

گزارشی از یک مورد خاص:

بررسی سلیاک در بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی* - دکتر علی اسد هشترودی**

* فوق تخصص گوارش و کبد- استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران nebrahim@sina.tums.ac.ir

** پزشک عمومی، پژوهشگر گوارش

چکیده

در بسیاری از بیماران دیابتی شکایت‌های گوارشی نظیر احساس نفخ، اسهال و استفراغ وجود دارد. اغلب این موارد به نوروپاتی دیابتی در اعصاب دستگاه گوارش نسبت داده می‌شود و تحت درمان قرار می‌گیرد. بیمار معرفی شده مورد دیابت نوع ۱ با شکایت‌های دل درد و اسهال و نفخ بوده که به درمان‌های معمول جواب نمی‌داده و کم‌خونی فقر آهن نیز داشته است. بررسی بیشتر منجر به کشف سلیاک در او شد و رعایت رژیم بدون گلوتن باعث بهبود علائم بالینی و شاخص‌های آزمایشگاهی او گردید. از آن جایی که دیابت نوع ۱ جزو بیماری‌های خودایمنی محسوب می‌شود، برخی بیماری‌های خود ایمنی دیگر مانند سلیاک همراه با آن بیش از جمعیت عادی دیده می‌شود (۲/۵ تا ۶٪ در مقابل ۰/۲ تا ۰/۳٪). بنابراین در برخورد با بیمار دیابتی نوع ۱ که شکایت‌های گوارشی دارد باید حتماً از نظر اتوآنتی بادی‌های ضد سلیاک (AGA= anti gliadin و AEA= anti endomysial) بررسی و در صورت مثبت بودن، آنتروسکوپی و بیوپسی از ژژنوم انجام شود. از طرفی، چون در حدود یک سوم موارد سلیاک بدون علامتند، باید به علائم همراه سلیاک نظیر عدم رشد مناسب در بچه‌ها، کم‌خونی فقر آهن و فولات، حملات هیپوگلیسمی و پوکی استخوان نیز توجه داشت.

در حال حاضر برای تمام بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و بدون علامت از نظر سلیاک، بررسی دوره‌ای از نظر سلیاک در فواصل مشخص توصیه می‌شود.

رعایت رژیم بدون گلوتن در بیماران علامت‌دار باعث بهبود علائم می‌شود و در بیماران بدون علامت باعث بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی، کنترل بهتر سطح قند خون، کاهش حملات هیپوگلیسمی و کاهش عوارضی نظیر پوکی استخوان و لنفوم می‌گردد.

کلواژگان

دیابت نوع ۱، سلیاک، علائم گوارشی

مقدمه

شکایت‌های گوارشی در بیماران دیابتی شایع است. این شکایت‌ها اغلب به صورت احساس تهوع بعد از غذا، احساس پری و سنگینی، استفراغ متعاقب خوردن غذا، عدم دفع مناسب مدفوع (بیشتر به صورت یبوست و گاهی به صورت اسهال) و نیز احساس نفخ و ورم شکم بیان می‌شود. با توجه به این که درگیری اعصاب از شاخصه‌های بیماری دیابت است، اغلب این ناراحتی‌ها به نوروپاتی شبکه عصبی موجود در دستگاه گوارش نسبت داده می‌شوند.

در معرفی مورد این شماره، بیمار دیابتیک با این شکایت‌های گوارشی معرفی می‌شود و در ادامه، درباره نحوه برخورد با موارد مشابه مورد بحث قرار می‌گیرد.

معرفی بیمار

بیمار مورد نظر مرد ۲۸ ساله، اهل و ساکن تهران است. مشکل وی از ۳ سال پیش به صورت نفخ، تغییر اجابت مزاج به صورت یبوست و اسهال (غالباً اسهالی) که با دردهای مبهم بالای ناف شروع شده است. در این مدت، تب، تهوع و استفراغ و یا خونریزی از دستگاه گوارش نداشته است. درد با غذا ارتباط نداشته ولی گاهی بیمار را از خواب بیدار

می‌کرده است. بیشتر همراه نفخ بوده، ۳ تا ۴ ساعت طول کشیده و خودبه‌خود خوب می‌شده و با اجابت مزاج تغییر نمی‌کرده است. اسهال حالت آبکی داشته ولی بیمار زورپیچ^۱ و یا اضطراب^۲ برای دفع نداشته است.

