

بررسی فراوانی آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلیادین و آنتی‌اندومیزیال در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۱

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی، دکتر عاطفه فخاریان، دکتر منوچهر نخجوانی، دکتر شهرام میرمؤمن،
دکتر حسین بهرامی، دکتر بابک حق‌پناه

چکیده

مقدمه: مطالعات فراوانی بر شیوع بیماری سلیاک و افزایش سطح سرمی آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلیادین (AGA) و آنتی‌اندومیزیال (AEA) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقایسه با جمعیت عادی دلالت دارد، لذا غربالگری بیماری سلیاک در بیماران دیابت نوع ۱ توصیه شده است و تعیین توأم AGA و AEA به عنوان آزمون انتخابی معرفی شده است. مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد - شاهدی و آینده‌نگر در سال‌های ۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان امام خمینی انجام گرفته است. ۸۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ که به طور متوالی به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند، به عنوان گروه مورد و ۸۰ بیمار غیردیابتی مراجعه‌کننده به درمانگاه داخلی همین مرکز که از نظر سن و جنس با گروه مورد تطبیق داده شده بودند، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. سطح AGA-IgA و AEA-IgA خون بیماران اندازه‌گیری شد و از بیمارانی که سطح AGA-IgA یا AEA-IgA در آنها بالا بود، بیوپسی دئودنوم گرفته شد. یافته‌ها: از میان ۸۰ بیمار گروه شاهد AGA و AEA در هیچ کدام مثبت نشد. در حالی که در ۳ نفر از ۸۰ بیمار دیابتی (۳/۸٪) هم AGA و هم AEA مثبت بود. برای سه بیماری که AGA و AEA مثبت داشتند، بیوپسی دئودنوم انجام شد و دو نفر آتروفی ویلوس به نفع بیماری سلیاک داشتند. نتیجه‌گیری: شیوع بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مطالعه ما نیز مشابه سایر مطالعات است و از این رو، غربالگری با آزمون‌های AGA و AEA در یک سال بعد از تشخیص دیابت نوع یک توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: بیماری سلیاک، دیابت نوع ۱، AGA، AEA، بیوپسی دئودنوم

مقدمه

بیماری سلیاک یک نوع انتروپاتی است که افراد مبتلا به آن با مصرف گلوتن (پروتئین موجود در غلاتی مثل گندم و جو) دچار طیفی از علایم بالینی شامل اسهال مزمن، استئاتوره، تهوع، استفراغ، درد شکم، نفخ و برخی علایم غیرگوایشی مثل آنمی فقر آهن، هیپوکسمی، افزایش

آنزیم‌های کبدی، نازایی و... می‌شوند. این بیماری در بسیاری از موارد ناشناخته می‌ماند و از این رو توجه بسیاری از محققان به روش‌های غربالگری این بیماری و بررسی عوامل مرتبط با آن با هدف تعیین گروه‌های در معرض خطر، جلب شده است. روشی که به عنوان روش غربالگری برای بیماری سلیاک در نظر گرفته شده است، اندازه‌گیری میزان آنتی‌گلیادین آنتی‌بادی و آنتی‌اندومیزیال آنتی‌بادی سرم است.

همراهی بیماری سلیاک با بیماری‌های خودایمنی مختلفی نشان داده شده است. مطالعات فراوانی دلالت بر شیوع بیشتر بیماری سلیاک و افزایش سطح سرمی آنتی‌بادی‌های

مرکز تحقیقات گوارش و کبد - بیمارستان امام خمینی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -
درمانی تهران
نشانی مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز،

آنتی‌گلیادین (AGA)ⁱ و آنتی‌اندومیزیال (AEA)ⁱⁱ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقایسه با جمعیت عادی دارد.^{۱-۳} به طوری که در یک مطالعه شیوع سلیاک در بیماران دیابتی تا ۸ برابر افراد غیردیابتی بوده است.^۶

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد - شاهدهی در سال‌های ۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان امام خمینی انجام گرفته است. ۸۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ که به طور متوالیⁱⁱⁱ به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند، به عنوان گروه مورد و ۸۰ بیمار غیردیابتی مراجعه‌کننده به درمانگاه داخلی همین مرکز - که از نظر سن و جنس با گروه مورد تطبیق داده شده بودند - به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: (۱) سن بین ۱۳ تا ۶۵ سالگی، برای هر دو گروه؛ (۲) تابعیت ایرانی، برای هر دو گروه؛ (۳) ابتلا به دیابت قبل از سن ۳۰ سالگی به تشخیص فوق تخصص غدد، برای گروه مورد؛ (۴) عدم وجود نفروپاتی دیابتی، برای گروه مورد؛ (۵) عدم وجود سابقه دیابت در بستگان درجه یک، برای گروه شاهد؛ (۶) عدم مراجعه به علت مشکلات گوارشی، برای گروه شاهد؛ و (۷) عدم وجود سابقه مثبت اسهال و سوءجذب، برای گروه شاهد. ابتلا به دیابت بر اساس وجود غلظت ناشتای پلاسمایی گلوکز مساوی یا بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حداقل در دو نوبت یا مصرف داروهای پایین‌آورنده قندخون مشخص می‌شد. گروه مورد نیز از نظر قندخون ناشتا آزمایش شدند که غلظت ناشتای پلاسمایی گلوکز کمتر از ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان عدم ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد. تشخیص بیماری سلیاک با وجود آتروفی ویلوس در بیوپسی دئودنوم بود. افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، از ماهیت تحقیق و اهداف آن آگاه و پس از امضای رضایت‌نامه وارد طرح شدند. برای تمامی افرادی که وارد مطالعه شدند، پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و نتایج اقدامات پاراکلینیک بیماران تکمیل شد. سپس سطح AGA-IgA و AEA-IgA خون بیماران به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم، همگی در یک آزمایشگاه و توسط یک کیت واحد،

