

Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru bulguları

Presenting symptoms of pediatric patients with celiac disease

İdil Akay Hacı¹, Pınar Kuyum², Sevim Çakar², İshak Işık², Nur Arslan²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Ünitesi, İzmir

Özet

Amaç: Serolojik tanı testlerinin gelişmesi ile çölyak hastalığının tipik olmayan bulgularını taşıyan hastalara da tanı konulması kolaylaşmıştır. Bu çalışmanın amacı yeni çölyak hastalığı tanısı konulan hastalarda başvuru bulgularının araştırılmasıdır.

Yöntem: Çölyak hastalığı tanısı alan 60 hastanın başvuru yakınmaları ve antropometrik verileri retrospektif olarak araştırıldı. Çölyak hastalığı tanısı serolojik değerlendirme ve ince bağırsak biyopsisinde villöz atrofi saptanması ile konuldu. Hastalar başvuru yakınmaları ve bulgularına göre gastrointestinal sistem (GIS) bulgularıyla başvuranlar, GIS dışı bulgularla başvuranlar ve yakınması olmayan hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların başvuru sırasında ortalama yaşı 8.6 ± 4.7 yıl idi. 11 hasta (%18.3) GIS bulgularıyla (ishal, kabızlık), 35 hasta (%58.3) GIS dışı bulgularla (büyüme geriliği, kas güçsüzlüğü, anemi) başvurmuştu. 14 hastanın ise (%23.4) başvuru sırasında yakınması yoktu, tarama amacıyla serolojik tetkikler istenmişti ve tanı konulmuştu. 3 hastada (%5) tanı sırasında obesite saptandı.

Sonuç: Çalışmamız çölyak hastalığı tanısı alan hastaların çoğunluğunun klasik olmayan gastrointestinal sistem dışı bulgularla başvurduğunu veya taramalar sırasında saptandığını göstermektedir. Bu durum, tüm dünyada hastalığın klasik olmayan GIS dışı bulgularının da dikkatle değerlendirilmesi ve serolojik tetkiklerin bu hastalarda istenmesi ile tanı almalarından kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Başvuru bulguları, çölyak hastalığı, çocuk.

Abstract

Objective: By the advancement in serological tests, non-typically presented celiac patients could be diagnosed easily. Aim of this study was to investigate the presenting symptoms of newly diagnosed celiac patients.

Method: Records of newly diagnosed 60 celiac patients were investigated for the presenting symptoms and anthropometric measurements retrospectively. Celiac disease was diagnosed by serological tests and detection of villus atrophy in intestinal biopsy. Patients were divided into three groups according to their presenting symptoms and findings: Patients presented with gastrointestinal (GIS) symptoms, other than GIS symptoms and asymptomatic patients.

Results: Mean age of patients was 8.6 ± 4.7 years. 11 patients (18.3%) presented with GIS symptoms (diarrhea, constipation, etc.); 35 (58.3%) of them presented with non-GIS related symptoms (growth retardation, anemia, muscle weakness etc.) and 14 (23.4 %) of them had no symptoms. Asymptomatic patients had been diagnosed by screening celiac disease. Three patients (5%) had obesity at admission.

Conclusion: In this study, it was shown that most of the celiac patients presented with non-GIS related symptoms or even without any symptom. This can be caused by both widely using serological tests all over the world and also by investigating the patients who had atypical symptoms for celiac disease in recent years, carefully.

Keywords: Presenting symptoms, celiac disease, child.

Giriş

Çölyak hastalığı, diyet ile alınan glutenin tetiklediği intestinal inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten bu etkisini sadece genetik olarak yatkın kişilerde göstermektedir (1). Hastalık, genetik, çevresel ve immünojenik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Çölyak hastalığının karakteristik histopatolojik bulguları intraepiteyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterize olan intestinal hasarlanmadır (2). Çölyak hastalığının sıklığı farklı çalışmalarda %0.8-1 arasında bildirilmektedir (3-6). Çölyak hastaları gastrointestinal sistem (GIS) ile ilişkili yakınmalarla veya ekstraintestinal bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik

de olabilmektedir. Klasik çölyak hastaları malabsorpsiyona bağlı ishal, yağlı dışkılama, karın ağrısı ve karın şişliği gibi GIS ile ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Ancak hastaların yarıya yakın bir kısmı da anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine defektleri gibi GIS dışındaki atipik bulgularla başvurmaktadır (7). Hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkmasının genetik ve immünojenik temelleri olduğu düşünülmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı, mukozal hasarın şiddeti, diyet alışkanlığı ve cinsiyetin klinik farklılıklardan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (8).

