

Pediyatrik Çölyak Hastalarının Nörolojik ve Psikososyal Değerlendirilmesi: Diyete Uyumluları-Olgu Kontrol Çalışması

Neurological and Psychosocial Evaluation of Pediatric Celiac Patients: Diet Adherence-Case Control Study

Edibe Pembegül Yıldız¹, Hasret Ayyıldız Civan²

¹İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çölyak hastalığı tanılı pediyatrik hastalarımızın nörolojik değerlendirmelerini yapıp diyete uyum sağlayan ve sağlamayanları karşılaştırmak ve bu hastaların davranış özelliklerini araştırarak hastalık ile başa çıkma becerilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çocuk Gastroenterohepatoloji polikliniğinde Çölyak hastalığı tanısı ile takipli, 6 yaşından büyük, tanıdan önce saptanmış duygusal ve davranışsal bozukluğu ve farklı kronik hastalığı olmayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların glutensiz diyete uyumları öykü, fizik muayene ve serolojik testler ile değerlendirildi. Psikososyal ve davranışsal fonksiyonlar için Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)'nın Türkçe versiyonu kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 36 çocuk dahil edildi. Birinci grup 17, 2. grup 19 hastadan oluşuyordu. Birinci grupta 2 hastada (baş ağrısı, vertigo), 2. grupta ise 6 hastada nörolojik semptom/bulgu (baş ağrısı, tremor, parestezi) vardı. İki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,02). GGA alt ölçeklerinde 1. grup ile 2. grup arasında davranış sorunları (p<0,001) ile akran ilişkileri skorlarında (p<0,001) anlamlı bir fark vardı. Hastalık süresinin GGA toplam skor ve alt ölçek skorları üzerinde anlamlı etkisi görülmezken tanı yaşının büyümesi ile toplam GGA skorunun ve alt ölçeklerden akran sorunları skorunun arttığını, bunlar arasında yüksek ve ileri düzeyde anlamlı ilişki olduğunu saptadık.

Sonuç: Hastalığın erken yaşta tanı alması özellikle diyete uyum açısından çok önemlidir. Erişkin dönemde daha sık karşılaşılan ve gluten toksitesi ile açıklanan nörolojik bulguların çocukluk döneminde saptanması, gereken önlemlerin alınması hastalığın seyri ve prognozunu önemli ölçüde etkiler.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, gluten, adolesan, psikososyal problemler

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the neurological evaluation of pediatric patients with celiac disease and to compare with adherence to gluten-free diet (GFD) and non-adherence GFD and to evaluate the behavioral characteristics of these patients.

Methods: The study group consisted of patients with celiac disease diagnosed at the Pediatric Gastroenterohepatology outpatient clinic. The patients' adherence with GFD was evaluated by history, physical examination and serological tests. Psychosocial and behavioral functioning were assessed using standardized tests consisted of the Turkish version of Strengths and Difficulties Questionnaire.

Results: Thirty-six children were included in the study. The first group consisted of 17 patients and the second group consisted of 19 patients. In the first group, 2 patients (headache, vertigo) and in the second group 6 patients had neurological symptoms (headache, tremor, paresthesia). There was a significant difference between the two groups (p=0.02). There was a significant difference in behavioral difficulties (p<0.001) and peer relationship problems (p<0.001) between the first and second groups in the GGA subscales. There was no significant effect of disease duration on GGA total score and subscale scores. We determined that the mean GGA score and peer relationship problems score increased with the increase in the age at diagnosis and there was a high and advanced significant relationship between them.

Conclusion: Diagnosis of the disease at an early age is very important especially in terms of diet adherence. Neurological findings, which are more common in adulthood and which are explained by gluten toxicity, should be detected in childhood and taking necessary precautions significantly affect the prognosis of the disease.

