



# Çölyak dışı hastalıklarda glutensiz diyet uygulamaları

Dr. Zarife Kuloğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Glutensiz**

A logo for 'Gluten-free' featuring the word 'Gluten-free' in red, with a green wheat stalk icon inside a circle that is crossed out with a red 'X' over the 't'.

# Konuşma akışı

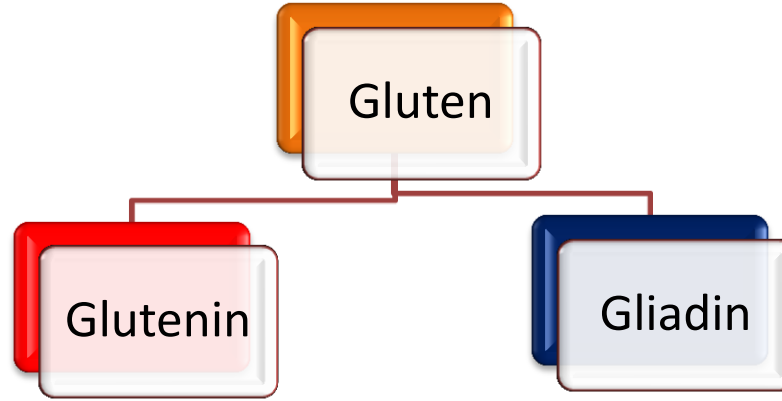


# Konuşma akışı

- **Glutensiz diyet**
  - Huzursuz bağırsak sendromu
  - Dermatitis herpetiformis
  - Nörolojik hastalıklar
  - Romatoid artrit
  - Tip1 Diabet mellitus
  - Otizim



# Gluten

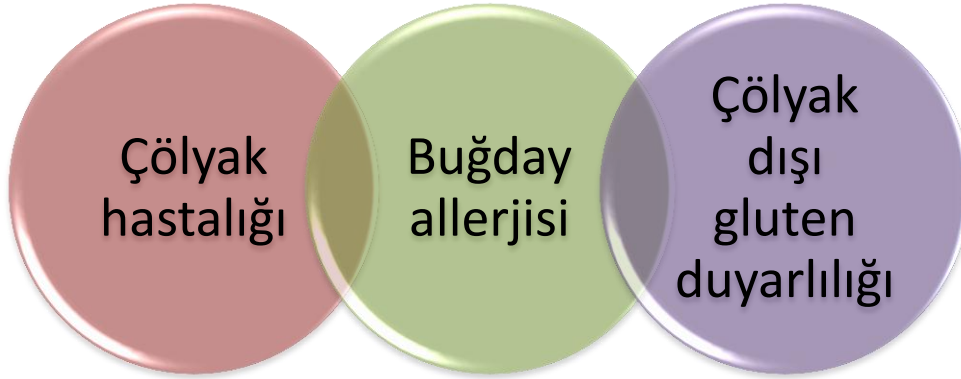


Gluten hamurun kabarmasını sağlar&gıdaların raf ömrünü uzatır

Glutensiz ekmek mayalanmaz,çabuk bayatlar,şekil verirken zorlanılır

# Gluten

- Mide-bağırsak kanalı yoluyla kolaylıkla sindirilebilen normal bir proteindir
- Bazı kişiler gluteni sindiremez



# Glutensiz diyet

**“Ekmegin hastalık etkisi”**



*Artaues, Kapadokya, 1. yy*

# Glutensiz diyet

## Glutensiz diyet

- 10-50 mg gluten / gün

## Glutensiz gıda

- 20 ppm ↓

# Çölyak hastalığına bağlı olmayan “gluten duyarlılığı”

- Elis&Linaker (1978)
  - Kronik ishali olan erişkin kadın hasta
  - İnce bağırsak bx N
  - Glutensiz diyetle kısa sürede düzelme

*Elis A. Linaker BD. Lancet 1978*



# Huzursuz bağırsak sendromu

- Fonksiyonel bir barsak hastalığı
  - Müphem bir karın ağrısı, karında şişkinlik, dışkılama sıklığında ve dışkı kıvamında değişikliklerle seyreden kronik bir hastalık

Sıklık %5-30

# Huzursuz bağırsak sendromu

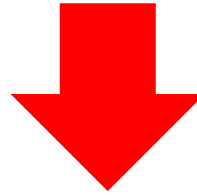
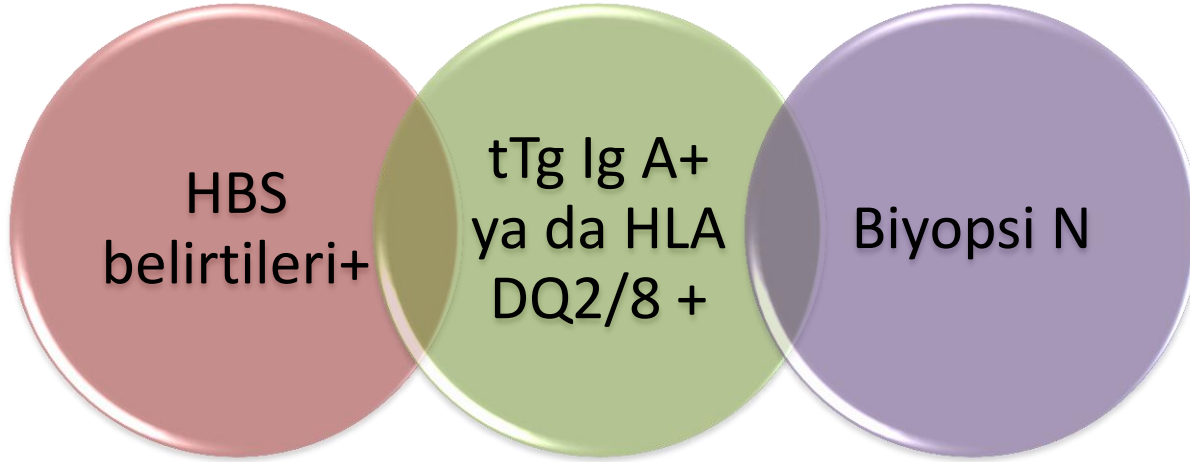
## Tanı:Roma III ölçütleri

- Son **3 ayda, her ayın en az 3 günü** karın ağrısı ve karın rahatsızlığı hissi yaşıyor olmalı ve aşağıdakilerden en az 2 tanesine sahip olmalı
  - **Ağrının dışkılama ile geçmesi**
  - Ağrıların başlamasının dışkılama sıklığında değişikliklere rastlaması
  - Ağrıların başlamasının dışkı şeklinde veya görünümünde değişikliklere rastlaması

# HBS&Çölyak hastalığı

- HBS&ÇH arasında ilişki +
  - HBS'li hastalarda, HBS olmayan hastalara göre ÇH **4 kat** fazla
  - HBS'li hastalarda ÇH dışlanmalı