Tablo I. Farklı tablolarla başvuran hastaların demografik ve klinik özellikleri (ortalama \pm SD)

	GİS bulguları (n=11)	GİS dışı bulgular (n=35)	Semptomsuz hastalar (n=14)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)	6.7 \pm 4.7	8.7 \pm 4.6	9.6 \pm 4.7	0.279
Cinsiyet (E/K)	5/6	13/22	4/10	0.682
Yaşa göre boy (%)	93.8 \pm 5.3	92.5 \pm 5.2	98.9 \pm 4.7*	0.002
Boya göre ağırlık (%)	98.3 \pm 24.4	104.1 \pm 15.5	95.5 \pm 15.9	0.986

*Diğer iki gruptaki hastalarla arasında p<0.05

Türk çocuklarında çölyak hastalığının başvuru bulgularını inceleyen üç adet çalışma bulunmaktadır (9-11). Bu çalışmada da merkezimizde çölyak tanısı alan ve izlenmekte olan hastaların başvuru bulguları incelenmiştir.

Tablo II. GİS dışı bulgularla başvuran veya semptomsuz olan ve tarama ile başvuran hastaların başvuru anındaki ek tanıları

Ek hastalık tanıları	Hasta sayısı (%)
Tip 1 diyabet	3 (%5)
Turner sendromu	2 (%3.3)
Büyüme hormonu eksikliği	2 (%3.3)
Otoimmün tiroidit	3 (%5)
Alopesi	1 (%1.7)
Dermatitis herpetiformis	1 (%1.7)
Epilepsi	1 (%1.7)
Polimiyozit	1 (%1.7)

Materyal ve Metod

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme bölümünce çölyak hastalığı tanısı konulan ve takip edilen hastalar dâhil edildi. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları incelenerek, demografik özellikleri, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, anti-gliadin, anti-endomisyum ve anti-doku transglutaminaz antikoru) ile endoskopik ve histopatolojik bilgileri değerlendirildi. Hastalar başvuru bulgularına göre üç gruba ayrıldı: Birinci grupta GİS bulguları ile başvuran hastalar, ikinci grupta GİS dışı bulgularla başvuran hastalar ve üçüncü grupta da yakınması olmayan, tarama yolu ile tanı alan hastalar yer almakta idi. Kronik ishal, kabızlık, karın ağrısı, karında şişkinlik hissi ve GİS ile ilgili diğer şikâyetler GİS bulguları olarak kabul edildi. Büyüme geriliği, boy kısalığı, demir eksikliği anemisi, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz, dermatitis herpetiformis gibi

bulgular GİS dışı bulgular olarak kabul edildi. Herhangi bir bulgusu olmayan ancak ailesinde çölyak hastalığı tanılı hasta olması, tip I diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi hastalıklar sırasında araştırılırken tanı konulan hastalar da asemptomatik hastalar olarak gruplandırıldı.

Antropometrik değerlendirme:

Tüm çocukların fizik muayeneleri ve antropometrik değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların yaşa göre boy değerinin standardın %95'inin altında olması durumunda kronik malnutrisyon ve boya göre ağırlık değerinin %90'ın altında olması durumunda ise akut malnutrisyon tanısı konuldu (12).

Çölyak hastalığı tanısı:

Tüm hastaların anti-gliadin immunglobulin A (IgA) ve IgG, anti-endomisyum IgA ve anti-doku transglutaminaz IgA antikorularının ölçümleri yapıldı; daha sonra hastalara üst GİS endoskopisi yapılarak intestinal biyopsiler alındı. Çölyak hastalığı şüphesi ile üst GİS endoskopisi yapılan hastalardan rutin olarak duodenum ikinci kısımdan üç adet ve bulbustan da üç adet olmak üzere toplam altı adet ince bağırsak biyopsisi alındı. Alınan biyopsiler modifiye Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi ve kriterleri karşılayan hastalara çölyak hastalığı tanısını konuldu (13,14).

Hematolojik ve biyokimyasal incelemeler ve dışkı analizleri:

Başvuru sırasında tüm hastalardan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, serum IgA, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, dışkıda yağ incelemesi yapıldı. Endoskopi öncesi tüm hastaların anne/baba veya yasal vasilerinden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alındı.



