

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tiroid Otoimmünitesi ve Gluten Duyarlı Enteropati

Thyroid Autoimmunity and Gluten-Sensitive Enteropathy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Gafur Doğdu, Nilgün Selçuk Duru, Murat Elevli, Mahmut Çivilibal

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş: Tip 1 diyabet tanılı hastalarda otoimmün tiroidit ve gluten duyarlı enteropati (GDE) sıklığını saptayarak bu hastalarda erken tanının önemini vurgulamaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya tip 1 diyabet tanılı 3-18 yaş arasındaki 55 çocuk ve ergen hasta alındı. HbA1c, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroglobulin (anti-TG), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-gliadin IgA ve IgG ve anti-endomisyum IgA antikoru (anti-EMA) çalışıldı.

Bulgular: Elli beş olgunun 8'inde (%14.5) anti-TPO, 9'unda (%16.3) anti-TG, 8'inde (%14.5) anti-EMA, 8'inde (%14.5) anti-gliadin IgA ve 5'inde (%9.0) anti-gliadin IgG pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise antikor pozitifliğine rastlanılmadı. Hem anti-TPO hem de anti-TG pozitifliği saptanan bütün hastaların tiroid ultrasonografileri otoimmün tiroidit ile uyumlu bulundu. Beş hastada ise hem anti-EMA hem de anti-gliadin IgA ve IgG pozitifliği saptandı. Bu 5 hastanın dördü (1 kız, 3 erkek) GDE tanısı aldı.

Sonuç: Tip 1 diyabet hastalarında otoimmün tiroidit ve GDE sıklığının sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğu belirlendi. Bu nedenle, Tip 1 diyabetli tüm hastalarda semptomlarına bakılmaksızın otoimmün tiroidit ve GDE'nin araştırılması gerekmektedir. Bunun için, en hızlı ve anlamlı yol serolojik testler yardımı ile otoantikörlerin taranmasıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2012; 50: 39-42*)

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, tiroid, otoimmünite, gluten duyarlı enteropati, çocuk

Abstract

Introduction: To determine the seroprevalence of autoimmune thyroiditis and gluten-sensitive enteropathy (GSE) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and to emphasize the importance of early diagnosis.

Patients and Methods: Fifty-five children and adolescents (age ranged 3-18 years) with T1DM were included in the study. Hemoglobin A1c (HbA1c), free T3 (fT3), free T4 (fT4), thyroid stimulating hormone (TSH), anti-tiroglobulin (anti-TG), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-gliadin IgA and IgG, and anti-endomisyum IgA antibody (anti-EMA) were investigated.

Results: Eight of our cases (14.5%) were positive for anti-TPO, 9/55 (16.3%) for anti-TG, 8/55 (14.5%) for anti-EMA, 8/55 (14.5%) for anti-gliadin IgA, and 5/55 (9.0%) for anti-gliadin IgG. None of these antibodies were detected in healthy controls. In eight patients, who had positive anti-TPO and anti-TG, thyroid ultrasound results confirmed thyroiditis. Anti-EMA and anti-gliadin IgA were positive in five patients. Four of them were diagnosed with GSE.

Conclusion: In patients with T1DM, the seroprevalences of autoimmune thyroiditis and GSE were higher than that in healthy controls. Therefore, regardless of the symptoms of patients, autoimmune thyroiditis and GSE should be investigated in all patients with T1DM. Thus, the most rapid and meaningful method is to investigate the presence of autoantibodies using serological tests. (*The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 39-42*)

Key Words: Type 1 diabetes mellitus, thyroid, autoimmunity, gluten-sensitive enteropathy, children.

Giriş

İnsülin yokluğu veya yetersizliği ile karakterize olan tip 1 diyabet; kalıtsal olarak belirli HLA tiplerini taşıyan bireylerde, viral, kimyasal ve toksik maddelerin başlattığı, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu hastaların, hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi akut; retinopati, nefropati

ve nöropati gibi kronik komplikasyonlar açısından uzun süreli izlemi gerekmektedir (1).

Günümüzde birçok otoimmün hastalığın diyabetle ilişkisi bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında otoimmün tiroidit ve gluten duyarlı enteropati en çok karşılaşılan otoimmün hastalıklardır. Tip 1 diyabetik hastalarda rastlanan artmış tiroid otoantikörleri otoimmün tiroid hastalıkları için karakteristiktir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce yüksek

antikor düzeylerinin saptanması önemlidir. Yüksek düzeydeki antikorlar tiroid fonksiyonunu değiştirebilir. Hastalarda bazen yüksek antikor titrelerine rağmen normal tiroid fonksiyonları görülmekte ise de bunlarda daha sonra tiroid disfonksiyonu gelişebilir. Bu durum, kötü kontrollü diyabetin ortaya çıkmasına yol açar (2,3).