Keywords: Celiac disease, gluten, adolescents, psychosocial problems

Geliş tarihi/Received: 19.01.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 04.02.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Edibe Pembegül Yıldız, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 934 30 34 **E-posta/E-mail:** edibepembegul@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/

Atıf/Citation: Yıldız EP, Civan HA. Pediyatrik Çölyak Hastalarının Nörolojik ve Psikososyal Değerlendirilmesi: Diyete Uyumluları-Olgu Kontrol Çalışması. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:110-4. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190119060348>



GİRİŞ

Çölyak hastalığı, uygun çevresel koşullar altında genetik olarak yatkın bireylerde (HLA sınıf II haplotip DQ2 veya DQ8) enteropatiye yol açan gluten duyarlılığı ile karakterize, dünyadaki en yaygın genetik temelli gıda intoleransıdır. Bilinen tek tedavi, semptomatik, serolojik ve histolojik remisyonu sağlayan buğday, çavdar ve arpadan kaçınmayı gerektiren yaşam boyu glutensiz bir diyetdir (GFD)(1). Bu diyete sıkı sıkıya bağlılık uzun vadede komplikasyonları önlemek için gerekli olsa da GFD'ye uyum son derece değişkendir ve %36 ile %95 arasında değişmektedir (2,3,4). Gluten toksisitesine uzun süre maruz kalmanın nörolojik ve nöropsikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisi ve erken dönemde glutenin diyetten çıkarılması ile bu rahatsızlıkların kontrol altına alınabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (5,6,7). Ancak bu çocuklarda, glutensiz diyetin uygulanması, yeme alışkanlıklarının ve yaşam tarzının radikal bir şekilde değişmesine neden olur ki bunu kabul etmek güç ve stresli olabilir (4). Dolayısıyla bu çocukların psikososyal açıdan takibi de tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır.

Biz de Çölyak hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızın nörolojik değerlendirmelerini yapıp diyete uyum sağlayan ve sağlamayanları karşılaştırmak ve bu hastaların davranış özelliklerini araştırarak hastalık ile başa çıkma becerilerini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışmada Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji polikliniğinden Çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar değerlendirildi. Hasta grubunu tanı sırasında serolojik testleri (EMA IgA, EMA IgG, TTG IgA, TTG IgG ve Total IgA) pozitif olan ve ince barsak biyopsisinin Modifiye Marsh histopatolojik kriterlerine göre Marsh tip 3 saptanarak Çölyak hastalığı tanısı alan ve halen periyodik aralıklarla izlemleri yapılan hastalar oluşturdu. Hastaların GFD'ye uyumları öykü, fizik muayene ve serolojik testler (EMA IgA, EMA IgG, TTG IgA, TTG IgG) ile değerlendirildi. Çalışmaya en az 1 yıldır düzenli olarak takipleri yapılan, Çölyak hastalığı tanısı almış, 6 yaşından büyük, tanıdan önce saptanmış duygusal ve davranışsal bozukluğu ve ailede davranışsal ve psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Çölyak hastalığı dışında kronik hastalığı mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların geçmişteki tıbbi bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı.

Hastaların aileleri telefonla aranarak davet edildi. Ebeveyn onayı alınmasından sonra, aynı pediatrik nörolog tarafından detaylı nörolojik muayene yapıp hastaların yakınma ve bulgularına göre tetkikleri planlandı. Psikososyal ve davranışsal fonksiyonlar için Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)'nin Türkçe versiyonu kullanıldı (8). GGA, çocuk ve gençlerde psikososyal sorunların taranmasında yaygın olarak kullanılan 1) davranış sorunları, 2) dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, 3) duygusal sorunlar, 4) akran sorunları, 5) sosyal davranış özelliklerini hedefleyen, 25 sorudan oluşan yapılandırılmış bir ankettir (9,10). Davranışsal problemler bir bilgisayar puanlama algoritması kullanılarak skorlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma için bağlı bulunulan kurumdan onay alındı. Tüm istatistiksel analizler ve sosyal bilimler için istatistik paket programı IBM SPSS (IBM Statistical Program for Social Sciences, Armonk, NY, ABD Windows, 21.0) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi (Fisher's Exact testi) kullanılmıştır. Parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

