

# Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Beslenme Durumu ve Mikro Besin Yetersizliklerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Micronutrient Deficiencies and Growth in Children with Celiac Disease

 Suna SELBUZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenmesi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Gelişme geriliği ve mikro besin eksiklikleri çölyak hastalığı (ÇH)nin iyi bilinen komplikasyonlarıdır. Bu çalışmada, birincil olarak çölyak tanısı ile izlenen hastaların besleme ve büyüme durumlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması, ikincil olarak çölyak hastalarında diyet uyumunun besleme ve büyüme durumuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, Haziran 2017 ve Aralık 2019 tarihleri arasında yapıldı. Hastalar, yeni tanı ve takipli çölyak hastaları olarak 2 gruba ayrıldı. Takipli çölyak hastaları en az 1 yıldır izlemde olan hastalardan seçildi ve gluten-siz diyet uyumuna göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik, antropometrik özellikleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Büyüme geriliği (BG), yaşa göre boy z (YBZ) skorunun <-2 olması, beslenme yetersizliği, yaşa göre vücut ağırlığı z (YVZ) skorunun <-2 olması, kronik malnütrisyon beden kitle indeksi z (BKİZ) skorunun <-2 olması ve obezite BKİZ >+2 olması olarak tanımlandı. **Bulgular:** Çalışmaya, 70 çölyak hastası ve 57 sağlıklı çocuk alındı. Çölyak hastalarında yetersiz beslenme, BG ve kronik malnütrisyon prevalansı sırasıyla %24,3, %17,1 ve %14,3'tü. Çölyak grubunun ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,2, -0,92 ve -1,0'dı ve kontrol grubununkinden anlamlı olarak düşük saptanırken, diyet uyumu iyi olan hastalarda bu farkın kısmen kapandığı gözlemlendi. Çölyak hastalarında D vitamini, çinko, demir ve A vitamini eksiklikleri en sık görülen mikro besin eksiklikleriydi. **Sonuç:** Çalışmamız, tanı anında ÇH'nin yaygın bir şekilde gelişme geriliği ile birlikte görülmesine rağmen bu çalışmaya dâhil edilen hastaların büyük bir kısmında gelişme geriliği gözlemlenmediğini, hastaların bir kısmında diyet uyumunun iyi olmasına rağmen gelişme geriliğinin ve yetersiz beslenmenin devam ettiğini ve yeni tanı alan ve takipli çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin görülme sıklığının yüksek olduğunu ortaya koymuştur

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı; büyüme; vitaminler; mineraller

**ABSTRACT Objective:** Growth retardation and micronutrient deficiencies are well-known complications of celiac disease (CD). In this study, it was aimed primarily to evaluate the nutritional and growth status of patients with celiac disease and to compare them with healthy children, and secondarily to examine the effect of dietary compliance on feeding and growth status in these patients. **Material and Methods:** The study was conducted between June 2017 and December 2019. Celiac patients were grouped as newly diagnosed and follow-up. Follow up children with celiac disease were chosen from at least one-year disease follow-up and grouped into two according to their compliance to gluten-free diet. The patients' sociodemographic and anthropometric features and laboratory values were recorded. Growth retardation was considered if height-for-age z-scores (HAZ) were below -2; undernutrition if weight-for-age z-scores were below -2, severe malnutrition if weight-for-age z-scores (WAZ) were below -2 and obesity was considered if body mass index z scores (BMIZ) were above +2. **Results:** Seventy celiac patients and 57 healthy children were included in the study. The prevalence of malnutrition, growth retardation and chronic malnutrition in celiac patients was 24.3%, 17.1% and 14.3%, respectively. The mean YVZ, YBZ and BMI scores of the celiac group were -1.2, -0.92 and -1.0, respectively, and were significantly lower than those of the control group, while this difference was partially closed in patients with good dietary compliance. Vitamin D, zinc, iron and vitamin A deficiencies were the most common micronutrient deficiencies in patients with celiac disease. **Conclusion:** Our study revealed that although growth retardation can be seen in patients with celiac disease at diagnosis, there was no growth retardation in most of the our patients, catch up growth did not occur in some patients with CD, and the frequency of micronutrient deficiencies were high in both newly diagnosed and followed-up celiac patients.

