

## مقاله اصلی

# بررسی فراوانی اسپروی سلیاک در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت تیپ یک

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۲۷

### خلاصه

#### مقدمه

در دیابت تیپ I شیوع بیماری سلیاک افزایش می یابد و اهمیت بالینی همراهی سلیاک و دیابت تیپ یک در این است که هرچند اسهال آبکی بدون شواهدی از سوء جذب در بیماران مبتلا به دیابت شایع است، در صورت مشاهده این نشانه ها باید وجود بیماری سلیاک ارزیابی شود.

#### روش کار

این مطالعه یک مطالعه مقطعی توصیفی بوده که بر ۸۷ مورد بیمار شناخته شده دیابت تیپ I بزرگسال مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان قائم (عج) در سال ۱۳۸۴-۱۳۸۷ انجام شده است. در صورت وجود معیارهای ورود به مطالعه، بیماران از جهت tTG-IgA بررسی شده و در صورت مثبت بودن، جهت آندوسکوپی و انجام بیوپسی به مرکز آندوسکوپی بیمارستان قائم (عج) معرفی شدند. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شده است.

#### نتایج

در این تحقیق مجموعاً ۸۷ بیمار دیابت تیپ I با میانگین سنی ۱۹/۷۸ با حد اقل ۱۵ سال و حداکثر ۳۰ سال تحت مطالعه قرار گرفتند که ۴۱ نفر مرد (۴۷/۱٪) و ۴۶ نفر زن (۵۹/۹٪) بودند. ۲۸ نفر (۳۲/۲٪) tTG-IgA مثبت داشتند که تحت آندوسکوپی و بیوپسی قرار گرفتند. در کل ۹ نفر از این ۲۸ بیمار با سرولوژی مثبت که ۱۰/۳٪ از کل بیماران مورد مطالعه است، مبتلا به سلیاک بودند. ۲۴ نفر (۲۷/۶٪) مبتلا به اسهال و یا درد شکمی و ۶۳ نفر (۷۲/۴٪) بدون اسهال و یا درد شکمی بودند.

#### نتیجه گیری

شیوع بیماری سلیاک در نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت می باشد. شیوع سلیاک اسپرو در بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک در شرق کشور ۱۰/۳٪ است و این ضرورت screening را در تمامی بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک گوشزد می کند.

**کلمات کلیدی:** آنتی بادی ضد ترانس گلو تامیناز بافتی، اسپروی سلیاک، دیابت وابسته به انسولین

۱- احسن وثوقی نیا

۲- سید کاظم نظام

۳- مهتاب بیانی\*

۴- احسن سعادت نیا

۵- رباب بیگم ابوترابی

۶- علیرضا بخشی پور

۷- محمود علی کیخوایی

۸- محمد علی مشهدی

۱- استادیار بیماریهای گوارش، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲،۶- استادیار بیماریهای گوارش، دانشگاه علوم

پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- استادیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۴- استادیار بیماریهای گوارش، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- دانشیار بیماریهای غدد، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۷- استادیار بیماریهای غدد، دانشگاه علوم پزشکی

زاهدان، زاهدان، ایران

۸- استادیار بیماریهای خون، دانشگاه علوم

پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

\* نیشابور - دانشگاه علوم پزشکی نیشابور،

نیشابور، ایران

تلفن: ۰۹۱۹۵۱۰۸۲۹۸-۹۸

email:Mahtabbayani@yahoo.com

## مقدمه

بیماری اسپرووی سلیاک یک بیماری دستگاه گوارش است که در اثر تخریب سلولهای اپیتلیال روده باریک منجر به سوء جذب می شود. معیارهای چهارگانه تشخیص عبارتند از: سوء جذب در اثر مصرف گلوتن موجود در گندم و جو، آتروفی مخاط روده باریک، بهبودی علائم کلینیکی سوء جذب به همراه بهبودی علائم آتروفی مخاط روده باریک با قطع غذا های حاوی گلوتن، برگشت مجدد علائم بالینی و بافت شناسی پس از شروع مجدد غذاهای حاوی گلوتن. علائم بالینی بیماری سلیاک بسیار متفاوت است بارزترین و مهمترین علائم بیماری علائم گوارشی می باشد که تظاهرات آن در افراد مختلف متفاوت است و شامل اسهال، سوء جذب، دردهای مهم شکمی و نفخ می باشد.