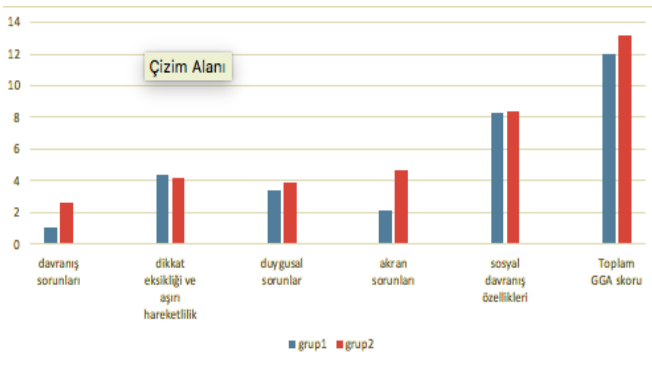
Demografik Veriler, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya 36 çocuk dahil edildi. Birinci grup (diyete uyum sağlayan-kontrol grubu) 17 (%47,2), 2. grup (diyete uyum sağlamayan) 19 (%45,2) hastadan oluşuyordu. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterildi. Yaş ortalaması 1. grupta 11,3 yıl (SS 4.07) iken, 2. grupta 11,9 yıldır (SS 3.4). Tüm hastalar arasında kız/erkek oranı 1,6 (22/14) iken diyete uyumlu grupta uyum sağlamayan gruba göre belirgin kız cinsiyet baskınlığı mevcut idi ($p=0,01$). Tanı yaşı 1. grupta, 2. gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0,01$). Birinci grupta 2 hastada (%11,7) nörolojik yakınma (baş ağrısı, vertigo) mevcut iken 2. grupta 6 (%3,5) hastanın nörolojik semptom/bulgusu [baş ağrısı (n=4), tremor (n=2), parestezi (n=2)] vardı. Birinci ve 2. grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). İkinci gruptaki parestezisi olan 2 hastanın da B12 vitamin düzeyleri 300'ün altında saptanmış olup ikisi de replasmandan fayda gördü, elektromiyografileri (EMG) normal saptandı.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları

	1. grup	2. grup	p
Hasta sayısı (n)	17	19	-
Yaş ortalaması (yıl)	11,3 (SS 4,07)	11,9 (SS 3,4)	0,452
Cinsiyet (kız/erkek)	13/4 (3,5)	9/10 (0,9)	0,01*
Tanı yaşı (yıl)	2,4	5,8	<0,01*
Nörolojik yakınma, n (%)	2 (%11,7)	6 (%31,5)	0,02*
Bakır (ort)	109,8 (SS 13,1)	107,3 (SS 17,1)	0,74
Çinko (ort)	73,8 (SS 7,9)	72,5 (SS 10,1)	0,64
Selenyum (ort)	45,1 (SS 6,3)	41,6 (SS 8,1)	0,364
B12 vitamini (ort)	404,4 (SS 110,1)	269,1 (SS 88,1)	0,02*

*p<0,05

**Resim 1:** Güçler ve güçlükler anketi toplam ve alt ölçek skorlarının diyetle uyumlu ve uyumsuz gruplar arasındaki dağılımı

Her iki grup arasında bakır, çinko, selenyum ortalama düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Serum B12 vitamin düzeylerinin ortalama değerleri diyetle uyumlu grupta, 2. gruba göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p=0,02$).

Nöropsikolojik ve Davranışsal Değerlendirme

Hastalarımızın GGA testindeki genel davranışsal puanları arasında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 1). GGA alt ölçeklerinde 1. grup ile 2. grup arasında davranış sorunları ($p<0,001$) ile akran ilişkileri skorlarında ($p<0,001$) anlamlı bir fark vardı. Ancak dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, duygusal sorunlar, sosyal davranış özelliklerini içeren değerlendirmede iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0,69$, $p=0,09$ ve $p=0,82$). Bakır-çinko-selenyum-B12 vitamini düzeylerinin GGA toplam ve alt ölçek skorları ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Hastalık süresi ve tanı alma yaşının GGA toplam skor ve alt ölçek skorları üzerindeki

etkisini saptamak için korelasyon testlerini kullandık. Bu parametrelerden GGA skorları ile ilk durum korele değildi ($p>0,05$). Ancak tanı yaşının büyümesi ile toplam GGA skorunun ve alt ölçeklerden akran sorunları skorunun arttığını, bunlar arasında yüksek ve ileri düzeyde anlamlı ilişki olduğunu saptadık ($r_s=0,79$ ile $r_s=0,822$ arasında değişen ve hepsinde $p<0,01$) (Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı).