**Keywords:** Celiac disease; growth; vitamins; minerals

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahıllarda bulunan gluten adlı proteinin diyetle alınması

ile tetiklenen, ince bağırsaklarda inflamasyonla giden sistemik, otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> Türkiye genelinde çocuklarda biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı

**Correspondence:** Suna SELBUZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenmesi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY  
E-mail: kaymaksuna@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 07 Jul 2020

Received in revised form: 10 Nov 2020

Accepted: 11 Dec 2020

Available online: 31 Dec 2020

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

%0,46-0,99 iken yetişkinlerde %0,39'dur.<sup>2-4</sup> ÇH'sinde belirti ve bulgular çok farklı ve değişikdir. Bu özelliği nedeniyle ÇH tanısı kolayca atlanabilmekte ya da hastaların tanı almaları yıllarca gecikebilmektedir.<sup>1</sup>

ÇH; tipik, atipik ve sessiz ÇH gibi farklı kliniklerle kendini gösterebilir.<sup>5</sup> Tipik ÇH genellikle küçük çocuklarda, 6-24 aylıkken, gluten alımını takiben kronik ishal, karın şişliği ve kilo kaybı gibi belirtilerle ortaya çıkar. Atipik ÇH, daha büyük yaştaki çocuklarda boy kısalığı, ergenlikte gecikme, aneminin yanı sıra tekrarlayan karın ağrısı, kabızlık gibi tipik olmayan gastrointestinal bulgularla kendini gösterir. Son olarak sessiz ÇH ise herhangi bir belirti ya da bulgusu olmadan aile taraması için yapılan tetkiklerde antikorların pozitif olarak saptanmasıyla teşhis edilir.<sup>5</sup> Günümüzde, hastaların yaklaşık %50'sine boy kısalığı ve gecikmiş ergenlik gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla ÇH tanısı konulmaktadır.<sup>5,6</sup>

Hâlihazırda ÇH'sinde tek etkin tedavi yöntemi ömür boyu glutensiz beslenme (GB)dir. GB, hastalığın remisyona girmesini sağlamak ve çocuklarda büyümenin normal bir şekilde sürdürülebilmesi için gereklidir.<sup>5</sup> GB'ye başlandıktan sonra çocukların büyümesi hızlanır ve ilk 6 ayda maksimum seviyeye ulaşır. Bununla birlikte, uzun dönem glutensiz beslenen ÇH olan çocukların büyümesi ile ilgili çalışma raporlarında birtakım tutarsızlıklar mevcuttur. Bu nedenlerle, çölyak hastalarında büyümenin izlenmesi önemlidir.<sup>7</sup>

ÇH, ince bağırsaklarda villusların hasarlanmasına ve bunun sonucunda besinlerin sindiriminin ve emilimini bozulmasına yol açan bir hastalıktır.<sup>1</sup> Bu sindirim ve emilim bozukluğu, makro ve mikro besin eksikliklerine yol açar. Bu eksiklikler, hastalarda çeşitli fizyolojik süreçlerde değişikliklere neden olabilir.<sup>8</sup> Glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyulduğunda belirti ve bulgular genellikle düzelir ve histolojik ve laboratuvar bulguları normale döner.<sup>8</sup> Buna ek olarak, bu tür kısıtlayıcı diyetlere uymak genellikle zordur ve bu tip diyetlerin kendileri de potansiyel beslenme dengesizliği riskini artırabilir.<sup>9</sup> Daha önceki çalışmalarda, çölyak hastalarının %20-38'inde beslenme yetersizlikleri olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> ÇH'sinde gözlenen beslenme yetersizlikleri, ÇH'nin kendisinden kaynaklanabileceği gibi GB'nin bir sonucu da olabilir.<sup>10</sup> Bu hastaların, genel sağlık durumunu iyileştir-

mek ve sağlıklı büyüme ve gelişmelerini sağlamak için çölyak hastalarının beslenme durumu ve mikro besin eksiklikleri açısından takibi çok önemlidir.<sup>11</sup>

Bu çalışmada, birincil olarak, hastanemiz çocuk gastroenteroloji hepatoloji ve beslenme polikliniğinde çölyak tanısı ile izlenen 2,5-18 yaş arası hastaların besleme ve büyüme durumlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması, ikincil olarak ise çölyak hastalarında diyetle uyumun besleme ve büyüme durumuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Haziran 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz pediatrik gastroenteroloji polikliniğinde ÇH tanısıyla takip edilen 70 çocuk hasta ve bu çocuklarla yaş ve cinsiyet olarak benzer 57 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Tüm hastaların demografik bulguları, vücut ağırlığı ve boyu, çölyak hastalarının tanı yaşları, başvuru şikâyetleri ve ince bağırsak biyopsisi patoloji bulguları, en son bakılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Kaydedilen laboratuvar testleri şunlardır: Tam kan sayımı, biyokimyasal panel (kan şekeri seviyesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler), vitaminler (A, E, D, B<sub>12</sub> ve folik asit), eser elementler ve mineraller (çinko, magnezyum ve demir). Tüm kan örnekleri en az 8 saatlik açlıktan sonra alındı.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği 2012 kriterlerine göre ÇH tanısı konmuş olan hastalar çalışmaya alındı.<sup>12</sup> Çalışmaya alınan, ÇH hastaları yeni tanı konulan ve takipli çölyak hastaları olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma tarihleri arasında, ÇH tanısı alan hastalar yeni tanı konulan çölyak hastaları grubuna dâhil edildi. En az 1 yıldır ÇH tanısı ile takip edilen hastalar takipli çölyak hastaları grubuna alındı. Yine en az 1 yıldır GB sonrası doku transglutaminaz IgA ve/veya endomisyum antikorları negatif olan hastalar GB'ye uyumlu çölyak hastaları, pozitif olanlar GB'ye uyumlu olmayan çölyak hastaları olarak sınıflandırıldı.

