

69 OLGU İLE ERİŞKİNLERDE GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ

GLUTEN - SENSITIVE ENTEROPATHY IN ADULTS WITH 69 CASES

Filiz YAVAŞOĞLU¹, Ayşegül ÖZAKYOL²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Gluten sensitif enteropati, genetik duyarlılığı olan kişilerde glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu intestinal ve ekstraintestinal sistem belirtileri olan otoimmün özellikler taşıyan sistemik bir hastalıktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında tanı konulan ve takipte olan 69 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, kemik mineral dansitometre incelemeleri, diyet uyumları, diyet uyumunu etkileyen faktörler değerlendirildi.

BULGULAR: Hastalarımızın 48 tanesi kadın, 21 tanesi erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $35,6 \pm 11,4$ (yaş aralığı 19-81) ve hastaların ortalama tanı yaşı $29,6 \pm 13,1$ olarak saptandı. Major semptom diyare olup (%49,3), karın ağrısı (%18,8), kaşıntı (%4,3) diğer başvuru semptomları olarak göze çarpmaktaydı. Hastalık farklı laboratuvar bulgularına yol açmakta olup en sık görülenler demir eksikliği anemisi (%63,8), folik asit eksikliği (%39,1), ALT yüksekliği (%11,6), hipokalsemi (%11,6) ve vitamin B12 eksikliği (%10,1) idi. Bu çalışmada gluten sensitif enteropatiye otoimmün hastalık eşlik etme sıklığı %24,6 olarak bulundu. En sık otoimmün hastalıklar Tip 1 Diyabetes Mellitus (%5,7) ve otoimmün tiroid hastalığı (%7,2) idi. Demir eksikliği anemisi (%60,9) ve osteoporoz (%37,5) en yaygın komorbid durumları. Hastaların 24 tanesinin (%34,8) diyet uyumu iyi iken, 38 tanesinin (%55) kısmi diyet uyumu olduğu saptandı.

SONUÇ: Gluten sensitif enteropati semptom ve bulgu spektrumunun geniş olması, atipik bulgularla seyredebilmesi, herhangi bir yaşta tanı konabilmesi nedeniyle tüm hekimleri ilgilendiren bir hastalıktır. Tanı gecikmesi hastalığın prognozunu olumsuz etkilemekte olup, uygun semptomlarda doktorlar gluten sensitif enteropatiyi akla getirmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak hastalığı, Gluten sensitif enteropati, Anemi, Gluten-sensitif diyet

ABSTRACT

OBJECTIVE: Gluten-sensitive enteropathy is a systemic disease which has autoimmune features which are intestinal and extraintestinal system symptoms caused by gluten grains such as wheat, rye, and barley in people with genetic sensitivity.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 69 patients who have been diagnosed and followed up in Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, between 2000 and 2012, have been analyzed retrospectively. Admission symptoms, physical examination symptoms, laboratory findings, bone mineral densitometry examinations, diet compliance of the patients, and factors which affect the diet compliance have been evaluated.

RESULTS: 48 of our patients were female, and 21 were male. The average age of the patient was 35.6 ± 11.4 (age range 19-81), and the average diagnosis age of the patients was 29.6 ± 13.1 . The major symptom was diarrhea (49.3%). Other presenting symptoms were abdominal pain (18.8%) and pruritus (4.3%). The disease can lead to different laboratory findings, but the most frequent findings are iron deficiency anemia (63.8%), folic acid deficiency (39.1%), elevated ALT (11.6%), hypocalcemia (11.6%), and vitamin B12 deficiency (10.1%). In this study, the frequency of autoimmune disease accompanying gluten-sensitive enteropathy was found to be 24.6%. The most frequent autoimmune diseases are Type 1 Diabetes Mellitus (5.7%) and autoimmune thyroid disease (7.2%). The most frequent comorbid diseases were iron deficiency anemia (60.9%) and osteoporosis (37.5%). It has been determined that the diet compliance of 24 patients (34.8%) was good, and 38 patients (55%) have partial diet adaptation.