# Huzursuz bağırsak sendromu



**Glutensiz diyet**

# HBS&gluten duyarlılığı

- Tahıl ilişkili belirtileri olan, ÇH dışlanmış HBS'li hastalarda AGA pozitifliği %40
- AGA pozitifliği
  - Toplumda %12
  - HBS ~%17

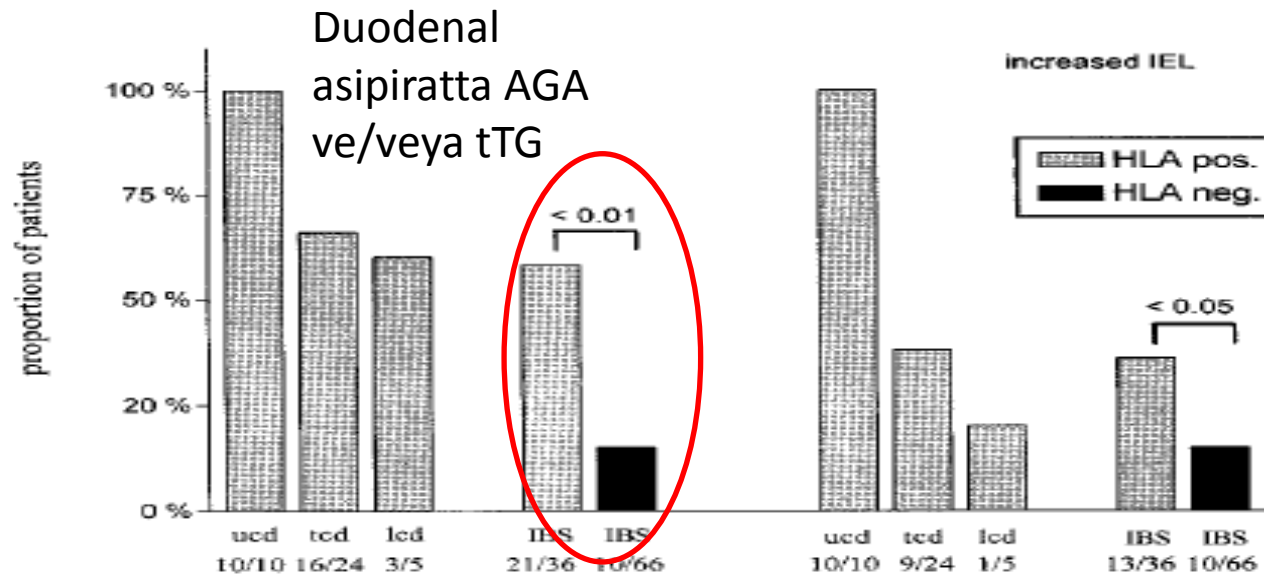
*Kaukinen K. et al. Scand J Gastroenterol 2000*

*Sanders DS, et al. Lancet 2001;*

## Celiac Disease-like Abnormalities in a Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome

ULRICH WAHNSCHAFFE, R. ULLRICH, E. O. RIECKEN, and J. D. SCHULZKE

101 HBS, tedavisiz 10 ÇH, tedavi alan 26 ÇH, 5 latent ÇH



# “Gluten duyarlı HBS”

- Çift, kör, randomize plasebo-kontrollü araştırma
- 34 HBS’li (Roma III) ÇH dışlanmış erişkin hasta
  - Randomize olarak 6 hafta glutensiz diyet
  - Belirtiler, fekal laktoferrin, yüksek duyarlı CRP, intestinal geçirgenlik
- Klinik düzelme
  - Glutensiz diyetle %68
  - Plasebo %40 (p<0.0001)
- Gluten uyarı testi
  - Klinik bulgularda kötüleşme
  - İntestinal inflamasyon ya da hasar bulgusu Ø

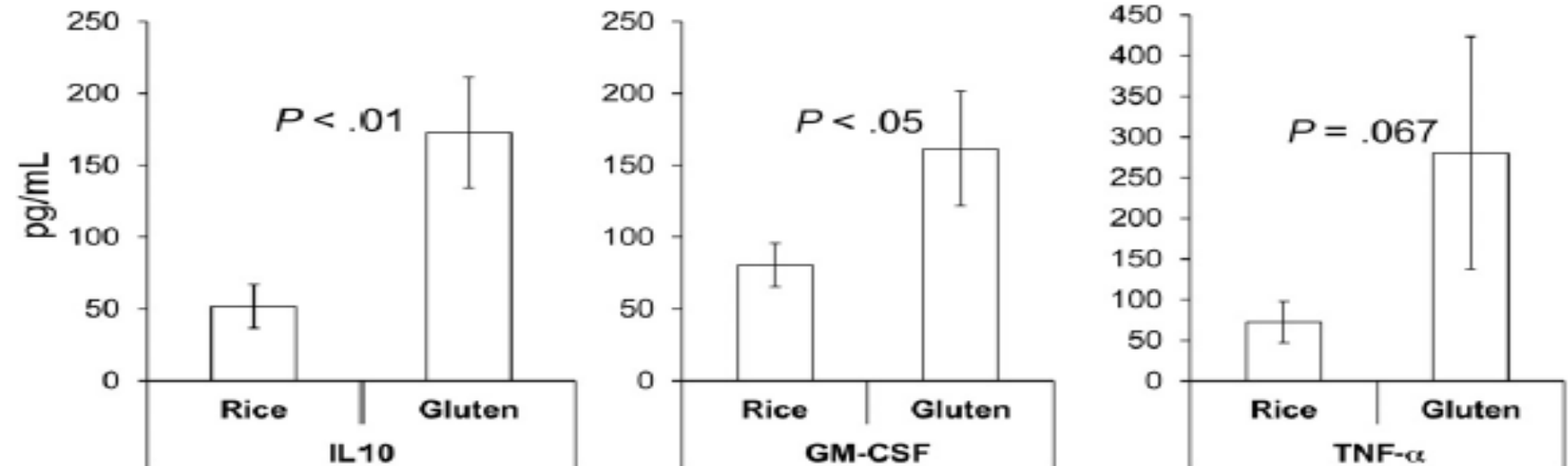
# A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function

MARIA I. VAZQUEZ-ROQUE,<sup>1,2</sup> MICHAEL CAMILLERI,<sup>1</sup> THOMAS SMYRK,<sup>3</sup> JOSEPH A. MURRAY,<sup>1</sup> ERIC MARIETTA,<sup>1</sup> JESSICA O'NEILL,<sup>1</sup> PAULA CARLSON,<sup>1</sup> JESSE LAMSAM,<sup>4</sup> DENISE JANZOW,<sup>5</sup> DEBORAH ECKERT,<sup>1</sup> DUANE BURTON,<sup>1</sup> and ALAN R. ZINSMEISTER<sup>6</sup>

