

The Association between Nutritional Factors during Infancy and Childhood and the Onset and Severity of Symptoms in Patients with Celiac Disease

S. Azimzadeh (PhD)¹ , R. Zarrin (PhD)¹ , P. Ayremlou (MSc)² , M. Pashaei (PhD)^{*3} ,
S. Ahmadpour (PhD)⁴ 

1.Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran.

2.Clinical Research Development Unit of Imam Khomeini Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran.

3.Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran.

4.Patient Safety Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran.

*Corresponding Author: M. Pashaei (PhD)

Address: Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran.

Tel: +98 (44) 26789853. E-mail: dr.pashaei@yahoo.com

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: Celiac disease (CD), which is caused by an inappropriate immune response to the dietary protein gluten found in wheat, barley, and rye, is very rare in children, and most of the cases remain undiagnosed until later in childhood, often after the age of 10. The present study was conducted to determine the association between nutritional factors during infancy, the age of CD diagnosis, and the severity of disease manifestations in patients referred to Imam Khomeini Hospital in Urmia.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 120 patients with CD referred to Imam Khomeini Hospital in Urmia. Demographic information, clinical symptoms of the patients, information related to the time of onset and diagnosis of the disease, and disease severity were extracted and examined using a questionnaire.

Findings: The mean age of the patients was 22.1 ± 6.2 years and the mean age of onset of the disease was 17.7 ± 7.2 years. 60% of the patients were breastfed for 24 months and 23.3% for 18 months. The time to initiate complementary feeding in 70.8% of the patients was at 6 months of age, of which 51.7% used cow's milk and formula milk and 17.5% used broth. 53.3% of the patients were breastfed and 46.7% used formula milk. The results of this study showed that the total severity of CD symptoms in patients who were breastfed for 3 to 24 months increased from 3 to 72, respectively ($p < 0.001$). The total severity of symptoms in patients was reported to be 23 and 25 in the age range of 5-10 years and 26-30 years, respectively ($p < 0.001$). The total severity of symptoms in patients whose complementary feeding was initiated at 5 months of age was 3 and at 6 months of age was 85 ($p < 0.001$). A significant relationship was observed between the type of complementary feeding after infancy and the total severity of CD symptoms, and patients whose complementary feeding was cow's milk and broth showed a higher total severity of CD symptoms (total severity of CD symptoms was 4 for complementary feeding with pudding and 4 for complementary feeding with cow's milk and broth) ($p = 0.024$).

Conclusion: The results of this study demonstrate a significant association between the age of onset of the disease, duration of breastfeeding, time to initiate complementary feeding, and type of complementary feeding with the severity of CD symptoms during infancy and childhood and thereafter.

Keywords: Celiac, Breast Milk, Gluten, Nutrition, Infant.

Received:

Sep 17th 2024

Revised:

Nov 18th 2024

Accepted:

Jan 27th 2025

Cite this article: Azimzadeh S, Zarrin R, Ayremlou P, Pashaei M, Ahmadpour S. The Association between Nutritional Factors during Infancy and Childhood and the Onset and Severity of Symptoms in Patients with Celiac Disease. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e67.

ارتباط فاکتورهای تغذیه‌ای دوره شیرخوارگی و کودکی با زمان بروز و شدت علائم بیماران مبتلا به سلیاک

سجاد عظیم زاده (PhD)^۱، رسول زرین (PhD)^۱، پروین آبرملو (MSc)^۲، محمدرضا پاشایی (PhD)^{۳*}،
سجاد احمدپور (PhD)^۴

۱. گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲. مرکز تحقیقات بالینی و اپیدمیولوژی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳. گروه پزشکی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۴. مرکز تحقیقات ایمنی بیمار، پژوهشکده تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