Boy, kilo ve beslenme durumunu etkileyebilecek bilinen herhangi başka bir hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol gurubu, çalışma tarih-

leri arasında polikliniğimize başvuran ve bilinen kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklardan seçildi.

Veriler hastanemizin elektronik tıbbi kayıt sisteminin veri tabanından toplanmıştır. ÇH olan hastaları tanımlamak için K90.0 ÇH içeren ICD-10 kodu kullanıldı.

Yaş ve cinsiyete özgü boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) standart sapma skorları (z skorları) ulusal referans verilerine göre hesaplandı.<sup>13</sup>

Demir eksikliği anemisi tanısı, yaş ve cinsiyete göre hemoglobin (Hb), ortalama eritosit hacmi [mean corpuscular volume (MCV)] ve ferritin düzeylerine bakılarak konuldu. Serum ferritini <12 ng/mL olan olgular demir eksikliği, Hb değerleri yaş için düşük, MCV değeri <80 fL ve serum ferritini <12 ng/mL olan olgularda demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Diğer laboratuvar test sonuçları hastane laboratuvarının referans aralıklarına göre yorumlandı. Referans aralığının altında kalan değerler eksiklik olarak tanımlandı.

Büyüme geriliği (BG), yaşa göre boy z (YBZ) skorunun <-2 olması, beslenme yetersizliği yaşa göre vücut ağırlığı z (YVZ) skorunun <-2 olması, kronik yetersiz beslenme beden kitle indeksi z (BKİZ) skorunu <2 olması ve obezite, BKİZ  $\geq 2$ 'den fazla olması şeklinde tanımlandı.

KMY, lomber omurgada (L1-4) çift enerjili X-Ray absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak ölçüldü. Z skoru -2'den küçükse osteoporoz, z skoru -1 ile -2 arasında ise osteopeni tanımlandı.<sup>14</sup>

Araştırma için SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden klinik çalışma izni alındı (kurul tarihi: 31.1.2020 ve sayı: 43278876-929). Çalışma protokolü, Helsinki Deklarasyon'una uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi, normal dağılan değişkenleri 2 grupta karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenleri 2 grupta karşılaştırmak için

Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi kullanıldı. p değerleri 0,05'in altında, anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

ÇH olan 70 hasta ve 57 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edildi. İki grup arasında yaş veya cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Çölyak grubundaki hastaların %50 (n=35)'si kız, ortanca yaşı 12 (2,5-18 yıl), ortalama tanı yaşı 9,42 $\pm$ 4,29, ortanca takip süresi ise 13,5 aydı (0-180 ay) (Tablo 1). İlk başvurudaki belirti ve bulgulara göre hastaların %44,3 (n=31)'ünde atipik ÇH, %55,7 (n=39)'sinde tipik ÇH vardı. Hastaların ilk başvuru belirti ve/veya bulguları sıklık sırasıyla: Tekrarlayan karın ağrısı ve/veya karın şişliği (%25,8), kilo alamama (%24,2), boy kısalığı (%18,2), ishal (%12,1), demir eksikliği anemisi (%4,5), kabızlık (%3), bulantı ve kusma (%1,5) ve tekrarlayan oral ülserler (%1,5) şeklindeydi. Boy kısalığı nedeniyle başvurup, ÇH tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı (10,4 $\pm$ 4,5 yıl) diğer hastaların ortalama tanı yaşından (8,1 $\pm$ 3,6 yıl) istatistiksel olarak anlamlı büyük bulundu (p=0,026).

Çölyak hastalarının ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,2, -0,92 ve -1,0 şeklindeydi (Tablo 1). YVZ, YBZ ve BKİZ skorları çölyak grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p<0,001; p<0,001 ve p<0,001) (Tablo 1). Çölyak grubunda yetersiz beslenme, BG ve kronik yetersiz beslenme prevalansı sırasıyla %24,3 (n=17), %17,1 (n=12) ve %14,3 (n=10) bulundu. Hem çölyak hem de kontrol grubunda obez olan çocuk yoktu.