GASTROENTEROLOGY 2013;144:903-911

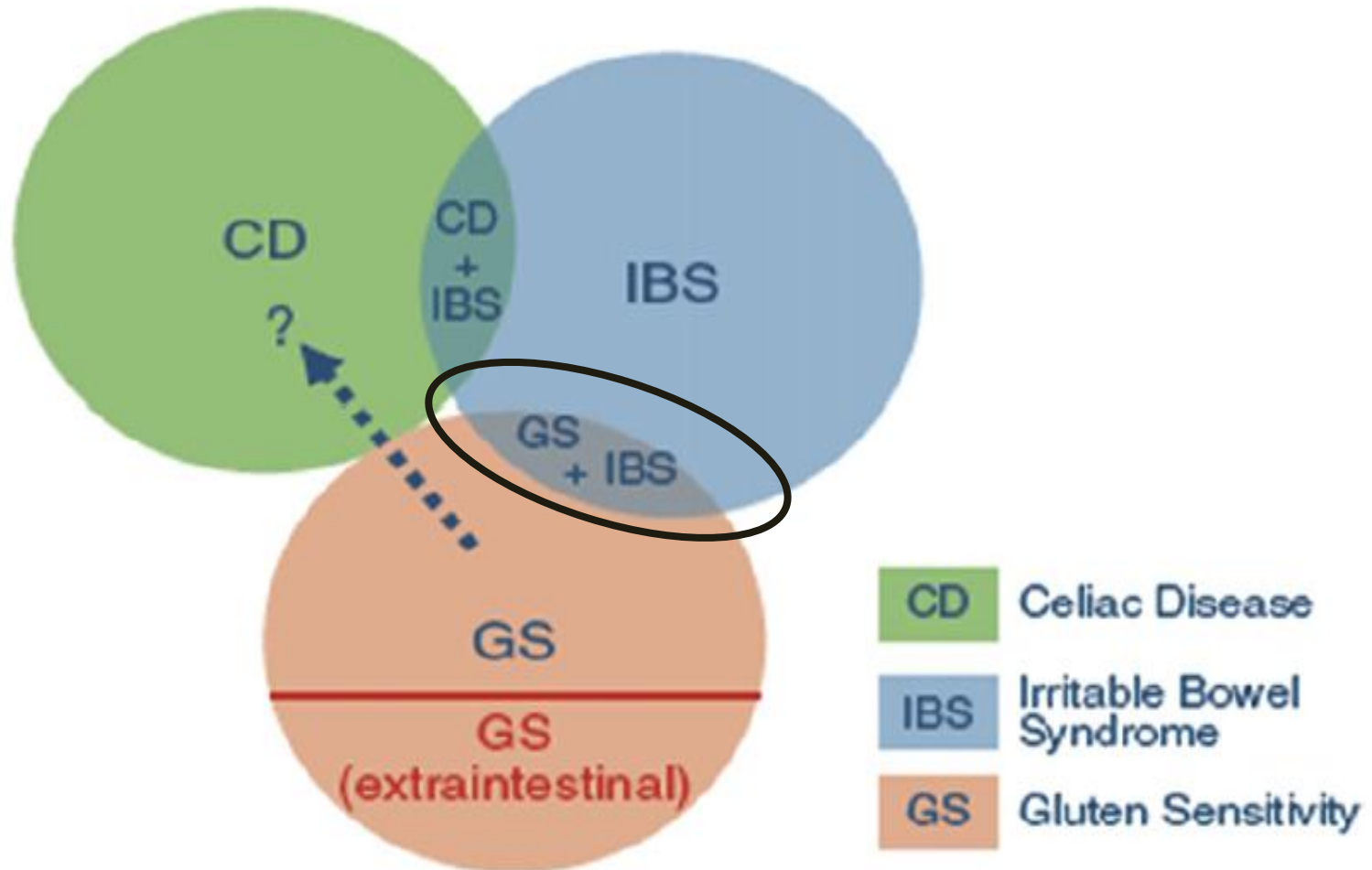
- 45 hasta, HBS (ishal baskın)

- 4 haftalık glutensiz diyet (n=22)
  - 11 HLADQ2/DQ8-, 11 HLAQ2/DQ8+
- 4 haftalık glutenli diyet (n=23 )
  - 12 HLADQ/DQ8-, 11 HLAQ2/DQ8+





# Gluten duyarlı HBS



# “Glutene duyarlı HBS”

- Tanı
  - HBS’li hastalarda rutin doku grubu bakılsın mı?
- Glutensiz diyet
  - Süre?

# Dermatitis herpetiformis (Duhring hastalığı)

- Sıklık 0.9-2.7/100 000/yıl
- 20-25 yaş, Erkek>Kadın



- Glutene karşı duyarlılığın görüldüğü otoimmün büllöz dermatoz
  - Ekstremitelerde ekstansör yüzlerinde kaşıntılı papulovesiküler lezyonlar
  - Deri bx: Subepidermal bazal membranda IgA birikim (+)

# Dermatitis herpetiformis (Dühring hastalığı)

- Doku transglutaminazına karşı ab+
  - Epidermal transglutaminaz
    - tTG'ye çok benzer
- ÇH ile ilişkili
  - DH'li hastalarda ÇH sıklığı %85
  - ÇH'li hastalarda DH sıklığı %24

*Reunala T. et al. Arch Dis Child 1984*

*Collin P. et al. Scand J gastroenterol 1997*

## D. Herpetiformis & Glutensiz diyet

- Glutensiz diyetle DH'li hastaların çoğunda lezyonlar düzelir
- Uzun süreli glutensiz diyetle dermal IgA yoğunluğu azalır
- Glutensiz diyet DH'li hastalarda lenfoma gelişimine karşı koruyucu