CONCLUSIONS: As the symptoms and finding spectrum of gluten-sensitive enteropathy are broad and can progress with atypical findings and can be diagnosed in at any age, it is a disease that concerns all physicians. Delay in diagnosis affects the prognosis of the disease negatively, and physicians should think about gluten-sensitive enteropathy in matching symptoms.

KEYWORDS: Celiac disease, Gluten-sensitive enteropathy, Anemia, Gluten-free diet

Geliş Tarihi / Received: 08.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.10.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAVAŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

E-mail: drfilizyavasoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4017-4668, 0000-0003-0152-8651

Etik Kurulu / Ethical Committee: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (28.02.2011/10).

GİRİŞ

Gluten sensitif enteropati, genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu, gastrointestinal sistem (GIS) ve GIS dışı organ belirtileri olan otoimmün özellikler de taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır (1). Gluten sensitif enteropati gıda intoleransı ve immünolojik bozukluğun bir arada olduğu bir hastalıktır.

Hastalığın en yaygın semptomu ishaldir. Tanı; serolojik testlerde pozitiflik ve ince barsak biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde tipik bulguların olması ile konur. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyettir. Hastalık; erişkinlerde daha yaygındır ve demir eksikliği anemisi, folik asit ve/veya vitamin B12 eksikliği, infertilite gibi atipik semptomlarla seyredabilmektedir. Gluten sensitif enteropatinin semptom benzerliği nedeniyle hastalara irritable barsak sendrom tanısı konmakta; bu da tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Günümüzde tanı genellikle erişkin hayatta konmaktadır (2). Erişkinlerde ortalama tanı yaşı 4. ve 5. dekadlardır (3).

Biz de bu çalışmamızda erişkin yaşta tanı alan gluten sensitif enteropatili hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gluten sensitif enteropati tanısı alan 69 hasta alındı. Hastaların başvuru semptomları, klinik ve laboratuvar özellikleri, ekstraintestinal bulguları ve eşlik eden otoimmün hastalıkları, çölyak tanısı almadan önce konan tanılar retrospektif olarak değerlendirildi.

Etik Kurul

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 28 Şubat 2011 tarih ve 10 sayılı etik kurul 'undan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Yapılan çalışmaların ve laboratuvar analizlerinin sonuçları aksi belirtilmedikçe ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hastalarımızın 48 tanesi (%69,6) kadın, 21 tanesi (%30,4) erkek olup; ortalama tanı yaşı $29,6 \pm 13,1$ idi. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı $32,7 \pm 9,75$, erkeklerin $29,2 \pm 10,9$ olarak saptanmıştır. Hastaların başvuru şikâyetleri **Tablo 1**'de, fizik muayene bulguları **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların başvuru şikâyetleri

| | n | % |
|------------------|----|------|
| İshal | 34 | 49,3 |
| Karın ağrısı | 13 | 18,8 |
| Asemptomatik | 13 | 18,8 |
| Kaşıntı | 3 | 4,3 |
| Kabızlık | 1 | 1,4 |
| Konuşma kaybı | 1 | 1,4 |
| Gelişme geriliği | 1 | 1,4 |
| Kilo kaybı | 1 | 1,4 |
| Kemik ağrısı | 1 | 1,4 |
| Kabızlık | 1 | 1,4 |

Tablo 2: Hastaların fizik muayene bulguları

| | n | % |
|--------------------------|----|------|
| Normal | 47 | 68,1 |
| Solukluk | 15 | 21,7 |
| Dermatitis herpetiformis | 4 | 5,8 |
| Nörolojik bulgu | 1 | 1,4 |
| Hepatosplenomegali | 1 | 1,4 |
| Ciltte skleroz | 1 | 1,4 |