Çölyak hastalarının %48,6 (n=34)'sı yeni tanı alan hastaydı. Bu hastaların, ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,26, -1,05 ve -0,9 idi (Tablo 2). Yeni tanı alan hastaların %23,5 (n=8)'inde yetersiz beslenme, %17,6 (n=6)'sında BG ve %11,8 (n=4)'inde kronik yetersiz beslenme saptandı. Yeni tanı alan çölyak hastalarının ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları kontrol grubunun ortalama YVZ, YBZ

**TABLO 1:** Çölyak ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri.

	Çölyak Grubu (n=70)	Kontrol Grubu (n=57)	p değeri
Yaş (yıl) *	11,54 (±4,03)	11,96 (±3,5)	0,536
Cinsiyet (erkek), n (%)	35 (50)	25 (43,9)	0,491
Prepubertal, n (%)	29 (41,4)	19 (33,3)	0,349
*YBZ skoru	-0,92 (±1,19)	-0,02 (±0,05)	<0,001
*YAZ skoru	-1,2 (±1,13)	-0,18 (±1,01)	<0,001
*BKİZ skoru	-1,00 (±1,14)	-0,3 (±1,26)	<0,001

\*Ortalama (±standart sapma).

YBZ: Yaşa göre boy z; YAZ: Yaşa göre ağırlık z; BKİ: Beden kitle indeksi z.

ve BKİZ skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  ve  $p=0,027$ ) ancak yeni tanı alan hastalar ile takipli hastaların ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,683$ ;  $p=0,381$  ve  $p=0,457$ ).

Takipli çölyak hastalarının, ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,15, -0,80 ve -1,10'di (Tablo 2). Takipli hastaların ortalama YVZ, YBZ skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, BKİZ skorları arasında gruplar arasında fark gözlenmedi (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  ve  $p=0,069$ ). GB'ye uyumlu takipli hastaların ve kontrol grubunun YVZ, YBZ ve BKİZ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,065$ ;  $p=0,141$  ve  $p=0,121$ ).

Çölyak hastalarının, ortalanca Hb değeri 13,40 mg/dL'di (7,5-16,3). Hastaların, %16,3 (n=8)'ünde demir eksikliği anemisi, %41,2 (n=28)'inde demir eksikliği saptandı (Tablo 3). Anemisi olan hastaların %75 (n=6)'i yeni tanı alan hastalardı. Demir eksikliği; yeni tanı alan hastalarda, tüm takipli hastalardan ve diyetine uyan takipli hastalardan istatistiksel olarak anlamlı fazlaydı (sırasıyla  $p=0,030$ ;  $p=0,046$ ).

Tüm hastalarda serum albümin düzeyleri normal aralıktaydı (ortalanca serum albümin düzeyi=4,4 g/dL [3,7-5]). Sadece 2 yeni tanı almış hastanın ALT düzeyleri yüksek bulundu. ALT düzeyi yüksek olan hastalar transaminaz yüksekliği etiyolojisi açısından değerlendirildi, ancak otoimmün hepatit ya da başka bir hastalık saptanmadı.

Çölyak hastalarında en sık D vitamini, çinko, demir ve A vitamini eksiklikleri izlendi (sırasıyla %60, %44,1, %41,2 ve %37,5) (Tablo 3). D vitamini eksikliği, yeni tanı konulan hastalarda takipli hastalardan istatistiksel olarak anlamlı fazla gözlemlendi ( $p=0,026$ ). K vitamini eksikliği protrombin zamanı (PT) ile değerlendirildi ve hiçbir hastada uzamış PT saptanmadı.

KMY ölçümü olan 40 çölyak hastasının 39 (%75)'unda KMY düşük bulundu. KMY 40 hastanın 11 (%27,5)'inde osteopeni ve 19 (%47,5)'unda osteoporoz ile uyumlu saptandı.

## TARTIŞMA

ÇH'nin, en iyi bilinen bulguları yaşamın ilk birkaç yılında gelişen BG, yetersiz beslenme, ishal, karın ağrısı ve karın şişliği gibi gastrointestinal sisteme ait

**TABLO 2:** Antropometrik parametrelerin karşılaştırılması.

	Yeni tanı konan hastalar (n=34)	Takipli hastalar (n=36)	Kontrol grubu (n=57)	p değeri	Glutensiz beslenmeye uyumlu hastalar (n=22)	Glutensiz beslenmeye uyumsuz hastalar (n=14)	Kontrol grubu (n=57)	p değeri
*YAZ skoru	-1,26±1,12	-1,15±1,16	-0,18±1,01	<0,001	-0,85±1,11	-1,64±1,112	-0,18±1,01	<0,001
*YBZ skoru	-1,05±1,3	-0,80±1,16	-0,02±0,05	<0,001	-0,63±1,2	-1,07±0,91	-0,02±1,05	<0,001
*BKİZ skoru	-0,90±1,1	-1,10±1,17	-0,30±1,26	0,005	-0,97±1,16	-1,03±1,21	-0,30±1,26	0,010

\*Ortalama (±standart sapma)

YAZ: Yaşa göre ağırlık z; YBZ: Yaşa göre boy z; BKİZ: Beden kitle indeksi z.

