



Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Çölyak Hastalığının Sıklığı

Mehmet Sıddık Aydın¹, Edip Ünal²

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 18.01.2024; Revizyon: 11.03.2024; Kabul Tarihi: 18.03.2024

Öz

Giriş: Tip 1 diyabetes mellituslu (T1DM) hastalarda otoimmün hastalık sıklığı artmıştır. Literatürde T1DM'li çocuk hastalarda çölyak hastalık (ÇH) prevalansının %1-16,6 arasında değiştiği raporlanmıştır. Bu çalışmada T1DM tanısı ile izlenen hastalarda, ÇH sıklığının belirlenmesi ve ÇH'nin büyüme ve metabolik kontrol üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 424 çocuk hasta alındı. Hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, ortalama HbA1C düzeyler, T1DM tanı esnasında ve son başvurudaki antropometrik ölçümleri hesaplandı. Anti-doku transglutaminaz IgA (anti-DTG IgA) düzeyi pozitif saptanan hastaların biyopsi sonuçları kaydedildi. Ayrıca anti-DTG IgA düzeyi kendiliğinden düzelen olgular da kaydedildi.

Bulgular: Olguların %52,4'i erkek, yaş ortalaması $13,99 \pm 4,9$ ve ortalama DM süresi $4,63 \pm 3$ yıl idi. Anti-DTG IgA düzeyi olguların %14,8'inde pozitif saptandı. Seroloji pozitifliği hastaların %68'inde T1DM tanı esnasında, %30'unda T1DM tanısından sonraki beş yıl içinde saptandı. Seroloji pozitifliği saptanan olguların %44'ü kendiliğinden düzeldi. Diyabetli olguların %4,1'ine biyopsi ile kanıtlanmış ÇH (BKÇH) tanısı konuldu. Çölyak negatif olan grup ile BKÇH olan grubun DM tanı esnasında ve son başvurudaki antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı BKÇH olan grubun tanıda ve son başvurudaki antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: T1DM'li hastalarda ÇH için antikor pozitiflik oranı %15,8 iken, %4,1'inde BKÇH tespit edilmiştir. Antikor pozitifliğinin %98'i DM tanısı esnasında ya da tanıdan sonraki beş yıl içinde saptanmıştır. Antikor pozitifliği saptanan olguların %44'ü yaklaşık iki yıl içinde gluten tüketimine rağmen kendiliğinden normale geldiği tespit edilmiştir. Bu nedenle her çölyak antikor pozitifliği saptanan hastalara acil barsak biyopsisi veya glutensiz diyet tedavisi verilmesi yerine serolojik takip yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tip 1 DM, çölyak hastalığı, çocuklar

DOI: 10.5798/dicletip.1501346

Yazışma Adresi / Correspondence: Edip Ünal, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye email: edip76@yahoo.com

Frequency of Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Objective: The frequency of autoimmune diseases is increased in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). It has been reported that the prevalence of celiac disease (CD) in pediatric patients with T1DM varies between 1-16.6%. The aim of this study was to determine the prevalence of CD in patients with T1DM and to evaluate the effect of CD on growth and metabolic control.

Methods: 424 pediatric patients were included in the study. Age at admission, gender, mean HbA1C levels, anthropometric measurements at diagnosis, and last admission were calculated. Biopsy results of patients with positive anti-tissue transglutaminase IgA (anti-DTG IgA) levels were recorded. In addition, cases with spontaneous self-resolution of anti-DTG IgA levels were also recorded.

Results: 52.4% of the cases were male, the mean age was 13.99 ± 4.9 and the mean duration of DM was 4.63 ± 3 years. Anti-DTG IgA level was detected positive in 14.8% of the cases. Serology positivity was detected in 68% of patients at the diagnosis of T1DM and in 10% of patients within five years after diagnosis of T1DM. 44% of the cases with serology positivity resolved spontaneously. Biopsy-proven CD (BPCD) was diagnosed in 4.1% of the cases with diabetes. There was no significant difference between the anthropometric measurements of the celiac-negative group and the group with BPCD at the time of DM diagnosis and the last admission. There was no significant difference between the anthropometric measurements of the group with BPCD at diagnosis and the last admission.

