

Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento

Study of prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: result of 10 years of follow-up

Cristina Borim Codo Dias Gonçalves¹, Ivani Novato Silva²,
Mariella Guarino Tanure³, Magda Bahia⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência da doença celíaca (DC) em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 (DM1) atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Sujeitos e métodos:** Incluídos no estudo crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1 acompanhadas no serviço no período de março de 1999 a abril de 2009, com idades entre zero e 18 anos. Todos foram rastreados para DC na primeira consulta e anualmente. A investigação foi realizada por meio da dosagem dos anticorpos da classe IgA (AGAA) e IgG (AGAG) anti gliadina. Os pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de referência foram submetidos à biópsia intestinal. **Resultados:** Foram excluídos 21 pacientes do total inicial de 384. Destes, 50 tiveram a sorologia positiva e 29 foram submetidos à biópsia intestinal. A prevalência encontrada foi de 3,1%. **Conclusão:** O rastreamento periódico da DC nos pacientes diabéticos deve ser encorajado, dada sua alta prevalência. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(5):375-80

Descritores

Diabetes melito tipo 1; doença celíaca; prevalência; rastreamento

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of celiac disease (CD) in children and adolescents with type 1 *diabetes mellitus* (T1DM) treated in the Children's Division of Endocrinology, at the Universidade Federal de Minas Gerais Hospital das Clínicas. **Subjects and methods:** Children and adolescents diagnosed with T1DM, aged 0 to 18 year, were included in this study performed from March 1999 to April 2009. All patients were screened for CD at their first visit and, again, annually. The investigation was performed through the measurement of IgA (AGAA) and IgG (AGAG) anti gliadin antibodies. Patients with values of AGAA and/or AGAG above two times the cutoff mark undertook intestinal biopsy. **Results:** A group of 21 patients were excluded from the initial total of 384 patients. Out of the remaining, 50 patients had positive serology and 29 underwent intestinal biopsy. The prevalence index was 3.1%. **Conclusion:** The periodic screening of CD in diabetic patients should be encouraged, due to its high prevalence. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(5):375-80

Keywords

Type 1 *diabetes mellitus*; celiac disease; prevalence; screening

¹ Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

² Divisão de Endocrinologia Pediátrica, HC-UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

³ Divisão de Endocrinologia Pediátrica, HC-UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴ Divisão de Gastroenterologia Pediátrica, HC-UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

Trabalho realizado no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência para:

Cristina Borim Codo Dias Gonçalves
Rua Patagônia, 116/102, Sion
30320-080 – Belo Horizonte,
MG, Brasil
cristinaborim@gmail.com

Recebido em 2/Ago/2012
Aceito em 29/Jan/2013

INTRODUÇÃO

A associação entre o diabetes melito tipo 1 (DM1) e a doença celíaca (DC) é descrita desde 1954. Ambas as condições estão relacionadas à presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) -DQ, codificada pelos genes DQ2 e DQ8 do cromossomo 6, sugerindo uma causa genética para a ocorrência simultânea (1,2).

A prevalência da DC entre os pacientes diabéticos varia de 2,2% a 13,8% (3,4), média de 4,1% nos países europeus, consideravelmente superior à prevalência da DC na população geral (0,5%-1%) (5). No Brasil existem poucos estudos e a investigação da DC em pacientes diabéticos ainda não é rotina em muitos serviços. Em 2006, Tanure e cols. (6) realizaram um estudo sobre a prevalência da DC em crianças e adolescentes com DM1 e acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, sendo encontrada prevalência de 2,6%.

A DC é uma enteropatia autoimune causada pela sensibilidade ao glúten nos indivíduos geneticamente predispostos (7). As proteínas deletérias presentes no glúten são a gliadina do trigo, hordeína da cevada, secalina do centeio e, possivelmente, a avidina presente na aveia.