اندازه‌گیری شد. برای بیمارانی که سطح AGA-IgA و AEA-IgA آنها بالا بود بیوپسی دئودنوم انجام شد. داده‌های به دست آمده وارد بانک اطلاعات شد و از نرم‌افزار آماری SPSS برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید. نتایج متغیرهای کیفی به شکل فراوانی مطلق و نسبی و نتایج متغیرهای کمی به شکل (انحراف معیار ± میانگین) ذکر شده است. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه بیماران، از آزمون t استفاده شد.

یافته‌ها

توزیع فراوانی جنسی در گروه مورد شامل ۴۵ مرد (۵۶/۳٪) و ۳۵ زن (۴۳/۸٪) بود. سن بیماران در گروه دیابتی به طور متوسط ۳۷/۳±۱۲/۹ سال (حداقل ۱۳ و حداکثر ۵۸ سال) با میانه ۲۰/۵ سال بود. از نظر سن و جنس تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت. از میان ۸۰ بیمار گروه شاهد AGA و AEA در هیچ‌کدام مثبت نشد. در حالی که در ۳ نفر از ۸۰ نفر بیمار دیابتی (۳/۸٪) هم AGA و هم AEA مثبت بود. این تعداد شامل دو مرد ۴۵ ساله و یک زن ۴۷ ساله بودند (سن متوسط ۴۵/۷±۱۱/۲). مدت ابتلا به دیابت در موارد مثبت از نظر AGA و AEA، ۱۹/۳ سال و در دیابتی‌های منفی از نظر AGA و AEA، ۷/۹ سال بود که این تفاوت معنی‌دار بود (p=۰/۰۲). برای سه بیماری که AGA و AEA مثبت داشتند، بیوپسی دئودنوم انجام شد. دو نفر از بیماران آتروفی ویلوس به نفع بیماری سلیاک داشتند و نتیجه بیوپسی در یک

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد

گروه مورد (بیماران دیابتی)	گروه شاهد (بیماران غیردیابتی)	
۸۰ نفر	۸۰ نفر	
۳۷/۳±۱۲/۹	۲۹/۶±۱۴/۳	سن (mean±SD)
۴۵/۳۵	۴۸/۳۲	نسبت (زن/مرد)
۳ (۳/۸٪)	-	فراوانی AEA
۳ (۳/۸٪)	-	فراوانی AGA
۲ (۲/۵٪)	-	فراوانی بیماری سلیاک

i- Antigliadin antibody

ii- Antiendomysial antibody

iii- Consecutive

منظور غربالگری سلیاک در بیماران دیابتی مقرون به صرفه نمی‌دانند.^{۱۸}

نکته قابل توجه دیگر در مورد هم‌بروزی^۱ بیماری سلیاک و دیابت نوع ۱، نقش فاکتور زمان در این هم‌بروزی است. از نظر تقدم و تأخر، همان‌گونه که در فوق اشاره شد، به نظر می‌رسد در اغلب موارد بیماری دیابت بر بیماری سلیاک تقدم داشته باشد. هر چند که این مسأله نیاز به بررسی‌های بیشتر و به ویژه بررسی شیوع دیابت نوع ۱ در جامعه بیماران مبتلا به سلیاک دارد. به نظر می‌رسد کودکانی که هم دیابت و هم سلیاک دارند، زودتر از کودکان غیرسلیاکی، علایم دیابت را نشان می‌دهند.^۹ از طرف دیگر در یک مطالعه گسترده چنین مطرح شده است که شیوع سلیاک در بیماران دیابت نوع ۱ به طور معنی‌داری با مدت زمان ابتلا به دیابت و زمان شروع دیابت مرتبط است.^{۱۱،۱۹} این نکته مهم در اصل زمان انجام غربالگری برای بیماری سلیاک را به چالش می‌طلبد. در برخی مطالعات چنین مطرح شده است که مدت زمانی برای مشخص شدن بیماری سلیاک لازم است؛ برای نمونه در یک مطالعه از بین بیماران دیابتی که بیماری سلیاک آنها در یک دوره دو ساله پیگیری تشخیص داده شده بود، تنها در نیمی از آنها در آغاز بررسی، بیماری سلیاک تشخیص داده شده است.^{۱۰} برخی دیگر این نظریه را مطرح ساخته‌اند که مثبت شدن AGA در آغاز دیابت حساسیت زیادی برای تشخیص بیماری سلیاک دارد ولی در بیمارانی که از تشخیص دیابت آنها یک سال می‌گذرد، مثبت شدن AGA اغلب نشانه بیماری سلیاک است.^{۲۰} بنابراین توصیه به غربالگری مکرر در طی حداقل یک سال بعد از تشخیص دیابت شده است.