Conclusion: While the antibody positivity rate for CD was 15.8% in patients with T1DM, BPCD was detected in 4.1% of them. 98% of antibody positivity was detected at or within five years after DM diagnosis. It was found that 44% of antibody-positive cases spontaneously normalized within approximately two years despite gluten consumption. For this reason, we recommend serological follow-up instead of emergency intestinal biopsy or gluten-free diet therapy for patients with celiac antibody positivity.

Keywords: Type 1 DM, celiac disease, children.

GİRİŞ

Tip1 diabetes mellitus (T1DM) genellikle pankreas beta hücrelerinin otoimmün dekstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan ve insülin eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır¹. Tip 1 DM'li çocuklarda otoimmün hastalık riski normal popülasyondaki çocuklara göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda T1DM'ye en sık eşlik eden otoimmün hastalığın otoimmün tiroid hastalığı olduğu ve bunu çölyak hastalığının takip ettiği rapor edilmiştir^{2,3}. Genel popülasyonda ÇH prevalansı %0,3 ile %1 arasında olduğu tahmin edilirken⁴, Tip 1 DM'li çocuk ve ergen hastalarda bu oranın %1 ile %16,6 arasında değiştiği rapor edilmiştir⁵⁻⁸. Tip 1 DM'li çocuklarda ÇH prevalansının yüksek olması ve olgularının çoğunun asemptomatik olması nedeniyle 'Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği'

(ISPAD) T1DM tanısı esnasında, serum Ig A ile birlikte anti-doku transglutaminaz IgA (anti-DTG IgA) düzeyi bakılarak ÇH için tarama yapılmasını önermektedir. Asemptomatik olgularda ise iki yıl içinde ve beş yıl sonra tekrar tarama yapılmasını, eğer semptom varsa veya birinci derece akrabalarında ÇH varsa daha sık aralıklarla tarama yapılmasını önermektedir². Tip 1 DM'li hastalarda asemptomatik ÇH'si olan olguların saptanması daha iyi bir metabolik kontrol ve çölyak ile ilişkili uzun dönem komplikasyonların önlenmesine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız hastanemizde takip edilen T1DM'li hastalarımızda biyopsiyle kanıtlanmış ÇH sıklığını belirlemek ve ÇH'nın T1DM'li olgularda büyüme ve metabolik kontrol üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Çalışmaya hastanemiz çocuk endokrinolojisi kliniğinde 01.01.2013–20.09.2021 tarihleri arasında T1DM ile takip edilen, yaşları 1-18 yaş arasında değişen, toplam 424 çocuk ve adölesan olgu alındı. Çocuk ve adölesanlarda; açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması veya diyabetin semptomları ile birlikte rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması veya oral glukoz tolerans testinde 120. dakikadaki glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması veya HbA1C düzeyinin $\geq 6,5$ olması halinde diyabet tanısı konulmaktadır¹. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, ortalama HbA1C değerleri kaydedildi. Hastaların hem T1DM tanısı esnasında hem de en son başvurudaki vücut ağırlığı (VA), VA standart deviasyon skoru (SDS), boy, boy SDS'si, beden kütle indeksi (BKİ) ve BKİ SDS skorları hesaplandı. Laboratuvarımızda kullanılan yöntemlere göre; anti-TG IgA düzeyi < 12 IU/mL olanlar negatif çölyak serolojisi, 12-18 IU/mL olanlar borderline çölyak serolojisi, > 18 IU/mL olanlar ise pozitif çölyak serolojisi olarak kabul edildi⁹. Anti-DTG IgA düzeyi Euroimmun mikroelisa cihazında ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Çölyak serolojisi pozitif saptanan tüm hastalarda Anti-TTG IgA'nın pozitif saptanma zamanı kaydedildi. Anti-DTG IgA düzeyi pozitif olan olgulara bağırsak biyopsisi yapıp yapılmadığı ve yapılmış ise histopatolojik özellikleri kayıt altına alındı. Biyopsi sonuçlarına göre Marsh skoru 2 ve 3 olanlar biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı (BKÇH), 0 ve 1 olanlar potansiyel ÇH olarak değerlendirildi¹⁰. Anti-DTG IgA düzeyi başlangıçta pozitif, ancak zaman içinde negatifleşen ve en az altı aydır negatif kalmaya devam eden olgular çölyak serolojisinin kendiliğinden normalizasyonu olarak değerlendirildi.