نوع مقاله	چکیده
مقاله پژوهشی	سابقه و هدف: بیماری سلیاک (Celiac Disease= CD) که به دلیل پاسخ ایمنی نامناسب به پروتئین غذایی گلوتن موجود در گندم، جو و چاودار ایجاد می‌شود، در کودکان بسیار نادر است و بیماری بیشتر آن‌ها تا دوره‌های بعدی کودکی و اغلب بعد از ۱۰ سالگی تشخیص داده نمی‌شود. هدف از این پژوهش تعیین ارتباط بین فاکتورهای تغذیه‌ای دوره شیرخوارگی، سن تشخیص CD و شدت تظاهرات بیماری در مراجعه کنندگان به بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه می‌باشد. مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به CD مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر ارومیه انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی بیماران، اطلاعات مربوط به زمان بروز و تشخیص بیماری و شدت بیماری تمام بیماران به صورت پرسشنامه استخراج و مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $22/1 \pm 6/2$ سال و میانگین سن بروز بیماری $17/7 \pm 7/2$ سال بود. ۶۰٪ از بیماران به مدت ۲۴ ماه و ۲۳/۳٪ تا ۱۸ ماه از شیر مادر تغذیه کردند. زمان شروع تغذیه کمکی در ۷۰/۸٪ از بیماران در ۶ ماهگی بود که ۵۱/۷٪ از شیر گاو و شیر خشک و ۱۷/۵٪ از آن‌ها از آب‌غذاها استفاده کرده بودند. ۵۳/۳٪ از بیماران مورد مطالعه از شیر مادر و ۴۶/۷٪ از آن‌ها از شیر خشک استفاده کرده بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که مجموع شدت علائم CD در بیمارانی که به مدت ۳ تا ۲۴ ماه تغذیه با شیر مادر داشتند به ترتیب از ۳ به ۷۲ افزایش یافت ($p < 0/001$). مجموع شدت علائم بیماران به ترتیب برابر ۲۳ و ۲۵ در بازه سنی ۱۰-۵ سال و ۳۰-۲۶ سال گزارش شد ($p < 0/001$). مجموع شدت علائم بیماران در زمان شروع تغذیه کمکی در ۵ ماهگی برابر با ۳ و در ۶ ماهگی برابر با ۸۵ به دست آمد ($p < 0/001$). بین نوع تغذیه کمکی بعد از نوزادی و مجموع شدت علائم CD ارتباط معنی‌داری یافت شد و بیمارانی که تغذیه کمکی آن‌ها شیر گاو و آب‌غذاها بود مجموع شدت علائم CD بالاتری نشان دادند (مجموع شدت علائم CD برابر با ۴ برای تغذیه کمکی با فرنی و در مقابل ۲۴ برای تغذیه کمکی با شیر گاو و آب‌غذاها) ($p = 0/024$). نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر وجود ارتباط معنی‌دار بین سن بروز بیماری، طول زمان دریافت شیر مادر، زمان شروع تغذیه و نوع تغذیه کمکی با شدت علائم CD در دوره شیرخوارگی و کودکی و پس از آن می‌باشد. واژه‌های کلیدی: سلیاک، شیر مادر، گلوتن، تغذیه، کودک شیرخوار.

استناد: سجاد عظیم زاده، رسول زرین، پروین آبرملو، محمدرضا پاشایی، سجاد احمدپور. ارتباط فاکتورهای تغذیه‌ای دوره شیرخوارگی و کودکی با زمان بروز و شدت علائم بیماران مبتلا به سلیاک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: ۴۶۷.

این مقاله مستخرج از پایان نامه سجاد عظیم زاده دانشجوی رشته علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمدرضا پاشایی

رایانامه: dr.pashaei@yahoo.com

آدرس: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی داخلی. تلفن: ۰۴۴-۲۶۷۸۹۸۵۳