در نهایت می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که شیوع بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مطالعه ما نیز مشابه سایر مطالعات است و بنابراین توصیه به غربالگری با آزمون‌های AGA و AEA در طی یک سال بعد از تشخیص دیابت منطقی به نظر می‌رسد.

نفر التهاب مزمن غیراختصاصی بود. بیماری سلیاک در ۲/۵٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ دیده شد. دو بیمار مبتلا به سلیاک تحت درمان با رژیم غذایی فاقد گلوتن قرار گرفتند که بعد از ۶ ماه هر دوی آنها از نظر پاتولوژیک بهبود یافته بودند.

بحث

شیوع بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مطالعات مختلف بین ۱/۷ تا ۱۰٪ گزارش شده است.^{۷-۱۱} در مطالعه ما نیز این شیوع ۲/۵٪ بود و از این نظر با سایر مطالعات همخوانی داشت. با در نظر گرفتن شیوع ۰/۰۵ تا ۰/۲ درصدی بیماری سلیاک در جمعیت عادی^{۱۲} به نظر می‌رسد، این بیماری در بیماران دیابتی شایع‌تر از جمعیت طبیعی باشد. حتی در برخی مطالعات مطرح شده است که بستگان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز در معرض خودایمنی مرتبط با بیماری سلیاک هستند.^{۱۳} برخی مطالعات نیز به بررسی شیوع دیابت و خودایمنی نسبت به سلول‌های بتای پانکراس پرداخته‌اند که این ارتباط معنی‌دار نبوده است.^۱ فراوانی نسبی مواردی که سلیاک قبل از دیابت تشخیص داده شده باشد بسیار کم است و اغلب اوقات سلیاک با فاصله کمی یا چند سال بعد از تشخیص دیابت تشخیص داده می‌شود. از این رو، در بسیاری از مطالعات به عمل آمده، توصیه به غربالگری بیماری سلیاک در بیماران دیابت نوع ۱ شده است.^{۴،۱۰،۱۳}

برای انجام غربالگری، تعیین توأم AGA و AEA به عنوان آزمون‌های انتخابی معرفی شده است.^{۲۱۴-۱۶} و در بین این دو آزمون، با توجه به شیوع بالای مثبت کاذب در آزمون AGA، آزمون AEA به عنوان آزمون ارجح برای غربالگری شناخته شده است.^{۲،۱۷} در نقطه مقابل، برخی مطالعات به ویژه مطالعات به عمل آمده در مناطقی که شیوع سلیاک در آنها بالا نیست، استفاده از AGA و AEA را به

References

1. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27:47-52.
2. Gadd S, Kamath KR, Silink M, Skerrett JH. Co-existence of coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus in children: screening sera using an ELISA test for gliadin antibody. *Aust N Z J Med.* 1992; 22:256-60.
3. Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1998; 243:133-40.
4. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, Severi F. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 1:101-11.
5. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Huppe A, Jager A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30:391-6.
6. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Pulitano R, Benaduce E, Dani F, Carta Q. Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus. Screening in an adult population. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:1633-7.
7. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjoberg KG, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics.* 1999; 103:1248-52.
8. Gleisner A, Ceron J, Asenjo S, Venegas G, Torres C. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents. *Rev Med Chil.* 1998; 126:293-5 (Spanish).
9. Calero P, Ribes-Koninckx C, Albiach V, Carles C, Ferrer J. IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23:29-33.
10. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med.* 1996; 13:464-70.
11. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr.* 1996; 412:56-7.
12. Tr Ur JS. Chap 92. Celiac sprue and refractory sprue. In: Feldman M, Schamitdr BF, Slisenger MH. Slisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. 1998; 1557-73.
13. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG. Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. *Diabetologia.* 2000; 43:1005-11.
14. Roldan MB, Barrio R, Roy G, Parra C, Alonso M, Yturriaga R, Camarero C. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11:751-6.
15. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med.* 1998; 15:38-44.
16. Lorini R, Scotta MS, Avanzini MA, Vitali L. IgA antibodies to gliadin, reticulin, and endomysium for celiac disease screening in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1994; 124:994.
17. Del Rosario MA, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Gupta SK. Further studies of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in patients with suspected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27:191-5.
18. Tourniaire J, Guichard-Rode S, Monier JC. Circulating antigliadin antibodies. Prevalence in a diabetic (type 1 or 2) and non diabetic adult population *Presse Med.* 1995; 24:1425-7 (French).
19. Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D, Herz G, Ruch W, Thon A, Wendel U, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr.* 1988; 148:113-7.
20. Usai P, Cherchi MV, Boi MF, Cirillo R, Santa Cruz G, Solinas MP, Frau G, Balestrieri A. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus and insulin-independent diabetes mellitus *Recenti Prog Med.* 1989; 80:56-8 (Italian).