Çalışmada BKÇH'si olanlar grup 1, çölyak serolojisi negatif saptanan veya pozitif iken

kendiliğinden normale dönen hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1 ile grup 2'de yer alan hastaların antropometrik ve diğer özellikleri karşılaştırıldı. Ayrıca grup 1'deki olguların ÇH tanısı esnasında ve son başvurudaki antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların boy ölçümleri Seca markalı duvara monte 1 mm'ye kadar duyarlı boy ölçer ile, VA ise Seca markalı 100 grama kadar duyarlı dijital tartı ile ölçüldü. Ölçülen VA, boy ve BKİ SDS değerleri Türk çocukları için Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından oluşturulan uygulama (CHILD METRICS) kullanılarak hesaplandı.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Hastanesi "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" 13.10.2021 tarih ve 437 sayılı karar ile etik onay alındı. Çalışmaya etik karar onayı alındıktan sonra başlandı.

İstatistiksel Analiz

Hasta verilerinin değerlendirilmesinde IBM-SPSS 20.0 istatistik programı kullanıldı. Öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek üzere Shapiro wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma (SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (25-75 persantil) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Sayısal karşılaştırmalar için, ölçülen parametrelerin normal dağılımına göre bağımsız örnek t-testi veya Mann-Whitney U-testleri kullanıldı.

Diyabet tanısı yaşının beş yaş altı veya beş yaş üstünde olması ile ÇH arasında ilişki olup olmadığına ki-kare testi ile bakıldı. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olan olguların tanısı esnasında ve son vizitteki ağırlık, boy ve BMI SDS değerleri bağımlı örneklem T test (*paired sample t-test*) ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak ele alındı.

BULGULAR

Çalışmaya T1DM ile izlenen 222'i (%52,4) erkek, 202'i (%47,6) kız olmak üzere toplam 424 olgunun dosyası dahil edildi. Hastaların çalışma anındaki mevcut yaş ortalaması $13,99 \pm 4,9$ yıl (en az-en çok: 1-17,8) idi. Hastaların ortalama T1DM tanı alma yaşı $9,33 \pm 4,39$ yıl iken, ortalama DM süresi ise $4,63 \pm 3$ yıl olarak hesaplandı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastaların DM tanı anındaki ortalama boy SDS'i $-0,39 \pm 1,10$, VA SDS'si $-0,32 \pm 1,15$ ve BKİ SDS'si $-0,17 \pm 1,11$ iken, son başvurudaki boy, VA ve BKİ SDS'leri sırasıyla $-0,41 \pm 1,18$, $-0,33 \pm 1,27$ ve $-0,18 \pm 1,17$ olarak saptandı. Olguların ortalama HbA1c düzeyleri $9,40 \pm 2,42$ idi (Tablo 1).

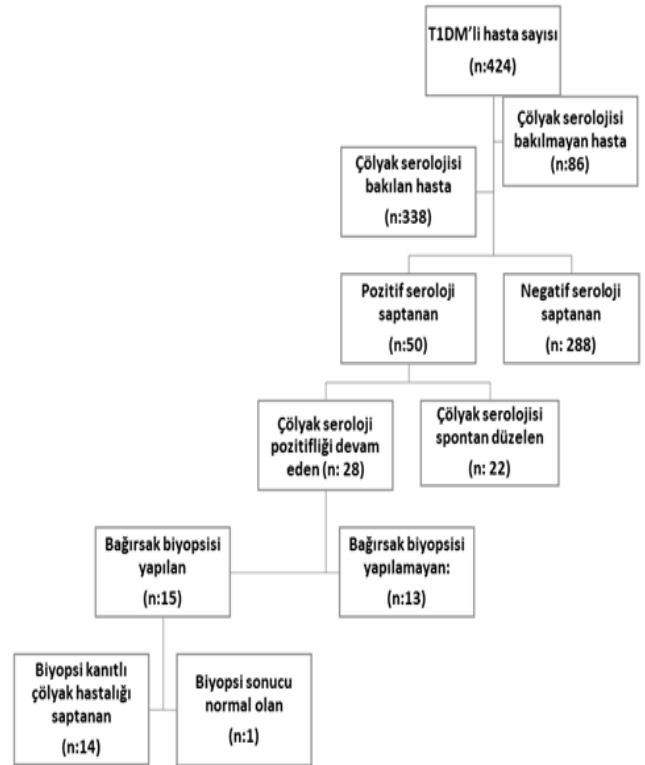
Tablo 1: Hastaların genel özellikleri ve antropometrik ölçümleri