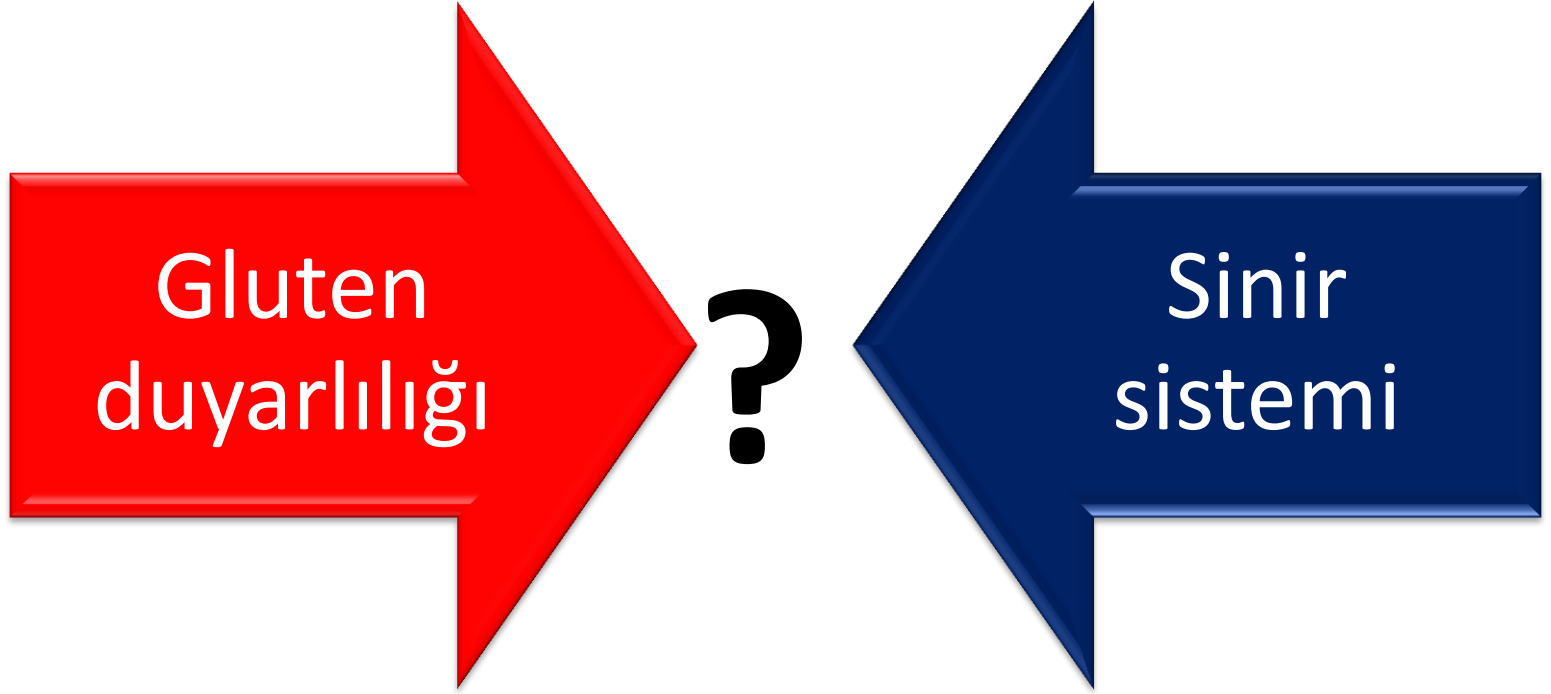
*Garioch M, et al. Br J Dermatol 1994*

*Frodin T, et al. Acta Venerol 1981*

# Nörolojik Hastalıklar

- Gluten duyarlılığında görülen nörolojik hastalıklar
  - Ataksi
  - Periferel nöropati
  - Miyopati
  - Ensefalopati
  - Myelopati
  - Stiff-man sendromu
  - Korea
  - Nöromyotoni
  - Nöbet

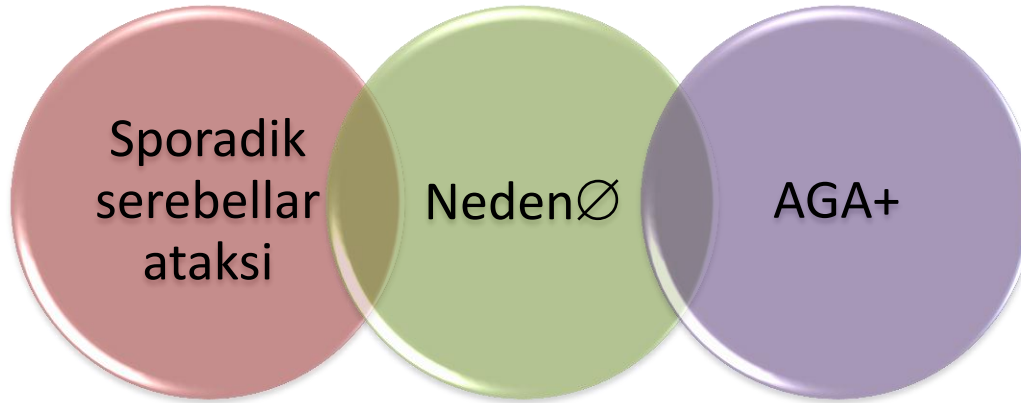
# Nörolojik Hastalıklar



# Gluten ataksisi

- Sıklık
  - Tüm ataksili hastaların %20'sini
  - Sporadik ataksilerin %25'ni
  - İdiopatik sporadik ataksilerin %45'ni oluşturur

**Gluten ataksisi**





# Gluten ataksisi

- Hastaların hepsinde ataksi +
  - %60 'ında serebellar atrofi
  - Serebellar nöronal fizyolojide bzk
  - %10'unda GIS belirtileri
  - Hepsinde AGA IgG +
  - %22 'inde EMA & %56'inde tTg IgA+
    - Çölyak hastalarına göre daha düşük titrede +
    - tTg Ig G daha sık +
  - %72'inde HLA DQ2 +
  - 1/3'ünde biyopsi bulguları +

# Gluten ataksisi

- Postmortem
  - Serebellumda yamalı purkinje hücre kaybı+, serebellar beyaz cevherde astrositik glosis, T lenfosit ağırlıklı infiltrasyon +
  - Beyin damar çevresinde IgA depositleri+
- GA'li hastalarda jejunal dokuda tTg IgA depositleri+

Purkinje hücreleri üzerindeki epitoplara&gluten peptidleri arasında çapraz reaksiyon

# Gluten ataksisi&glutensiz diyet

- Glutensiz diyet
  - Klinik düzelme+
  - Serebellum atrofisinde minimal düzelme +
  - Serebellum atrofisinde ilerlemeyi engeller

# Gluten ataksisi&glutensiz diyet

- Glutensiz diyete yanıt&ataksi süresi arasında ilişki var
  - Uzun süreli gluten maruziyeti serebellumda purkinje hücrelerinde geri dönüşümsüz kayba neden olur

**Erken tedavi çok önemli!**

# Gluten nöropatisi

- ÇH'nin ¼'ünde periferal nöropatinin nörofizyolojik kanıtları +
- Periferal nöropatili hastaların %8'inde ÇH+

# Gluten nöropatisi

- İdiopatik nöropati
- Simetrik sensorimotor aksonal periferel nöropati
- Gluten duyarlılığının serolojik belirtileri+
- 1/3'ünde bx bulguları +

# Gluten nöropatisi

- Enteropati olsun/olmasın
- Glutensiz diyetle

Sensorinöronal aksiyon potansiyelinde ve subjektif periferel nöropati puanlarıyla anlamlı düzelme +

# MYOPATHY ASSOCIATED WITH GLUTEN SENSITIVITY

MARIOS HADJIVASSILIOU, MD,<sup>1</sup> ARUP K. CHATTOPADHYAY, MD,<sup>2</sup> RICHARD A. GRÜNEWALD, DPhil,<sup>1</sup> JOHN A. JARRATT, MD,<sup>2</sup> ROSALIND H. KANDLER, MD,<sup>2</sup> D. G. RAO, MD,<sup>2</sup> D. S. SANDERS, MD,<sup>3</sup> S. B. WHARTON, MD,<sup>4</sup> and G. A. B. DAVIES-JONES, MD<sup>1</sup>

MUSCLE & NERVE April 2007

**Table 1.** Clinical and serological characteristics of the 13 patients with myopathy associated with gluten sensitivity.