مقدمه

بیماری سلیاک (Celiac Disease= CD) یک مشکل شایع ولی کمتر شناخته شده در بسیاری از کشورهای اروپایی و آمریکا است (۱-۳). علت چالش برانگیز بودن این بیماری بروز بالای CD درمان نشده است (۴و۵). این بیماری معمولاً در دوران شیرخوارگی یا اوایل کودکی (دو هفته‌گی تا یک سالگی) آغاز می‌شود. بنابراین، تظاهرات بالینی آن می‌تواند در هر سنی پیدا کند. حدود ۲۰٪ بیماران هنگام تشخیص، سن بیش از ۶۰ سال دارند و بر اساس گزارش‌های صورت گرفته، شیوع این بیماری در کشور ایران حدود ۱٪ می‌باشد (۶). علائم بالینی این بیماری در افراد بزرگسال شامل اسهال، نفخ، کاهش وزن ناگهانی، اسهال چرب و در کودکان معمولاً با علائم گوارشی، سوء جذب توام با عدم رشد مناسب می‌باشد (۷). از دیگر علائم این بیماری در کودکان می‌توان به خستگی، آسیب رشد کودک و تحلیل عضلانی اشاره نمود (۸-۱۰). تنها درمان فعلی موجود برای CD استفاده از رژیم‌های غذایی فاقد گلوتن در تمام طول عمر فرد است (۱۱).

علت بیماری CD به صورت کامل شناخته شده نیست. اگرچه ژن‌های مسئول ایجاد CD تاکنون مشخص نشده است ولی زمینه ژنتیکی یک پیش شرط برای CD است (۱۲). CD به عنوان یک بیماری ایمنولوژیک مطرح است که اتوانتی‌ژن اصلی آن ترانس گلوتامیناز بافتی است (۱۳). CD با تاثیر روی مخاط روده باعث تحلیل پرزهای روده می‌شود که ایجاد آن رابطه تنگاتنگی با دریافت گلوتن گندم یا سایر فرآورده‌های حاوی گلوتن دارد (۱۴). نتایج مطالعات نشان داد که عوامل محیطی نظیر الگوهای تغذیه‌ای در نوزادان ممکن است بر روی فرآیند ایمنولوژیک بدن تاثیر داشته باشد و منجر به حساسیت به برخی غذاها گردد (۱۵). شواهد بیانگر آن است که پاسخ سیستم ایمنی به یک آنتی‌ژن به وسیله سایر عوامل نظیر تغذیه با شیر مادر تغییر می‌یابد و این تغییر در اثر فرآیند تعدیل کننده سیستم ایمنی بدن است (۱۶و۱۷). شیردهی به طور گسترده برای سلامت کودکان مفید است و تغذیه انحصاری با شیر مادر برای ۴ تا ۶ ماه اول زندگی توصیه می‌شود (۱۸و۱۹). شیر مادر با تقویت ایمنی غیرفعال توسط عواملی مانند آنتی بادی‌های IgA، لیزوزیم، لاکتوفرین و سیتوکین‌های مختلف، از کودکان در برابر عفونت‌های روده‌ای محافظت می‌کند (۲۰). این اثر ممکن است مهم باشد زیرا عفونت‌های مکرر دستگاه گوارش احتمالاً خطر ابتلا به CD را افزایش می‌دهد (۲۱و۲۲). علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که نفوذپذیری روده در نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند کاهش می‌یابد (۲۳). تعدیل ایمنی، عفونت‌های کمتر و کاهش نفوذپذیری روده ممکن است از جمله توضیحات احتمالی برای پتانسیل محافظتی مصرف شیر مادر در برابر ابتلا به CD باشد (۲۴). علاوه بر این، شیر مادر حاوی مقداری گلوتن است که توسط مادران شیرده خورده شده است و این مواجهه اولیه ممکن است از نظر تئوری منجر به ایجاد تحمل آنتی ژن شود (۲۵و۲۶). شیرخوارانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند از نظر میکروبیوتای روده با نوزادانی که شیر خشک دریافت می‌کنند، متفاوت هستند و تغییرات در میکروبیوتای روده با خطر ابتلا به CD مرتبط است (۲۷). Radlovic و همکارانش نشان دادند که تفاوت معنی‌داری در سن تشخیص CD بین نوزادانی که تغذیه با فرآورده‌های حاوی گلوتن را قبل از چهار ماهگی و بین چهار تا شش ماهگی شروع کرده بودند، مشاهده نمی‌شود (۲۸). نتایج این مطالعه نشان داد که تغذیه با شیر مادر و زمان شروع تغذیه با گلوتن تاثیری در شدت بیماری ایجاد نمی‌کند. این در حالی است که مطالعه Ivarsson و همکارانش نشان داد که شروع تدریجی تغذیه با فرآورده‌های حاوی گلوتن از ماه چهارم تولد در کنار تداوم تغذیه با شیر مادر موجب کاهش بروز CD می‌شود (۲۹).