**TABLO 3:** Çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin karşılaştırılması.

	Test sonucu düşük/ test yapılmış olan	Yeni tanı konan	Takipli	p <sup>†</sup> değeri	Glutensiz beslenmeye	Glutensiz beslenmeye	p <sup>†</sup> değeri	p <sup>¶</sup> değeri
	hasta sayısı (%)	hastalar (n=34)	hastalar (n=36)		uyumlu hastalar (n=22)	uyumsuz hastalar (n=14)		
<b>Mineral eksiklikleri</b>								
Magnezyum	3/56 (5,4)	2/26 (7,7)	1/30 (3,3)	0,592	0/18 (0)	1/12 (8,3)	0,400	0,344
Kalsiyum	0/64 (0)	0/32 (0)	0/34 (0)		0/20 (0)	0/14 (0)		
Fosfat	3/61 (4,3)	1/27 (3,7)	2/34 (5,9)	0,587	1/20 (5)	1/14 (7,1)	0,661	0,675
<b>Eser element eksiklikleri</b>								
Demir	28/68 (41,2)	18/33 (54,5)	10/35 (28,6)	0,030	6/22 (27,3)	4/13 (30,8)	0,560	0,046
Çinko	15/34 (44,1)	6/16 (37,5)	9/18 (50,0)	0,464	7/12 (58,3)	2/6 (33,3)	0,310	0,274
<b>Vitamin eksiklikleri</b>								
Vitamin B12	5/61 (7,6)	4/32 (12,5)	1/34 (0)	0,159	0/21 (0)	1/13 (7,7)	0,382	0,123
Folik asit	3/56 (5,4)	3/27 (11,1)	0/29 (0)	0,106	0/18 (0)	0/11 (0)		0,206
Vitamin A	3/8 (37,5)	2/4 (50)	1/4 (25)	0,500	0/2 (0)	1/2 (50)	0,500	0,400
Vitamin D	39/65 (60)	23/31 (74,1)	16/34 (47,1)	0,026	11/20 (55)	5/14 (35,7)	0,268	0,156
Vitamin E	2/38 (5,3)	0/14 (0)	2/24 (8,3)	0,393	1/14 (7,1)	1/10 (10)	0,670	0,500

p<sup>†</sup>: Yeni tanı konan ve takipli çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin karşılaştırılması.

p<sup>†</sup>: Diyetine uyan ve uymayan çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin karşılaştırılması.

p<sup>¶</sup>: Yeni tanı konan ve diyet uyumu iyi olan çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin karşılaştırılması.

bulgular olsa da son yıllarda klasik bulgulardan çok belirtisiz ya da tipik olmayan bulgularla tanı alan hasta sayısının arttığına dikkat çekilmektedir.<sup>15</sup> Yetmişli yılların başlarında çölyak hastalarının ana başvuru şikâyetinin %90'nı ishal oluştururken, günümüzde bu oran %40'lara kadar geriledi. Günümüzde, çocuklar ve ergenlerin sıklıkla BG, boy kısalığı, anemi, nörolojik bulgular, diş mine tabakası bozuklukları, karaciğer testlerinde bozukluk veya spesifik olmayan gastrointestinal sistem şikâyetleri ile başvurduğu bildirilmiştir.<sup>6,7,16</sup> Çalışmamızda da hastaların yaklaşık yarısında, tekrarlayan karın ağrısı, boy kısalığı, demir eksikliği anemisi, kabızlık, tekrarlayan oral aftlar gibi atipik belirti ve bulgularla tanıya gidildi.

Çalışmamızın sonuçları, çölyak grubunda ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,2, -0,92 ve -1,0 ve yeni tanı alan çölyak hastalarında ortalama YVZ, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,2, -1,05 ve -0,9 olduğunu gösterdi. Comba ve ark.nın 73 olan hastayı değerlendirdikleri araştırmasında da ilk başvuruda <6 yaşından önce tanı alan hastaların YVA, YBZ ve BKİZ skorları sırasıyla -1,6, -1,5 ve -0,85 saptanmıştır.<sup>17</sup> Bu da çalışmamızın sonuçları ile oldukça benzerdir.

