

## شیوع بیماری سلیاک در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت تیپ یک در آذربایجان شرقی

ربابه قرقره چی (MD)<sup>۱</sup>، ماندانا رفیعی (MD)<sup>۲</sup>، جعفر مجیدی (PhD)<sup>۳\*</sup>، سعیده مجیدی (MD)<sup>۴</sup>

۱- گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۴- دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۱۱/۲۱، اصلاح: ۸۸/۲/۲۳، پذیرش: ۸۸/۴/۲۴

### خلاصه

**سابقه و هدف:** بیماری سلیاک، التهاب مزمن روده می باشد که در اثر ازدیاد حساسیت به پروتئین گلوتن ایجاد می شود. اکثر مطالعات افزایش شیوع بیماری سلیاک را در مبتلایان به دیابت تیپ یک گزارش کرده اند. شیوع این بیماری در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک ناشناخته می باشد. لذا هدف از این مطالعه بررسی شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در منطقه آذربایجان شرقی می باشد.

**مواد و روشها:** این مطالعه مقطعی بر روی ۱۳۵ کودک مبتلا به دیابت تیپ یک مراجعه کننده به بخش و درمانگاه غدد بیمارستان کودکان تبریز از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۷ انجام شد. سطح سرمی AEA-IgA و A-tTG-A-IgA به روش الایزا و میزان IgA سرمی به روش نفلومتری جهت غربالگری بیماری سلیاک اندازه گیری شد. در مواردی که مقادیر AEA یا A-tTG-A بالا بود، بیوپسی از ناحیه دیستال دئودنوم جهت تایید تشخیص انجام شد.

**یافته ها:** از ۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک، ۲۸ نفر از نظر سلیاک سرولوژی مثبت داشتند. از ۲۸ مورد سرولوژی مثبت، ۴ نفر (۱۴/۲۸٪) A-tTG-A مثبت، ۱۰ نفر (۳۵/۷۱٪) AEA مثبت و ۱۴ نفر (۵۰٪) بطور توأم AEA و A-tTG-A مثبت داشتند. شیوع بیماری سلیاک تایید شده براساس بیوپسی ۶/۸٪ می باشد.

**نتیجه گیری:** بیماری سلیاک در افراد مبتلا به دیابت تیپ یک شایع می باشد. غربالگری سرولوژیک بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک از نظر بیماری سلیاک جهت تشخیص زودرس و پیشگیری از عوارض خطر آن ضروری می باشد.

**واژه های کلیدی:** دیابت ملیتوس، تیپ یک، بیماری سلیاک.

### مقدمه

بیماری سلیاک (Celiac Disease) التهاب مزمن روده می باشد که در اثر ازدیاد حساسیت به پروتئین گلوتن (پروتئین موجود در گندم و جو) در افرادی که از لحاظ ژنتیکی مستعد هستند ایجاد می شود (۱-۳). یکی از رویدادهای مهم در پاتوژنز بیماری سلیاک، فعال شدن T-cell های موجود در لامینا پروپریا توسط پپتید گلیادین عرضه شده به وسیله HLA-DQ8 یا HLA-DQ2 می باشد (۳). تظاهرات بالینی کلاسیک بیماری سلیاک، اسهال، اختلال رشد، نفخ، بی اشتها و درد راجعه شکم می باشد، اگر چه اغلب کودکان و بالغین مبتلا به بیماری سلیاک تظاهرات غیر کلاسیک بیماری نظیر آنمی فقر

آهن، پوکی استخوان، هیپوپلازی مینای دندان، هپاتیت مزمن و مسائل نورولوژیکی را بروز می دهند، اما در بیشتر موارد فاقد علائم هستند (۴-۶). ارتباط بین بیماری سلیاک و سایر بیماری های اتوایمیون به ویژه دیابت ملیتوس تیپ یک (Type 1 Diabetes Mellitus) و بیماری های اتوایمیون تیروئید در مطالعات بسیاری تأیید شده است که وقوع همزمان این بیماری ها بعلا زمینه ژنتیکی یکسان آنها در ارتباط با HLA-DQα1\*501.B1\*O201 می باشد (۷و۲). مطالعات زیادی بیانگر شیوع بالای بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک می باشد (۸و۹). در بسیاری از مطالعات صورت گرفته در