تنها نکته قابل ذکر در سابقه بیمار، ابتلا به دیابت قندی نوع ۱ است. بیمار از ۶ سالگی مبتلا بوده و تحت درمان با انسولین NPH ۲۰ واحد صبح‌ها و ۱۰ واحد شب‌ها قرار داشته است. بیمار مدتی با احتمال اختلالات حرکتی دستگاه گوارش ناشی از نوروپاتی دیابتی با متوکلوپرامید درمان می‌شده و هر از گاهی نیز داروهای ضد اسهال مصرف می‌کرده است که به جز بهبودهای مقطعی تأثیری نداشته است.

نتایج آزمایش‌های بیمار حاکی از کم‌خونی بود که بررسی‌های بیشتر، کم‌خونی ناشی از فقر آهن را معین کرد. در این مرحله با شک به بیماری‌های سوء جذب، میزان چربی مدفوع نیز درخواست گردید که بیشتر از حد طبیعی گزارش شد (جدول ۱).

با توجه به وجود کم‌خونی فقر آهن در بیمار، بررسی از دستگاه

1 - Tenesmus
2 - Urgency

جدول ۱

Hb=	۹/۷ mg/dL	(۱۲/۵ - ۱۷)	Serum Fe =	۱۵ mcg/dL	(۶۰ - ۱۶۰)
HCT=	٪۳۰/۸	(۳۹ - ۵۰)	Ferritine =	۱۰ ng/mL	(۲۰ - ۲۰۰)
MCV=	۷۱/۶ FL	(۸۰ - ۹۶)	TIBC =	۴۹۰ mcg	(۲۰۰ - ۴۰۰)
MCH=	۲۲/۶ PG	(۲۶ - ۳۴)	Total fat of feces =	۱۲/۹ g/day	(< ۷)

گوارش در دستور کار قرار گرفت. عکسبرداری از روده بزرگ بیمار با ماده حاجب^۱ طبیعی گزارش شد. در مرحله بعدی آزمون بلع باریوم^۲ و ترانزیت روده باریک^۳ انجام شد (تصاویر ۱ تا ۳) چنانکه در تصاویر دیده می‌شود برجستگی مخاط دوازدهه مشخص است. در ترانزیت نیز نکات زیر گزارش شد:

۱- اندکی طولانی شدن زمان ترانزیت

۲- اتساع نسبی ژژنوم و ابتدای ایلئوم

۳- برجستگی مخاطی در ژژنوم و ایلئوم

۴- سگمنتاسیون^۴ ایلئوم و وجود علامت مولاز^۵

مجموعه علائم فوق به نفع سوءجذب تعبیر شد.

در این مرحله آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین^۶ و اندومیزیوم^۷ درخواست شد که هر دو مثبت بودند و برای بررسی بیشتر روده باریک، بیمار تحت اندوسکوپی فوقانی (آنتروسکوپی)^۸ قرار گرفت و از بافت ژژنوم نمونه‌برداری شد.

در نمونه بیوپسی برداشته شده از بافت ژژنوم (شکل ۴)، مجموعه علائم به نفع بیماری سلیاک گزارش شد.

بحث

دیابت نوع ۱ یا دیابت وابسته به انسولین^۹ از بیماری‌های خودایمنی^{۱۰} است که با تخریب سلول‌های بتا در لوزالمعده همراه است و در نتیجه منجر به عدم تولید انسولین و وابستگی به منبع خارجی آن می‌شود. همراه با این بیماری برخی بیماری‌های خودایمنی دیگر بیش از جمعیت عادی گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به تیروئیدیت مزمن، گاستریت آتروفیک و بیماری سلیاک اشاره کرد. در بیماری سلیاک تخریب مخاط ژژنوم با واسطه ایمنی وجود دارد. علت این تخریب حساسیت به یکی از پروتئین‌های موجود در گندم به نام گلوتن است.

