

Obraz kliniczny celiakii u dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2003–2008

Clinical picture of coeliac disease in children hospitalized in the Department of Paediatrics, Silesian Medical University in Katowice, in the year 2003–2008

Martyna Łopatecka¹, Ewelina Stawicka-Ociepka¹, Justyna Pyziak¹, Sabina Więcek²

STRESZCZENIE

¹Koło Naukowe STN przy Katedrze Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
²Klinika Pediatrii Katedry Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Opiekun Koła i pracy:
dr n. med. Sabina Więcek

W ostatnich latach obserwuje się zmieniający obraz kliniczny celiakii. U dzieci dominuje postać utajona oraz skąpoobjawowa, sprawiająca wiele problemów diagnostycznych. Celem pracy była ocena obrazu klinicznego celiakii u dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003–2008.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 88 dzieci: 48 dziewczynek i 40 chłopców, w wieku od 11 miesięcy do 18 lat (średni wiek 8 lat), u których rozpoznano celiakię na podstawie obowiązujących standardów. W analizie uwzględniono wiek, objawy kliniczne, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych oraz choroby współistniejące.

WYNIKI

Celiakię rozpoznano u 42/88 (48%) dzieci w wieku szkolnym, u 29/88 (33%) w wieku przedszkolnym, najrzadziej u dzieci poniżej 3 roku życia 17/88 (19,3%). Nieco częściej celiakia występowała u dziewczynek (55%). W obrazie klinicznym u dzieci w wieku szkolnym dominowały niedobór masy ciała i/lub wzrostu oraz bóle brzucha, a u najmłodszych pacjentów przewlekłe biegunki.

WNIOSKI

Objawy kliniczne celiakii występujące szczególnie u dzieci w wieku szkolnym są niecharakterystyczne, co przysparza trudności diagnostycznych.

**ADRES
DO KORESPONDENCJI:**
Martyna Łopatecka
ul. Świdnicka 31/33
40–711 Katowice
e-mail: martini6767@o2.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 5–6, 28–34
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

SŁOWA KLUCZOWE

celiakia, obraz kliniczny

ABSTRACT

In recent years a changeable clinical picture of celiac disease has been observed. In children latent and silent types of coeliac disease occur predominantly and bring numerous diagnostic problems. To evaluate the clinical course of coeliac disease in children hospitalized in the Department of Paediatrics at the Silesian Medical University in years 2003 to 2008.

MATERIAL AND METHODS

The study involved 88 children: 48 girls and 40 boys, aged from 11 months to 18 years (mean age 8 years), in whom coeliac disease was diagnosed on the basis of the obligatory standards. The analysis included the age, clinical picture, abnormalities in laboratory and imaging tests, and coexisting diseases.

RESULTS

The coeliac disease was diagnosed in 42/88 (48%) school children, in 29/88 (33%) pre-school children, and the most rare in children under 3 years of age 17/88 (19.3%). Coeliac disease was slightly more common in girls (55%). In the clinical picture of school children body weight and/or height deficiency and abdominal pains were the predominant symptoms, whereas in the youngest patients – chronic diarrhoea.

CONCLUSION

In this study we would like to draw attention to non-characteristic symptoms of coeliac disease, occurring particularly in school children and associated with diagnostic problems.

KEY WORDS

celiac disease, clinical picture

WSTĘP

Celiakia jest chorobą o podłożu immunologicznym, spowodowaną trwałą nietolerancją glutenu, występująca u osób z predyspozycją genetyczną (HLA DQ2, DQ8). Obecność gliadyny powoduje w mechanizmie immunologicznym indukcję cytokin prozapalnych oraz produkcję przeciwciał: antyretikulinowych, antygliadynowych, przeciwendomysialnych oraz przeciwko tkankowej transglutaminazie [1]. Celiakia objawowa występuje u około 1 na 3300 osób, natomiast bezobjawowa u około 1 na 100 do 1 na 300 osób ogólnej populacji [2]. Aktualnie wyróżniamy cztery postacie kliniczne celiakii: klasyczną, w której dominują objawy ze strony przewodu pokar-

mowego, niemą, latentną – utajoną oraz potencjalną. Obecnie spada częstość występowania klasycznej postaci choroby, zwiększyła się natomiast liczba przypadków nietypowych.