CD یک بیماری با واسطه ایمنی با شیوع بالا است که بر کیفیت زندگی افراد مبتلا و خانواده‌های آن‌ها تأثیر منفی می‌گذارد. روش‌های پیشگیری احتمالی برای CD بر روی شیوه‌های تغذیه اولیه نوزاد، یعنی شیردهی و زمان و نحوه ورود گلوتن به رژیم غذایی نوزاد تمرکز می‌کنند. بررسی نظام‌مند داده‌های موجود نشان می‌دهد که خطر ابتلا به CD ممکن است با شیردهی کاهش یابد. مشخص نیست که آیا این روش از بیماری جلوگیری می‌کند یا فقط شروع علائم را به تاخیر می‌اندازد. با توجه به اینکه در نتایج حاصل از مطالعات انجام شده روی تاثیر تغذیه با شیر مادر بر روی شدت علائم CD هماهنگی وجود ندارد و همچنین تاکنون مطالعه‌ای در ایران روی احتمال تاثیر تغذیه دوران کودکی و شیرخوارگی و شدت علائم CD انجام نشده است، در این مطالعه ارتباط احتمالی بین نوع تغذیه شیرخوارگی و دوران کودکی و زمان بروز و شدت علائم CD مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد IR.UMSU.REC.1398.227، بر روی ۱۲۰ نفر از بیماران مبتلا به سلیاک در محدوده سنی بین ۱ تا ۳۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر ارومیه انجام شد. بیماران توسط یک نفر فوق تخصص گوارش مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند و پس از تشخیص قطعی بیماری و پس از دریافت رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران بر اساس پرسشنامه طراحی شده شامل سن، مدت زمان تغذیه با شیر مادر، زمان شروع غذای کمکی، نوع غذای کمکی، زمان تشخیص CD، جنس، میزان تحصیلات