□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۹۶۳ ت گ مرکز تحقیقات بیماری گوارش و کبد و حاصل پایان نامه سعیده مجیدی دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد.  
\* مسئول مقاله:

e-mail: majidij@tbzmed.ac.ir

آدرس: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، دپارتمان ایمونولوژی، ۳۳۵۹۳۴-۴۱۱۰

Germany) به روش حساس الیزا و جهت اندازه گیری مقادیر سرمی IgA از روش نفلوتری استفاده شد (۸). در صورت مثبت بودن A-tTG-A ( $>20 \text{ IU/ml}$ ) یا AEA ( $>20 \text{ IU/ml}$ ) با توجه به اینکه تشخیص قطعی سلیاک براساس هیستولوژی روده کوچک می باشد سه نمونه بیوپسی از هر بیمار و از ناحیه دیستال دودنوم با استفاده از گاستروسکوپ olympusxp20 توسط فوق تخصص گوارش کودکان گرفته شد و بعد از قرار دادن نمونه ها در فرم آلدئید به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید. بعد از رنگ آمیزی ایمونوهیستوکمیکال و براساس معیارهای مارش (۱۳) بیماری سلیاک تشخیص داده شد. داده ها با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین  $\pm$  خطای استاندارد) و آزمونهای آماری Independent T-test و مجذور کای تجزیه و تحلیل شد و جهت بررسی نرمال بودن متغیرها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده گردید. همچنین  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در این مطالعه ۱۳۵ کودک مبتلا به دیابت تیپ یک ۷۱ پسر با میانگین سنی  $9/21 \pm 0/41$  سال و ۶۴ دختر با میانگین سنی  $8/89 \pm 0/48$  سال از نظر ابتلا به بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین A-tTG-A در پسران  $14/36 \pm 5/41$  واحد بر میلی لیتر و در دختران  $21/05 \pm 8/56$  واحد بر میلی لیتر بود. نتایج اندازه گیری A-tTG-A در دختران و پسران نشان داد که تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. متوسط AEA در پسران  $28/67 \pm 8/17$  واحد بر میلی لیتر و در دختران  $37/41 \pm 10/53$  واحد بر میلی لیتر بود. تفاوت آماری معنی دار بین دو جنس از نظر تیتر AEA نیز مشاهده نشد. از ۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت، در ۲۸ بیمار (۲۰/۷٪) یک یا دو آنتی بادی مثبت بود، ۴ نفر (۱۴/۲۸٪) A-tTG-A مثبت، ۱۰ نفر (۳۵/۷۱٪) AEA مثبت و ۱۴ نفر (۵۰٪) بطور توأم A-tTG-A و AEA مثبت داشتند. در هیچ یک از موارد کمبود IgA مشاهده نشد. ۶ مورد از ۲۸ نفر، حاضر به انجام بیوپسی نشدند و از ۲۲ مورد که بیوپسی از روده کوچک انجام شد در ۹ نفر (۴۰/۹٪) نتیجه بیوپسی مثبت و در ۱۳ نفر (۵۹/۱٪) نتیجه بیوپسی منفی بود. میزان شیوع بیماری سلیاک تایید شده با بیوپسی ۶/۸٪ بود. در مقایسه شیوع سلیاک در دو گروه پسران و دختران، ۵ مورد از ۹ مورد پسران و ۴ مورد از ۱۳ مورد دخترانی که بیوپسی شدند، در پاتولوژی سلیاک مثبت گزارش شد که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

### بحث و نتیجه گیری

میزان شیوع بیماری سلیاک تایید شده با بیوپسی روده در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در مطالعه ما ۶/۸٪ بود که تقریباً مشابه میزان شیوع گزارش شده در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در برخی کشورهای اروپایی می باشد (۱۹ و ۲۰). در مطالعه Salardi و همکارانش در ایتالیا نیز میزان شیوع بیماری سلیاک بر اساس تأیید بیوپسی روده ۶/۶٪ گزارش شده است (۱۹). در مطالعه Deja و همکارانش نیز شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به دیابت تیپ یک، ۶٪ گزارش شد (۲۰). در مطالعه Mahmud در آمریکای شمالی، شیوع بیماری

کشورهای اروپایی شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک ۴/۶-۱/۵ درصد تخمین زده شده در حالیکه شیوع آن در جمعیت عادی ۱-۰/۵ درصد می باشد (۷ و ۹). شیوع سلیاک در کشورهای مختلف خاورمیانه تقریباً مشابه با شیوع آن در کشورهای غربی گزارش شده است (۹ و ۱۰). در مطالعه Mahmud در آمریکای شمالی، شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک ۵/۱-۱/۴٪ و در مطالعه Baptista در برزیل حداقل ۴/۸٪ گزارش شده است (۹ و ۱۱).