Mevcut yaşı (yıl)	$13,99 \pm 4,9$ (2-24,42)
DM tanı yaşı (yıl)	$9,33 \pm 4,39$ (1-17,83)
DM süresi (yıl)	$4,63 \pm 3$ (0,5-16,5)
Tanıdaki boy SDS	$-0,39 \pm 1,10$ (-3,5-(2,16))
Tanıdaki VA SDS	$-0,32 \pm 1,15$ (-3,31-(2,58))
Tanıdaki BKİ SDS	$-0,17 \pm 1,11$ (-3,19-(3,02))
Son başvurudaki boy SDS	$-0,41 \pm 1,18$ (-4,29-(2,11))
Son başvurudaki VA SDS	$-0,33 \pm 1,27$ (-4,36-(2,88))
Son başvurudaki BKİ SDS	$-0,18 \pm 1,17$ (-3,52-(2,75))
Ortalama HBA1C (%)	$9,40 \pm 2,42$ (4,4-18,4)

DM: Diyabetes mellitus, VA: Vücut ağırlığı, SDS: Standart deviasyon skoru, BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1C: glikozillenmiş hemoglobin

Çalışmaya dahil edilen 424 hastanın 86'sında (%20,3) ÇH için tarama yapılmamış iken, 338 hastanın 288'inde (%85,2) ÇH taraması negatif, 50'sinde (%14,8) ise anti-DTG IgA pozitif saptandı. Çölyak hastalığı için antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın 22'sinde (%44) ortalama 22,7 (4-65) ayda spontan düzelme olduğu tespit edildi. Antikor pozitifliği devam eden 28

hastanın 15'ine (%53,6) ince barsak biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan 15 olgunun birinde ÇH saptanmazken, 14'ünde ÇH ile uyumlu bulundu. Toplamda antikor bakılan 338 hastanın 14'ünde (%4,1) BKÇH tanısı konuldu (Şekil 1). BKÇH olan altı olgu (%43) March 3a, beş olgu (%36) March 3b ve üç olgu (%21) March 3c ile uyumlu idi. Antikor pozitifliği sürdüğü tespit edilen 28 hastadan 13 hastaya (%46,4) biyopsi yapılmadığı fark edildi.



Şekil 1. Tip 1 Diyabetli hastalarda çölyak hastalığı saptanma durumu

Biyopsi ile kanıtı ÇH tanısı konulan 14 hastanın sekizi (%57,1) erkek, altısı (%42,9) kız idi. Çalışmadaki olguların tanı yaşlarına bakıldığında 424 olgudan 82'sinin (%19,3) beş yaş altı, 342'sinin (%80,7) ise beş yaş üzeri olduğu görüldü. Hem cinsiyet açısından hem de DM tanı yaşının beş yaş altı ve üstünde olması ile ÇH arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla p değeri 0,44 ve 0,68) (Tablo 2).

Tablo II: Çölyak hastalığının Hashimoto tiroiditi, cinsiyet ve DM tanı yaşı ile olan ilişkisi

	Çölyak hastalığı (-) (n:311)	BKÇH (n:14)	P değeri
Erkek/Kız	160/151	8/6	0,44 ^a
DM tanı yaşı 5 yaş altı / 5 yaş üstü	58/253	2/12	0,681 ^a

^aKi-Kare testi, BKÇH: Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı, DM: Diyabetes mellitus

Çölyak hastalığı için antikor pozitifliği saptanan 50 olgunun 34'ünde (%68) antikor pozitiflik zamanının T1DM tanı esnasında olduğu tespit edildi. Geriye kalan 15 olguda (%30) tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde, bir olguda ise (%2) diyabet tanısından 9,3 yıl sonra antikor pozitifliği tespit edildi.

Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı olan grubun ortanca T1DM tanı yaşı ve T1DM süresi sırasıyla 8,66 ve 4,5 yıl iken, çölyak negatif olan grubun ortanca T1DM tanı yaşı 8,83 yıl ve T1DM süresi 5,6 yıl olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla p:0,475, p:0,516) (Tablo 3). Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı olan grup ile çölyak negatif olan grubun hem tanı anındaki hem de son başvurudaki ortanca boy SDS, VA SDS, BKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p<0,05). Her iki grubun ortalama HbA1c düzeyleri arasında da fark saptanmadı (Tablo 3).

Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı olan hastaların tanı esnasındaki ortalama boy, VA ve BKİ SDS değerleri ile son başvurudaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo III: Çölyak negatif olan hasta grubu ile BKÇH olan hasta grubunun özelliklerinin karşılaştırılması

	Çölyak (-)	BKÇH	P değeri
Mevcut yaşı (yıl)	14,62(11,47-17,77)	12,50(10,33-16,91)	0,374
DM tanı yaşı (yıl)	8,83(6,22-12,08)	8,66(5,58-11,50)	0,475
DM süresi (yıl)	5,62(3,64-7,00)	4,50(3,33-6,08)	0,516
Tanıdaki boy SDS	-0,29(-1,05-0,36)	-0,15(-1,23-0,75)	0,827
Tanıdaki VA SDS	-0,41(-1,08-0,40)	-0,87(-1,80-0,72)	0,220
Tanıdaki BKİ SDS	-0,30(-0,92-0,61)	-0,49(-1,64-0,10)	0,165
Son başvurudaki boy SDS	-0,26(-1,12-0,40)	-0,30(-1,78-0,66)	0,946
Son başvurudaki VA SDS	-0,20(-1,06-0,50)	-0,77(-1,21-0,57)	0,490
Son başvurudaki BKİ SDS	-0,17(-0,92-0,58)	-0,54(-1,17-0,41)	0,368
Ortalama HbA1C (%)	9,62(8,32-10,78)	9,25(8,96-11,45)	0,694

BKÇH:Biopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı, DM:Diyabetes mellitus,VA:Vücut ağırlığı, SDS:Standart deviasyon skoru, BKİ:Bedensel kitle indeksi, HbA1C: glikozillenmiş hemoglobinin

Tablo IV: Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı olan hastaların tanı ve son başvurudaki antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Tanı Esnasında	Son Başvuruda	P değeri
Boy SDS	-0,40 ± 1,54	-0,55 ± 1,57	0,522
VA SDS	-0,70 ± 1,53	-0,67 ± 1,32	0,926
BKİ SDS	-0,63 ± 1,17	-0,45 ± 0,89	0,552

VA:Vücut ağırlığı, SDS:Standart deviasyon skoru, BKİ:Bedensel kitle indeksi

TARTIŞMA

Çalışmamızda T1DM'li hastalardan ÇH için tarama yapılan olguların %14,8'inde antikor pozitifliği saptandı. Olguların %68'inde antikor pozitifliğinin T1DM tanı esnasında gerçekleştiği görüldü. Serolojik pozitiflik saptanan olguların %44'ünün kendiliğinden normale döndüğü

gösterildi. Çalışmamızda ayrıca ÇH için serolojik pozitiflik devam eden olguların ancak %53,6'sına ince bağırsak biyopsisinin yapıldığı ve biyopsi yapılan olgular dikkate alındığında BKÇH oranının %4,1 olduğu tespit edildi.

Önceki çalışmalarda T1DM'li çocuk ve ergen hastalarda ÇH prevalansının %1 ile %16,6 arasında değiştiği bildirilmiştir⁵⁻⁸. 2017 yılında Craig ve ark. tarafından yapılan ve 52.721 çocuk ve adolesan hastanın alındığı çalışmada ÇH prevalansı %3,5 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ÇH sıklığının ABD'de %1,9, Avustralya'da ise %7,7 olduğu rapor edilmiştir⁵. Ülkemizde T1DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda çölyak sıklığının %3,5-7,8 arasında değiştiği bildirilmiştir¹¹⁻¹⁴. Şimşek ve ark.¹³ tarafından 1032 T1DM'li olgunun alındığı multisentrik çalışmada ÇH için serolojik pozitiflik oranı %16,7 iken, BKÇH sıklığı %6,6 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda ülkemizde 779 olgunun alındığı bir çalışmada olguların %15,4'ünde antikor pozitifliği saptanırken, %6,9'una BKÇH tanısı konulmuştur¹⁴. Bizim çalışmamızda da olguların %14,8'inde antikor pozitifliği saptanırken, %4,1'inde BKÇH teşhisi konulmuştur. Çölyak hastalığı için çalışmamızdaki antikor pozitiflik oranı ile BKÇH sıklığı hem ulusal hem de uluslararası çalışmalarla benzerlik göstermekteydi^{5,9,11-14}.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda T1DM'li hastalarda saptanan çölyak seroloji pozitifliğinin %20-35 oranında glutensiz diyet verilmeksizin spontan olarak normale geldiği rapor edilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Bu olgularda hangi mekanizma ile otoantikörlerin spontan olarak normale döndüğü net değildir. Bahsedilen çalışmalarda antikor pozitifliğinin spontan düzelleme süresi T1DM tanısından sonraki ilk 1-2 yıl içinde gerçekleştiği rapor edilmiştir^{16,17}. Yakın zamanda ülkemizde de yapılan ve 779 hastanın alındığı çalışmada olguların %23,3'ünde glutenli diyetle rağmen serolojik olarak normale geldiği bildirilmiştir¹⁴. Çalışmamızda ÇH için antikor pozitifliği