والدین، ترتیب تولد، وضعیت اقتصادی استخراج و ثبت گردید. همچنین، اطلاعات مربوط به زمان بروز و تشخیص بیماری، سابقه خانوادگی، به همراه اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به تظاهرات بالینی و شدت علائم CD بر اساس کاهش وزن، سوء تغذیه، کم خونی و اسهال از پرونده‌های بیماران استخراج و وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ شدند. در مواردی که اطلاعات از نوع کیفی بودند کدگذاری و تحلیل کیفی انجام شد. متغیرهای کمی به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شدند. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آماره آزمون کای دو و آزمون‌های همبستگی Cramer's V و Eta استفاده گردید و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۲۰ نفر از بیماران مبتلا به CD که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۸ نفر (۴۰٪) از بیماران مرد و ۷۲ نفر (۶۰٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران $22/1 \pm 6/2$ سال گزارش شد که پائین‌ترین آن، ۵ سال و بالاترین آن ۳۰ سال بود. بیشترین تعداد افراد در رده سنی ۲۶ تا ۳۰ و کمترین رده سنی بیماران بین ۵ تا ۱۰ سال بود. نتایج توزیع فراوانی علائم بالینی CD با درد شدید نشان داد که ۵۰٪ از آن‌ها دارای درد شدید، ۲/۵٪ از آن‌ها دارای یبوست شدید، ۱۹/۲٪ از آن‌ها دارای اسهال شدید، ۲۸/۳٪ از آن‌ها دارای کاهش وزن شدید و ۴۰٪ از آن‌ها دارای نفخ شکم شدید بودند. همچنین نتایج توزیع فراوانی میزان شدت علایم در CD (حداکثر شدت علائم در هر فرد) نشان داد که ۷۹/۲٪ از آن‌ها دارای علائم شدید، ۱۰/۸٪ از آن‌ها دارای علائم متوسط و ۱۰٪ از آن‌ها دارای علائم کم بودند. نتایج حاصل از توزیع فراوانی طول زمان تغذیه شیر مادر در CD نشان داد که ۶۰٪ از آن‌ها به مدت ۲۴ ماه از شیر مادر تغذیه کرده بودند و ۲۳/۳٪ از آن‌ها به مدت ۱۸ ماه از شیر مادر تغذیه کرده بودند. همچنین، توزیع فراوانی زمان شروع تغذیه کمکی نشان داد که ۷۰/۸٪ از آن‌ها در ۶ ماهگی تغذیه کمکی را شروع کرده بودند. نتایج توزیع فراوانی نوع تغذیه کمکی در CD نشان می‌دهد که ۵۱/۷٪ و ۱۷/۵٪ از آن‌ها به ترتیب از شیر گاو یا شیر خشک و آب‌غذاها به‌عنوان تغذیه کمکی استفاده کرده بودند. همچنین، نتایج توزیع فراوانی نوع تغذیه بعد از نوزادی در CD نشان داد که ۵۳/۳٪ از آن‌ها از شیر مادر و ۴۶/۷٪ از آن‌ها از شیر خشک استفاده کرده بودند. ارتباط بین طول زمان تغذیه با شیر مادر و شدت علایم CD با استفاده از آزمون کای دو بررسی محاسبه شد. نتایج حاصل نشان داد که بین طول زمان تغذیه با شیر مادر و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($p < 0/001$). همبستگی Eta نیز نشان داد که بین طول زمان تغذیه شیر مادر با شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($r = 0/22$) (جدول ۱).

جدول ۱. ارتباط بین طول زمان تغذیه با شیر مادر و شدت علایم CD				
طول زمان تغذیه شیر مادر	کم	متوسط	شدید	مجموع
۳ ماه	۰	۰	۳	۳
۶ ماه	۰	۰	۳	۳
۱۲ ماه	۰	۰	۳	۳
۱۶ ماه	۰	۰	۷	۷
۱۸ ماه	۰	۱۲	۱۶	۲۸
۲۴ ماه	۱۲	۱	۵۹	۷۲
مجموع	۱۲	۱۳	۹۱	۱۱۶
آماره کای دو	۲۱/۴۹۳			
p-value	< 0/001			

نتایج نشان داد که بین سن بروز بیماری و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($p < 0/001$). همچنین، همبستگی Eta نیز نشان داد که بین سن بروز بیماری و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($r = 0/78$). نتایج این بررسی نشان می‌دهد که هر چه سن بروز بیماری بیشتر باشد شدت علایم CD نیز بیشتر می‌شود (جدول ۲).

جدول ۲. ارتباط بین سن بروز بیماری با شدت علائم CD

سن بروز بیماری	کم	متوسط	شدید	مجموع
۵ تا ۱۰ سال	۰	۰	۲۳	۲۳
۱۱ تا ۱۵ سال	۶	۳	۱۸	۲۷
۱۶ تا ۲۰ سال	۳	۳	۱۸	۲۴
۲۱ تا ۲۵ سال	۰	۱	۲۰	۲۱
۲۶ تا ۳۰ سال	۳	۶	۱۶	۲۵
مجموع	۱۲	۱۳	۹۵	۱۲۰
آماره کای دو	۱۹/۴۶۱			
p-value	<۰/۰۰۱			

نتایج بررسی ارتباط بین زمان شروع تغذیه کمکی و شدت علائم CD با استفاده از آزمون کای دو نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین این دو فاکتور وجود دارد ($p < ۰/۰۰۱$). همبستگی Eta نیز نشان داد که ارتباط بین زمان شروع تغذیه کمکی و شدت علائم CD معنی‌دار می‌باشد ($r = ۰/۲۳$). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که شروع دیرتر با تغذیه کمکی باعث بروز علائم شدیدتر CD می‌شود (جدول ۳).