U pacjentów z rozpoznaną celiakią w obrazie klinicznym dominować mogą objawy gastroenterologiczne i/lub spoza przewodu pokarmowego. Najczęstszymi objawami gastroenterologicznymi są: przewlekła biegunka tłuszczowa, niedożywienie lub utrata masy ciała, bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha, rzadziej wymioty, zaparcia, nawracające afty jamy ustnej oraz hipertransaminazemia bezobjawowa. Objawy spoza przewodu pokarmowego to: niskorosłość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, osteoporoza i osteomalacja wynikające z upośledzonego wchłaniania wapnia, uszkodzenia szkliwa zębów, objawy

neuropsychiatryczne, w tym: depresję, stany lękowe, zaburzenia emocjonalne, padaczka lekooporna, obwodowa neuropatia czuciowa, miopatie oraz zaburzenia ginekologiczne, takie jak niepłodność, opóźnione dojrzewanie płciowe, zaburzenia miesiączkowania [1].

U chorych na celiakię częściej współwystępują inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, takie jak: cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne choroby tarczycy, nieswoiste zapalenie jelit.

Celem pracy była ocena obrazu klinicznego celiakii u dzieci hospitalizowanych Klinice Pediatrii SUM w Katowicach w latach 2003–2008.

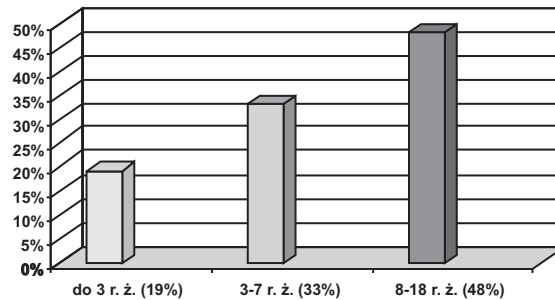
MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 88 dzieci w wieku od 11 miesięcy do 18 roku życia (średnio 8 lat) z rozpoznaną celiakią, w tym 48 dziewczynek oraz 40 chłopców. Podstawą rozpoznania celiakii były: obraz kliniczny, wyniki badań immunologicznych przeprowadzonych za pomocą przeciwciał przeciwko endomysium mięśni gładkich IgA EmA/IgG EmA (oznaczanych metodą immunofluorescencji) oraz przeciwciał przeciw tkankowej transglutaminazie (wykrywanych metodą immunoenzymatyczną), a także wyniki badań histopatologicznych jelita cienkiego ocenianych w skali Marsha. Wycinki jelita cienkiego pobierano z części zstępującej dwunastnicy w trakcie badania endoskopowego, wykonanego gastrokopem GIV N39, GIV P140 firmy Olympus. Badania histopatologiczne wykonano w Zakładzie Histopatologii Katedry Morfologii Wydziału Lekarskiego SUM w Katowicach.

W analizie pacjentów z rozpoznaną celiakią uwzględniono objawy kliniczne, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz choroby współwystępujące.

WYNIKI

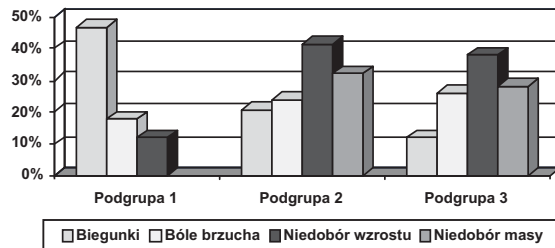
Wśród badanych pacjentów dziewczynki stanowiły 55% (48/88), chłopcy 45% (40/88), wiek badanych wynosił od 11 miesięcy do 18 lat (średnio 8 lat). Dzieci podzielono na 3 podgrupy wiekowe (ryc. 1): 1 – dzieci do 3 roku życia (19% badanych; 17/88), 2 – dzieci między 3 a 7 rokiem życia (33%; 29/88), 3 – dzieci w wieku powyżej 7 roku życia (48%; 42/88).



Ryc. 1. Analiza wieku badanych pacjentów z rozpoznaną celiakią.
Fig. 1. Age structure of patents suffering from coeliac disease.

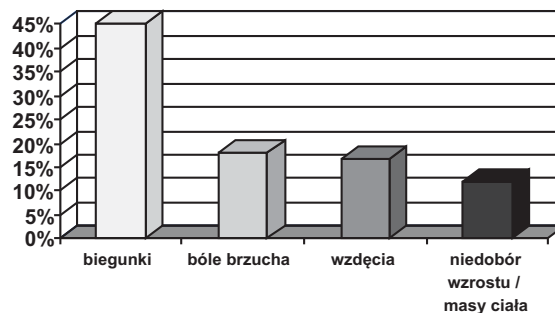
OBJAWY KLINICZNE

W obrazie klinicznym wśród badanych pacjentów z rozpoznaną celiakią dominowały biegunki, bóle brzucha oraz niedobór masy ciała i/lub wzrostu (ryc. 2).