Başvuru anında 42 hastada (%60,9) demir eksikliği anemisi, 3 hastada (%4,3) osteoporoz olduğu tanıdan önce bilinmekteydi. Gluten sensitif enteropati (GSE) tanısı öncesinde 29 hasta (%42) demir eksikliği anemisi, 27 hasta (%39,1) irritable barsak sendromu, 4 hasta (%5,8) dermatitis herpetiformis nedeniyle uzun yıllar takip edilmişti. Bizim çalışmamızda da median gecikme 2 yıl (1 - 20 yıl) olarak saptandı. 48 kadın hastanın yapılan sorgulamasında; 13'ünde (%27,1) menstruel düzensizlik, 9'unda (%18,8) düşük öyküsü, 5'inde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite saptandı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Eşlik eden otoimmün hastalıklar

| | n | % |
|----------------------------|---|-----|
| Dermatitis herpetiformis | 4 | 5,8 |
| Hashimoto tiroiditi | 4 | 5,8 |
| Tip 1 DM | 3 | 4,3 |
| Primer biliyer siroz | 2 | 2,9 |
| Skleroderma | 1 | 1,4 |
| Tip1DM+Hashimoto tiroiditi | 1 | 1,4 |
| IgA eksikliği | 1 | 1,4 |
| Ülseratif kolit | 1 | 1,4 |

(Tip1 DM: Tip 1 diyabetes mellitus, IgA eksikliği: İmmünglobulin A Eksikliği)

56 hastanın yapılan kemik mineral dansitometresi (KMD) sonuçlarına göre 27 hastada (%48,2) osteopeni, 21 hastada (%37,5) osteoporoz saptanmıştır. Tanı anındaki laboratuvar bulguları **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Hastaların laboratuvar bulguları

| | n | % |
|-------------------------|----|------|
| Demir eksikliği anemisi | 44 | 63,8 |
| Folik asit eksikliği | 27 | 39,1 |
| ALP yüksekliği | 20 | 29 |
| Hipokalsemi | 8 | 11,6 |
| ALT yüksekliği | 8 | 11,6 |
| Vit B 12 eksikliği | 7 | 10,1 |
| Hipofosfate mi | 6 | 8,7 |
| Hipoalbuminemi | 5 | 7,2 |
| Hipoproteinemi | 4 | 5,8 |

Hastaların 63 tanesi (%91,3) hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, diyetisyen, internet ve çölyak dernekleri de diğer bilgi kaynaklarıdır.

24 hasta (%34,8) diyete tam olarak uyduklarını belirtirken, 38 hasta (%55) diyete kısmen uyduklarını, 7 hasta (%10,2) ise diyete uymadıklarını belirtmişlerdir. Diyete uyumu olan hastaların hepsi diyet sonrası şikayetlerde gerileme olduğunu belirtmişlerdir.

Diyete uyumda yaşanan sıkıntılar sorgulandığında; 37 hasta (%53,6) dışarıda yemek yiyememe, 10 hasta (%14,5) dışarıda yemek yiyememe ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%11,6) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini inceleme olarak belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Gluten sensitif enteropati, çölyak sprue olarak da bilinen; genetik duyarlılığı olan bireylerde, glutenli tahıllar olan buğday, arpa ve çavdarın neden olduğu gastrointestinal sistem ve extra-intestinal bulguları olan, otoimmün bir hastalıktır.

Gluten sensitif enteropati kadınlarda daha sık görülmektedir (4, 5). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet baskın olarak saptanmıştır (5). Kronik diyare hastalığının en sık semptomudur (4 - 7). Bizim çalışmamızda da hastaların %49,3'ünde ilk başvuru şikayeti ishaldir. Fernâdez ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %25'i asemptomatik

olmasına rağmen gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur (7). Bizim çalışmamızda hastaların %17,4'ü tanı anında asemptomatiktir.

Rekürren aftöz stomatit, tanı konmamış gluten sensitif enteropati hastalarının %10-40'ında bulunmaktadır (8, 9). Bizim çalışmamızda da 19 hastada (%27,5) aftöz stomatit saptandı. İlk başvuru semptomu olmadan eşlik eden semptom dağılımına bakıldığında rekürren aftöz stomatit dikkat çeken bir bulgudur.