A DC causa uma atrofia de células da mucosa do intestino delgado, diminuindo sua área de absorção, levando, como consequência, uma típica síndrome de má-absorção. Caracteriza-se por perda de peso, desnutrição, distensão abdominal, diarreia e esteatorreia. A má-absorção de ferro, ácido fólico, vitamina B12, cálcio e vitamina D pode dar origem a uma anemia ferropriva, anemia megaloblástica e levar à osteoporose.

Os sintomas clássicos gastrointestinais da DC raramente ocorrem nos pacientes com DM1 (8). Estes geralmente são assintomáticos ou oligossintomáticos, porém podem apresentar manifestações extraintestinais, como baixa estatura e atraso puberal em cerca de 30% dos casos. Alguns autores consideram crises hipoglicêmicas de difícil controle como possível resultado de uma absorção inadequada de nutrientes (9).

Nos pacientes com DM1, o diagnóstico da DC precede o diagnóstico do diabetes em apenas 10%-25% dos casos. Geralmente, esta é descoberta no rastreamento inicial dos pacientes com primodiagnóstico de DM1 (70% a 80%) ou mais, raramente, ao longo do tempo, durante seu seguimento ambulatorial (9).

O diagnóstico da DC é baseado na associação entre os achados clínicos e a sorologia, confirmados pela histologia. São três os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten: anticorpo anti gliadina, anticorpo antiendomísio e anticorpo antitransglutaminase tecidual. Os marcadores sorológicos são úteis para a identificação dos indivíduos que deverão submeter-se à biópsia de intestino delgado e, também, para o acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta (10).

O anticorpo anti gliadina (AGA) foi descrito por Haeney e cols., em 1978, pela técnica de ELISA. A especificidade do anticorpo da classe IgA (AGAA) varia de 71% a 97% nos adultos e 92% a 97% nas crianças e a da classe IgG (AGAG) é de aproximadamente 50% em adultos e crianças. A sensibilidade é extremamente variável em ambas as classes.

O anticorpo antiendomísio da classe IgA, descrito por Chorzelski e cols., em 1984, é baseado na técnica de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade (entre 88% e 100% nas crianças e entre 87% a 89% no adulto), sendo baixa em crianças menores de dois anos. Sua especificidade também é alta (91% a 100% nas crianças e 99% nos adultos). É um teste que depende da experiência do examinador, com um custo relativamente alto e de técnica mais trabalhosa.

O anticorpo antitransglutaminase tecidual (ATGT) da classe IgA, descrito por Dieterich e cols., em 1997, obtido pelo método de ELISA, apresenta elevada sensibilidade (92% a 100% em crianças e adultos) e alta especificidade (91% a 100%). Baseado no seu custo relativamente baixo e na maior facilidade técnica, é o exame de escolha no rastreamento inicial da DC (11).

Em pacientes portadores de deficiência de imunoglobulina A, podem ocorrer resultados falso-negativos dos testes sorológicos dos anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA. Por esse motivo, indica-se a dosagem sérica da imunoglobulina A naqueles pacientes com suspeita clínica de DC, porém com sorologia negativa (12).

Até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da DC. A lesão clássica consiste em uma mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos (12).

O diagnóstico precoce da DC é fundamental, já que o início do tratamento adequado diminui o risco de possíveis complicações que podem ocorrer nos pacientes não tratados, como o adenocarcinoma intestinal e o linfoma de Hodgkin. As possíveis complicações independem da forma de apresentação da doença, seja ela sintomática ou não e o risco de aparecimento parece ser proporcional ao tempo de exposição ao glúten (5).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da DC em crianças e adolescentes com DMI em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

SUJEITOS E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DMI acompanhados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG no período de março de 1999 a abril de 2009, com idades entre zero e 18 anos, totalizando 405 pacientes. O critério de exclusão foi a perda de seguimento ambulatorial por mais de três anos consecutivos.