در مطالعه Pretti و همکارانش گزارش شد که دیابت تیپ یک تقریباً در تمام بیماران قبل از بیماری سلیاک رخ می دهد و خطر ایجاد بدخیمی ها و پوکی استخوان و لنفوم روده ارتباط مستقیم با طول مدت تماس با گلوتن دارد. اختلال رشد در کودکان مبتلا به بیماری سلیاک یکی از مسائل مهم می باشد. لذا با توجه به اینکه بیماری سلیاک با عوارض زیادی همراه است و از طرفی اغلب بیماران مبتلا به بیماری سلیاک فاقد علائم هستند و با توجه به تاثیر ثابت شده رژیم غذایی فاقد گلوتن در بهبود علائم بالینی سلیاک و اثر حفاظتی آن در برابر پیشرفت سرطان، تشخیص زودرس این بیماری با تست های غربالگری سلیاک امری ضروری است (۱۳ و ۱۴ و ۱۵).

پارامترهای غربالگری بیماری سلیاک در طی چند سال اخیر تغییر کرده، آنتی تیشوترانس گلوتامیناز IgA آنتی بادی (Anti-tissue Transglutaminase IgA Antibody) و آنتی اندومیزیال IgA آنتی بادی (Anti-Endomysial IgA Antibody) تستهای حساس و اختصاصی در تشخیص بیماری سلیاک محسوب می شوند (۱۶-۱۴ و ۱۵). با توجه به دقت و اعتبار بالای A-tTG-A، این تست به عنوان اولین تست تشخیصی بیماری سلیاک توصیه شده و به دلیل دقت پائین آنتی گلیادین IgG آنتی بادی (Anti-Gliadin IgG Antibody) استفاده از این تست جهت تشخیص بیماری سلیاک چندان توصیه نمی شود (۱۳). اگرچه مطالعات متعددی در زمینه بیماری سلیاک در کشورهای آسیایی بخصوص هندوستان انجام شده است، اما شیوع این بیماری در میان بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک در بین کودکان ایرانی ناشناخته می باشد (۱۸ و ۱۷ و ۸). لذا این مطالعه به منظور بررسی شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در منطقه آذربایجان شرقی انجام شد.

### مواد و روشها

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۳۵ کودک مبتلا به دیابت تیپ یک مراجعه کننده به بخش و درمانگاه غدد بیمارستان کودکان تبریز از آبان سال ۱۳۸۵ تا مهر ۱۳۸۷ انجام شد. افراد با سن بین ۲-۱۸ سال و تشخیص دیابت تیپ یک براساس قند خون ناشتای بیشتر از ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر در دو نوبت، نیاز به انسولین در زمان تشخیص و وجود کتوزیس وارد مطالعه شدند و بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی IgA، سندرم داون، سندرم ترنر و سابقه مثبت بیماری سلیاک در وابستگان درجه یک از مطالعه خارج شدند. بعد از اخذ رضایت کتبی از والدین کودک و پر کردن پرسشنامه (سن، جنس، طول مدت دیابت، قد و وزن، علائم گوارشی از جمله شکم درد، تهوع و بی اشتها) ۵ میلی لیتر نمونه خون بیماران جهت سنجش متغیرهای مورد بررسی اخذ گردید. برای انجام آزمایشات A-tTG-A و AEA از کیت های اختصاصی مربوطه (Euro Immune،