TARTIŞMA

Çalışmalar Çölyak hastalığı tanımlı hastaların %7'sinde nörolojik semptomların görüldüğünü bildirirse de pediatrik yaş grubundaki prevalansın erişkin hastalara kıyasla daha düşük olduğu düşünülmektedir (11,12,13). Bizim küçük çalışma grubumuzda hastalarımızın %22'sinde nörolojik yakınma mevcuttu ve glutensiz diyetle uyum sağlamayan grupta, uyumlu gruba göre anlamlı olarak daha sıklıkla. Hastalarımızın en sık nörolojik yakınması baş ağrısı olup GFD uyumsuz grupta daha sık gözlemlendi. Pediatrik Çölyak hastaları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda baş ağrısı en sık görülen nörolojik semptom olarak tespit edilmiş, bir çalışmada Çölyak prevalansının baş ağrısı olan pediatrik hastalarda beklenenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12,13,14). Ayrıca bazı nörolojik bulguların GFD ile kontrol altına alınabileceği ya da tedavi edilebildiği, glutene maruz kalma süresinin bu semptomlarda rol oynayabileceği gösterilmiştir (15,16,17,18). Çalışma grubumuzda nörolojik semptomların GFD'ye uyum sağlamayan hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmesi ve diyet uyumlu hastalardan 4'ünün haftada 2 günden daha sık, şiddetli baş ağrısı şikayetlerinin GFD sonrası tamamen ortadan kalktığını ifade etmesi literatürü desteklese de çocuk

hasta grubunda daha objektif veriler elde etmek ve gluten toksisitesi ile ilişki kurabilmek için daha geniş, prospektif çalışmaların faydalı olacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte mevcut bulgularımıza dayanarak dirençli baş ağrısı olan pediatrik hastalarda Çölyak hastalığının taranmasının günlük klinik deneyimimizde iyi bir strateji olabileceğini düşünüyoruz.

Bazı çalışmalarda Çölyak tanılı hastalarda tremor gelişebileceği vurgulanmış (12,19,20) olmakla birlikte biz de çalışmamızda 2 hastamızın muayenede intansiyonel tremor saptadık. Nörogörüntüleme, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normal olduğu için nedeninden Çölyak hastalığının sorumlu olabileceğini düşündük. Çölyak hastalığı tanılı çocuklarda periferik nöropati sıklığı erişkinlere göre oldukça düşük olmakla birlikte nöropatinin otoimmünite nedeni olabileceği iddia edilmiştir (21,22). Ancak folik asit veya B12 vitamini desteğinden sonra düzelen periferik nöropatili olguların varlığından da söz edilmiştir (23). GFD'ye uyumsuz, B12 düzeyleri düşük saptanan 2 olgumuzun da ekstremitelerde şiddetli simetrik uyuşma, karıncalanma şikayeti mevcuttu. Bu hastalarımızda yukarıdaki literatür ışığında distal nöropatiyi tanımlamak amacı ile yaptığımız EMG normal saptandı, B12 replasmanı ile de şikayetler ortalama iki ay sonunda kayboldu (23).