Tablo III. Başvuru sırasında beş yaşın altında ve beş yaşın üzerinde olan hastaların başvuru yakınmaları

	GIS bulguları (%)	GIS dışı bulgular (%)	Semptomsuz hastalar (%)	<i>p</i> değeri
5 yaş altı (n= 19)	4 (21.1)	12 (63.2)	3 (15.8)	
5 yaş üstü (n=41)	7 (17.1)	23 (56.1)	11 (26.8)	0.623

İstatistiksel analiz

Bütün veriler SPSS v11.0 programına kaydedildi ve istatistikler bu program ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) ile belirtildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise grup oranları Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Üç grup ortalamasının karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. İki grup ortalamaları Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen *p* değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı konulan ve takip edilen 38'i (%63.3) kız 60 hasta dâhil edildi. Hastaların başvuru sırasında ortalama yaşı 8.6 ± 4.7 yıl idi. 11 hasta (%18.3) GIS bulgularıyla, 35 hasta (%58.3) ise GIS dışı bulgularla başvurmuştu. 14 hastanın ise (%23.4) başvuru sırasında yakınması yoktu, tarama amacıyla serolojik tetkikler istenmişti ve çölyak hastalığı tanısı konulmuştu (Tablo I). GIS yakınması ile başvuran hastalarımızın 9'u (%15.0) ishal, 2'si (%3.3) ise kabızlık yakınması ile başvurmuştu. GIS dışı bulgularıyla başvuran hastalarımızın 29'u (%48.3) büyüme geriliği şikayeti ile başvururken, 5 (%8.3) hasta anemi ve 1 (%1.7) hasta da kas gücü kaybı ile başvurmuştu. Başvuru esnasında herhangi bir yakınması olmayan ancak taramalar esnasında çölyak antikoru pozitif saptanarak inceleme amacıyla yapılan ve çölyak hastalığı tanısı alan hastalarımızın çölyak hastalığına ek olarak tip 1 DM, otoimmün tiroidit, Turner sendromu, büyüme hormonu eksikliği, alopesi, dermatitis herpetiformis, epilepsi ve polimiyozit tanıları mevcut idi (Tablo II). 3 hastada (%5) obesite saptandı. Bu hastalardan biri demir tedavisine yanıt vermeyen anemisinin olması nedeniyle çölyak hastalığından şüphelenilerek taranmıştı; diğeri kronik kabızlığı olması nedeniyle taranan bir hasta idi ve sonuncu hasta ise herhangi bir

yakınması olmayan ve kardeşi çölyak hastası olduğu için tarama nedeni ile çölyak hastalığı tanısı konulan obes bir çocuktur.

Hastalarımızın 41'i (%68.3) başvuru anında beş yaşın üzerinde idi. Beş yaş altı ve beş yaş üstü hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo III).

Tartışma

Çölyak hastaları GIS bulgularıyla veya GIS dışı bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilmektedir. Klasik olarak çölyak hastaları malabsorpsiyona bağlı ishal, yağlı dışkılama ve kilo kaybı/büyüme geriliği gibi GIS ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Ancak hastaların yarıya yakın bir kısmı da anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine hipoplazisi gibi ekstraintestinal ve atipik bulgularla başvurmaktadır (7,14). Son yıllarda çölyak hastalığının önceden bilinenden daha sık görüldüğü; bunun nedeninin ise özellikle sıklıkla kullanılmaya başlanan serolojik testler olduğu bilinmektedir (6). Serolojik testler, özellikle ince bağırsak biyopsisinin yapılmasının zor olduğu küçük yaşlardaki çocuklarda veya tipik çölyak hastalığı semptomu olmayan hastalarda tanı şansını artırmaktadır ve invaziv olmadığı için tarama amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir (15,16).

Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru yakınmalarının değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %58.3'ünün GIS dışı bulgularla hastaneye başvurduğu ve tanı sırasında hastaların %68.3'ünün beş yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır. Ülkemizde çölyak hastalarının başvuru esnasındaki bulgularını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (9-11). Özellikle son iki dekatta yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda da çölyak hastalarının yaş ortalamasının arttığı ve



hastalarının büyük çoğunluğunun çalışmamızda olduğu gibi atipik bulgularla başvurduğu tespit edilmiştir (9-11,17,18). Demir ve arkadaşları (11) tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 5.2 yıl iken, aynı merkezde 2010 yılında Balamtekin ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada 7.2 yıl olarak bulunmuştur. Bu durum, taramanın yaygınlaşması ve atipik hastaların da tanı almasına bağlanmaktadır (9). Bunun yanı sıra, ailede çölyak hastalığı olan bireyin varlığı veya tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit gibi belirli hastalıklarda da çölyak hastalığının rutin olarak taranması önerildiğinden, çalışmamızda olduğu gibi çok sayıda asemptomatik hastalar da tanı almaktadırlar.

Bu çalışmada, çölyak hastalığına eşlik ettiği bilinen klasik hastalıklara ek olarak 3 hastada obesite saptandı. Özellikle son yıllarda literatürde, obes çocuklarda tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, tekrarlayan karın ağrısı, transaminaz yüksekliği ve makarna yedikten sonra ishal görülmesi gibi nedenlerle çölyak serolojisi veya endoskopi yapılarak çölyak hastalığı tanısı konulan olguların sunumları bulunmaktadır (19-23). Ayrıca, yapılan az sayıda çalışmada da çocuklarda çölyak hastalığı tanısı konduğunda obesite sıklığının %0-6 arasında; kilo fazlalığının ise %8-20 arasında değiştiği saptanmıştır (9,24-29). Bu durumun, dünyadaki obesite sıklığının artmasından çölyak hastası olan çocukların da etkilenmesinin veya kompensatuvar olarak bu hastaların daha enerjili yiyeceklere yönelmesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (30). Kilo fazlalığı olan bir çocukta çölyak hastalığı düşündürülen bir bulgu varsa beslenme durumundan bağımsız olarak çölyak hastalığının taranması önerilmektedir (30).

Sonuç olarak, tarama testlerinin yaygınlaşması ve asemptomatik veya tipik olmayan çocuklarda da serolojik taramaların sıklıkla kullanılması nedeniyle çocuklarda çölyak hastalığının başvuru şekilleri değişmiş; daha büyük yaşta ve atipik bulgularla başvuru artmıştır. Giderek artan bir sıklıkta çölyak hastasında beslenme durumunun iyi olması, hatta obes çocuklarda çölyak hastalığı tanısının da giderek artan bir sıklıkta konulması nedeniyle, beslenme durumuna bakılmaksızın

septomatik hastaların veya taranması gereken hastaların taranması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582–590.
2. Shahrooz R, Murray JA. Celiac disease: new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 768–781.
3. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S57-67.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–292.
5. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ 3rd, Krause PK, Maggi K, Talley NJ, Murray JA. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1333–1339.
6. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-1517.
7. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9-14.
8. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 183-187.
9. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltık-Temizel İN, Özen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 239-244.
10. Dinler G, Atalay P, Kalaycı A. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5: 282-286.
11. Demir H, Yüce A, Koçak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483-487.
12. Waterlow JC. Classification and definition of protein calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566-569.



13. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardised report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
15. Giersiepen K, Legemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:229-241.
16. Arslan N. Editorial. Towards finding more diagnostic serological markers in celiac disease: Can deamidated gliadin peptide antibodies help to our babies? *Int J Celiac Dis* 2013;1:27-28.
17. Telega G, Benner TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-168.
18. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. *BMC Pediatr* 2005; 5: 11.
19. Czaja-Bulsa G, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A. Obesity in an 18-year-old boy with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 226.
20. Arslan N, Esen I, Demircioğlu F, Yılmaz Ş, Ünüvar T, Böber E. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 317-318.
21. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Yuce A. Obesity in adolescents with celiac disease: Two adolescents and two different presentations. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 314–316.
22. Oso O, Fraser NC. A boy with coeliac disease and obesity. *Acta Paediatr* 2006;95:618–619.
23. Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, Ciccimarra E, Spaziano M, Mandato C, Vajro P. Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 329–332.
24. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Nutritional status of children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1020–1025.
25. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 295–297.
26. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1371–1372.
27. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, Vivaldo T, Bedogni G, Zuccotti GV. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 177–182.
28. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Green PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 528–531.
29. Norsa L, Shamir R, Zevit N, Verduci E, Hartman C, Ghisleni D, Riva E, Giovannini M. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5658–5664.
30. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, Cristofori F, Francavilla R. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients* 2014; 6: 207-220.