Os pacientes foram submetidos à dosagem dos anticorpos antigliadina da classe IgA e IgG na primeira consulta e, posteriormente, anualmente, independente da sintomatologia clínica. Os testes foram realizados pela técnica ELISA, segundo Volta e cols., modificada. As sorologias consideradas positivas foram aquelas com títulos de anticorpos antigliadina da classe IgA (AGAA) maiores ou igual a 0,041 unidade arbitrária (UA) e anticorpos antigliadina da classe IgG (AGAG) maiores ou igual a 0,141 UA. Os pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de referência foram submetidos à biópsia intestinal e aqueles com valores de AGAA e AGAG positivos, porém abaixo de duas vezes o valor de referência, mantiveram o acompanhamento clínico e laboratorial.

O diagnóstico da DC foi confirmado pela biópsia intestinal. As alterações histológicas foram graduadas pelos critérios de Marsh (13):

- Estágio 0 (padrão pré-infiltrativo): sem alterações histológicas;
- Estágio 1 (padrão infiltrativo): a arquitetura da mucosa apresenta-se normal, porém há aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais;

- Estágio 2 (lesão hiperplásica): caracterizado por alargamento e ramificação das criptas e aumento do número de LIE;
- Estágio 3 (padrão destrutivo): atrofia vilositária leve (3a) ou total (3b);
- Estágio 4 (padrão hipoplásico): caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica.

As alterações histológicas caracterizadas como Marsh 3 e/ou 4 foram caracterizadas como compatíveis com a DC.

Os resultados foram armazenados no programa EPI INFO versão 6.0 (14) e analisados no programa Excel, versão 12.0 (15). Os dados estatísticos descritivos utilizados foram a média, o desvio-padrão, a mediana e valores mínimos e máximos.

RESULTADOS

Dos 405 pacientes que iniciaram o estudo, 21 foram excluídos por perderem o seguimento ambulatorial por mais de três anos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG, totalizando, então, 384 pacientes.

Dos 384 pacientes, 50 (13,0%) apresentaram a sorologia para o anticorpo antigliadina IgA e/ou IgG positivos durante o rastreamento anual para DC. Esses pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo 1. Pacientes com AGAA e/ou AGAG positivos, porém abaixo de duas vezes o valor de referência.
- Grupo 2. Pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de referência.

Dentre os pacientes com AGA e/ou AGAG positivos, 21 (42%) se enquadraram no grupo 1, sendo 11 do sexo feminino e 29 pacientes (58%), no grupo 2, sendo 20 do sexo feminino.

O grupo 1 foi acompanhado com novas sorologias anuais, sendo que em seis casos (28,5%) as sorologias se negativaram ao longo do tempo.

Os pacientes do grupo 2 foram submetidos à biópsia intestinal. A DC foi confirmada em 12 casos. As características clínicas desses pacientes estão resumidas na tabela 1.

O valor preditivo positivo (VPP) do anticorpo antigliadina IGA/IgG foi de 44,4%, com intervalo de confiança (IC) a 95% de 26% a 64,4%.

A prevalência encontrada da DC em crianças e adolescentes com DMI acompanhadas no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG de março de 1999 a abril de 2009 foi de 3,1%.

