

Slovenski standardi za obravnavo bolnikov s celiakijo

Slovenean standards for the diagnosis and treatment of patient with celiac disease

Rado Janša*, Mark Zavrtanik, Darko Siuka, Jan Drnovšek, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Medicinska fakulteta Ljubljana

Gastroenterolog 2017; 1: 4–11

Ključne besede: celiakija, priporočila

Key words: celiac disease, guidelines

IZVLEČEK

Celiakija je kronično imunsko pogojeno vnetje tankega črevesa, ki se pojavi kot odziv ob zaužitju glutena (beljakovine v pšenici, ječmenu, rži idr.) pri ljudeh z genetsko dovzetnostjo. Pojavlja se pri približno 1 % populacije. Kaže se lahko s klasično klinično sliko prebavnih simptomov (driska, steatoreja, vetrovi, hujšanje, bolečine v trebuhu, napihovanje) ali z neklasičnimi simptomi (anemija, boleznj kosti, dermatološki, ginekološki in nevrološki simptomi). Pogosteje opažamo neklasične oblike bolezni. Nekateri bolniki so lahko celo asimptomatski, z le nekaj nespecifičnimi simptomi. Zaradi raznolikosti klinične slike je diagnosticiranje bolezni pogosto pozno in težavno. Sodobno diagnosticiranje celiakije vključuje serološke teste, zlati standard pri odraslih pa še vedno ostaja endoskopska preiskava zgornjih prebavil z odvzemom biopsatov sluznice dvanajstnika in želodca za histopatološko analizo. Kljub poizkusom razvoja številnih zdravil, osnova zdravljenja celiakije ostaja vseživljenska stroga brezglutenska dieta. Poleg natančnega diagnosticiranja celiakije so pomembni tudi sledenje bolnikov s celiakijo ter njihova vzgoja

ABSTRACT

Celiac disease is an immune-based reaction to dietary gluten (storage protein for wheat, barley, rye...) that primarily affects the small intestine in those with a genetic predisposition and resolves with exclusion of gluten from the diet. Celiac disease is chronic and lifelong disease, which affects approximately 1 % of population. There has been a substantial increase in the prevalence of celiac disease over the last 50 years and an increase in the rate of diagnosis. Celiac disease can present with many symptoms, including typical gastrointestinal symptoms (e.g., diarrhea, steatorrhea, weight loss, bloating, flatulence, abdominal pain) and also non-gastrointestinal abnormalities (e.g., anemia, bone disease, skin disorders, gynecologic manifestation, neurologic symptoms). Indeed, many individuals with celiac disease may be asymptomatic at all or have only a few unspecific symptoms. Celiac disease is usually detected by serologic testing of celiac-specific antibodies. The diagnosis is confirmed by duodenal mucosal biopsies, which is gold standard for diagnosis of celiac disease in adult population. The treatment for celiac disease is primarily a

*doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa5@gmail.com

in izobraževanje o bolezni. Slovenski standard smo izoblikovali z namenom poenotenja obravnave bolnikov s celiakijo. Upoštevali smo smernice Evropskih in Ameriških združenj za gastroenterologijo.

Slovenske smernice so namenjene lažjemu in enotnejšemu prepoznavanju, diagnosticiranju, zdravljenju, sledenju in odkrivanju zapletov pri bolnikih s celiakijo.

UVOD

Celiakija je kronična avtoimuna bolezen, pri kateri od glutena odvisno vnetje vodi v okvaro in atrofijo sluznice tankega črevesa. Za razvoj bolezni je nujna prisotnost alela HLA DQ2 in/ali DQ8 (1). Patogeneza celiakije je kompleksna in je preplet delovanja dejavnikov okolja in posameznikove genetske dovzetnosti kar vodi v pretiran imunološki odziv v sluznici tankega črevesa (2). Gluten je skupina proteinov, ki jih najdemo v pšenici, rži, ječmenu in sorodnih žitih, in ki so pri bolnikih s celiakijo imunogeni (1, 3). Celiakija je doživljenska bolezen, ki neprepoznana lahko vodi v številne zaplete, kot so osteoporoza, razvoj drugih avtoimunih obolenj in raka (4). Zapleti ogrožajo bolnike, prav tako pa so tudi veliko finančno breme za zdravstveni sistem.