بررسی‌های گوناگونی درباره شیوع بیماری سلیاک در دیابت نوع ۱ انجام و اعداد متفاوتی از ۱/۳ تا ۶/۴ درصد در بالغان و ۰/۹۷ تا ۶/۲

- 1 - Barium enema
- 2 - Barium meal
- 3 - Small bowel transit
- 4 - Segmentation and fragmentation
- 5 - Moulage sign
- 6 - Antigliadin antibody
- 7 - Antiendomysial antibody
- 8 - Upper GI endoscopy (Enteroscopy)
- 9 - IDDM= insulin dependent diabetes mellitus
- 10 - Autoimmune

درصد در اطفال گزارش شده است که با توجه به شیوع حدود ۰/۲۶ تا ۰/۳۸ درصد سلیاک در افراد عادی، به طور معنی‌داری بیشتر است. ضمن آن که باید توجه کرد شیوع سلیاک در بیماران دیابتی زن بیش از مردان است ولی سطح اتوانتی بادی‌ها در مردان بالاتر است. در اغلب موارد، علائم گوارشی در بیماران دیابتی به نوروپاتی دیابتی دستگاه گوارش نسبت داده می‌شوند، در نتیجه تا مدت‌ها تشخیص سلیاک به تعویق می‌افتد. مضاف بر آن برخی از بیماران ممکن است علائم مربوط به دستگاه گوارش نداشته باشند که باز هم تشخیص را مشکلتر می‌سازد.

اساس ژنتیک مشترک

دیابت و سلیاک

ارتباط هر دو بیماری با HLAهای خاص سنجیده شده و ثابت شده است که هر دو بیماری در ارتباط با HLAB8 و HLADR3 هستند که نشان می‌دهد هر دو اساس ژنتیکی یکسانی دارند.

در چه بیمارانی به سلیاک مشکوک شویم؟

اگر شرح حال دقیق از بیمار درباره علائم و نشانه‌ها اخذ شود انتظار می‌رود در ۹۵٪ موارد شکایت‌هایی نظیر اسهال، نفخ و حالت تهوع یافت شود. با این وجود تا یک‌سوم موارد هیچ شکایت بالینی وجود ندارد و اغلب به صورت گذشته‌نگر این شکایت‌ها کشف می‌شوند. در بچه‌ها معمولاً عدم رشد مناسب^{۱۱} وجود دارد. در بالغان بدون علامت از علائمی که می‌توانند شک به سلیاک را در بیمار دیابتی برانگیزند می‌توان به کم‌خونی فقر آهن^{۱۲} یا فولات، بالا رفتن آنزیم‌های کبدی بدون وجود بیماری‌های کبدی نظیر کبد چرب، پوکی استخوان و حملات مکرر کاهش قند خون^{۱۳} اشاره کرد.

تشخیص سلیاک

تشخیص بیماری سلیاک بر اساس یافته‌های پاتولوژی به صورت از

- 11 - FTT= failure to thrive
- 12 - Iron deficiency anemia
- 13 - Hypoglycemia

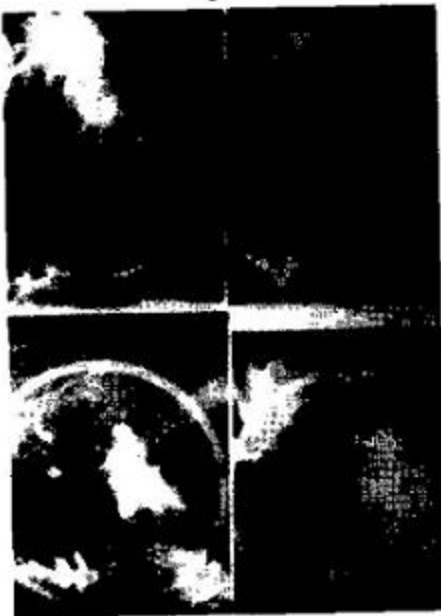
شکل ۱



شکل ۲



شکل ۳



سلیاک درمان نشده نظیر پوکی استخوان^۲ و لنفوم^۳ یا رعایت رژیم بدون گلوتن^۴ کمتر می‌شود. رعایت این رژیم حتی پوکی استخوان به وجود آمده را بازمی‌گرداند. بهبود کم‌خونی، میزان آهن و فولات خون و ساختار پرزهای روده‌ای نیز در صورت محدود کردن گلوتن در رژیم غذایی قابل انتظار است.