GDE'nin normal popülasyona göre Tip 1 diyabetlilerde daha sık görülmesi iki hastalığın benzer genetik mekanizmalar ile oluşabileceğini düşündürür (4,5). GDE taraması, anti-gliadin ve anti-endomisyum antikor testleriyle yapılır. Barsak biyopsisinde villus atrofi, kript hiperplazisi ve lamina propria inflamasyonunun görülmesiyle kesin tanı konulur. Diyabetik hastalarda da, GDE tanısı konulup glutensiz diyetle başlanmasıyla kan glukoz düzeylerinin daha iyi kontrol altına alınabildiği gözlenmiştir (6).

Tip 1 diyabet hastalarında otoimmün tiroidit ve GDE varlığının belirlenmesi, hipotiroidiye bağlı komplikasyonların önlenmesi, diyabetin metabolik regülasyonunun daha iyi sağlanması ve ileri dönemde her iki otoimmün hastalığa bağlı olarak gelişebilecek malignitelerin erken tanınmasına olanak vermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, tip 1 diyabet tanılı çocuklarda otoimmün tiroidit ve GDE sıklığının saptanması ve bu otoimmün hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Büyük Çocuk Servisi ve Kronik Hasta Polikliniği'nde takip ve

Tablo 1. Tip 1 diabetes mellituslu hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Diyabetli hastalar (n=55)	Kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (yıl)	11.76±3.99	10.03±3.68	AD
Cinsiyet (E/K)	29/26	15/15	AD
VKİ (kg/m ²)	18.12±3.81	16.47±3.14	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106.6±10.5	101.3±14.1	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	56.8±5.6	53.8±6.7	AD
HbA1c (%)	9.25±2.57	4.64±0.46	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	131.8±34.6	99.9±12.3	<0.001
LDL-kolesterol (mg/dl)	71.5±26.7	52.5±8.3	0.001
HDL-kolesterol (mg/dl)	45.3±11.7	47.7±8.1	AD
Trigliserid (mg/dl)	98.4±35.7	79.5±8.74	<0,001
TSH (mIU/mL)	2.06±1.26	1.15±0.17	<0,001
Serbest T3 (pg/mL)	2.74±0.77	2.61±0.57	AD
Serbest T4 (ng/mL)	1.20±0.24	1.23±0.14	AD

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05)

tedavi edilen tip 1 diabetes mellitus tanılı 55 olgu incelendi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve takip süreleri (diyabet yaşı) kaydedildi. Aile öyküsünde diyabet, tiroid hastalığı ve GDE sorgulandı. Rutin tetkiklerine ilaveten; HbA1c, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroglobulin (anti-TG), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-gliadin IgA ve IgG ve anti-endomisyum IgA antikorları (anti-EMA) için kan örnekleri alındı.

Tiroid fonksiyon testleri, elektrokemiluminesan immunoassay (electrochemiluminescence immunoassay; ECLIA) yöntemiyle çalışıldı. Anti-TG için 65 IU/mL ve anti-TPO için 35 IU/mL üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Antikor düzeyleri pozitif bulunan hastalara tiroid ultrasonografisi (USG), tiroid sintigrafisi ve bazı hastalara tiroid biyopsi yapılarak otoimmün tiroidit tanısı konuldu.

GDE tanısı için tarama testi olarak kullanılan anti-gliadin IgA ve IgG ve anti-EMA IgA antikorları, immün floresan analizi (Immunofluorescence analysis; IFA) yöntemiyle çalışıldı. Antikor düzeyleri 18 AU/ml üzerinde olan ve birlikte klinik bulguları da bulunan hastalara endoskopik biyopsi önerildi.

Olguların metabolik kontrolleri HbA1c düzeyleriyle değerlendirildi. HbA1c düzeyi türbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistik değerleri ortalama (x) ± standart sapma (SD), kesikli değişkenlerin istatistik değerleri ise median, frekans ve yüzde olarak verildi. İki bağımsız grup ortalamaları student-t testi, çapraz tabloların analizleri ise Yates düzeltmeli ki-kare testleri ile hesaplandı. İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 for Windows programı yardımı ile yapıldı. P değeri 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların 29'u erkek (%52.7), 26'sı kız (%47.2) idi ve tüm hastalar insülin tedavisi almaktaydılar. Olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de, hasta ve kontrol gruplarının otoantikor düzeyleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tip 1 diyabet hastalarımızın 3-18 yaş arasında ilk tanıları almışlardı. Hastaların diyabet takip süresi (diyabet yaşı) 28±27 ay (minimum 0 ay, maksimum 120 ay) idi. Tanı anındaki vücut kitle indeksleri 18.12±3.8; kızlarda 18.28±4.1, erkeklerde 17.96±3.4 olarak bulundu. Tip 1 diyabetli 8 olguda (4 kız, 4 erkek) anti-TPO (%14.5), 9 olguda (4 kız, 5 erkek) anti-TG (%16.3), 8 olguda (2 kız, 6 erkek) anti-EMA (%14.5), 8 olguda (2 kız, 6 erkek) anti-gliadin IgA (%14.5) ve 5 olguda (1 kız, 4 erkek) ise anti-gliadin IgG pozitif (%9.0) bulundu.

Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde antikor pozitifliği saptanmadı. Hem anti-TPO hem de anti-TG pozitifliği saptanan bütün hastaların tiroid USG'leri otoimmün tiroidit ile uyumlu idi. İkisinde (%3.6) subklinik hipotiroidi (sT3-sT4 normal, TSH yüksek) saptanırken hiçbir hastada klinik hipotiroidi görülmedi. Hasta grubunun ortalama otoantikor düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 2).

Elli beş hastanın 5'inde hem anti-EMA hem de anti-gliadin IgA ve IgG pozitifliği saptandı. Bu 5 hastanın dördü (1 kız, 3 erkek) endoskopik biyopsi ile GDE tanısı aldı Bu hastaların hepsine glutensiz diyet verildi.

Hastalarda otoantikor pozitiflikleri ile, diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki yokken; vücut kitle indeksi ile sadece anti-gliadin IgA arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi ($r = 0.416$; $p < 0.002$) (Tablo 3).

Tartışma

Tip 1 diyabetin immün sistemi tetikleyen nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte otoimmün hastalıklarla olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Tip 1 diyabetle beraber sık görülen tiroid otoimmünitesini ve gluten duyarlı enteropatiyi araştırdık.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun otoantikor düzeyleri

	Diyabetli hastalar (n=55)	Kontrol grubu (n=30)	P
Anti-TPO	6.76±12.24	4.42±0.64	0.080
Anti-TG	8.58±11.08	4.48±0.62	0.832
Anti-EMA	7.19±7.93	4.10±1.11	0.723
Anti-gliadin IgA	6.28±7.19	3.64±1.05	0.645
Anti-gliadin IgG	5.62±5.93	3.70±0.99	0.490

Anti-TPO, anti-tiroid peroksidaz; Anti-TG, anti-tiroglobulin;
Anti-EMA, anti-endomisyum antikor

Tiroid otoimmünitesinin saptanmasında tiroid antikorlarının pozitif tespit edilmesi çok önemli bir göstergedir. Tip 1 diyabet hastalarında otoimmün tiroidit tanısı için antikor taranması kolay ve hızlı bir yoldur. Tiroid otoantikorlarının varlığı hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde risk faktörü olarak görülmektedir (7). Ancak bu otoantikorların prevalansı yaş, cinsiyet ve diyabet başlama yaşına bağlı olarak değişmektedir. Tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki uzun süredir bilinmektedir. Her iki hastalıkta T hücre aracılı olup benzer patogeneze sahiptir. Hedef hücrenin T hücre infiltrasyonu sonucu disfonksiyonu söz konusudur.

Belçika'da yapılan bir çalışmada 153 yeni tanı konulmuş tip 1 diyabet hastasında anti-TPO antikorları araştırılmış ve hastaların %17'sinde pozitif bulunmuştur (8). Hindistan'da ise 35 tip 1 diyabet tanılı çocuk hastada ve 32 sağlıklı kontrol grubunda anti-TPO ve anti-TG antikorları araştırılmıştır. Anti-TPO antikorları hasta grubunda %54.3 kontrol grubunda %10; anti-TG antikorları ise hasta grubunda % 31.4 ve kontrol grubunda %0 olarak bulunmuştur (9). Riley ve arkadaşları (10) da tip 1 diyabetli 771 çocuk hastada anti-TPO antikor pozitifliğinin beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek olduğu göstermişlerdir (10). Çalışmamızda anti-TPO %14.5, anti-TG %16.3 pozitif saptandı. Bu otoantikor pozitifliklerinin toplumlar arasında farklı sıklıkta oluşu, toplumun iyot kullanım alışkanlıklarına ve etnik özelliklerine göre değişebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Tip 1 DM tanılı hastalarda tiroit hastalıkları kadar dikkati çeken bir diğer hastalık da GDE'dir. Finlandiya, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri ve Cezayir'de tip 1 diyabet tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda %1.4 ile %16.4 arasında değişen sıklıkta GDE olduğu belirlenmiştir (11-14). Bu araştırmaların bazılarında tek başına anti-gliadin veya anti-endomisyum, bazılarında ise ikisi birlikte çalışılmıştır. Çalışmamızda, anti-gliadin IgA ve anti-endomisyum antikorlar %14.5, anti-gliadin IgG ise %9.0 oranında pozitif saptandı. Üstelik, 55 hastanın 5'inde bu üç antikor birlikte pozitifliği. Antikor pozitiflikleri takip süresince de devam etti. Antikor pozitifliği olan hastalarımızın hiçbirinin aile öyküsünde DM veya GDE tanısı almış birey olmadığı