Danes vse manj bolnikov s celiakijo kaže klasične simptome bolezni, ki so posledica polno razvite malabsorpcije. Klinična slika je lahko zelo raznolika, kaže se lahko s spremembami številnih organskih sistemov, celo v popolni odsotnosti simptomatike prebavil. Zato moramo na celiakijo pomisliti v sklopu številnih bolezni, kar pa še dodatno zapleta njeno prepoznavanje (5–7). Zgodnje odkrivanje celiakije je namreč zaradi zapletov povezanih z boleznijo ključno. Zato se je pri celiakiji v zadnjih letih uveljavil klinični koncept aktivnega iskanja bolnikov. Zdravnikom je svetovan nizek prag uporabe presejalnega testiranja (8). Takšen koncept omogoča tudi lažja dostopnost do cenovno ugodnejših preiskav serološkega testiranja.

Osnova zdravljenja celiakije, kljub razvoju in iskanju številnih prijemalec za zdravila, še vedno ostaja vseži-

gluten-free diet, which requires patient education, motivation, and follow-up. We present recommendations for the recognition, diagnosis and management of patients with celiac disease.

vljenska brezglutenska dieta. Ta pri večini primerov bolnikov vodi v izboljšanje in zazdravitev bolezni. Kljub strogi brezglutenski dieti pa se del bolnikov ne odzove zadovoljivo, sluznica črevesja in klinična simptomatika se ne izboljšata ali normalizirata. Take bolnike je potrebno natančno slediti ter izključevati druga bolezenska stanja, ki lahko privedejo do neizboljšanja (3).

V zadnjih letih je ozaveščenost o celiakiji vedno večja, tako med laično populacijo, kot tudi med zdravniki. Zato se nam je zdelo nujno, da opozorimo na novejša dognanja v diagnostiki celiakije in poenotimo obravnavo bolnikov s celiakijo v Sloveniji. Pri pisanju standardov za obravnavno, smo v obzir vzeli priporočila in klinične prakse, ki jih priporoča Svetovno združenje za gastroenterologijo ter nacionalna združenja v Evropi in Ameriki. Seveda pa smo imeli pri pisanju cel čas v mislih tudi možnosti aplikativnosti v naš zdravstveni sistem.

EPIDEMIOLOGIJA

Celiakija se pojavljala pri približno vsaj 1 % kavkazijske populacije in je najpogostejša enteropatija v razvitem svetu (9–11). Novejše raziskave epidemiologije celiakije v zadnjih desetletjih kažejo na strm porast odkrite bolezni. V ZDA so v opazovanem obdobju 45 let opazili, kar 4-kratni porast nediagnosticirane celiakije (12–14). Zagotovo gre povečanje razširjenosti celiakije delno pripisati boljši ozaveščenosti o bolezni ter učinkovitejšim diagnostičnim orodjem – predvsem serološkemu testiranju.

Tveganje za razvoj celiakije je pri različnih populacijah različno, saj je genska-alelna značilnost populacij

raznolika. Bolezen se pogosteje pojavlja pri bolnikih v sorodstvu prvega kolena (do 10–15 %), pri sladkorni bolezni tipa 1 (3–16 %), Hashimotovem tiroiditisu (5 %), selektivni pomanjkljivosti protiteles IgA (9 %), Downovem sindromu (5 %), Turnerjevem sindromu (3 %) in pri ljudeh z drugimi avtoimunskimi boleznimi (avtoimunske bolezni jeter, Sjörgenov sindrom, IgA nefropatija) (13, 15, 16).

TERMINOLOGIJA

Celiakija se lahko manifestira s simptomatiko številnih organskih sistemov, ne le kot tradicionalno pojmovanim malabsorpcijskim sindromom. Odtod potreba po poimenovanju različnih kliničnih oblik celiakije. Priporočamo uporabo izrazoslovja po novi Oslovski definiciji celiakije in z njo povezanih pojmov (1):