Çölyak grubumuzda; yetersiz beslenme, BG ve kronik yetersiz beslenme prevalansı sırasıyla %24,3, %17,1 ve %14,3 ve yeni tanı konan çölyak hastalarında da benzer şekilde hastaların %23,5'inde yetersiz beslenme, %17,6'sında BG ve %11,8'inde kronik yetersiz beslenme vardı. Kuloğlu ve ark.nın 109 çölyak hastasını değerlendirdikleri çalışmada da ilk başvuruda hastaların %37'sinin yaşa göre vücut ağırlığının ve %44'nün yaşa göre boyunun %3'ün altında olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Balamtekin ve ark.nın 220 ÇH olan çocuğu değerlendirdikleri araştırma da ilk başvuruda hastaların %52,3'ünün yaşa göre vücut ağırlığının ve %38,2'sinin yaşa göre boyunun %3'ün altında olduğu saptanmıştır.<sup>19</sup> Değerlendirme parametrelerimiz tam olarak eşleşmiyor olsa da çalışmalarımızın sonuçları benzerlik gösteriyordu. Her ne kadar gelişme geriliği ve boy kısalığı hastalığın en erken belirtileri olabilirse de son zamanlarda yayımlanan birçok rapor, bizim hastalarımızda da görüldüğü şekilde ÇH'nin normal kiloyla, hatta fazla kilo ve obezite ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir.<sup>20-22</sup>

Yapılan araştırmalarda, boy kısalığı değerlendirilmesi için başvuran çocukların ve ergenlerin %2-10'unda ÇH saptanmış ve bu hastalarda endokrin nedenler dışlandıktan sonra, ÇH oranının genel popü-



lasyona göre 2-4 kat fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> Ülkemizde yapılmış çalışmalarda da çölyak hastalarında boy kısalığı sıklığı %31,2-48,1 olarak bildirilmiştir.<sup>18,25</sup> Çalışmamızın sonuçları da hastaların %18,2'sine ÇH tanısının boy kısalığı için yapılan araştırmalar esnasında konulduğunu gösterdi. Bu nedenlerden ötürü boy kısalığı nedeniyle başvuran çocuk ve ergenlerde ÇH'nin araştırılması önerilmektedir.

GB ile hastaların çoğunun belirti ve bulgularında düzelme ve büyüme hızında iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bununla birlikte, büyümenin yakalanması, özellikle geç tanı konulan çölyak hastalarında, her zaman tamamen gerçekleşmeyebilir. Gemme ve ark.nın yeni tanı alan ve 2,5 yaşından küçük olan 23 hastayı ortalama 15,3 yıl boyunca takip ettikleri araştırmalarında, GB'den ortalama 3 yıl sonra hastaların boy ve iskelet yaşlarını tamamen yakalayamadığı sonucuna varılmıştır.<sup>27</sup> Patwari ve ark.nın geç tanı alan 50 çölyak hastasının antropometrik parametrelerini prospektif olarak değerlendirdiği çalışmalarında, ortalama 4 yıl GB sonrası hastaların YBZ skorlarında anlamlı bir iyileşme olduğu ancak tam iyileşmenin gerçekleşmediğini gösterilmiştir.<sup>28</sup> Sonuçlarımız da takipli hastalarımızın %18,2'sinde BG'nin (boy kısalığı) devam ettiğini göstermesi yanı sıra GB uyumlu hastalarımızın tüm antropometrik parametrelerinin kontrol grubununkiyle benzer olduğunu ve aradaki farkın kapandığını ortaya koymuştur. Takipli hastaların %18,2'sinde devam eden gelişme geriliğinin, hastaların geç tanı almasından ve/veya takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Yapılan çeşitli araştırmalarda, mikro besin (vitamin ve mineral) eksikliklerinin çölyak hastalarında yaygın olduğu gösterilmiştir. ÇH'nin tanı ve yönetimi ile ilgili son kılavuzlarda, tanı anında hastalık tipinin ne olduğundan bağımsız olarak tüm hastaların besin eksiklikleri açısından değerlendirilmesi ve bu değerlendirmenin serum kalsiyum, D vitamini, demir, folik asit, B<sub>12</sub> vitamini ve çinko düzeyini içermesi önerilmektedir.<sup>29-33</sup> Bu besin eksikliklerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan komplikasyonlar çocuğun büyümesini, gelişimini ve yaşam kalitesini etkileyebilir.<sup>10</sup> Binden fazla yetişkin ve pediatrik çölyak hastasını değerlendiren büyük bir çalışmada, hastaların %50'sinde ferritin, %6,6'sında B<sub>12</sub> vitamini ve %73,8'inde folat eksikliği saptanmıştır.<sup>30</sup> Türkiye'de