GSE hastalarında infertilite oranı, tekrarlayan düşükler, intrauterin gelişme geriliği daha fazladır (10, 11). Foschi ve ark. spontan abortusun gluten sensitif enteropatinin atipik bir formu olabileceğini belirtmişlerdir (12). Kadınlardaki nedeni bilinmeyen infertilitenin %4-8'inin nedeni gluten sensitif enteropatidir (4). Bizim çalışmamızda da 48 kadın hastanın 5 tanesinde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite, 9 hastada (%18,8) düşük öyküsü saptanmıştır.

Elsürer ve ark. demir eksikliği anemisini en sık komorbid durum (%33,3) olarak saptamışlardır (6). Karnam ve ark. 50 yaş üstü demir eksikliği anemisi olan hastaların %2,8'inin GSE tanısı olduğunu saptamışlardır (13). Bizim çalışmamızda 42 (%60,9) hastada tanı konmadan önce demir eksikliği anemisi olduğu bilinmekteydi. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ortalama 48 ay (24 - 120 ay) sonunda tanı almışlardır. Bariz başka bir nedeni tespit edilemeyen demir eksikliği anemisi olgularında GSE araştırılmalıdır.

Dermatitis herpetiformis hastaların yaklaşık %25'ini etkileyebilmekte ve hastalığın cilt bulgusu olarak bilinmektedir (14). Bizim çalışmamızda da 4 hastada (%5,8) dermatitis herpetiformis saptanmış olup başvuru semptomudur. GSE tanısından önce; farklı tanıları konabilmekte ve tanı süresi uzamaktadır. Green ve ark. hastaların %36 'sına GSE tanısından önce irritabl barsak sendromu tanısı konduğunu saptamıştır (15). GSE ile ilgili bir metaanalizde; gluten sensitif enteropati hastalarına normal popülasyona göre 4 kat daha fazla irritabl barsak sendromu tanısı konduğu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda da GSE tanısından önce 27 hastaya (%39,1) irritabl barsak sendromu tanısı aldıkları saptanmıştır. GSE; tip 1 Diyabetes Mellitus

(DM)'lu hastalarda ve birinci derece akrabalarında GSE tanısı olanlarda, daha fazla görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında GSE prevalansı %5,4-7,4 saptanmıştır (16). Elsüerer ve ark. 60 hastayla yaptığı çalışmada hastaların 4 tanesinde (%6,7) hem Tip 1 DM hem de gluten sensitif enteropati tanısı vardır (6). Bizim çalışmamızda da 4 hastada (%5,7) Tip 1 DM tanısı mevcuttur. Gluten sensitif enteropatide otoimmün hastalık prevalansı tanı yaşının gecikmesi ve glutene maruziyetin artışıyla artmaktadır (17).

Erişkinlerde atipik prezentasyonun daha sık olması nedeniyle tanı konması zorlaşmakta ve tanı süresi uzamaktadır. Çeşitli çalışmalarda bu sürenin 11 - 13 yıla kadar uzayabildiği belirtilmiştir (18, 19). Bizim çalışmamızda da median gecikme 2 yıl (1 - 20 yıl) olarak saptandı.

Hastalık insidansında son yıllarda progresif bir artış vardır (20). Tanı testlerindeki gelişmeler, hekimlerin hastalık için şüphe ve bilgilerinin artmış olması etken olabilir. Diğer otoimmün hastalıkların insidanslarının artmasına paralel olarak gluten sensitif enteropati insidansı da artmaktadır. Bu artışta çevresel faktörler de etkili olabilir.

GSE'li hastalarda osteopeni insidansı %30-50, osteoporoz insidansı %5'tir (6, 21). ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların sadece %25'inin KMD'si normal olarak değerlendirilmiş ve erkeklerin kadınlara oranla daha fazla etkilendiği saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda 21 hastada (%37,5) osteoporoz, 27 hastada (%48,2) osteopeni saptanmış ve 8 hastanın (%14,3) BMD'si normal olarak değerlendirilmiştir. Osteoporozu olan hastaların 11 tanesi erkek, 10 tanesi kadındır. Bizim çalışmamızda da erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmişlerdir. Bizim saptadığımız osteoporoz insidansı literatürlere göre yüksektir. Bu oranın yüksek olmasının sebebi hastalığın erişkinlerde atipik semptomlarla seyretmesi, gastrointestinal semptomların daha geç ortaya çıkması ve hastaların doğru tanı almasındaki gecikme olabilir.