در باره سایر عوارض همراه سلیاک نظیر اختلالات عصبی، صرع، اختلالات جنسی به ویژه قاعدگی دیررس، یائسگی زودرس و اختلالات بارداری گرچه مطالعه‌ای وجود ندارد ولی انتظار می‌رود با محدود کردن رژیم گلوتن نتایج مناسبی حاصل شود.

نتیجه گیری: غربالگری سلیاک

در برخورد با بیمار دیابتیک (به ویژه نوع ۱) که شکایت‌های گوارشی نظیر اسهال، نفخ و استفراغ دارد نباید از ابتدا علائم را به نوروپاتی دیابتی نسبت داد بلکه باید به خاطر داشت که در هر مقطعی ممکن است بیماری سلیاک عامل این شکایت‌ها باشد. بنابراین بهتر است بررسی اتوانتی‌بادی‌ها انجام شود.

در مورد بیمارانی که علامت ندارند نیز توصیه‌های مختلفی وجود دارد ولی با توجه به این که شیوع حساسیت به گلوتن بسیار بیشتر از آن چیزی است که تصور می‌شود، بهتر است برنامه مدونی برای بررسی سلیاک در بیماران دیابت نوع ۱ وجود داشته باشد. در حال حاضر پیشنهاد می‌شود تمام بیماران دیابت نوع ۱ در بدو تشخیص از نظر AEA و AEA بررسی شوند و این آزمایش سالانه تا ۳ سال تکرار شود.

بین رفتن پرزهای روده‌ای و افزایش تعداد کریپت‌ها صورت می‌گیرد. در حال حاضر دو اتوانتی‌بادی^۱ در ارتباط با این بیماری کشف شده‌اند که قبل از انجام اتودسکوپی سطح آنها از نظر کیفی و یا کمی (در صورت وجود) باید سنجیده شود.

آنتی‌بادی ضد گلیادین (AGA) هم از نوع IgA و هم از نوع IgG قابل اندازه‌گیری است. AGA IgA حساسیت ۷۵ تا ۹۳٪ و اختصاصیت ۹۰ تا ۹۵٪ دارد ولی در بیماری دیابت نوع ۱ ممکن است به صورت کاذب مثبت شود، چنان که در برخی مطالعات اخیر ارزش اخباری مثبت آن در بیماران دیابتی حداکثر بین ۲۱ تا ۲۶٪ برآورد شده است.

آنتی‌بادی ضد اندومیزیم (AEA) حساسیت ۷۰٪ و اختصاصیت حدود ۱۰۰٪ دارد ولی هزینه آن بیشتر است. در حال حاضر پیشنهاد می‌شود هر دو آنتی‌بادی همزمان بررسی شوند و یا می‌توان ابتدا با AGA IgA, G افراد را غربال کرد و فقط موارد مثبت را از نظر AEA بررسی کرد و فردی که هر دو آزمون مثبت شد برای بیوپسی معرفی کرد.