تغییرات پاتولوژیک روده باریک در بیماری سلیاک براساس modified Marsh classification به ۵ گروه عمده تقسیم بندی می شود: Marsh 0: فقط افزایش intraepithelial lymphocyte وجود دارد اما تعداد آنها کمتر از ۴۰ لنفوسیت به ازای هر صد سلول اپیتلیال است.

Marsh I: لنفوسیتها در داخل لامیناپروپریا ارتشاح می یابند و intraepithelial lymphocyte بیشتر از ۴۰ لنفوسیت به ازای هر صد سلول اپیتلیال است. Marsh II: کریپت ها هیپر تروفی می کنند اما villous atrophy وجود ندارد.

Marsh III A: آتروفی ویلوسها به صورت partial مشهوداست. Marsh III B: آتروفی ویلوسها به صورت subtotal مشهوداست. Marsh IIIC: آتروفی ویلوسها به صورت total مشهوداست (۱).

از میان تستهای تشخیص سرولوژیکی در بیماری سلیاک تستهای IgA Anti Endomysial Ab و IgA anti tTG مفیدترین و بهترین این تستها محسوب می شوند که دارای حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص بیماری سلیاک می باشند و امکان غربالگری بیماری سلیاک را فراهم می کنند (۲).

آنتی بادی های ضد tTG به راحتی توسط ELISA<sup>۱</sup> قابل اندازه گیری است (۳). امروزه غربالگری بیماری سلیاک را

توسط Anti tTG پیشنهاد می کنند (۳-۶). چرا که EMA-IgA هم گران تر است و هم روشی است مشکلتتر (۵). از طرفی tTG-IgA توانسته است تمامی مواردی را که توسط EMA-IgA منفی کاذب بوده را مشخص نماید (۵،۷).

ارتباط بین سلیاک و سایر بیماریهای اتوایمیون به اثبات رسیده است. از جمله این بیماریها دیابت نوع ۱ است. شیوع در این گروه از ۱٪ تا ۲۰٪ ذکر شده است (۸). در ایران شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I حدود ۲/۴٪ گزارش شده است. در دیابت تیپ یک شیوع بیماری سلیاک افزایش می یابد. اهمیت بالینی همراهی سلیاک و دیابت تیپ یک در این است که هرچند اسهال آبکی شدید و بدون شواهدی از سوء جذب در بیماران مبتلا به اسهال دیابتیک شایع است در صورت مشاهده این نشانه ها باید ارزیابی از جهت وجود و یا عدم وجود بیماری سلیاک نیز انجام شود و در صورت مثبت شدن تست های مربوطه باید نمونه برداری از قسمت دوم اثنی عشر توسط آندوسکوپی انجام شود (۹). با توجه به تاثیر محل جغرافیایی در شیوع سلیاک و با توجه به اینکه چنین مطالعه ای در شرق کشور انجام نشده است نویسندگان برآن شدند تا این مطالعه را در شرق کشور انجام دهند.

## روش کار

این مطالعه یک مطالعه مقطعی توصیفی بوده که بر ۸۷ مورد بیمار شناخته شده دیابت تیپ I مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان قائم (عج) در سال ۱۳۸۷-۱۳۸۴ انجام شده است. جهت انجام آزمایش tTG-IgA در آزمایشگاه از بیمار 1 cc خون از ورید براکیال گرفته شده، بلافاصله سانتریفوژ گشته و سرم آن در منهای ۲۰ درجه سانتیگراد فریز گردیده است. آزمایش tTG-IgA با کیت AESKULIZA ساخت کشور آلمان و به روش ELISA و هر دو هفته یکبار انجام شده است. برای کنترل از نمونه مثبت بیمار مبتلا به سلیاک استفاده شده است. با دادن حداقل ۴ محلول استاندارد دستگاه به طور اتوماتیک دانسیته اپتیکال (OD) آن را تنظیم و انتخاب کرده و محاسبه و رسم منحنی تماماً توسط دستگاه انجام شده است. حساسیت دستگاه