- **Klasična celiakija** je oblika celiakije, ki se kaže s tipičnimi simptomi, ki so posledica slabše absorpcije zaradi bolezensko spremenjene sluznice tankega črevesa: driska, steatoreja, hujšanje, anemija zaradi pomanjkanja železa in druge težave povezane z malabsorpcijskim sindromom.
- **Neklasična celiakija** je oblika celiakije, ki se lahko kaže s prebavnimi težavami, ki niso posledica malabsorpcije (zaprtje, funkcionalna trebušna bolečina) ali s številnimi izvenčrevesnimi simptomi: glutenska ataksija, subfertilnost, osteoporoza, motnje menstrualnega cikla, herpetiformni dermatitis...
- **Potencialna celiakija** je oblika celiakije pri asimptomatskih posameznikih, ki imajo pozitivne serološke teste za celiakijo ter ustrezno gensko determiniranost ob normalni sluznici tankega črevesa. Takšni posamezniki imajo povišano tveganje, da bodo v prihodnosti razvili simptomatsko celiakijo.
- **Simptomatska celiakija**, je oblika celiakije, ki je opredeljena, s katerimi koli simptomi in znaki (tudi izvenčrevesni), ki jih pri bolniku s celiakijo povzroča uživanje glutena.

Uporaba pojmov tipična, atipična, latentna in tiha celiakija so bili zaradi zmede pri uporabi opuščeni (1).

INDIKACIJE ZA TESTIRANJE

Koncept aktivnega iskanja bolnikov s celiakijo je razširil indikacije, pri katerih bolnikom ponudimo testiranja. V splošnem razdelimo skupine bolnikov na te, ki imajo **visoko verjetnost za celiakijo** in tiste, ki imajo **nižjo verjetnost**, a je celiakija možna diagnoza. Takšna delitev je namreč ključna za nadaljno obravnavno bolnikov, saj pri bolnikih ki imajo visoko tveganje opravimo endoskopsko diagnostiko ne glede na rezultate seroloških testov. V Sloveniji je delovna skupina skupaj z drugimi specialnostmi sprejela konsenz o indikacijah za testiranje bolnikov z nižjo verjetnostjo za celiakijo.

Bolniki, ki imajo visoko verjetnost za celiakijo in pri katerih opravimo endoskopsko diagnostiko ne glede na rezultat serološkega testiranja:

- Simptomatska malabsorbcija
- Nepojasnjena driska s hujšanjem
- Nepojasnjena sideropenična anemija
- Herpetiformni dermatitis
- Simptomatski bolniki, ki so sorodniki bolnika s celiakijo v prvem kolenu

Bolniki, ki jim ponudimo serološko testiranje za celiakijo (nizka verjetnost pojavnosti):

- Novo odkrita sladkorna bolezen tipa 1
- Mineralna kostna gostota pod pričakovanim območjem za starost (pred menopavzo za ženske in pred 50 letom za moške)
- Bolniki s Hashimotovim tireoiditisom in spremembo ščitničnih hormonov, ki se neustrezno odzivajo na substitucijsko zdravljenje
- Povišane transaminaze neznane etiologije

DIAGNOSTICIRANJE CELIAKIJE

Sodobna diagnostika celiakije temelji na serološkem testiranju in endoskopski preiskavi s histopatološkim pregledom bioptatov sluznice dvanajstnika. Potrebna je tudi histopatološka analiza bioptata sluznice želodca zaradi izključitve druge patologije (npr. limfocitne infiltracije ob HP infekciji). Genetsko testiranje zaradi svoje nespecifičnosti nima mesta v rutinski diagno-

stiki celiakije, pač pa le v mejnih in zapletenih diagnostičnih primerih (17–22).

Medtem ko velja za pediatrično populacijo, da lahko diagnozo celiakije postavimo le s serološkim testiranjem, pri odraslih ostaja zlati standard v diagnostiki endoskopska preiskava s histopatološkim pregledom biopsiatov (23). Diagnozo celiakije lahko tako pri odraslemu nedvoumno postavimo pri bolniku, ki je na dieti, ki vsebuje gluten, ima pozitivne rezultate serološkega testiranja in histopatološke spremembe sluznice, ki so skladne s celiakijo.

Slika 1 prikazuje algoritem obravnave bolnika s sumom na celiakijo.