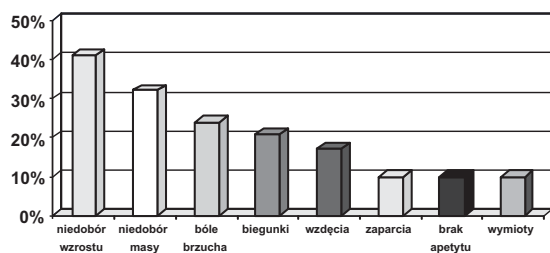
Ryc. 2. Objawy kliniczne wśród badanych pacjentów z rozpoznaną celiakią.
Fig. 2. Symptoms among patients suffering from coeliac disease.

W najmłodszej grupie wiekowej dominującym objawem klinicznym była biegunka, która pojawiła się u 47% pacjentów (8/17). Bóle brzucha i wzdęcia występowały u ponad 17,6% pacjentów (3/17), natomiast niedobór masy i/lub wzrostu u 12% (2/17) (ryc. 3).



Ryc. 3. Analiza objawów klinicznych w najmłodszej podgrupie pacjentów (poniżej 3 roku życia) z rozpoznaną celiakią.
Fig. 3. Symptoms' analysis in the group of the youngest patients – children under 3 years old diagnosed with coeliac disease.

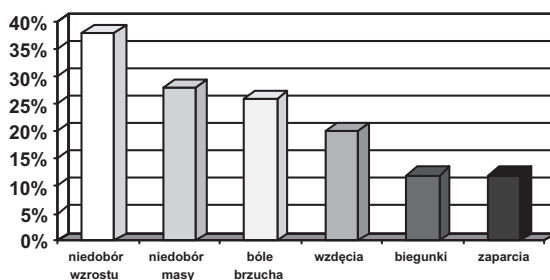
U dzieci w wieku przedszkolnym (podgrupa 2) objawy były mniej charakterystyczne, były to głównie niedobór wzrostu – u około 40% (11/29) i/lub niedobór masy ciała – u 31% (9/29). Biegunkę obserwowano jedynie u 20% (6/29), powiększenie obwodu brzucha u 14% (4/29). Zwracały uwagę niecharakterystyczne dolegliwości pod postacią wymiotów, zaparcia stolca oraz braku apetytu (ryc. 4).



Ryc. 4. Analiza objawów klinicznych u dzieci w podgrupie 2 – dzieci w wieku przedszkolnym z rozpoznaną celiakią.

Fig. 4. Symptoms' analysis among preschool age children diagnosed with coeliac disease.

W obrazie klinicznym w podgrupie 3 (dzieci w wieku szkolnym) dominowały: niedobór wzrostu – u 38% pacjentów (16/42), niedobór masy ciała – u 28% (12/42) oraz bóle brzucha u 26% (11/42). Biegunka występowała jedynie u 12% (4/42), w tym samym procencie pojawiły się zaparcia, czego nie obserwowano w najmłodszej grupie wiekowej (ryc. 5).



Ryc. 5. Analiza objawów klinicznych u dzieci w podgrupie 3 – dzieci w wieku szkolnym z rozpoznaną celiakią.

Fig. 5. Symptoms' analysis among school age children diagnosed with coeliac disease.

CHOROBY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE U DZIECI Z ROZPOZNANĄ CELIAKIĄ

U 61% (54/88) dzieci z rozpoznaną celiakią wykazano współistnienie innych chorób. U dzieci do 3 roku życia najczęściej były to alergie pokarmowe – u 18% (3/17) oraz nie-

dobór immunoglobuliny A – u 18% (3/17). U dzieci w wieku przedszkolnym współistniały: alergie pokarmowe u 17% (5/29) i nietolerancja laktozy u 17%. U dzieci w wieku szkolnym najczęściej współwystępowały: nietolerancja laktozy – u 19% (8/42) oraz cukrzyca typu pierwszego – u 12% (5/42). Infekcję *Helicobacter pylori* rozpoznano u 8/88 badanych dzieci, w tym u 6 w wieku szkolnym, co stanowiło 14%. W pojedynczych przypadkach obserwowano współwystępowanie limfocytarnego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, limfocytarnego zapalenia tarczycy oraz łuszczycy (tab. I).