Case	Age at onset/gender (duration in years)	Pattern of weakness	Other neurological findings	Additional autoimmune or other diseases	Gluten-related positive serological findings	HLA type	Serum CK* (IU/L)	Duodenal biopsy	Immunosuppressive treatment (on gluten-free diet)	Outcome
1	38/M (15)	Global	None	High thyroid antibodies	IgG antigliadin	DQ8	2636	Normal	None (yes)	Improved
2	64/M (14)	Distal	Neuropathy	High thyroid antibodies	IgG, IgA antigliadin	DQ2	959	Enteropathy	Azathioprine (yes)	Improved
3	49/F (18)	Global	Ataxia, neuropathy	None	IgG antigliadin	DQ2	4380	Enteropathy	Prednisolone (yes)	Improved
4	53/M (13)	Proximal	None	Inflammatory arthropathy	IgG, IgA antigliadin, endomysium	DQ2	221	Enteropathy	Methotrexate (yes)	Improved
5	67/F (6)	Proximal	None	Osteoporosis	IgG antigliadin	DQ2	1138	Normal	None (yes)	Improved
6	39/F (20)	Proximal	None	Hypothyroid	None done	DQ2	459	Enteropathy	None (yes)	Improved
7	72/F (10)	Global	Neuropathy ataxia	Hypothyroid	IgG, IgA antigliadin, endomysium	DQ2	247	Enteropathy	None (yes)	Improved
8	54/F (13)	Proximal	None	MGUS; low vitamin D	IgG antigliadin	DQ2	1156	Normal	None (no)	Progressed
9	67/F (8)	Proximal	None	None	IgG antigliadin	DQ2	56	Normal	Methotrexate (yes)	Improved
10	50/F (12)	Global	Neuropathy	None	IgG antigliadin	DQ8	108	Enteropathy	None (yes)	Improved
11	52/M (6)	Proximal	None	Large T-cell granular leukaemia	IgA antigliadin	DQ1	982	Normal	Methotrexate (yes)	Unchanged
12	76/F (3)	Proximal	None	High thyroid antibodies	IgA antigliadin	DQ2	446	Normal	Azathioprine (yes)	Improved
13	16/M (2)	Proximal	None	Low vitamin D	IgG, IgA antigliadin	DQ2	330	Normal	None (no)	Unchanged

\*Normal: 25-100 IU/L



# Gluten ensefalopatisi

- Gluten duyarlılığı olan kişilerde
  - Migren benzeri baş ağrıları
  - Fokal nörolojik bozukluklar
  - MR'da yaygın beyaz cevher lezyonları

## Glutensiz diyetle

- Belirtiler düzelir
- Radyolojik görüntüde düzelme olmaz, ancak ilerlemesi durur

# Multiple skleroz

MS hastalarında glutensiz diyetin olumlu etkisi +

*Hafner FH. Postgrad Med 1976*  
*Hewson DC. Hum Nutr Appl Nutr 1984*

# Multiple skleroz

- MS hastalarında gluten duyarlılığının arttığına dair kanıt  $\emptyset$ 
  - AGA pozitifliği
    - MS %10
    - Sağlıklı toplumda %12.5
  - MS'li 98 hasta
    - AGA pozitifliği: MS %7 & Kontrol % 2
    - tTlg G pozitifliği: MS %4 & Kontrolde 0

Glutensiz diyet gluten antikorları pozitif hastalara önerilebilir

*Pengran T. Neurology 2004*

*Shor DB, et al. Ann NY Acad Sci 2009*

# Katı kişi sendromu (Stiff person sendromu)

- Otoimmün nadir görülen bir hastalık
  - Gövde ve ekstremitelerde kaslarında rijidite ve epizodik spazmlarla hastanın yaşam kalitesini oldukça bozan, devamlı motor ünite aktivitesi ile karakterli bir tablodur
  - Antiglutamik asid dekarboksilaz (GAD) enzimine karşı oluşmuş antikolar +
  - Otoimmün hastalık ile birliktelik +
    - %30'unda Tip1 DM +

# Katı kişi sendromu (Stiff person sendromu)

- SPS'li hastalarda gluten duyarlılığı↑
- Glutensiz diyetin etkisi?
  - Araştırılıyor...

# Gluten and the Small Intestine in Rheumatoid Arthritis

*Henry J. Binder, MD, William M. O'Brien, MD,  
Howard M. Spiro, MD, and J. William Hollingsworth, MD*

JAMA, March 7, 1966 • Vol 195, No 10

**A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens**

**I. Hafström, B. Ringertz<sup>1</sup>, A. Spångberg<sup>1</sup>, L. von Zweigbergk<sup>2</sup>, S. Brannemark<sup>1</sup>, I. Nylander, J. Rönnelid<sup>1</sup>, L. Laasonen<sup>3</sup> and L. Klareskog<sup>1</sup>**

- 66 RA (20-69 yıl), hastalık süresi 2-10 yıl, <7.5 mg/gün STR+ antiromatizmal ilaç
- 1 yıl, randomize vejeteryan glutensiz diyet&normal diyet
- Diyet grubunda
  - Klinik bulgularda düzelme (%40.9&%4, p<0.001)
  - CRP düzeyinde anlamlı düşme
  - AGA Ig G ve lactoglobulin düzeyinde anlamlı azalma
  - Radyolojik bulgularda düzelme∅

# Romatoid artrit

- RA
  - Dislipidemi +
  - Ateroskleroz ve kardivasküler hst riski↑

Diyet?

*Snadoo A. et al. Art Res Therpay 2013*

*Sahari NS. et al. Rheumatol 2014*



**Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study**

Ann-Charlotte Elkan, Beatrice Sjöberg, Björn Kolsrud, Bo Ringertz, Ingiäld Hafström and Johan Frostegård

*Arthritis Research & Therapy* 2008,

- RA'li 66 erişkin hasta, randomize
  - Vejeteryan glutensiz diyet (n=38 )& normal diyet (n=22), 1 yıl
- Vejeteryan glutensiz diyet
  - VA, VKI ↓
  - Total kolesterol, LDL ↓
  - Okside LDL ↓
  - Antifosforil antikor ↑
  - Hastalık aktivitesini ↓
  - $\beta$ -laktoglobulin ve gliadin ab ↓

**Antiinflamatuvar  
Ateroskleroza karşı koruyucu**

**Etki mekanizması?**

# Tip 1 DM

- Tip1 DM'lu hastalarda çölyak hastalığı sıklığı ↑
  - ÇH prevalansı
    - Tip1 DM 'lu hastalarda %4.4-11.1
    - Diabeti olmayan hastalarda %0.5-2

# Tip1 DM etiyolojinde glutenin rolü varmı?

- Buğday az tüketen Asya ülkelerinde Tip1 DM sıklığı ↓
- Tip1 DM&ÇH birlikteliğinde gn önce Tip1 DM gelişmekte, ÇH klinik tabloya sonra eklenmekte

## Gluten-free Diet Prevents Diabetes in NOD Mice

- **DM sıklığı**

- Glutensiz diyet            %15
- Standart diyet            %68

$p = 0.00007$ .