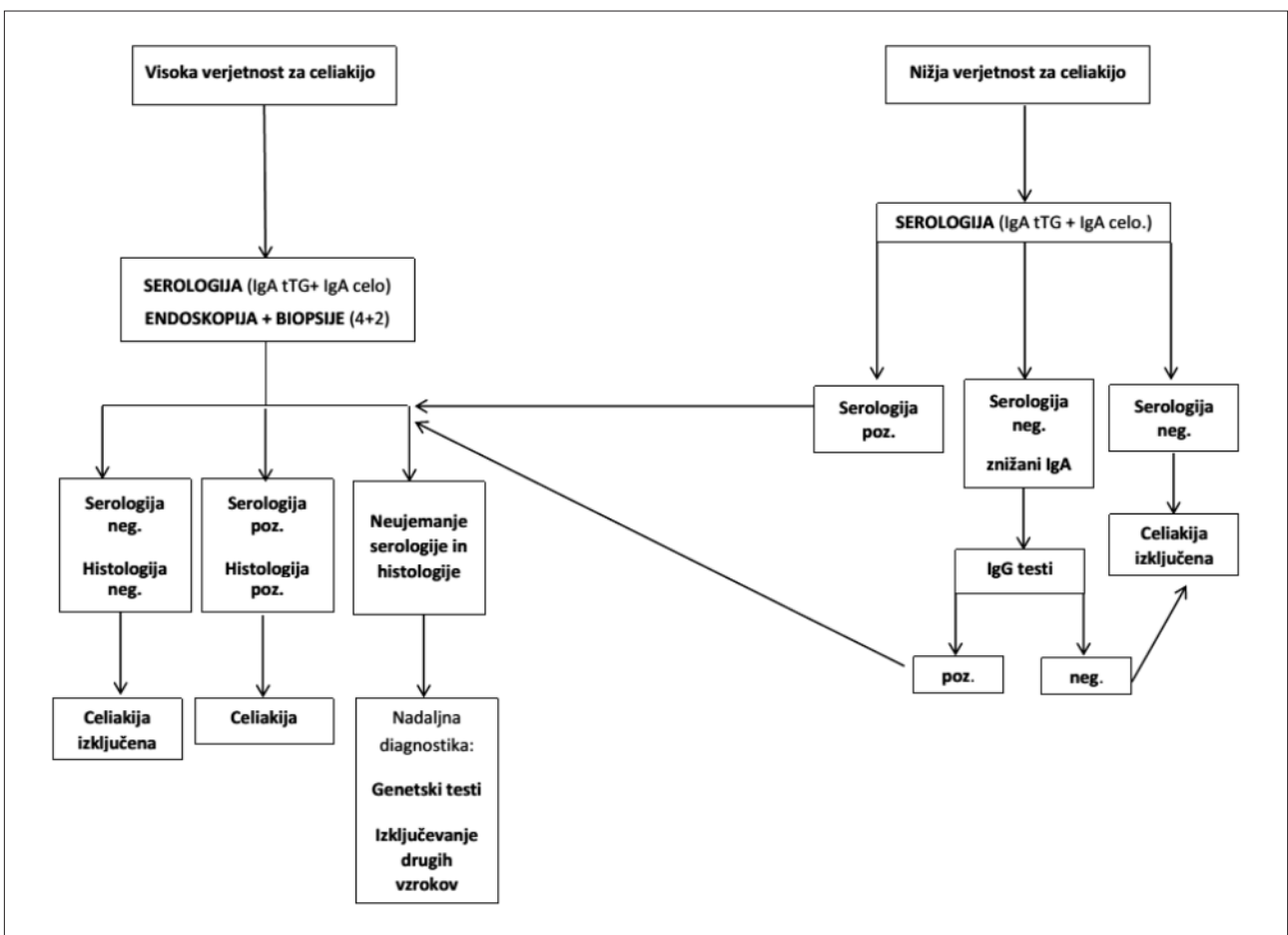
SEROLOGIJA

S serološkim testiranjem pri bolnikih določamo prisotnost protiteles razreda Ig A, specifičnih za

celiakijo. Serološko testiranje je neinvazivno, povedno in cenovno ugodno, zato ima vlogo »pre-sajalnega testa«. Ponudimo ga vsem bolnikom, pri katerih sumimo na celiakijo (3, 17–22).

Pozitiven rezultat serološkega testiranja nas vedno usmeri v endoskopsko diagnostiko. Vendar pri bolnikih z visoko verjetnostjo za celiakijo predlagamo invazivno diagnostiko ne glede na rezultate serološkega testiranja. Pri bolnikih, ki imajo nižje tveganje za razvoj celiakije, negativen rezultat serološkega testiranja sum na celiakijo ovrže, vendar celiakije ne izključi popolnoma (17–20).