Tabela I. Choroby współwystępujące u dzieci z rozpoznaną celiakią
Table I. Concurrent disease among children diagnosed with coeliac disease

Choroby współwystępujące	Podgrupa 1	Podgrupa 2	Podgrupa 3
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	-	-	2/42 (5%)
Choroba Crohna	-	-	1/42 (2,5%)
Limfocytarne zapalenie j. grubego	-	-	4/42 (9%)
Alergia pokarmowa	3/17 (18%)	5/29 (17%)	3/42 (7%)
Nietolerancja laktozy	2/17 (12%)	5/29 (17%)	8/42 (19%)
Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>	-	2/29 (7%)	6/42 (14%)
Hipertransaminazemia	-	3/29 (10,5%)	3/42 (7%)
Anemia z niedoboru żelaza	-	3/29 (10,5%)	8/42 (19%)
Niedobór IgA	3/17 (18%)	2/29 (7%)	2/42 (5%)
Cukrzyca	2/17 (12%)	2/29 (7%)	5/42 (12%)
Limfocytarne zapalenie tarczycy	-	-	2/42 (5%)
Łuszczycyca	-	-	1/42 (2,5%)
Bielactwo	-	-	1/42 (2,5%)
Osteoporoza	-	-	1/42 (2,5%)
Padaczka lekooporna	-	2/29 (7%)	4/42 (9%)
Zespół Downa	3/17 (18%)	-	1/42 (2,5%)

DYSKUSJA

W przeszłości celiakia była diagnozowana jedynie w dzieciństwie u pacjentów, którzy manifestowali klasyczną triadę objawów: biegunkę, wzdęcia brzucha oraz niedobór masy ciała. Aktualnie obraz kliniczny jest niecharakterystyczny [1]. Wzrastająca częstotliwość rozpoznawania choroby w stosunku do poprzednich lat spowodowana jest lepszą i dostępną diagnostyką serologiczną. Wśród 88 pacjentów diagnozowanych w Klinice Pediatrii SUM najczęściej celiakię rozpoznano u dzieci w wieku szkolnym. Również Kuloglu rozpoznawał celiakię najczęściej u pacjentów między 8 a 18 rokiem życia [3]. Ponad połowę, bo 55% zdiagnozowanych pacjentów stanowiły dziewczynki, podobnie jak w badaniach większości autorów [3,4,5]. Obraz kliniczny u pacjentów jest bardzo różnorodny. Klasyczna triada objawów zauważana jest jedynie w najmłodszej grupie wiekowej [6]. Wśród naszych pacjentów grupa najmłodszych dzieci stanowiła niespełna 20%. Dzieci te manifestowały typowe objawy, takie jak: biegunki, wzdęcia, bóle brzucha i niedobór masy ciała.

W przeprowadzonej analizie zwraca uwagę fakt, że symptomatologia choroby zmienia się wraz z wiekiem dziecka. U dzieci w wieku szkolnym nie obserwowano klasycznych objawów podczas spożywania glutenu, pomimo znacznych nieprawidłowości w obrazie histopatologicznym [6]. Wzrasta liczba pacjentów, u których obraz kliniczny sugeruje zespół jelita drażliwego. Często dzieci te nie uskarżają się na żadne dolegliwości, a do diagnostyki celiakii kierowani są z innych poradni specjalistycznych z powodu niedoboru wzrostu, przewlekłej niedokrwistości, a nawet zaparc [3,6]. Mechanizmy opóźnienia wzrostu nie są w pełni wyjaśnione u pacjentów z celiakią. Podejrzewa się wpływ niedoborów żywieniowych, zwłaszcza niedoboru wapnia i cynku, małej aktywności somatomedyny oraz zaburzeń wydzielania hormonu wzrostu [3]. Wśród naszych pacjentów niedobór wzrostu to jeden z częstszych objawów, zarówno u dzieci w wieku przedszkolnym, jak i szkolnym. W większości przypadków towarzyszył temu niedobór masy ciała.