- **DM gelişme süresi**

- Glutensiz diyet             $244 \pm 24$  gün
- Standart diyet             $197 \pm 7$

$p = 0.03$

**Nedeni?**

# Tip1 DM'da glutensiz diyet

- 6 yaşında Tip1 DM tanısı alan erkek çocuk, ÇH-
  - Tanıdan itibaren glutensiz diyet başlanmış
  - Tanıda HbA1c %7.8
  - Kademeli olarak insülin ihtiyacı azalmış, 20 ay sonra eksojen insülin gereksinimi kalmadığı gösterilmiş
  - HbA1c %5.8-6 (insülin tedavisiz)

Glutensiz diyet diabetin remisyon fazını ↑

# Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control

Andrea E Scaramuzza, Cecilia Mantegazza, Alessandra Bosetti, Gian Vincenzo Zuccotti

*World J Diabetes* 2013

---

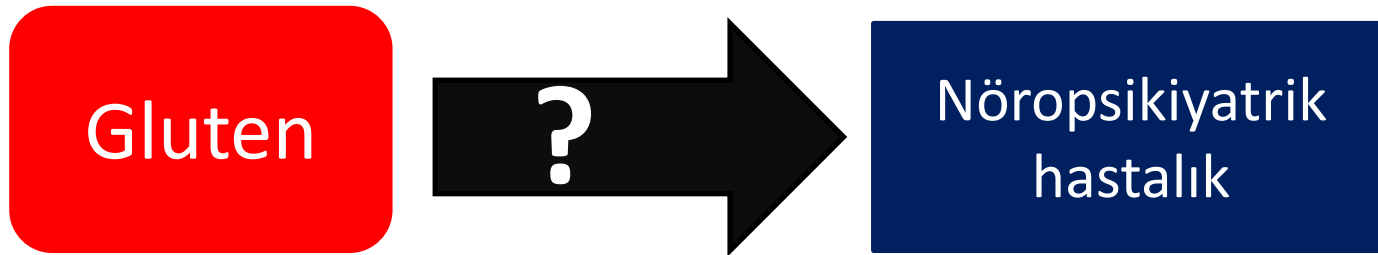
- Glutensiz diyet
  - ☹ Glisemik indeks
  - 😊 VKI
  - 😊 Glisemik kontrol
  - 😊 Mikro-makroanjiopatik komplikasyonlar
  - ☹ Mikro besin içeriği

# Otizim

- Sosyal ve iletişim becerilerinin oluşmasını etkileyen gelişim bozukluğudur
  - Sıklık 1/88 (ABD, 2012)
  - Erkek (3-4 kat)>Kız
- Bu bozukluğun nedeni tam olarak bilinmemektedir
  - Genetik&çevresel

# Otizm

- Otistik çocuklarda GİS belirtileri %70
- Otistik çocuklarda GİS problemleri %43& kardeşlerinde %4





# Otizm&İntestinal geçirgenlik

- 21 otistik çocuk& 42 sağlıklı çocuk
- İntestinal geçirgenlik artışı
  - Otistik çocuklarda %43
  - Normal çocuklara hiç yok

# Otizim&Diyet

- Gluten&Kazein

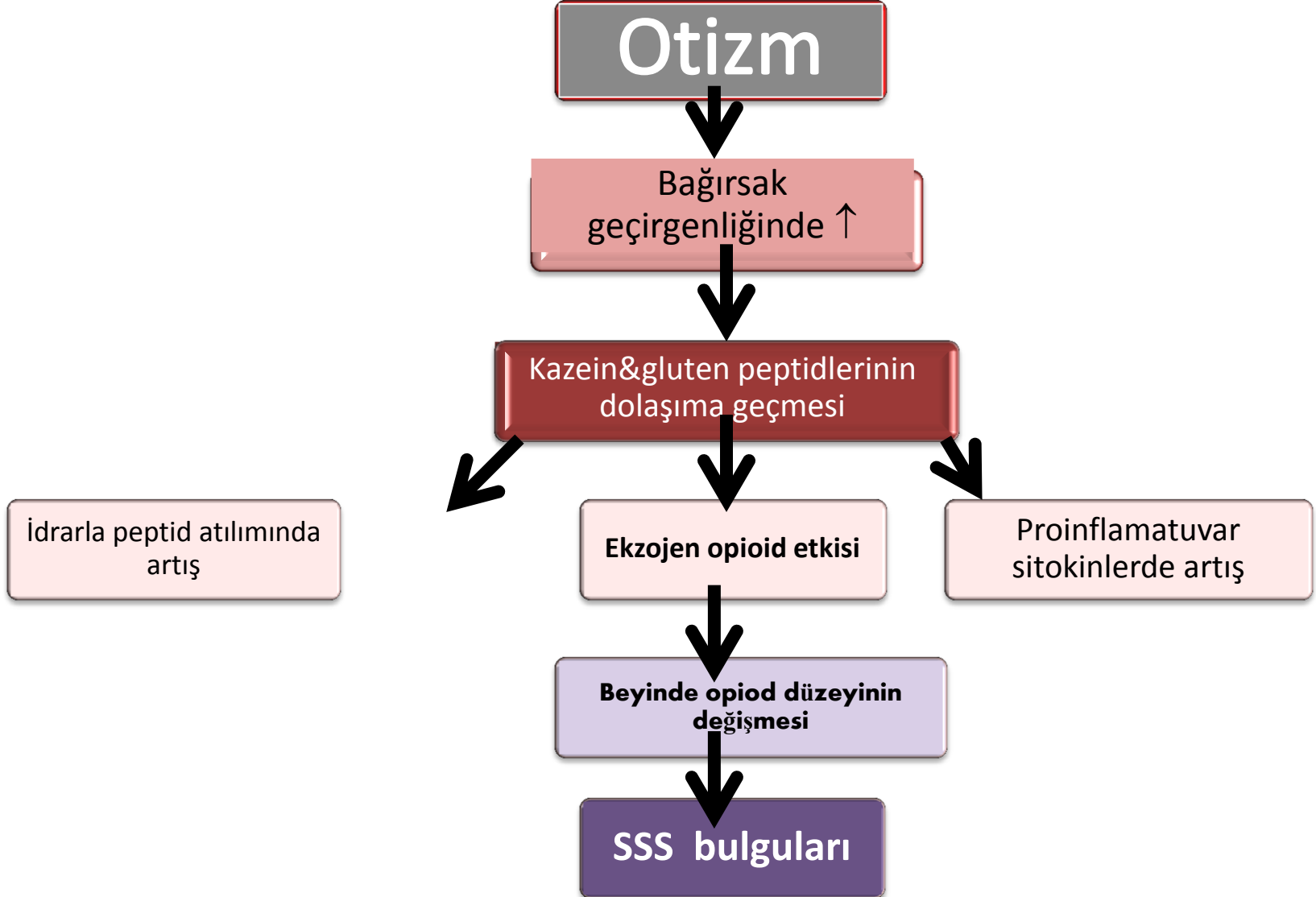
- Gluten&kazein metabolizmasında yetersizlik