<sup>1</sup>Enzyme Linked Immunosorbent

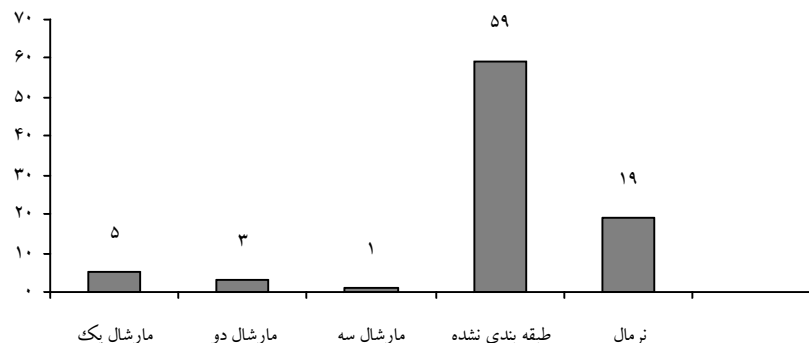
## نتایج

از ۸۷ بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک که شرایط ورود به مطالعه را داشتند ۴۱ نفر مرد (۴۷/۱٪) و ۴۶ نفر زن (۵۹/۹٪) بودند. میانگین سنی بیماران ۱۹/۷۸ با حد اقل ۱۵ سال و حداکثر ۳۰ سال بود. از این تعداد بیماران ۲۴ نفر (۲۷/۶٪) مبتلا به اسهال و یا درد شکمی و ۶۳ نفر (۷۲/۴٪) بدون اسهال و یا درد شکمی بودند. آنتی بادی ضد tTG نیز میانگینی معادل ۴۱/۳۹ داشت که حداقل آن ۰/۱ و حداکثر آن ۵۶۲ واحد بود. ۵۹ نفر (۶۷/۸٪) tTG-IgA کمتر از ۱۵ و ۲۸ نفر (۳۲/۲٪) tTG-IgA بیشتر و یا مساوی ۱۵ داشتند که تمامی این ۲۸ نفر تحت آندوسکوپی و بیوپسی قرار گرفتند. در کل ۹ نفر از این ۲۸ بیمار با سرولوژی مثبت، مبتلا به سلیاک بودند (۵ نفر مرد و ۴ نفر زن) که ۵ نفر Marsh I و ۳ نفر Marsh II و یک نفر نیز Marsh IIIc گزارش شده است. ۱۹ نفر نیز از گروه با سرولوژی مثبت، بیوپسی طبیعی داشتند. بنا بر این در کل ۱۰/۳٪ از بیماران مورد مطالعه مبتلا به سلیاک بودند. (جدول ۱) (نمودار ۱).

یک واحد در هر سی سی است و Calibrate range آن از صفر تا ۲۰۰ واحد در سی سی می باشد. مقادیر طبیعی از صفر تا ۱۴/۹ واحد می باشد و مقادیر بیشتر و یا مساوی ۱۵ مثبت تلقی شده است. پس از مثبت شدن نتیجه آزمایش، بیمار جهت آندوسکوپی و انجام بیوپسی به مرکز آندوسکوپی بیمارستان قائم (عج) معرفی گردیده است. آندوسکوپی با استفاده از ویدیوآندوسکوپ فیبراپتیک از نوع الیمپوس ژاپن سری ۱۴۰ صورت گرفته و ۴ نمونه بیوپسی از قسمت دیستال دئودنوم گرفته شده است. نمونه های به دست آمده به دقت و تحت پروسه متداول پاتولوژی قرار می گیرند. نمونه های بیوپسی شده سپس توسط همکار پاتولوژیست طرح بررسی و نتایج آن بر اساس Modified Marsh Classification گزارش شده است. در نهایت اطلاعات به دست آمده توسط مشاور محترم آمار و با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شده و مورد متغیر های کمی، میانگین و انحراف معیار و در مورد متغیر های کیفی، فراوانی و در صد محاسبه گردیده و نتایج نهایی اعلام شده است.