Niedokrwistość niedobarwliwa spowodowana niedoborem żelaza jest częstym objawem celiakii. Rodrigo oraz Lizzaraga sugerują, że może to być pierwsza i jedyna manifestacja

choroby [7,8,9]. Żelazo wchłaniane jest przez błonę śluzową dwunastnicy i początkowego odcinka jelita cienkiego. We krwi wiąże się z transferyną, która transportuje go do szpiku kostnego, wątroby i śledziony. Celiakia, powodując przewlekły stan zapalny w obrębie dwunastnicy i jelita cienkiego, doprowadza do zmniejszenia ilości wchłanianego żelaza, witaminy B12 i kwasu foliowego. W obserwowanej grupie pacjentów niedokrwistość niedobarwliwa obserwowana była najczęściej u dzieci najstarszych (u 19% pacjentów), natomiast wśród dzieci przedszkolnych u 10,5%. W pracy Kuloglu obserwowano niedokrwistość u 14% pacjentów, natomiast u Uçardań anemii występowała u około 65% zdiagnozowanych pacjentów [3,10]. Nietolerancja laktozy jest częstym problemem u dzieci z rozpoznaną celiakią. Laktaza jest enzymem zlokalizowanym na rąbku szczoteczkowym nabłonka jelita cienkiego. Uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego oraz zanik kosmków powodują obniżoną jej aktywność. Niestrawiona laktoza pod wpływem bakterii jelitowych ulega fermentacji beztlenowej, produkowane są kwasy organiczne, z wytworzeniem dużej ilości gazów, co powoduje wzdęcia, biegunki oraz kurczowe bóle brzucha. Wśród naszych pacjentów nietolerancja laktozy była obserwowana we wszystkich grupach wiekowych, najczęściej w wieku szkolnym i związana była prawdopodobnie z zanikiem kosmków błony śluzowej jelita cienkiego [9,11]. Niestety, pacjenci nie mieli wykonanych badań genetycznych w kierunku pierwotnej hipolaktazji uwarunkowanej genetycznie. Alergia pokarmowa współwystępowała u 14% pacjentów. Najczęściej była to alergia na białka mleka krowiego, białko jaja kurzego oraz mąkę pszenną. Najczęściej obserwowano alergię pokarmową w najmłodszej grupie wiekowej, tj. poniżej 2 roku życia. Niedobór immunoglobuliny A jest 10-krotnie częstszy u chorych na celiakię w stosunku do ogólnej populacji [12]. Testy przesiewowe wykrywające celiakię oparte na diagnostyce serologicznej w klasie IgA mogą zatem dawać wyniki fałszywie ujemne u dzieci z hipoimmunoglobulinemią A. Wśród naszych pacjentów niedobór IgA najczęściej występował u najmłodszych pacjentów 3/17 (18% badanych). Hipertransaminazemia występuje według piśmiennictwa u około 54% pacjentów z klasyczną postacią celiakii [13,14]. Wśród naszych dzieci była ona jednak zdecydowanie rzadsza, gdyż występowała u 3/29 (10,5%) dzieci

w wieku przedszkolnym oraz u 3/42 (7%) w wieku szkolnym. Przejściowy wzrost transaminaz uległ normalizacji u wszystkich pacjentów po około 6 miesiącach stosowania diety bezglutenowej. Patogeneza chorób wątroby w celiakii nie jest jasna. Prawdopodobnie zwiększona przepuszczalność błony śluzowej jelit powoduje przenikanie toksyn, antygenów i substancji zapalnych. Drugi mechanizm wiąże się z humoralną odpowiedzią immunologiczną, jaką jest zwiększona ilość przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w obrębie krążenia jelitowo-wątrobowego [14].

Celiakia często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi u osób predysponowanych genetycznie. Schorzenia te mają podobne mechanizmy patogenetyczne, prowadzące do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego, w wyniku których syntetyzowane są autoprzeciwciała skierowane przeciw tkankom i narządom ustroju. Cukrzyca typu 1 oraz celiakia są rezultatem wzajemnego oddziaływania genetycznej predyspozycji oraz czynników środowiskowych. Oba schorzenia są związane z układem zgodności tkankowej klasy II DQ2 antygeny kodowanego przez allele DQA1* 501 i DQB1* 201, zapewniając w ten sposób wspólne genetyczne podstawy do ujawnienia się choroby [2,3,5,15]. Badania własne wykazały w 9,8% współwystępowanie celiakii i cukrzycy typu 1, z czego u 12% w grupie dzieci najmłodszych oraz w wieku szkolnym. Duży odsetek współwystępowania obu tych chorób w naszych badaniach (inni autorzy wskazywali na wyraźnie niższe wskaźniki, np. Simell 4% [16]), może być związany z tym, że do naszego ośrodka często były kierowane dzieci z Kliniki Diabetologii i Endokrynologii po wcześniejszych badaniach przesiewowych.