93 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %81,6'sında anemi, %64,1'inde çinko eksikliği, %8'inde B<sub>12</sub> vitamini ve %18,3'ünde folat düşüklüğü saptanmıştır.<sup>18</sup> Bir başka çalışmada ise yeni tanı konulan 93 çölyak hastasının %51'inde düşük serum çinko düzeyi, %33'ünde düşük D vitamini saptanmıştır.<sup>31,32</sup> Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, yeni tanı konulan ÇH hastalarının %75'inde D vitamini, %52,9'unda demir, %50'sinde A vitamini, %37,5'inde çinko, %15,2'inde B<sub>12</sub> vitamini ve %10,3'ünde folat eksikliği tespit edildi. Elde ettiğimiz verilerin önceki çalışmaların verileriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

Diyete uyumu iyi olan hastalarda bile mikro besin eksikliklerinin, belirtilen şu nedenlerden ötürü devam edebileceği literatürde bildirilmiştir: i) Mukozanın tam olarak yeniden entegrasyonun uzun süre yetersiz olması, ii) glutensiz ürünlerde magnezyum ve folik asit gibi bazı besin maddelerin düşük düzeyde bulunuyor olması, iii) doğada bulunan glutensiz tahıllar, gluten içerene kıyasla daha düşük bir magnezyum içeriğine sahip olması, iv) ÇH olan gençlerin yüksek oranda şeker ve doymuş yağ içeren yiyecekler ile lif, D vitamini, kalsiyum, folat ve potasyum açısından fakir olan yiyecekleri tüketme eğiliminde olmaları.<sup>33,34</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde, diyet uyumu iyi olan hastalarda dâhi eser element ve vitamin eksikliklerinin yüksek oranlarda devam ettiği gözlemlenmiştir.

Demir eksikliği anemisi, çölyak hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Demir eksikliği anemisi tek başına, ya klinik olarak oturmuş ÇH'nin bağımsız bir belirtisidir ya da diğer nedenler dışlanmışsa ve demir eksikliği oral demir tedavisine dirençli ise ÇH tanısına götüren bir bulgudur.<sup>35</sup> Proksimal ince bağırsak mukozasında lokalize olan hastalığın bir sonucu olarak, oral demir alınmasına rağmen bozulmuş duodenal demir emilimi görülebilir.<sup>36</sup> Çölyak hastalarımızın, %16,3 (n=8)'ünde anemi vardı ve bu hastaların 6'sı yeni tanı konan çölyak hastasıydı. Çölyak hastalarının %41,2 (n=28)'sinde demir eksikliği saptandı. Çocuklarda ÇH'de demir eksikliği anemisi yaygındır ve tedaviye yanıtı yetersiz olan hastalarda doku transglutaminaz antikorları ile daha ileri tarama yapılması önerilmektedir.<sup>37,38</sup>

Öte yandan ÇH osteoporoz ve osteopatinin önde gelen ikincil nedenlerinden biridir.<sup>39,40</sup> Çölyak hasta-

larında %75'e varan oranda KMY'de azalma bulunabilir. Bu durum hiçbir gastrointestinal sistem semptomu eşlik etmese bile görülebilir.<sup>41-47</sup> Klasik tipte hastalığın, şiddetli kemik kaybı ile daha fazla ilişkili olduğunu savunan ve bunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>46,48</sup> "Lamina propria" ve serumdaki "sitokinlerdeki" artışın, ÇH olgularında kemik kaybı gelişiminin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>49,50</sup> Çölyak hastalarında düşük KMY, kemik kırığı ve boy kısalığı riskini artırır.<sup>51</sup> Yeni tanı konulan çölyak hastalarının %58-65'inde düşük KMY bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Çalışmamızda da hastaların 3/4'ünde düşük KMY saptandı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hem çalışma hem de kontrol grubundaki hasta sayılarının nispeten az olması, hasta izlem sürelerinin kısa olması, hastaların günlük besin alımının değerlendirilememesi ve geriye yönelik bir çalışma olmasıdır.

## SONUÇ

Tanı esnasında ÇH'nin yaygın bir şekilde gelişme geriliği ile birlikte görülmesine rağmen bu çalışmaya dâhil edilen hastaların büyük bir kısmında gelişme geriliği gözlemlenmemiştir. Hastaların bir kısmında