Tabela 1. Características dos pacientes diabéticos com doença celíaca

Pacientes	Sexo	Idade ao diagnóstico DM1 (anos)	Idade ao diagnóstico DC (anos)	Tempo de evolução DM1/DC (anos)*	Sintomas GI	Condições associadas	Valores plasmáticos AGAA/AGAC**	Alterações histológicas (critérios de Marsh)
1	F	12	13	1	Ausente		0,049/0,250	3a
2	F	4	7	3	Presente	Baixa VC	0,000/0,258	3a
3	F	2,9	2,9	0	Ausente		0,141/0,234	4
4	F	4,6	6,9	2,3	Presente		0,000/0,310	3b
5	M	6,3	8,3	2	Ausente	Baixo GP	0,091/0,000	3a
6	M	1,7	16,9	15,2	Presente		0,419/0,000	3a
7	M	0,9	4,7	3,7	Presente	SPG II	0,210/0,000	3a
8	M	1,2	5,4	4,2	Presente		0,279/0,450	3b
9	F	4,7	10,1	5,4	Presente	Psoríase	0,000/ 0,292	3b
10	F	2,3	4,3	1,9	Presente		0,240/0,230	3b
11	F	1,2	2,2	1	Presente	Hipotireoidismo	0,123/0,159	3b
12	F	13	16,6	3,6	Presente		0,000/0,560	3a
Média	4,57	8,19	3,6				0,173/0,326	
DP	±4,06	± 5,00	±3,95				0,127/0,126	
Mediana	3,45	6,95	2,7				0,141/0,292	
Máximo	13	16,9	15,2				0,419/0,450	
Mínimo	0,9	2,2	0				0,049/0,159	

* Tempo de evolução do DM1 até o diagnóstico inicial da DC em anos decimais.

** Antigliadina IGA e IgG. Valores plasmáticos de referência IgA < 0,041 e IgG < 0,141; valores 0,000 considerados como negativos.

DM1: diabetes melito tipo 1; DC: doença celíaca; F: feminino; M: masculino; GI: gastrointestinal; VC: velocidade de crescimento; GP: ganho ponderal; SPG II: síndrome poliglandular autoimune do tipo II; DP: desvio-padrão.

DISCUSSÃO

A prevalência da DC em pacientes com DM1 encontrada foi semelhante à relatada em pesquisas anteriores (1,4,16).

Tanure e cols. (6) avaliaram a prevalência da DC em 236 crianças e adolescentes com DM1 atendidos no mesmo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG no período de março de 1999 a maio de 2001 e encontraram uma prevalência de 2,6%. Os marcadores utilizados para o rastreamento foram os mesmos e as sorologias foram feitas anualmente. No período de maio de 2001 a abril de 2009, seis novos casos de DC foram confirmados.

Embora o anticorpo antitransglutaminase tecidual atualmente venha sendo indicado como o marcador de escolha para o rastreamento da DC (10), a triagem realizada no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG em pacientes com DM1 foi realizada por meio da dosagem do anticorpo antigliadina. Bahia e cols. (17) demonstraram sensibilidade e especificidade para AGAA de 81,1% e 95,2%, para AGAG 89,2 e 83,9% e para o ATGT de 83,9% e 96,8%, respectivamente.

Em função do custo maior do exame ATGT e da associação da DC com a imunodeficiência de IgA (18), o anticorpo antigliadina apresenta-se como uma boa opção para a triagem da DC.

Os pacientes do grupo 1 mantiveram o acompanhamento clínico e laboratorial. Em 28,5% dos casos as sorologias se negativaram e os demais valores permaneceram sempre próximos ao valor de corte estabelecido. Em decorrência dessa flutuação observada nos títulos desses anticorpos durante o seguimento laboratorial, houve uma tendência à realização da biópsia naqueles pacientes com valores fortemente positivos (19).

Em relação aos sintomas apresentados pelos pacientes diabéticos no momento do diagnóstico da DC, a maioria relatou a presença de sintomas gastrointestinais, apesar de interrogados retrospectivamente. Em um caso, a manifestação inicial foi a diminuição da velocidade de crescimento e, a partir do momento da retirada do glúten da dieta, houve uma recuperação considerável.

O tempo médio de aparecimento da DC nos pacientes com primodiagnóstico de DM1 foi de $3,6 \pm 3,9$ anos. Em somente um paciente o diagnóstico da DC

ocorreu simultaneamente ao diagnóstico do DM1. O diagnóstico da DC foi realizado em crianças e adolescentes com menos de dez anos de evolução, diabetes em 91,6%, sendo que 75% apresentavam tempo de duração do DM1 menor do que 4 anos. O maior intervalo percebido entre o diagnóstico do DM1 e da DC foi de 15,2 anos, observado em um paciente com diagnóstico prévio de DM1. Apesar de incomum, alguns estudos mostram a soroconversão em intervalos maiores (20,21). Cerutti e cols. (22) demonstram que 75% das crianças e adolescentes tiveram o diagnóstico da DC próximo de quatro anos de evolução do diabetes e observaram tendência à diminuição da prevalência conforme aumento do tempo de DM1, sendo raramente diagnosticada após dez anos de doença.