saptanan olguların %44'ünde ortalama 22,7 (4-65) ayda spontan olarak düzeldiği görülmüştür. Çalışmamızda bu oranın önceki çalışmalardan biraz daha yüksek olduğu gösterildi^{9,15-17}. Çalışmamız T1DM'li olgularda geçici çölyak seroloji pozitifliğinin olabileceğini göstermektedir. Böylelikle bu olgularda hemen biyopsi yapılmasının doğru olmadığı, bunun yerine hastaların takip edilmesinin daha uygun olduğu kanısındayız.

Çölyak hastalık prevalansının normal popülasyonda kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁵. Ancak T1DM'li hastalarda yapılan çalışmaların bir kısmında ÇH'nin kızlarda daha çok görüldüğü⁵, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir^{18,19}. Yakın zamanda 52.721 T1DM'li hastada yapılan, oldukça büyük örneklemlilerde çalışmada ÇH tespit edilen hastaların %59'unun kız cinsiyette olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir⁵. Çalışmamızda ÇH'nin daha çok erkeklerde görüldüğü, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi.

Literatürde önceki bazı çalışmalarda T1DM tanı yaşının küçük ve özellikle de beş yaşın altında olmasının ÇH geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir^{5,6,20,21}. Bunun aksine T1DM tanı yaşı ile ÇH arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{8,19}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da T1DM tanı yaşı ile ÇH arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir⁹. Bizim çalışmamızda T1DM tanı yaşı <5 olanlar ile >5 olanlar arasında ÇH gelişimi açısından anlamlı fark saptamadık.

Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda ÇH tanısı, vakaların yaklaşık yarısı T1DM tanı esnasında^{15,22}, geri kalan olguların çoğunun da tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde tespit edilmiştir²⁰. Dokuz kohort çalışmasını içeren bir derlemede olguların %79'unun T1DM tanısından sonraki 5 yıl içinde tanı aldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle T1DM tanı esnasında ve sonraki beş yıl içinde ÇH taramasının önemine

vurgu yapılmıştır⁷. Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %76,1'inin DM tanısı esnasında ÇH tanısı aldığı raporlanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda da olguların %68'inde T1DM tanısı esnasında çölyak antikör pozitifliği saptanarak önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Yukarıdaki tüm çalışmalar göz önünde bulundurularak T1DM tanısından sonraki ilk beş yıl içinde ÇH için taramanın ne kadar önemli olduğu rahatlıkla söylenebilir.

Tip 1 DM'li çocuklarda ÇH olan grup ile ÇH olmayan grubun antropometrik ölçümlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu olgularda antropometrik ölçümler açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi^{23,24}, tanısı esnasında boy SDS skorunun önemli ölçüde azaldığını gösteren ve glutensiz diyet ile bu durumun düzeldiğini gösteren çalışma da mevcuttur²⁵. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada hem tanı hem de son başvuru antropometrik ölçümler açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir⁹. Çalışmamızda da her iki grup arasında hem tanı esnasında hem de son başvuruda antropometrik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı ve bu durum önceki çalışmalarla uyumlu idi.