Danes je najbolj razširjen in uporaben test določanje IgA protiteles proti tkivni transglutaminazi (tTG). Občutljivost in specifičnost testa pri novo odkriti celiakiji je 95 % (24). Protitelesa določimo iz bolnikovega seruma z encimsko-immunskim testom (ELISA). Ob serološkem testiranju moramo bolni-



Slika 1. Algoritem diagnostike celiakije

kom vedno določiti tudi raven celokupnih protiteles IgA v serumu, saj nezadostna koncentracija protiteles IgA pomeni lažno negativne rezultate. Selektivna pomankljivost IgA se namreč pri bolnikih s celiakijo pojavlja 10-krat pogosteje kot v splošni populaciji (2 % pri bolnikih s celiakijo proti 0,2–0,5 % v splošni populaciji). V kolikor pri bolniku odkrijemo pomankljivost IgA moramo v serološkem testiranju uporabiti teste, ki določajo protitelesa razreda IgG. (17, 25, 26)

Uporaba IgA in IgG protigliadinskih protiteles (AGA) zaradi nizke specifičnosti in občutljivosti pri odraslih ni več primerna za klinično uporabo. Prav tako ne priporočamo rutinske uporabe protiendomizijskih protiteles IgA (EMA). Razlog za to je metoda določanja, ki je odvisna od preiskovalca, saj temelji na indirektni imunofluorescenci, prav tako pa se pojavljajo etične dileme pri njihovi pripravi, saj je potrebna bodisi človeška popkovnica bodisi opičji požiralnik. Uporabna so le kot dopolnilno testiranje pri mejnih vrednosti rezultatov Ig A Ttg (17, 20).

ENDOSKOPSKO IN HISTOPATOLOŠKO DIAGNOSTICIRANJE

Kljub temu, da serološko testiranje ponuja visoko specifičnost in občutljivost, je zaenkrat za dokončno potrditev diagnoze nujna ezofagogastroduodenoskopija s histopatološkim pregledom vzorcev sluznice dvanajstnika. Serološka preiskava namreč celiakije ne izključi popolnoma, saj se v 5–16 % pojavlja seronegativna celiakija (17). Pri otroški populaciji (ne pa tudi pri odrasli) pa je sprejet konsensus o zadostnosti le seroloških vrednosti za postavitev diagnoze. Pogoj je vsaj 10-kratno zvišanje vrednosti tTg protiteles in pozitivni IgA endomizijskima protitelesa (EMA), ob pozitivnih genetskih preiskavah (23).

Makroskopski videz sluznice pri ezofagogastroduodenoskopiji pri celiakiji lahko pokaže zrnato, zadebeljeno sluznico, ki je zaradi hiperemije pordečela in ima videz tlakovane ceste. Vendar je specifičnost endoskopskega pregleda sluznice sluznice nezadostna (59–94 %), zato je potrebna

histopatološka analiza tudi pri makroskopsko normalnem izgledu sluznice (27). Ker je sluznica pri celiakiji lahko neenakomerno prizadeta (»patchy« lezije), priporočamo odvzem večjega števila bioptatov sluznice dvanajstnika; vsaj 4 vzorce v distalnem delu dvanajstnika in 2 vzorca bulbusa dvanajstnika, hkrati pa še bioptate sluznice želodca (17–20).

V našem prostoru se je pri ocenjevanju stopnje okvare sluznice uveljavila adaptirana Marshova klasifikacija, ki ocenjuje infiltracijo sluznice z intraepitelijskimi limfociti, hiperplazijo kript in vilusno atrofijo. Ključen kriterij pri določanju stopnje okvare sluznice dvanajstnika je odsotnost vilusne atrofije (Marsh 1, 2) oziroma prisotnost le te (Marsh 3 a, b, c). V kolikor je histološka slika skladna s celiakijo (Marsh 3), ob pozitivnih seroloških testih in ustrezni klinični sliki to velja za potrditev diagnoze (17, 28).

Histopatološka preiskava sluznice dvanajstnika pa ni pomembna le za ocenjevanje okvare sluznice zaradi celiakije, ampak z njo lahko diferencialno diagnosticiramo tudi številne druge vzroke za vilusno atrofijo in malabsorpcijski sindrom: okužbo z *Giardia lamblia*, bakterijsko razrast, kolagensko sprue, whiplovo bolezen, avtoimuno enteropatijo, intestinalno tuberkulozo, Chronovo bolezen, eozinofilni enteritis, limfom... (29).