جدول ۱- نتایج تشخیصی بیماران مبتلا به دیابت تیپ I

تشخیص tTG-IgA	مارشال یک	مارشال دو	مارشال سه	طبقه نشده	طبیعی	جمع کل
<15 Negative منفی (کمتر از ۱۵)	۰	۰	۰	۵۹	۰	۵۹
>15 Positive مثبت (کمتر از ۱۵)	۵	۳	۱	۰	۱۹	۲۸
Total (جمع کل)	۵	۳	۱	۵۹	۱۹	۸۷



نمودار ۱- نتایج تشخیصی بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک

## جدول ۲- تعداد بیماران علامتدار مبتلا به دیابت تیپ یک با و بدون شواهد باراکلینیک بیماری سلیاک

tTG-IgA + BX + (بیوپسی مثبت)	tTG-IgA + BX Neg (بیوپسی منفی)	tTG-IgA Neg BX Neg (بیوپسی منفی)	
۹	۱۹	۵۹	(جمع کل)
۵	۷	۱۲	درد شکمی و یاسهال دارد
۴	۱۲	۳۷	درد شکمی و یاسهال ندارد

دیگر در عربستان شیوع سرولوژی مثبت ۲۰/۹٪ و شیوع سلیاک ۱۰٪ گزارش شده است (۱۶).

در ایران مطالعه ای که توسط دکتر شهباز خانی انجام شده است شیوع سرولوژی مثبت ۲/۴٪ و شیوع سلیاک نیز همان ۲/۴٪ گزارش شد. در مطالعه دیگری دکتر دریانی شیوع سرولوژی مثبت را ۳/۸٪ و شیوع سلیاک را ۲/۵٪ گزارش کرد. دکتر لاریجانی نیز در سال ۱۳۸۲ شیوه سلیاک را در بیماران دیابت تیپ I حدود ۱/۹٪ گزارش کرد، باید متذکر شد این مطالعات در جمعیت تهران انجام شده است بسیاری از مطالعات فوق براساس تست آنتی گلیادین آنتی بادی که از دقت بالایی نیز برخوردار نمی باشد انجام شده است و بعضی از مطالعات فوق نیز با تست غربالگری EMA-IgA انجام شده است که اگر چه دقت بالایی دارد اما بهتر از تست tTG-IgA نمی باشد. مطالعه حاضر بر اساس تست غربالگری tTG-IgA انجام شد. در این مطالعه ۲۸ نفر (۳۲/۲٪) از بیماران سرولوژی مثبت و ۹ نفر (۱۰/۳٪) سلیاک اثبات شده توسط بیوپسی داشتند. این آمار بیشتر شبیه گزارشات رسیده از کشورهای آفریقایی است و حتی مشابهتی با آمار موجود در ایران که در تهران انجام شده است نیز ندارد. از نظر شیوع دردهای شکمی و یا اسهال در بیماران، در گزارش دکتر شهباز خانی در سال ۷۹ نیمی از بیماران دردهای شکمی یا اسهال داشته اند (۹).

دردهای شکمی یا اسهال در بیماران دیابتی تیپ I و سلیاک در یک Multicentre Study ۲۴٪ گزارش شده است (۱۷).

دردهای شکمی یا اسهال در بیماران این مطالعه ۲۷/۶٪ بوده است. در مطالعات مختلف نشان داده اند که شیوع سلیاک در خانمها بیش از آقایان است (۲). این در حالیکه در مطالعه حاضر شیوع سلیاک در آقایان ۱/۲۵ برابر خانمها بوده است.

از ۵۹ بیمار مبتلا به دیابت تیپ I که از نظر سلیاک منفی بودند (۲۷ مرد و ۳۲ زن)، ۱۲ مورد (۲۰/۳٪) درد شکمی و یا اسهال داشته و ۴۷ مورد (۷۹/۷٪) این علائم را نداشتند. از ۲۸ مورد با سرولوژی مثبت (۱۴ مرد و ۱۴ زن)، ۱۲ مورد (۴۲/۸٪) درد شکمی و یا اسهال داشته و ۱۶ مورد (۵۷/۲٪) فاقد این علائم بودند. از ۹ مورد مبتلا به سلیاک ۵ نفر (۵۵٪) درد شکمی و یا اسهال داشتند و ۴ نفر (۴۵٪) فاقد این علائم بودند. بنابراین از مجموع ۸۷ بیمار مبتلا به دیابت تیپ I کلاً ۲۴ مورد (۲۷/۶٪) اسهال و یا درد شکمی داشتند (جدول ۲).

## بحث

شیوع بیماری سلیاک در نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت می باشد. بیماری سلیاک از ۱ تا ۱۶٪ مبتلا یان دیابت تیپ I گزارش شده است (۱۰).

