985; 26: 1210-13.
- Mearin ML, Mulder JJ. Coeliac Disease. In: Bockus Gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 1027-49.
- Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasguino P. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1991; 14: 12-6.
- Trier JS. Celiac sprue: a review. *New Eng J Med* 1991; 324 (24): 1709-19.
- Holmesw GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan Rx. Malignancy in coeliac disease-effect of gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-8.
- Monteiro E, Menezes M, Ramalho P. Antireticulin antibodies a diagnostic and monitoring test for childhood coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 955-7.
- Friis SU, Gudmand-Hoyer E. Screening for coeliac disease in adults by simultaneous determination of IgA and IgG gliadin antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (9): 1058-62.
- Tucker NT, Barghuthy FS, Prihoda TJ, Kumar V, Lerner A, Lebenthal E. Antigliadin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay as a marker of childhood celiac disease. *J Pediatr* 1988; 113 (2): 286-9.
- Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 941-7.
- Catassi C, Ratsch I-M, Fabiani E, Rossini M, Bordicehia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
- Ladinsler B, Rossipal E, Pittschliel K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 1994; 35: 776-8.
- Lindquist BL, Rogozinski T, Moi H, Danielsson D, Olcen P. Endomysium and gliadin IgA antibodies in children with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 452-6.
- Ascher H, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Klander AF, Nilsson LA. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 61-7.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK (Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition): Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
- Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95 (1): 78-82.
- Sjöberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243 (2): 133-40.
- Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1096-97.
- Cacciari E, Salardi S, Volta U. Prevalence and characteristics of coeliac disease in type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 671-2.

29. Collin P, Salmi J, Hallstrom O. High frequency of coeliac disease in adult patients with type I diabetes. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 81-4.
30. Barrera G, Roggero P, Bazzigaluppi E, Caravelli F, Menni L, Renzetti F, et al. Detection of antibodies by radiobinding assay against human tissue transglutaminase C in coeliac children. *ESPGHAN Abstracts Warshaw, Poland, June 2-5 1999. J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 28:546.
31. Bonamico M, Rossi D, Cipolletta E, Danesi HM, Sabetella L, Tiberti C, et al. IgA transglutaminase autoantibodies and coeliac disease. *ESPGHAN Abstracts Warshaw, Poland, June 2-5 1999. J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 28:548.
32. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Bradbury A, Not T, et al. Human tissue transglutaminase ELISA: A powerful mass screening diagnostic assay for coeliac disease. *ESPGHAN Abstracts Warshaw, Poland, June 2-5 1999. J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 28:568.