GENETSKO TESTIRANJE

Alela HLA DQ2 in DQ8 sta prisotna pri vseh bolnikih s celiakijo. Pogosteje, v 95 % se pojavlja alel HLA DQ2, pri ostalih 5 % pa je prisoten alel DQ8. Odstotnost alelov tako skorja zagotovo izključi celiakijo (negativna napovedna vrednost je več kot 99 %). Imajo pa po drugi strani le 12 % pozitivno napovedno vrednost, saj so prisotni pri okoli tretjini splošne populacije. Zato se za genetsko testiranje odločimo v dvomljivih primerih (npr. ko so bolniki že na brezglutenski dieti), pri sumu na neklasične oblike celiakije ter pri diagnosticiranju refraktornih oblik celiakije (17–20, 30, 31).

ZDRAVLJENJE

Celiakija je kronična, doživljenska bolezen, ki nezdravljenja lahko vodi v številne resne zaplete. Brezglutenska dieta do danes predstavlja edino učinkovito zdravljenje. Brezglutenska dieta pomeni, da bolnik iz prehrane izloči vsa živila, ki vsebujejo pšenico, rž, ječmen in njim sorodna žita. Brezglutenska dieta pri bolniku s celiakijo zmanjša pojavnost simptomov, izboljša kvaliteto življenja, izboljša nutricionistični status in preprečuje zaplete bolezni. (31–33)

SLEDNJE BOLNIKA S CELIAKIJO

Namen sledenja bolnikov s celiakijo je ocenjevanje odziva na brezglutensko dieto ter preprečevanje in zgodnje odkrivanje s celiakijo povezanih zapletov. Ob diagnozi celiakije priporočamo, da pri pacientu ocenimo nutricionistični status in opravimo meritve kostne gostote. Doslednost upoštevanja brezglutenske diete ocenjujemo z določanjem protiteles IgA tTG, ki se morajo ob strogi brezglutenski dieti v nekaj mese-

cih ustrezno znižati. V kolikor je bila pri bolniku ugotovljena znižana kostna gostota, priporočamo, da bolnik po dveh letih ponovno opravi meritve kostne gostote, da ocenimo učinek brezglutenske diete in potrebo po dodatnem zdravljenju. Prav tako pri bolniku opravljamo meritve ščitničnih hormonov, saj so avtoimuna obolenja ščitnice najpogostejše komorbidnosti. Bolnika v prvem letu naročimo na kontrole na 3–6 mesecev, oziroma do normalizacije izvidov. Nato bolnike sledimo enkrat letno (17–22).

V **tabeli 1** so povzete preiskave, ki jih izvajamo pri sledenju bolnika s celiakijo, ter priporočen časovni interval testiranja.

NEODZIVNA IN REFRAKTORNA CELIAKIJA

Refraktorna celiakija je relativno redek zaplet bolezni, ki se pojavi pri 1–5 % bolnikov s celiakijo (29). Refraktorno celiakijo moramo razlikovati od vztrajajoče oz. neodzivne (rezistentne) celiakije, ki je pogost zaplet pri bolnikih s celiakijo in se pojavlja

Tabela 1. Slednje bolnika s celiakijo

Preiskava	Časovni interval	Komentar
Klinična evalvacija	Enkrat letno, oziroma ob rekurentnih simptomih	
Serologija (IgA tTG)	Na 3–6 mesecev do normalizacije, nato 1-krat letno	Perzistentno povišani titri so znak prisotnosti glutena.
Nutricionistični status	Na 3–6 mesecev do normalizacije, nato 1-krat letno	Pogosta so pomankanja železa, vitamina D, vitamina B12, folata, cinka, selen.
Mineralna kostna gostota	ob diagnozi, nato na 2-letni po začetku brezglutenske diete	Bolniki s celiakijo imajo ob diagnozi lahko znižano mineralno kostno gostoto. Ta se ob uvedbi brezglutenske diete lahko znatno izboljša.
Jetrne transaminaze	Ob diagnozi, nato 1-krat letno	Povišan nivo AST in ALT je pogosto najdba pri bolnikih s celiakijo. Trajno povišane transaminaze lahko nakazujejo na komorbidno jeterno bolezen.
Ščitnični hormoni	Ob diagnozi, nato 1-krat letno	Avtoimuna obolenja ščitnice so najpogostejša komorbidna avtoimuna bolezen pri bolnikih s celiakijo, in naj bi se pojavljale pri 10–15 % odraslih bolnikov.

pri 7–30 % bolnikov. Najpogostejši vzrok vztrajajoče (rezistentne) celiakije je kontaminacija hrane z glutenom (29, 34).