Współwystępowanie cukrzycy typu 1 i celiakii może powodować redukcję zapotrzebowania organizmu na insulinę ze skłonnością do występowania hipoglikemii. Wdrożenie diety bezglutenowej u zdiagnozowanych pacjentów pozwoliło lepiej kontrolować glikemię oraz powodowało ustąpienie bólów brzucha oraz przyrost masy ciała i wzrostu [16,17].

Ze względu na wykazaną w badaniach wielośrodkowych podwyższoną częstość występowania choroby trzewnej u dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, w porównaniu z populacją ogólną, badacze sugerują konieczność prowadzenia badań przesiewowych w kierunku celiakii u pacjentów z rozpoznaną chorobą tarczycy o charakterze autoimmunologicznym [18]. Wśród naszych pacjentów choroby tarczycy współwystępowały u 2/42 dzieci w wieku szkolnym, co stanowiło 5%.

Nietypowymi objawami celiakii mogą być zaburzenia neurologiczne, takie jak: ataksja mózdkowa, neuropatia obwodowa, padaczka, zespoły otępienne i depresja [3, 12]. Wśród naszych pacjentów były przypadki lekoopornej padaczki, u 9% (4/42) pacjentów w wieku szkolnym i 7% (2/29) pacjentów w wieku przedszkolnym.

WNIOSKI

1. Ze względu na zmieniający się obraz kliniczny celiakii w zależności od wieku mogą występować trudności diagnostyczne, szczególnie u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym.
2. Niedobór wzrostu, dyspepsja oraz bóle brzucha powinny być brane pod uwagę w diagnostyce tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. American Gastroenterological Association, Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981.
2. Woś H., Grzybowska-Chlebowczyk U. Współwystępowanie celiakii i cukrzycy. Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego? Cornetis, Wrocław 2009.
3. Kuloglu Z. Celiac Disease: Presentation of 109 Children. *Yonsei. Med. J.* 2009; 50: 617.
4. Szaflarska-Popławska A., Parzęcka M., Mülle I., Placek W. Screening for celiac disease in Poland. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15, 7.
5. Sud S., Marcon M., Assor E., Palmert M.R., Daneman D., Mahmud F.H. Celiac Disease and Pediatric Type 1 Diabetes: Diagnostic and Treatment Dilemmas. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010; article ID 161285.
6. Telega G., Bennet T.R., Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162: 164.
7. Rodrigo-Saez L., Perez-Martinez I. Adult celiac disease – a common, significant health problem worldwide. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2010; 102, 461.
8. Lizarraga A., Cuerdo C., Junca E., Bretón I., Cambor M., Velasco C., García-Peris P. Atrophy of the intestinal villi in a post-gastrectomy patient with severe iron deficiency anemia. *Nutr. Hosp.* 2009; 24: 618.
9. Fernández-Bañares F., Monzón H., Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15, 4644.
10. Uçardad D., Gülliter S., Cenedi O., Yakaryılmaz F., Atasoy P., Cadlayan O. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia of obscure origin. *Turk. J. Gastroenterol.* 2009; 20: 266.

11. Fernandez A., Gonzalez L., Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2010; 102: 466.
12. Kumar V., Jarzabek-Chorzelska M., Sulej J., Karnewska K., Farfell T., Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002; 9: 1295.
13. Bardella MT, Valenti L, Paglari C, Peracchi M., Fracanzani AL. Searching for coeliac disease in patient with non- alcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver. Dis.* 2004; 36: 333.
14. Rubio-Tapia A., Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46: 650.
15. Smyth DJ., Plagnol V., Walker NM. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2767.
16. Simell S., Hoppu S., Simell T. Age at development of type 1 diabetes – and celiac disease-associated antibodies and clinical disease in genetically susceptible children observed from birth. *Diabetes Care* 2010; 33: 774–779.
17. Froelich-Reiterer E.E., Hofer S., Kaspers S. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* 2008; 9: 546–553.
18. Szypowska A., Błazik M., Groele L., Pańkowska E. The prevalence of autoimmune thyroid disease and celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2008; 14: 221–224.