- Otistik kişilerde idrarla peptid atılımı↑&CSF'de opioid aktivitesi ↑

- Gluten&kazein kaynaklı peptidler immun yanıtı tetikleyerek GIS inflamasyonuna neden olabilir

- Otistik kişilerde proinflamatuvar sitokinler ↑

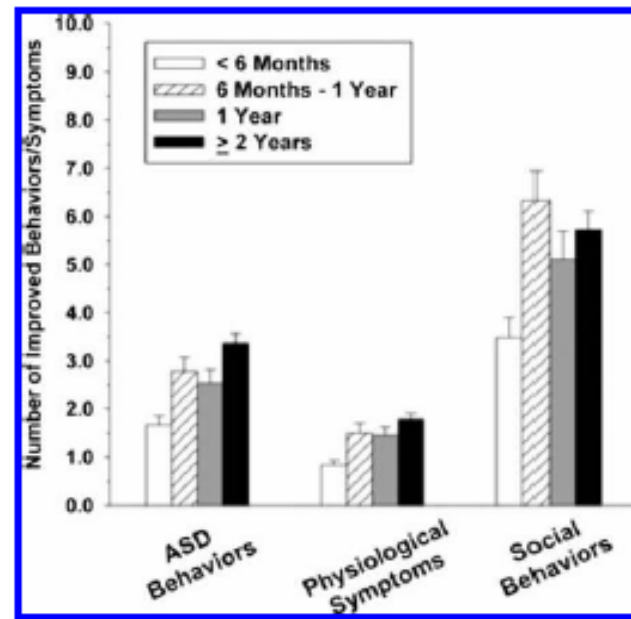
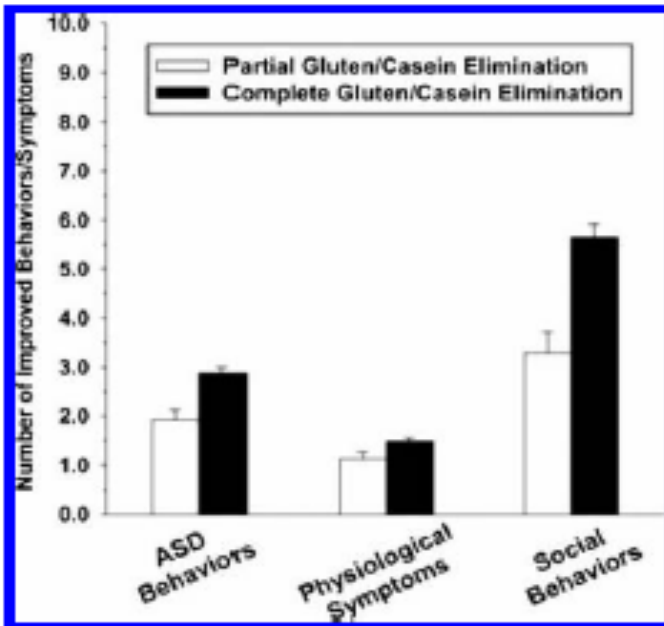
# “Opioid- Peptid Teorisi”



# Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report

Christine M. Pennesi, Laura Cousino Klein

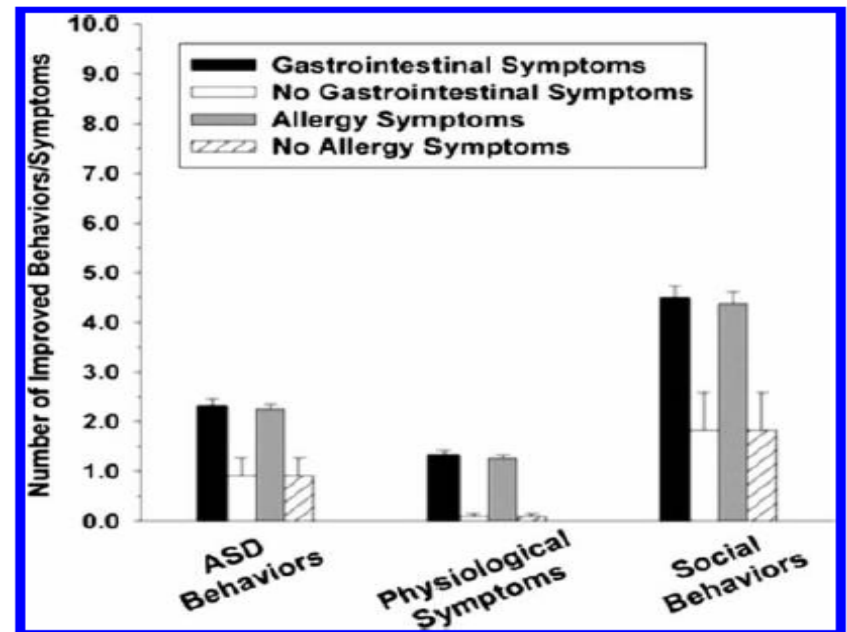
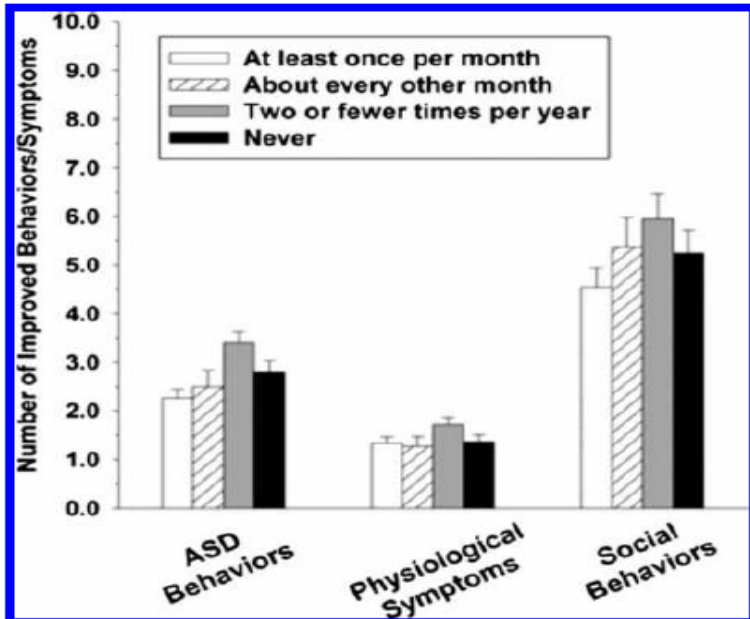
- 387 otistik çocuğun ailesi ile 90 soru içeren anket yapılmış
- 293 hasta çalışmaya alınmış
  - 233 hasta glutensiz- kazeinsiz diyet
  - 70 hasta kısmi diyet ya da diyetsiz



# Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report

Christine M. Pennesi, Laura Cousino Klein

- 387 otistik çocuğun ailesi ile 90 soru içeren anket yapılmış
- 293 hasta çalışmaya alınmış
  - 233 hasta glutensiz- kazeinsiz diyet
  - 70 hasta kısmi diyet ya da diyetsiz