جدول ۳. ارتباط بین زمان شروع تغذیه کمکی و شدت علائم CD

زمان شروع تغذیه کمکی	کم	متوسط	شدید	مجموع
۵ ماهگی	۰	۳	۰	۳
۶ ماهگی	۹	۷	۶۹	۸۵
۱۲ ماهگی	۰	۰	۷	۷
مجموع	۹	۱۰	۷۶	۹۵
آماره کای دو	۱۹/۵۶۸			
p-value	<۰/۰۰۱			

بین نوع تغذیه کمکی و شدت علائم CD ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($p = ۰/۰۲۴$). نتایج همبستگی Cramer's V نیز نشان داد که این ارتباط معنی‌دار می‌باشد ($r = ۰/۳۸$). همچنین، نتایج این بررسی نشان داد که آب غذا به عنوان تغذیه کمکی در CD با علائم شدید بیشتر دیده می‌شود (جدول ۴).

جدول ۴. ارتباط بین نوع تغذیه کمکی و شدت علائم CD

نوع تغذیه کمکی	کم	متوسط	شدید	مجموع
شیر گاو	۳	۰	۴	۷
فرنی	۰	۰	۴	۴
آب غذاها	۰	۰	۲۱	۲۱
شیر گاو و آب غذاها	۳	۳	۱۸	۲۴
شیر گاو و شیر خشک	۰	۰	۶	۶
مجموع	۶	۳	۵۳	۶۲
آماره کای دو	۱۷/۶۴۱			
p-value	۰/۰۲۴			

بحث و نتیجه گیری

مطابق نتایج این مطالعه، تغذیه طولانی‌تر با شیر مادر و ادامه تغذیه با شیر مادر بعد از شروع تغذیه با گلوتن موجب به تاخیر افتادن شروع CD می‌گردد. تغذیه طولانی مدت با شیر مادر به صورت قابل ملاحظه‌ای موجب کاهش خطر بروز علائم CD در سال اول زندگی می‌گردد. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که طول زمان تغذیه با شیر مادر مهم‌ترین فاکتور پیش‌بینی کننده پیشرفت CD است که با نتایج این مطالعه همسو می‌باشد (۳۰-۳۳). در این مطالعه، بین سن بروز بیماری و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری یافت شد و مطابق آن هر چه سن بروز بیماری بیشتر باشد، شدت علایم CD نیز افزایش می‌یابد. نتایج برخی مطالعات، هیچ کاهش خطر ابتلا به CD را در نوزادانی که به طور انحصاری با شیر مادر تغذیه می‌کردند در مقایسه با کسانی که شیر خشک یا مخلوط دریافت کردند، نشان نداد (۳۰-۳۳). نتایج مطالعه Peters و همکارانش نشان داد که در مقایسه با کودکانی که هرگز شیر مادر دریافت نکردند، خطر ابتلا به CD در کودکانی که تا به حال با شیر مادر تغذیه شده بودند، کمتر بود (۳۳). برخلاف نتایج این مطالعه، در یک مطالعه گذشته نگر Decker و همکارانش نشان دادند که تعداد بیشتری از کودکان مبتلا به CD در مقایسه با گروه شاهد، از شیر مادر تغذیه شده بودند (۳۴).