مثلاً در مجارستان این رقم معادل ۸/۳۲٪، در اتریش ۳٪، در استرالیا ۱/۸٪، در کانادا ۵/۱٪، در فنلاند ۲/۴٪، در انگلستان ۲٪ و در آمریکا ۱/۴٪ گزارش شده است (۱۱). در گزارش دیگری این مقادیر در انگلستان ۱/۴٪، در آمریکا ۶/۴٪، در فنلاند ۸/۳٪ و در ایتالیا ۷/۸٪ بوده است (۱۲).

در سوئد نیز این مقدار ۴/۸٪ گزارش است (۱۳). در مطالعات انجام شده در کشورهای آفریقا شیوع سلیاک در دیابت تیپ I چشمگیر بوده است مثلاً در لیبی ۲۱/۳٪ بیماران دیابتی سرولوژی مثبت و ۱۰/۲۵٪ سلیاک داشته اند (۱۴).

در مطالعه ای در مصر شیوع سرولوژی مثبت ۲۸٪ و شیوع سلیاک ۱۵/۲٪ بوده است (۱۵). در مطالعه ای در الجزایر شیوع سلیاک در بیماران دیابت تیپ یک ۱۶/۴٪ بوده است (۱۱). در مطالعه ای

**نتیجه گیری**

بر اساس این مطالعه شیوع سلیاک اسپرو در بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک در شرق کشور بالا است و این ضرورت screening را در تمامی بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک گوشزد می کند.

**تشکر و قدردانی**

با تشکر از آقای دکتر سید کاظم نظام که مقاله حاضر حاصل پایان نامه فوق تخصصی ایشان با شماره ۱۸۹۹ می باشد.

در مطالعه ای که در ایتالیا انجام شد ۲۴٪ بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک و سلیاک دچار اسهال بودند (۱۷).

در مطالعه حاضر ۲۸ نفر (۳۲/۲٪) از بیماران دیابت تیپ یک مبتلا به دردهای شکمی و یا اسهال بودند و از میان بیماران مبتلا به سلیاک که ۹ نفر بودند، تعداد ۵ نفر (۵۵٪) دچار اسهال و یا دردهای شکمی و ۴ نفر (۴۵٪) فاقد هر گونه علامتی بودند. بنابراین باید دقت کرد که عدم وجود هر گونه علامت گوارش، رد کننده وجود سلیاک نمی باشد.

**References:**

- Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. Orphanet J Rare Dis 2006; 1:3.
- Richard J, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 8<sup>th</sup> ed. p. 2277-2306
- Shimon R, Aaron L. Tissue transglutaminase- the Key player in celiac disease: A review. Autoimmun Rev 2004; Article in press.
- Emilia S, Gisella S, Horacio V, et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: Assessment of a commercial kit. Am J Gastroenterol 2000; 95: 23-18-22
- Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: An innovative assay for celiac disease. AM J Gastroenterol 2000; 95:1253-1257.
- Lepers S, Couigoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie de ladulte: Aspects nouveaux / Celiac disease in adults: New aspects. La Rev de Med Intern 2004; 25:22-34
- Murray J, Herlein J, Gocken J. Multicenter comparison of serological tests for celiac disease in the USA: Results of phase 1 serological comparison. Gastroenterology 1997; 112: 389.
- Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghaddam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:475-478.
- Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, Mohammadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, et al. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. Dig Liver Dis 2004; 36:191-194.
- Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celic disease associated with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33:197-214.
- Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujjal H, Madacsy L. Frequency of celiac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr 2003; 162:1-5.
- Cornin CC, Shanahan F. Insulin -dependent diabetes mellitus and celiac disease. Lancet 1997; 349:1096-1097.
- Carlsson Ak, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, lindberg BA, Sjoberg KG, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-anti gliadin autoantibodies at diagnosis of insulin - dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. Pediatrics 1999; 103:1248-1252.
- Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tuckova H. The prevalence of celiac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19:69- 75.
- EL-Habashy SA, Said OM, Bakr Salwa I, Mohga S, Faten G. Ceoliac disease; Prediction and follw up in young type 1 diabetic patient. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: S211.
- Saadah OI, Al-Agha AE, Al Nahdi HM, Bokhary RY, Bin Talib YY, Al-Mughales JA, et al. Prevalence of celiac disease in Saudi children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: S211.
- De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: A multicentre study. Acta Paediatrica 1996; 412:56-57.