Gluten sensitif enteropatinin tek tedavisi glutensiz diyetdir. Diyete uyumu etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastaların bilgilendirilmesidir. Hastalar bilgiyi doktordan, diyetisyenden, teknolojinin gelişmesiyle beraber internetten

alabilmektedir. Son zamanlarda hastaların bir araya gelmesiyle beraber dernekler kurulmuştur. Bu dernekler sayesinde hastalar birbiriyle iletişim kurmakta, birbirlerine destek olarak yeni tanı alan hastalar bilgilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların 27 tanesi hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, 36 hasta doktor ve internetten, 3 hasta doktor, internet ve çölyak derneklerinden, 2 tanesi hastalıkla ilgili bilgileri internetten, 1 hasta (%1,4) diyetisyenden aldığını belirtmiştir.

Yeni tanı alan bir hastanın glutensiz diyete alışması, ailenin bu diyete uyumu, kısa sürede eski alışkanlıklarını bırakması zor ve zaman isteyen bir iştir. Ülkemizde hastalığın yaygın olarak bilinmemesi de bazı zorlukları beraberinde getirmektedir. Ürün etiketlerindeki yetersiz bilgi, hastalık hakkındaki bilgilendirilmenin yetersiz yapılması, geç tanı konması, fast food yaşam tarzı, glutensiz ürünlerin pahalı olması glutensiz diyete uyumu zorlaştıran faktörlerdir. Kanada'da yapılan bir çalışmada glutensiz ürünlerin %242 oranında daha pahalı olduğu saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda diyete uyumu etkileyen faktörler sorgulandığında; 37 hasta (%59,6) dışarıda yemek yiyememek, 10 hasta (%16,1) dışarıda yemek yiyememe ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%12,9) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini incelemek, olarak yanıtlamışlardır. Son yıllarda ülkemizde glutensiz ürünler üretilmeye başlanmıştır. Hastalığın farkındalığında artışla beraber glutensiz ürünlere ulaşılabilirlik artacak ve böylelikle diyete uyum kolaylaşabilecektir.

Sonuç olarak gluten sensitif enteropati; gastrointestinal ve ekstraintestinal sistemleri etkileyen ve değişik semptom ve bulgularla ortaya çıkan, herhangi bir yaşta tanı konabilen sistemik bir hastalıktır. Gluten sensitif enteropati tüm doktorların karşısına çıkabileceği global bir sağlık problemidir.

KAYNAKLAR

1. Selimoğlu MA (Editör). Çölyak Hastalığı. 1.Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık. 2008:11-17.
2. De Saussure P, Joly F, Bouhnik Y. Contribution of auto-antibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. Joint Bone Spine. 2005;72(4):279-82.

3. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):186-93.
4. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. *Fordtran and Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease*. 2002;2277-2306.
5. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):126-31.
6. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, et al. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1):136-42.
7. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: Clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(8):466-71.
8. Biemond I, Peña AS, Groenland F, Mulder CJ, Tytgat GN. Coeliac disease in The Netherlands: demographic data of a patient survey among the members of the Dutch Coeliac Society. *Neth J Med*. 1987;31(5-6):263-8.
9. Veloso FT, Saleiro JV. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology*. 1987;34(1):36-7.
10. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129(1):41-5.
11. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(1):37-9.
12. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Malattia celiaca e abortività [Celiac disease and spontaneous abortion]. *Minerva Ginecol*. 2002;54(2):151-9.
13. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*. 2004;97(1):30-4.
14. Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(4):261-9.
15. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128(1):74-8.
16. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;139(7):651-8.
17. Da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci*. 2001;46(12):2624-30.
18. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:105.
19. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:118.
20. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
21. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):462-4.
22. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(2):127-34.
23. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res*. 2008;69(3):147-50.