نقش طول مدت شیردهی در پیشگیری از CD در بسیاری از مطالعات ارزیابی شده است و نشان داد که مدت کوتاه‌تر شیردهی ابتلا به CD را افزایش می‌دهد (۳۷-۳۵ و ۳۱-۳۳). اما نتایج مطالعه Ascher و همکاران برخلاف نتایج به دست آمده در این مطالعه بوده است (۳۸). نتایج مطالعه Ivarsson و همکارانش، نشان داد که شروع تدریجی تغذیه با فرآورده‌های حاوی گلوتن از ماه چهارم تولد همراه با تداوم تغذیه با شیر مادر موجب کاهش بروز CD می‌شود (۲۹). Vriezinga و همکارانش نشان دادند که بروز تجمعی CD بین بیماران سه ساله ۵/۲٪ بود که در دو گروه گلوتن و دارونما میزان مشابهی داشت. همچنین، سطوح افزایش یافته آنتی ترانس‌گلوتامیناز نوع ۲ و آنتی‌گلایدین در گروه‌های گلوتن و دارونما مشابه بود (۳۹). بنابراین، تغذیه با شیر مادر، هم به تنهایی و هم پس از شروع تغذیه با گلوتن، تاثیر معنی‌داری بر روی پیشرفت CD نداشت. تفاوت در نتایج مطالعات ممکن است به این دلیل باشد که متغیرهای متفاوتی در این مطالعات وجود دارد.

در مطالعه Vajpayee و همکارانش میانگین سن بیماران در زمان تشخیص CD در گروهی که تغذیه با شیر مادر داشتند و گروهی که تغذیه با شیر مادر نداشتند، به ترتیب $3/68 \pm 1/55$ و $2/70 \pm 1/65$ سال بود (۴۰). CD در ۴۰٪ از بیماران که تغذیه با گلوتن را قبل از ۶ ماهگی شروع کرده بودند، آغاز شده بود ولی این نسبت در کودکانی که تغذیه با گلوتن را دیرتر شروع کرده بودند، ۱۲/۵۸٪ بود که تفاوت معنی‌داری داشت، که با نتایج این مطالعه مشابه و همسو می‌باشد که در این مطالعه نیز بین نوع تغذیه و زمان شروع تغذیه کمکی و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود داشت و آب غذاها به عنوان نوع تغذیه کمکی در علایم شدید CD بیشتر دیده شد به طوری که هر چه زمان شروع تغذیه کمکی زودتر باشد شدت علایم CD بیشتر می‌شود.

نتایج مطالعه Jansen و همکارانش نشان داد که شروع تغذیه با گلوتن در سنین بالاتر از ۶ ماهگی ریسک اتوایمی CD را افزایش نمی‌دهد (۴۱). نتایج مطالعه Størdal و همکارانش برخلاف نتایج مطالعه حاضر بیانگر این بود که بین نوع تغذیه کمکی بعد از نوزادی و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۱۷)، مطابق نتایج به دست آمده، میزان بروز CD در کودکانی که تغذیه با گلوتن را در ۵ تا ۶ ماهگی، پس از ۶ ماهگی و قبل از ۵ ماهگی شروع کرده بودند، به ترتیب $3/68$ ، $4/15$ و $4/24$ در هر ۱۰۰۰ نفر بود. همچنین، مشاهده کردند که شروع دیرتر تغذیه با گلوتن موجب افزایش خطر ابتلا به CD می‌گردد و تغذیه با شیر مادر به مدت بیش از ۱۲ ماه نیز با افزایش خطر ابتلا به CD همراه است.

Ivarsson و همکارانش (۳۸) نشان دادند که خطر ابتلا به CD در کودکان زیر ۲ سالی که تغذیه با شیر مادر هنگام شروع تغذیه با گلوتن داشتند، کمتر بود و این خطر در کودکانی که تغذیه با شیر مادر حتی پس از شروع تغذیه با گلوتن نیز ادامه داشت، کمتر از گروه قبل بود. خطر ابتلا به CD در کودکانی که شروع تغذیه با گلوتن در آن‌ها در حجم بالایی رخ داده بود نسبت به کودکانی که در حجم‌های کم یا متوسط انجام شده بود، بیشتر بود. برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که تغذیه با شیر مادر در زمان شروع گلوتن و همزمان با تغذیه شیر مادر طولانی‌تر، با تاخیر و پیشگیری از بیماری همراه است (۳۵). Norris و همکارانش، در مطالعه‌ای که شامل کودکان در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی بودند، هیچ اثر محافظتی با تغذیه شیر مشاهده نکردند (۴۲). D'Amico و همکارانش نشان دادند که کودکان مبتلا به CD که به طور انحصاری با شیر مادر تغذیه شده بودند نسبت به کسانی که به طور انحصاری با شیر مادر تغذیه نشده بودند، شروع تاخیری بیماری را داشتند و میزان کمتری از علائم شدید بیماری داشتند (۴۳).