Tablo 3. Diyabetli hastaların otoantikor düzeyleri ile diyabet süresi, VKİ ve HbA1c arasındaki ilişki

	Diyabet süresi		VKİ		HbA1c	
	r	P	r	P	r	P
Anti-TPO	-0.092	0.503	0.112	0.416	-0.153	0.266
Anti-TG	0.094	0.496	0.147	0.285	0.075	0.586
Anti-EMA	0.060	0.665	0.175	0.201	0.090	0.515
Anti-gliadin IgA	0.029	0.834	0.416	0.002	0.096	0.483
Anti-gliadin IgG	0.193	0.157	0.100	0.467	0.223	0.102

Anti-TPO, anti-tiroid peroksidaz; Anti-TG, anti-tiroglobulin; Anti-EMA, anti-endomisyum antikor

belirlendi. Anti-endomisyum antikorları ve anti-gliadin antikorlarının her ikisinin de pozitif olduğu 5 hastamızın 4'ü, dolayısıyla tüm tip 1 diyabetli hastalarımızın %7.2'si GDE tanısı aldı. Hastalarımızdaki GDE sıklığı, Finlandiya, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çalışmalara göre yüksek; Cezayir çalışmasına göre düşük bulundu. Bunun nedeninin etnik ve çevresel faktörler olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda anti-EMA pozitifliği ile yaş, diyabet yaşı, VKİ, TSH, ST3, ST4 ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; anti-gliadin IgA pozitifliği ile vücut kitle indeksi arasında orta derecede ilişki bulundu ($r=0.416$; $p<0.002$).

Sonuç olarak, Tip 1 diabetes mellitus hastalarında otoimmün tiroidit ve GDE sıklığı artmıştır. Bu durum, üç hastalığın benzer fizyopatolojik nedenlerle ortaya çıkıyor olması ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, tiroid ve/veya gastrointestinal sisteme ait bulgularının olup olmamasına bakılmaksızın tüm tip 1 diyabet hastaları otoimmün tiroidit ve GDE açısından araştırılmalıdır. Bunun için de, en hızlı ve anlamlı yol serolojik testler yardımıyla ilgili otoantikorların taranmasıdır. Diabetes mellitus hastalarında otoimmün tiroidit ve GDE varlığının araştırılması; hipotiroidiye bağlı komplikasyonların önlenmesi, diyabetin metabolik regülasyonunun daha iyi sağlanması ve ileri dönemde her iki otoimmün hastalığa bağlı olarak gelişebilecek malignitelerin erken tanınmasına olanak vermesi açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science; 2002. p. 323-66.
2. Boucher BJ. Thyroid disease in young diabetics. *Lancet* 1982;2:774-5.
3. Gleicer N, Pratt D, Dudkiewicz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: A critical review. *Autoimmunity* 1993;16:115-40.
4. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:89-94.
5. Maugendre D, Massart C, Karacatsanis C, Guilhem I, Poirier JY, Sonnet E. Increased prevalence of thyroid autoantibodies and subclinical thyroid failure in relatives of patients with overt endocrine disease-associated diabetes but not type 1 diabetes alone. *Diabetes Metab* 1997;23:302-7.
6. Walsh CH, Cooper BT, Wright AD, Malins JM, Cooke WT. Diabetes mellitus and celiac disease, a clinical study. *Q J Med* 1978;47:89-100.
7. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type I diabetes (insulin dependent) mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986;29:267-74.
8. Abrams P, De Leeuw, Vertommen J. In new-onset insulin dependent diabetic patients the presence of antithyroid peroxidase antibodies is associated with islet cell autoimmunity and high risk haplotype HLA DQA1 0301-DQB1 0302. *Diabet Med* 1996;13:415-9.
9. Menon PS, Vaidyanathan B, Kaur M. Autoimmun thyroid disease in Indian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:279-86.
10. Riley WJ, Maclaren WJ, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981;99:350-4.
11. Cacciari E, Salardi S, Volta U, et al. Prevalance and characteristics of celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Acta Pediatr Scand* 1987;76:671-2.
12. Rensh MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, McNally PR. Gluten sensitive enteropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996;124:564-7.
13. Rossi TM, Ablini CH, Kumar V. Incidence of coeliac disease identified by the presence of serum endomyseal antibodies in children with chronic diarrhea, short stature or insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993;123:262-4.
14. De Vitis I, Ghirland G, Gassbarrini G. Prevalance of coeliac disease in type 1 diabetes; a multicenter study. *Acta Pediatr Suppl* 1996;4112:56-7.