Mevcut tek tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet olan Çölyak hastalığında diyete uyum oldukça değişken olup özellikle ergenlerde bu durum ile ilgili zorluklar bildirilmiş, bilişsel ve psikolojik özelliklerin GFD uyumunu etkileyebileceği öne sürülmüştür (3). Cinquetti ve ark. (24) GFD'ye uyum ile ilgili sorunların akran grubu ortamında ön plana çıktığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda GFD'ye uyum sağlamayan hasta grubunda genel psikososyal ve davranışsal problemler açısından daha yüksek puanlar saptadık. Ancak bunlar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. GFD'ye uyumun alt ölçeklerden davranış sorunları ve akran ilişkileri skorları ile ilişkili olduğunu gördük. Ayrıca çalışmamızda tanı yaşının arttıkça hem psikososyal ve davranışsal problemlerin hem de diyete uyum zorluğunun arttığı da literatür ile uyumlu idi (25). Bu sonuca dayanarak beslenme alışkanlıklarının tamamen değişmesi gereken hastalardan özellikle ergenler için psikolojik destek sağlanması fiziksel ve sosyal açıdan daha iyi yaşam kalitesine ve daha düşük hastalık yüküne sahip olmalarını sağlayacaktır. Hastalığın erken yaşta tanılması özellikle diyet uyum açısından çok önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak erişkin dönemde daha da belirginleşen ve muhtemel gluten toksisitesi ile açıklanan nörolojik bulguların erken yaşta tanınması için pediatrik Çölyak hastaları semptomatik olsun ya da olmasın nörolojik açıdan taranmalıdır. Özellikle okul çağından sonra tanı alan olguların diyete uyumu için psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri, hastaların hastalık ile başa çıkmasını kolaylaştırmak açısından uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Green, P. H., & Jabri, B. (2006). Celiac disease. *Annual Review of Medicine*, 57, 207-221. doi:10.1146/annurev.med.57.051804.122404.
2. Troncone, R., Auricchio, R., & Granata, V. (2008). Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic care*, 11(3),329-333.
3. Hall, N. J., Rubin, G., & Charnock, A. (2009). Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(4),315-330.
4. Mazzone, L., Reale, L., Spina, M., Guarnera, M., Lionetti, E., Martorana, S., & Mazzone, D. (2011). Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress. *BMC Pediatrics*.
5. Ferretti A, Parisi P, Villa MP (2013) The role of hyperhomocysteinemia in neurological features associated with celiac disease. *Med Hypotheses* 81:524-531.
6. Weiergraber M, Stephani U, Kohling R (2010) Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. *Brain Res Rev* 62:245-271.
7. Niederhofer H (2011) Association of attention deficit hyperactivity disorder and celiac disease: a brief report. *Prim Care Companion CNS Disord* 13(3).
8. The validity and reliability of the Social Communication Questionnaire-Turkish form in autistics aged 4-18 years. *Avcil S, Baykara B, Baydur H, Münir KM, İnal Emiroğlu N. Turk Psikiyatri Derg.* 2015 Spring;26(1):56-64.
9. Petermann U, Petermann F, Schreyer I. The German Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Eur J Psychol Assess.* 2015; doi:10.1027/1015-5759/a000034.
10. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1337-45.
11. Luostarinen L, Pirttila T, Collin P: Coeliac disease presenting with neurologic disorders. *European Neurology* 42:132-135;1999.
12. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al.: The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and

- meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 52:700-707;2010.
13. Lahat E, Broide E, Lesham M, et al.: Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatric Neurology* 22:393-396;2000.
 14. Lionetti E, Francavilla R, Maluri L, et al.: Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 49:202-207;2009.
 15. Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewalk RA, et al.: Neurological dysfunction in coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 111:561-567;2016.
 16. Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, et al.: Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *Journal of Pediatrics* 152:244-249;2008
 17. Diaconu G, Burllea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013.
 18. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al.: Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 24:311-317;2003.
 19. Katrin Bürk, Marie-Louise Farecki, Georg Lamprecht, Guenter Roth, Patrice Decker, Michael Weller, Hans-Georg Rammensee, Wolfgang Oertel. Neurological Symptoms in Patients with Biopsy Proven Celiac Disease. *Movement Disorders Vol., No. 16, 2009; 24:2358-2362.*
 20. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002; 17:800-806.
 21. Isikay S, Isikay N, Kocamaz H, Hizil S: Peripheral neuropathy electrophysiological screening in children with celiac disease. *Arq Gastroenterol* 52:134-138;2015.
 22. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al.: Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 24:311-317;2003.
 23. Marios Hadjivassiliou, David S Sanders, Richard A Grünewald, Nicola Woodroffe, Sabrina Boscolo, Daniel Aeschlimann Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-30
 24. Cinquetti M, Trabucchi C, Menegazzi N, et al. Psychological problems connected to the dietary restrictions in the adolescent with coeliac disease. *Pediatr Med Chir* 1999;21:279-83
 25. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A.J. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Nov;47(5):555-61.