نتیجه حاصل از این تحقیق نشان داد که شروع دیرتر تغذیه با گلوتن همراه با تداوم تغذیه با شیر مادر موجب به تاخیر افتادن علائم CD می‌گردد. همچنین، در این پژوهش بین نوع تغذیه و زمان شروع تغذیه کمکی و شدت علایم CD ارتباط معنی‌داری یافت شد. بنابراین طبق نتایج این مطالعه، شروع تدریجی تغذیه با فرآورده‌های حاوی گلوتن به همراه تداوم تغذیه با شیر مادر در کودکان موجب کاهش خطر ابتلا به CD می‌گردد.

تضاد منافع: نویسندگان مقاله، هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به جهت حمایت از تحقیق قدردانی می‌گردد.

References

- 1.Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999;245(1):63-8.
- 2.Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(4):294-302.
- 3.Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587-95.
- 4.Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012;36(6):907-19.
- 5.Abbasi N, Shateri K, Pashaei MR. Frequency of ABO and Rh Blood Groups in Patients with Celiac Disease and Its Relationship with Disease Severity. *J Babol Univ Med Sci*. 2023;25(1):116-22. [In Persian]
- 6.Mohammadibakhsh R, Sohrabi R, Salemi M, Mirghaied MT, Behzadifar M. Celiac disease in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2017;9(3):3883-95.
- 7.Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-43.
- 8.Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.
- 9.Emilsson L, Magnus MC, Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):921-7.
- 10.James MW, Scott BB. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders?. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(9):1119-21.
- 11.Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(8):901-10.
- 12.Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53-81.
- 13.Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801.
- 14.Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191(4):603-12.
- 15.Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406-17.
- 16.Goldman AS. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):426S-31S.
- 17.Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1202-9.
- 18.Tromp IIM. Nutrition and disease in childhood: a window of opportunity?, [PhD Thesis]. Netherlands, Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2017.
- 19.Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112-25.

- 20.Sollid LM. Breast milk against coeliac disease. *Gut*. 2002;51(6):767-8.
- 21.Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. 2006;3(9):e358.
- 22.Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(5):527-8.
- 23.Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res*. 1998;44(4):519-23.
- 24.Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333-40.
- 25.Chirido FG, Rumbo M, Añón MC, Fossati CA. Presence of high levels of non-degraded gliadin in breast milk from healthy mothers. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(11):1186-92.
- 26.Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(5):623-30.
- 27.Nova E, Pozo T, Sanz Y, Marcos A. Dietary strategies of immunomodulation in infants at risk for celiac disease. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):347-53.
- 28.Radlovic NP, Mladenovic MM, Lekovic ZM, Stojic ZM, Radlovic VN. Influence of early feeding practices on celiac disease in infants. *Croat Med J*. 2010;51(5):417-22.
- 29.Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013;131(3):e687-94.
- 30.Nash S. Does exclusive breast-feeding reduce the risk of coeliac disease in children?. *Br J Community Nurs*. 2003;8(3):127-32.
- 31.Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2(3):428-33.
- 32.Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(3):395-9.
- 33.Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab*. 2001;45(4):135-42.
- 34.Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. 2011;2(2):91-8.
- 35.Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):39-43.
- 36.Fälth-Magnusson K, Franzén L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(1):1-5.
- 37.Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):914-21.
- 38.Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):113-7.
- 39.Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304-15.

40. Vajpayee S, Sharma SD, Gupta R, Goyal A, Sharma A. Early Infant Feeding Practices May Influence the Onset of Symptomatic Celiac Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(4):229-35.
41. Jansen MA, Tromp II, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Hofman A, Escher JC, et al. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1095-101.
42. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293(19):2343-51.
43. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(3):249-58.