diyet uyumunun iyi olmasına rağmen gelişme geriliğinin ve yetersiz beslenmenin devam ettiği saptanmıştır. Çalışmamız, yeni tanı alan ve takipli çölyak hastalarında mikro besin eksikliklerinin görülme sıklığının yüksek olduğunu, tanıda ve takiplerinde hastaların bu açıdan yakın takip edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S68-73.[Crossref] [PubMed]
2. Comba A, Eren NB, Demir E. Prevalence of celiac disease among school-age children in Çorum, Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):595-600. Erratum in: *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(6):722.[Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, Patiroglu TE, Ozbakir O, Yucesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):508-11.[Crossref] [PubMed]
4. Sezgin O, Sarıtaş B, Aydın İ, Şaşmaz T, Serinsöz Linke E. Celiac disease prevalence in Turkey: a population based cross-sectional study. *Acta Medica Mediterranea* 2016;32(3):719-27.[Link]
5. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.[Crossref] [PubMed]
6. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):691-6.[Crossref] [PubMed]
7. Soliman AT, Laham M, Jour C, Shaat M, Souikef F, Itani M, et al. Linear growth of children with celiac disease after the first two years on gluten-free diet: a controlled study. *Acta Biomed*. 2019;90(8-S):20-7.[PubMed] [PMC]
8. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1333-9.[Crossref] [PubMed]
9. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647-56.[Crossref] [PubMed]
10. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, et al. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1588.[Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Cheng FW, Handu D. Nutrition Assessment, Interventions, and Monitoring for Patients with Celiac Disease: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1381-1406.[Crossref] [PubMed]
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. 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(1):136-60. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(4):572.[Crossref] [PubMed]
13. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeller F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-93.[Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7(5):295-323.[Crossref] [PubMed]

15. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349-65.[Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*. 2018;10(8):1015.[Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, Erena E, Kalaycı AG. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):248-55. English, Spanish. [Crossref] [PubMed]
18. Kuloğlu Z, Kırşaoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J*. 2009;50(5):617-23.[Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2010;52(3):239-44.[PubMed]
20. van Dommelen P, Grote FK, Oostdijk W, Keizer-Schrama SM, Boersma B, Damen GM, et al. Screening rules for growth to detect celiac disease: a case-control simulation study. *BMC Pediatr*. 2008;8:35.[Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Shahraiki T, Shahraiki M, Hill ID. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(2):127-31.[Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Nenna R, Mosca A, Mennini M, Papa RE, Petrarca L, Mercurio R, et al. Coeliac disease screening among a large cohort of overweight/obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):405-7.[Crossref] [PubMed]
23. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 2004;89(9):882-3.[Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S, et al. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(6):805-18.[Crossref] [PubMed]
25. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. [52 Cases with Celiac Disease in Turkish Children]. *Turkish J Pediatr Dis* 2009;3(1):10-7.[Link]
26. Yachha SK, Srivastava A, Mohindra S, Krishnani N, Aggarwal R, Saxena A, et al. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1300-5.[Crossref] [PubMed]
27. Gemme G, Vignolo M, Naselli A, Garzia P. Linear growth and skeletal maturation in subjects with treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(3):339-42.[Crossref] [PubMed]
28. Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, Anand VK, Jain A, Gangil A, et al. Catch-up growth in children with late-diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr*. 2005;94(3):437-42.[Crossref] [PubMed]
29. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 677.[Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):253-8.[Crossref] [PubMed]
31. Schösler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):288-94.[Crossref] [PubMed]
32. Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI, et al. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet—association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(3):482-7.[Crossref] [PubMed]
33. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-92.[Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1236-41.[Crossref] [PubMed]
35. Ballester Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients*. 2019;11(10):2329.[Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambrò G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111(6):439-45.[Crossref] [PubMed]
37. OOXentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1396-404; quiz e127-9.[Crossref] [PubMed]
38. Mei Z, Cogswell ME, Parvanta I, Lynch S, Beard JL, Stoltzfus RJ, et al. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomized controlled trials. *J Nutr*. 2005;135(8):1974-80.[Crossref] [PubMed]
39. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.[Crossref] [PubMed]
40. Corazza GR, Di Stefano M, Mauri-o E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):453-65.[Crossref] [PubMed]
41. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzo F, et al. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:198025.[Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Lucendo AJ, Garcia-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(3):154-62.[Crossref] [PubMed]
43. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease—a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(5):3347-69.[Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):112-9.[Crossref] [PubMed]
45. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):781-90.[Crossref] [PubMed]
46. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut*. 1996;39(2):180-4.[Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):56-63.[Crossref] [PubMed]
48. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut*. 1996;38(3):322-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, González D, Diez RA, Vázquez H, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):413-8.[Crossref] [PubMed]
50. Kontakou M, Przemioslo RT, Sturgess RP, Limb AG, Ciciltra PJ. Expression of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-2 mRNA in the jejunum of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(5):456-63.[Crossref] [PubMed]
51. Esmaeilzadeh A, Ganji A, Goshayeshi L, Gharfardegan K, Afzal Aghayee M, Mosanen Mozafari H, et al. Adult Celiac Disease: Patients Are Shorter Compared with Their Peers in the General Population. *Middle East J Dig Dis*. 2016;8(4):303-9.[Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(3):358-63.[Crossref] [PubMed]
53. Kalaycı AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2001;108(5):E89.[Crossref] [PubMed]