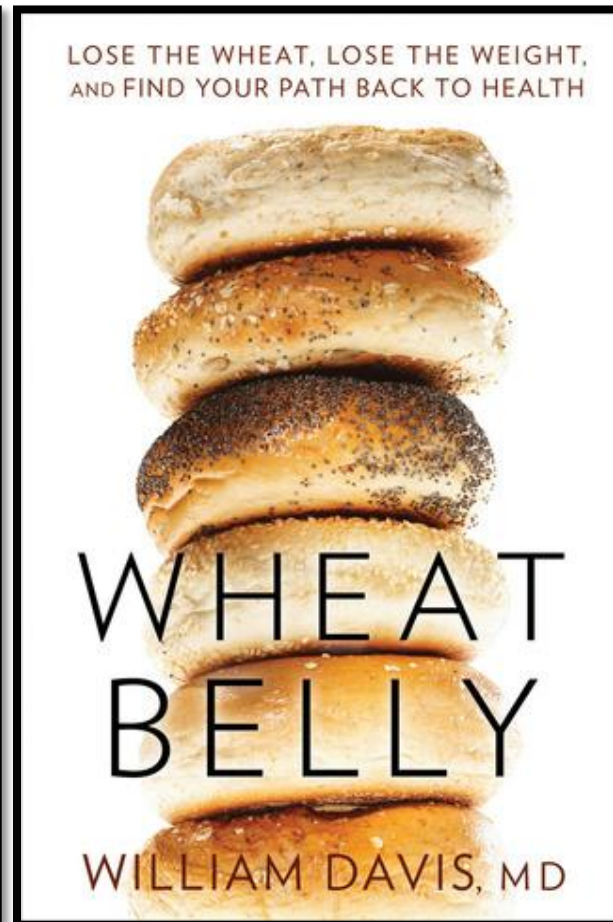
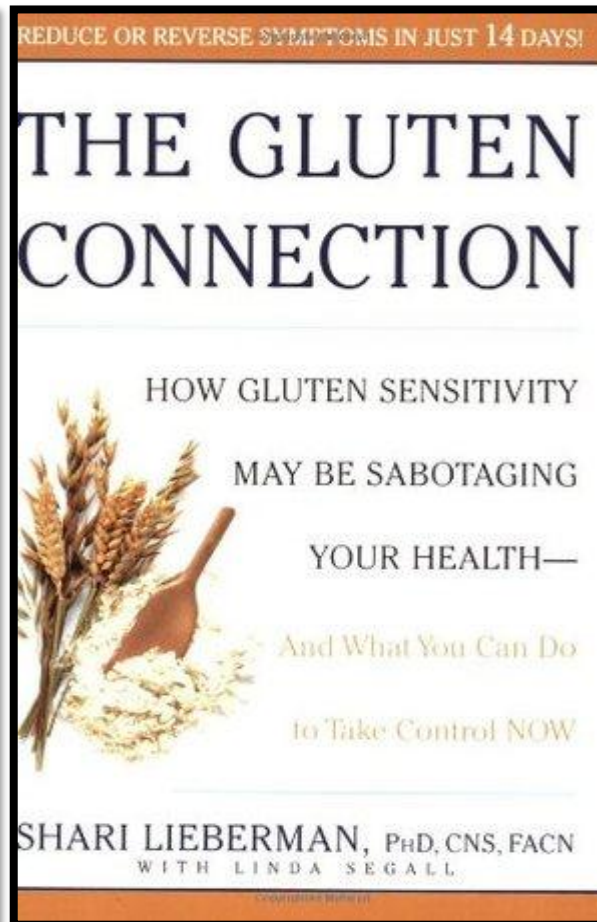
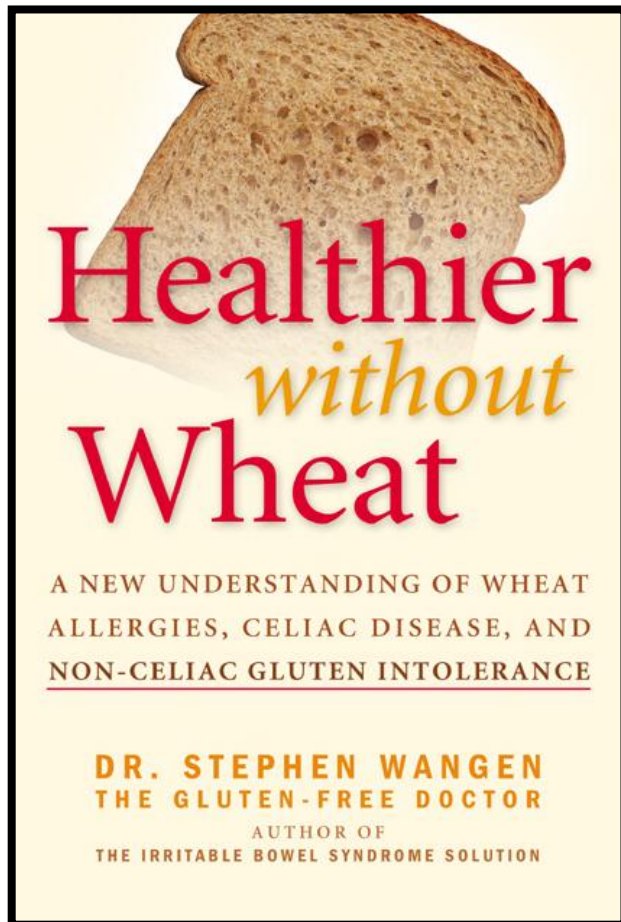
## Main results

Two small RCTs were identified ( $n = 35$ ). No meta-analysis was possible. There were only three significant treatment effects in favour of the diet intervention: overall autistic traits, mean difference (MD) = -5.60 (95% CI -9.02 to -2.18),  $z = 3.21$ ,  $p = 0.001$  (Knivsberg 2002); social isolation, MD = -3.20 (95% CI -5.20 to -1.20),  $z = 3.14$ ,  $p = 0.002$  and overall ability to communicate and interact, MD = 1.70 (95% CI 0.50 to 2.90),  $z = 2.77$ ,  $p = 0.006$  (Knivsberg 2003). In addition three outcomes showed no significant difference between the treatment and control group and we were unable to calculate mean differences for ten outcomes because the data were skewed. No outcomes were reported for disbenefits including harms.

## Authors' conclusions

Research has shown of high rates of use of complementary and alternative therapies (CAM) for children with autism including gluten and/or casein exclusion diets. Current evidence for efficacy of these diets is poor. Large scale, good quality randomised controlled trials are needed.

“Yeni eğilim”



# Son söz

Çölyak  
hastalığı

Gluten Duyarlılığı





# Son söz

tTg (-)

Biyopsi(-)

**Gliadin  
antikorları (+)**  
(IgA veya IgG)

Total IgA N

Çölyak hastalığı (-)

**Gluten duyarlılığı (+)**