روده اندازه گیری شده است (۴). در مطالعه حاضر از AEA و A-tTG-A جهت غربالگری بیماری سلیاک در مبتلایان به دیابت تیپ یک استفاده شد، در نتایج A-tTG-A موارد مثبتی مشاهده شد که با بیوپسی تایید نگردید و به طریق مشابه در سایر مطالعات نیز سرولوژی مثبت کاذب گذرا در دیابت تیپ یک گزارش شده است (۲۴). عدم همخوانی نتایج تست های سرولوژیک با بیوپسی در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات دیگران احتمالا به این علت است که کودکان با سرولوژی مثبت مبتلا به بیماری سلیاک نبوده و موارد سرولوژی مثبت آنها مثبت کاذب بود. از طرفی این کودکان مبتلا به بیماری سلیاک می باشند اما تغییرات هیستولوژیکی توسط پاتولوژیست مشاهده نشد که احتمال دارد هنگام بیوپسی با توجه به ماهیت پراکندگی (Patchy) این بیماری، نمونه بیوپسی از محل مورد نظر برداشته نشده باشد. A-tTG-A مثبت با بیوپسی طبیعی می تواند نشان دهنده این باشد که بیمار هنوز در مراحل اولیه سیر بیماری بوده که فقط خود را با سرولوژی مثبت نشان داده است. در وضعیت های فوق استراتژیهای مختلفی که می تواند به اثبات تشخیص کمک کند، گزارش نمونه های بیوپسی توسط پاتولوژیست با تجربه، تکرار آندوسکوپی جهت برداشتن نمونه های متعدد از روده و تعیین ژنوتیپ HLADQ<sub>8</sub> و HLADQ<sub>2</sub> می باشد. براساس نتایج این مطالعه بیماری سلیاک در مبتلایان به دیابت تیپ یک شایع بوده و تشخیص قطعی آن براساس تغییرات هیستولوژی روده کوچک است، لذا تنها وجود سرولوژی مثبت جهت تشخیص کافی نمی باشد.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری خانم ها شجاعی، مهدیزاده، نخلبند و عباسی در انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

سلیاک در بیماران دیابتی در تمام سنین ۷٪ و در کودکان مبتلا به دیابت ۵/۱-۱/۴٪ می باشد (۹). میزان شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در مطالعه Baptista در برزیل حداقل ۴/۸٪ گزارش شده است (۱۱). در یک بررسی در عربستان سعودی میزان شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک بر اساس تایید بیوپسی روده ۱۰٪ و در مطالعه ای از مصر شیوع بیماری سلیاک، ۱۱/۲ درصد بود (۲۲و۲۱) که در مقایسه با مطالعه حاضر از میزان شیوع بالاتری برخوردار می باشند. تفاوت در میزان شیوع بیماری سلیاک در کشورهای مختلف می تواند ناشی از فاکتورهای متعددی از جمله علل متدولوژیک، تفاوت در نوع آنتی بادی های مورد استفاده جهت غربالگری و تفاوت های جغرافیایی شامل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی باشد.

شیوع بیماری سلیاک بر اساس سرولوژی مثبت در بیماران مبتلا به دیابت در این مطالعه ۲۰/۷٪ بود که تقریباً مشابه میزان شیوع بیماری سلیاک بر اساس سرولوژی مثبت در مطالعه Saadah در عربستان سعودی (۲۱٪) و در مطالعه Brook در آفریقا (۲۱/۳٪) می باشد (۲۳و۲۱). در مطالعه حاضر شیوع بیماری سلیاک در دختران بیش از پسران بود که البته این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه Cerutti و همکارانش در ایتالیا میزان شیوع بیماری سلیاک در دختران مبتلا به دیابت تیپ یک دو برابر پسران بود (۷) و در مطالعه Deja و همکارانش نشان داده شد که خطر وجود همزمان هر دو بیماری سلیاک و دیابت تیپ یک در دختران بیش از پسران می باشد (۲۰).

در مطالعه Peretti و همکارانش شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به دیابت ملیتوس تیپ یک ۳/۹٪ گزارش شد که ۸۲٪ از آنها در زمان تشخیص دیابت تیپ یک، A-tTG-A مثبت داشتند، در مطالعه فوق برای غربالگری فقط از A-tTG-A استفاده شد و در صورت مثبت بودن آن، AEA نیز به عنوان gold standard تشخیص سرولوژیکی بیماری سلیاک، قبل از انجام بیوپسی

## Prevalence of Celiac Disease in Type 1 Diabetic Children and adolescents in East Azarbaijan

R. Ghergherehchi (MD)<sup>1</sup>, M. Rafeey (MD)<sup>2</sup>, J. Majidi (PhD)<sup>3\*</sup>, S. Majidi (MD)<sup>4</sup>

1. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Department of Pediatrics, Gastrointestinal and Liver Diseases of Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4. Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: Feb 9<sup>th</sup> 2009, Revised: May 13<sup>th</sup> 2009, Accepted: Jul 15<sup>th</sup> 2009.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Celiac disease (CD) is a chronic enteropathy caused by hypersensitivity to gluten. Most studies have shown more prevalence of CD in the patients with diabetes mellitus type 1 (DM1). The prevalence of CD among DM1 children is unknown. The aim of this study is to survey the prevalence of celiac disease in type 1 diabetic children in East Azarbaijan.