Na refraktorno celiakijo posumimo, ko po 6–12 mesecih stroge brezglutenske diete vztraja klinična slika malabsorpcijskega sindroma ob histoloških značilnostih skladnih s celiakijo. Večina bolnikov ima ob diagnozi refraktorne oblike bolezni negativne rezultate seroloških testov, kar ne izključuje refraktorne oblike celiakije. Refraktorna celiakija se pogosto kaže s hujšo klinično sliko malabsorpcije (pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov, elementov v sledovih, elektrolitsko neravnovesje itd.), včasih ji je pridružen tudi ulcerativni jejunitis (17, 29, 35, 36).

Glede na fenotip intraepitelijskih limfocitov refraktorno celiakijo razdelimo na benigno obliko (tip 1) in maligno obliko (tip 2). Pri določanju fenotipa limfocitov uporabljamo analizo s pretočno citometrijo ter analizo klonalnosti T-celičnih receptorjev s PCR. Refraktorna celiakija tipa 2 je opredeljena kot limfom nizke stopnje in se v naravnem poteku bolezni razvije v T-celični limfom, povezan z enteropatijo, z zelo slabo napovedjo izida bolezni. Standardnega zdravljenja refraktorne celiakije, ki je trenutno predvsem simptomatsko, za zdaj ni, poskušajo pa s kemoterapevtiki za zdravljenje levkemij (35, 36).

ZAKLJUČEK

Celiakijo moramo tudi danes obravnavati kot sistemsko avtoimunsko bolezen, ki lahko prizadene številne organske sisteme, in ne le kot tradicionalno pojmovano enteropatijo, ki je najpogostejši vzrok malabsorpcije. Zaradi heterogenosti kliničnih slik je prepoznavanje celiakije zelo zahtevno. Ne preseneča podatek, da je povprečen čas od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze celiakija kar 9,7 let (37). Nezdravljena celiakija lahko vodi v številne zaplete. Ti zapleti ogrožajo bolnike in zmanjšujejo kakovost njihovega življenja, ob tem pa so tudi pomemben strošek zdravstvene blagajne. Zavedati se

moramo, da je celiakija pogosto bolezensko stanje, posredno in neposredno povezano tudi s številnimi drugimi boleznimi, zato so nujni zgodnje prepoznavanje, ustrezno diagnosticiranje in dosledno vodenje bolezni ter predvsem stalno in dosledno izobraževanje bolnikov s celiakijo.

Literatura

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
2. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–43.
3. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121–6.
4. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 451–8.
5. Schuppan D, Zimmer K-P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 835–46.
6. Green PHR, Krishnareddy S, Lebowitz B. Clinical Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015; 33: 137–40.
7. Pinto-Sanchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015; 33: 147–54.
8. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 661–77.
9. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: Suppl 1: S57–67.
10. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 581–600.
11. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
12. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–8.
13. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93.
14. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 19–27.

15. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419–26.
16. Sarno M, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R. Risk factors for celiac disease. *It J Ped [Internet]* 2015;41. Dostopno 21.3.2017 na URL: <http://www.ijponline.net/content/41/1/57>
17. 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: 656–76.
18. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–28.
19. Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Rumessen JJ, Skovbjerg H, et al. Celiac disease: diagnosis and treatment. *Dan Med J.* 2015; 62: 5051.
20. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015; 4513.
21. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1175–86.
22. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Exp Rev Clin Immunol* 2016; 12: 449–63.
23. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.
24. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
25. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
26. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30: 10–6.
27. A.S. Oxentenko, S.W. Grisolano, J.A. Murray, L.J. Burgart, R.A. Dierkhising, J.A. Alexander. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 176: 933–938
28. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11: 1185-94.
29. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut* 2010; 59: 547–57.
30. DiGiacomo D. Human leukocyte antigen DQ2/8 prevalence in non-celiac patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2507.
31. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 639-43.
32. Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screendetected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1281-86.
33. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042-1066.
34. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2016–21.
35. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 537–46.
36. Malamut G, Cellier C. Refractory Celiac Disease: Epidemiology and Clinical Manifestations. *Digestive Diseases.* 2015; 33:221–6.
37. Norstrom F, Lindholm L, Sandstrom O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 118-21.