Önceki çalışmalarda T1DM'li olgularda ÇH varlığının metabolik kontrolü nasıl etkilediği ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Bazı çalışmalarda T1DM ile birlikte ÇH varlığının glisemik kontrolleri etkilemediği^{26,27}, bazı çalışmalarda ise HbA1c'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda da ÇH olanlar ile olmayanlar arasında metabolik kontrol açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da metabolik kontrol farklı olmasa dahi ÇH'nın glisemik değişkenliğe neden olabileceği ve malabsorpsiyon nedeniyle hipoglisemi ve buna bağlı HbA1c'nin düşük seyredebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; T1DM'li hastalarda ÇH için antikör pozitiflik oranı %15,8 tespit edilir iken,

%4,1'inde BKÇH tespit edilmiştir. Antikör pozitifliğinin %98'i ya DM tanısı esnasında ya da tanıdan sonraki beş yıl içinde saptanmıştır. Antikör pozitifliği saptanan olguların %44'ü yaklaşık 2 yıl içinde glutensiz diyetle rağmen kendiliğinden normale geldiği tespit edilmiştir. Bu nedenle her çölyak antikör pozitifliği saptanan hastalara acil barsak biyopsisi veya glutensiz diyet tedavisi verilmesi yerine serolojik takip yapılmasını önermekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Dicle Üniversitesi Hastanesi "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" 13.10.2021 tarih ve 437 sayılı karar ile etik onay alındı. Çalışmaya etik karar onayı alındıktan sonra başlandı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174. doi: 10.1111/pedi.13454.
2. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451-1467. doi: 10.1111/pedi.13445.
3. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931-7.
4. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.

5. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care* 2017;40:1034-1040. Epub 2017 May 25.
6. Pham-Short ADK, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med*. 2012;29(9):286-9.
7. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(1):170-6.
8. Taczanowska A, Schwandt A, Amed S, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes varies around the world: An international, cross-sectional study of 57 375 patients from the SWEET registry. *J Diabetes*. 2021;13(6):448-457. doi: 10.1111/1753-0407.13126. Epub 2020 Nov 30.
9. Unal E, Demiral M, Baysal B, et al. Frequency of Celiac Disease and Spontaneous Normalization Rate of Celiac Serology in Children and Adolescent Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;26;13(1):72-79. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0108. Epub 2020 Aug 21.
10. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's "Standards of Medical Care in Diabetes" from 2005 to 2014. *Diabetes Care*. Jan 2015;38(1):6-8.
11. Karagüzel G, Simşek S, Değer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:238-243. Epub 2008 Jan 31.
12. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, et al. Turkish Pediatric Diabetes Research Group. Evaluation of therapeutics management patterns and glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;119:32-40. Epub 2016 Jun 27.
13. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:20-26. Epub 2013 Feb 19.
14. Ergür AT, Oçal G, Berberoğlu M, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: clinical and HLA genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:151-154. Epub 2010 Nov 3.
15. Odeh R, Alassaf A, Gharaibeh L, et al. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. *Endocr Connect* 2019;8:780-7.
16. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2015;38:760-766. Epub 2015 Mar 17.
17. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, et al. Spontaneous normalization of antitissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2012;57:1314-1320. Epub 2011 Dec 16.
18. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008 9 354-9.
19. Uibo O, Heilman K, Rägo T, et al. Symptomless celiac disease in type 1 diabetes: 12-year experience in Estonia. *Pediatr Int* 2010;52:230-233. Epub 2009 Sep 7.
20. Slae M, Romem A, Edri S, et al. Celiac Disease and Celiac Antibodies in DM1 Patients: When Are Screening and Biopsy Recommended? *Dig Dis Sci*. Feb 2019;64(2):487-92.
21. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:226-245. Epub 2013 Jun 18.
22. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1

diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.

23. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, et al.; North West England Paediatric Diabetes Network. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009;26:1250-4.

24. Pham-Short A, C Donaghue K, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med* 2014;31:208-212. Epub 2013 Oct 30.

25. Sponzilli I, Chiari G, Iovane B, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes: impact of gluten

free diet on diabetes management. *Acta Biomed* 2010;81:165-70.

26. Simmons KM, McFann K, Taki I, et al. Reduced bone mineral density is associated with celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2016;169:44-48. Epub 2015 Nov 11.

27. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care* 2015;38:801-807. Epub 2015 Feb 17.