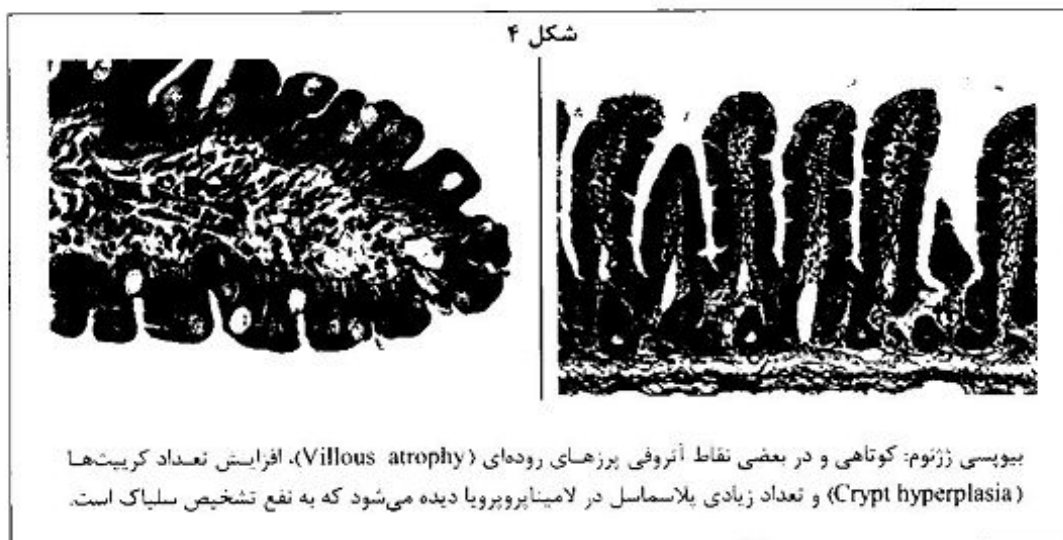
به نظر نمی‌رسد سطح آنتی‌بادی‌ها با طول مدت دیابت ارتباط داشته باشند ولی ثابت شده که احتمال به وجود آمدن سلیاک در دیابت نوع ۱ با گذشت زمان افزایش می‌یابد.

آیا یافتن سلیاک در بیماران بدون علامت ارزش درمانی دارد؟

در بیماران دیابتی که سلیاک در آنها اثبات شده است ولی علامتی ندارند محدود کردن دریافت گلوتن منجر به کنترل بهتر سطح قند خون و کاهش حملات هیپوگلیسمی می‌شود. همچنین عوارض ناشی از

2 - Osteoporosis
3 - Lymphoma
4 - GFD= gluten free diet

1 - Auto antibody



و در صورت منفی بودن در سال پنجم، هر ۵ سال یک بار بررسی ادامه داشته باشد. در صورتی که در هر مقطعی علائم بالینی یا نشانه‌های آزمایشگاهی گفته شده در بیمار به وجود آمد اتوانتی‌بادی‌ها باید اندازه گیری شوند.

Abstract:

**Celiac disease in type 1 diabetes mellitus:
a case report**

Ebrahimi Daryani N, Hashtroudi A
Tehran University of Medical Sciences
(www.tums.ac.ir)

Gastrointestinal problems like bloating, diarrhea and vomiting are not uncommon among diabetic patients. Diabetic neuropathy of GI tracts is considered as the main cause and so the fundamental of the treatment. This reported case is a known type I diabetes mellitus (IDDM) with longtime complaints of iron deficiency anemia and vague abdominal pain, diarrhea and bloating which had not respond to conventional treatment. More accurate investigation revealed Celiac disease and gluten free diet alleviated the symptoms and improved his lab findings.

Sometimes some autoimmune diseases occurred simultaneously in one patient so it is not unexpected that Celiac disease is more common in IDDM patients than normal population (2.5 to 6% vs. 0.2 to 0.38%). So it is wise to investigate anti-gliadin and anti endomysial antibodies (AGA& AEA) in any diabetic patient with GI complaints and perform an entoscopy and jejunal biopsy if both are positive. In the other hand almost one third of celiac patients are asymptomatic, so other features like failure to thrive (FTT) in children, iron and folate deficiency anemia, multiple hypoglycemic episodes and osteoporosis should raise the suspicion against Celiac in diabetic patients. The newest recommendations suggest periodical evaluation of Celiac in IDDM patients. Diminished symptoms in symptomatic patients and improvement of lab findings, better control of blood glucose level, less hypoglycemia and lower chance of undesirable outcomes like osteoporosis and lymphoma are results of gluten free diet in such patients.

Keywords:

Celiak, Type 1 Diabete, Gastrointestinal problems

مراجع:

- 1) Farrell RJ, Kelly CP. Current Concepts: Celiac Sprue. N Eng J Med 2002;346(3): 180-188
- 2) Holmes GKT. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus- the case for screening. Diabetic medicine 2001(18): 169-177
- 3) Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, et al. screening for celiac disease in adult insulin dependent diabetes mellitus. J Intern Med 1998(243): 133-140