**METHODS:** In a cross-sectional study, 135 children with diabetes mellitus type 1 referring to Tabriz children hospital endocrine department and clinic from 2006 to 2008 were selected. The serumic level of A-tTG-A-IgA and AEA-IgA were measured by ELISA method and serum IgA level was measured by nephelometry for screening of celiac disease. In the case that A-tTG-A either AEA was high, distal duodenal biopsy was preformed.

**FINDINGS:** Twenty eight of 135 patients with diabetes mellitus type 1, were serologically positive for celiac. Four of 28 (14.28%) seropositive patients were A-tTG-A positive, ten (35.71%) of them were AEA positive and fourteen (50%) were A-tTG-A and AEA positive. Confirmed celiac prevalence based on biopsy was 6.8%.

**CONCLUSION:** Celiac disease in diabetic patients (DM1) is common. Screening of celiac disease with serologic tests in diabetic patients is necessary for the purpose of early diagnosis and prevention from severe complications of celiac disease.

**KEY WORDS:** *Diabetes mellitus, Type 1, Celiac disease.*

\*Corresponding Author;

Address: Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Tel: +98 411 3355934

E-mail: majidij@tbzmed.ac.ir

## References

1. Klige R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, Editors. Disorders of Malabsorption Nelson Text Book of Pediatrics, 18th ed, Vol 2, Philadelphia, Saunders Elsevier 2007; pp:1591-3.
2. Wyllie R, Hymms J, Kay M, Eds. Celiac diseases, pediatric gastrointestinal and liver disease, 3rd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier 2006; pp: 517-26.
3. Tollefsen S, Rentz-Hansen H, Fleckenstein B, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2226-36.
4. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: A study based on immunoglobulin A antitransglutaminase screening. *Pediatrics* 2004; 113(5): 418-22.
5. Schwarzenberg SJ, Brunzell C. Type 1 diabetes and celiac disease: overview and medical nutrition therapy. *Diabetes Spectrum* 2002; 15(3): 197-201.
6. Freemark M, Levisky L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1932-9.
7. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with Type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1294-8.
8. Fallahi GH, Ahmadian JH, Rabbani A, Yousefnezhad A, Rezaei N. Screening for celiac disease in diabetic from Iran. *Indian Pediatr* 2009; (in Press).
9. Mahmud F, Murray J, Kudva Y, Zinsmeister A, Dierkhising R, Lahr B. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American Community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(11): 1429-34.
10. Challar MH, Jouma M, Sitzmann FC. Prevalence of asymptomatic celiac disease in Syrian population sample. *JABMS* 2004; 6: 155-60.
11. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nisihara Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(5): 621-4.
12. Vecsei A, Arenz T, Heilig G, Arenz S, Bufler P, Koletzko S. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(5): 544-9.
13. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Celiac disease in children: recommendation of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.
14. Araujo J, Pontes Da Silva GA, De Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(3): 210-4.
15. Pr?zn? M, Skrha J, Limanov? Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005; 54(1): 41-8.
16. Güvenç S, Kaymakoglu S, Gürel N, et al. The prevalence of manifest and latent celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Turkish J Gastroenterol* 2002; 13(2): 103-7.
17. Yachha SK, Poddor U. Celiac disease in India. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26(5): 230-7.
18. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007; 13(15): 2153-9.
19. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(5): 612-4.

20. Deja G, Myrda A, Jorosz-chobot P, Siekiera U. The assessment of autoimmunological status and prevalence of different forms of celiac disease among children with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Mediators Inflamm* 2008; Article ID 285989, in press (doi: 10.1155/2008/285989)
21. Saadah OI, Agha AE, Albokhari SM, Al Mughales JA. P0408 Prevalence of celiac disease in Saudi children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(1): Ps211.
22. Saadany S, Farrag W, Saleh MA, E Smail SA, Menessy A, Hamouda H. Prevalence of celiac disease in Egyptian children and adolescents with diabetes mellitus: a clinical, biochemical & histopathologic study. 2009; <http://knoll.google.com>.
23. Brook LS. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why, and how? *Pediatrics* 2002; 109(5): 952-4.
24. Holmes GK. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus- the case for screening. *Diabet Med* 2001; 18(3): 169-77.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.