Não há ainda consenso na literatura a respeito da frequência da realização da triagem para DC em pacientes com DM1. Larsson e cols. (23) recomendam a triagem ao diagnóstico do DM1 e anualmente por pelo menos dois anos. Freemark e Levitsky (24) recomendam o rastreamento até pelo menos a finalização da puberdade e do crescimento. A Sociedade Internacional para o Diabetes na Criança e Adolescente (ISPAD) (25) recomenda o rastreamento ao diagnóstico inicial e anualmente até pelo menos cinco anos de doença. As recomendações da *American Diabetes Association* (26) publicadas em 2012 não definem uma periodicidade para o rastreamento da DC em pacientes diabéticos.

A prevalência encontrada da DC nos pacientes com DM1 foi superior à observada na população geral. Este estudo vem ressaltar a importância do rastreamento periódico de tais pacientes. Sugerimos um rastreamento ao diagnóstico inicial e, posteriormente, por pelo menos cinco anos de doença anualmente.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Whitaker FCFP, Hessel G, Lemos SHV, Paulino MFVM, Minicucci WJ, Junior GG. Prevalência e aspectos clínicos da Associação de Diabetes Mellitus Tipo 1 e Doença Celíaca. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(4):636-41.
- Volta U, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(4):479-87.
- Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(5):612-4.
- Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Vetrano S, Casale C, Anania MC, et al. Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of celiac disease in patient affect by type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:111-5.
- Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RMR, Kupfer R. Diabetes e doenças auto-imunes: prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1461-5.
- Tanure MG, Silva IN, Bahia M. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):155-8.
- Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(7):735-45.
- Camarca ME, Mozzilo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 2012;38(10):1-7.
- Franzese A, Lombardi F, Valerio G, Spagnuolo MI. Update on celiac disease and type 1 diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(12):1257-62.
- Ferreira C, Segal F. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Disponível em: http://sobed.org.br/web/pdf/DOENÇA_CELÍACA.pdf. Acesso em: 28 Jun, 2012.
- Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1317-21.
- Pimentel H, Silveira LRM, Gadelha MIP, Pereira MLB, Vargas PR. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. Ministério da Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_celiaca_livro_2010.pdf. Acesso em: 28 Jun, 2012.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology.* 1992;102:330-54.
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D. Epi-Info, version 6: a word processing, database and statistic programs for epidemiology on microcomputers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
- Software Microsoft Excel. Para Mac 2008. Versão 12.0.
- Barera G, Bianchi C, Calisti L, Cerutti F, Dammacco F, Frezza E, et al. Screening of diabetic children for celiac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child.* 1991;66(4):491-4.
- Bahia M, Penna FJ, Sampaio IB, Silva GM, Andrade EM. Determining IgA and IgG antigliadin, IgA antitransglutaminase, and anti-endomysial antibodies in monkey esophagus and in umbilical cord for diagnosis of celiac disease in developing countries. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2007;45(5):551-8.
- Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(5):367-71.
- Smith CM, Clarke CF, Porteous LE, Elson H, Cameron DJ. Prevalence of celiac disease and longitudinal follow-up antigliadin antibody status in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes.* 2000;1(4):199-203.
- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigalupi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type one diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109(5):833-8.
- Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hällström O. Seroconversion of reticulon autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut.* 1995;36(2):239-42.
- Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescent with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1294-8.

23. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jons-son B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 2):354-9.
24. Freemark M, Levitsky L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1932-9.
25. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(12):204-10.
26. American Diabetes Association. Standart of Medical Care in Dia-betes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):41-2.