



Povezave med kronično vnetno črevesno boleznijo in celiakijo: pregled patogeneze, diagnostike in klinične obravnave

Links between chronic inflammatory bowel disease and celiac disease: a review of pathogenesis, diagnostics and clinical management

Andreja Ocepek* ^{1, 2}

¹ Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 38–47

Ključne besede: črevesna prepustnost, citokini, transkriptomika, mikrobiom, celjenje sluznice, brezglutenska dieta.

Keywords: intestinal permeability, cytokines, transcriptomics, microbiome, mucosal healing, gluten-free diet.

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in celiakija sta kronični imunsko pogojeni boleznici prebavil, katerih razširjenost v zadnjih desetletjih narašča. Čeprav se boleznici razlikujeta po sprožilnih dejavnikih, celiakija nastane kot odziv na prehranski gluten, KVČB pa je imunsko posredovana reakcija na črevesni mikrobiom, si delita številne genetske, imunske in okoljske stične točke. Genetske študije so razkrile skupne lokuse tveganja, ki so vključeni v ključne imunske poti. Na imunski ravni obe boleznici zaznamujeta povečana črevesna prepustnost in disregulacija citoki-

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) and celiac disease are chronic immune-mediated gastrointestinal disorders, but they are distinct in their underlying causes. Celiac disease is triggered by an abnormal immune response to dietary gluten. In contrast, IBD is characterised by an immune-mediated reaction to the gut microbiota. Despite these differing triggers, the disorders share numerous genetic, immunological, and environmental overlaps. Genetic studies have identified shared risk loci involved in key immune pathways. At the immunological level, both are characterised by increased

* Andreja Ocepek

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenija

E-pošta: andreja.ocepek@uke-mb.si

nov, vključno z interferonom-gama in interleukinom-21. Nedavne transkriptomске analize so izpostavile skupne molekularne poti, vključno z zmanjšano ekspresijo dolgih ne-kodirajočih ribonukleinskih kislin (RNK), kot je HNF1A-AS1. Epidemiološki podatki kažejo na višje tveganje za pojav celiakije pri bolnikih s KVČB v primerjavi s splošno populacijo, zlasti pri tistih s Crohnovo boleznijo in pojavom v otroštvu. Diagnostika celiakije pri bolnikih s KVČB zahteva previdnost zaradi prekrivanja simptomov, pri čemer evropske smernice iz leta 2025 uvajajo pogojno možnost postavitve diagnoze brez biopsije pri izbranih odraslih z visokimi titri protiteles IgA anti-tTG2. Zdravljenje temelji na strogi brezglutenski dieti, ki pri bolnikih s KVČB zahteva individualiziran pristop. Sledenje vključuje redno spremljanje titrov protiteles in oceno celjenja sluznice, kar je ključni cilj za zmanjšanje tveganja za dolgoročne zaplete.

intestinal permeability and cytokine dysregulation, including interferon-gamma and interleukin-21. Recent transcriptomic analyses have highlighted shared molecular pathways, including downregulation of long non-coding RNAs such as HNF1A-AS1. Epidemiological data indicate a higher risk of celiac disease in patients with IBD compared to the general population, especially among individuals with Crohn's disease and paediatric-onset cases. Diagnosing celiac disease in IBD patients requires caution due to overlapping clinical presentations. Notably, the 2025 European guidelines introduce a conditional non-biopsy diagnostic approach for selected adults with high IgA anti-tTG2 antibody titers. Management relies on a strict gluten-free diet, which must be individualised for patients with coexisting IBD. Long-term follow-up requires regular monitoring of antibody titers and assessment of mucosal healing. This remains a primary therapeutic goal to reduce the risk of long-term complications.

UVOD

Celiakija in kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) predstavljata naraščajoče zdravstveno breme v sodobni gastroenterologiji. Obe stanji sta opredeljeni kot kronični vnetni bolezni prebavil, ki nastaneta zaradi kompleksnega prepleta genetske predispozicije in okoljskih sprožilcev ter vodita do izgube imunske tolerance v črevesni sluznici [1, 2].

V zadnjem obdobju so strokovnjaki opazili vse pogostejše sočasno pojavljanje obeh bolezni pri istem bolniku, kar sproža vprašanja o skupni patogenezi in potrebi po prilagojenih diagnostičnih ter terapevtskih strategijah [3, 4]. Razumevanje teh povezav je ključno za gastroenterologe, saj se klinični sliki celiakije in KVČB pogosto prekrivata. Pri obeh stanjih osebe zbolijo z drisko, trebušnimi bolečinami, malabsorpcijskimi pojavi in izvenčrevesnimi manifestacijami, kar lahko otežuje postavitve pravilne diagnoze ali vodi v neustrezne obravnave trdovratnih simptomov [5, 6].

KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Kronična vnetna črevesna bolezen je skupni termin za ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), ki ju zaznamuje idiopatsko, ponavljajoče se vnetje prebavil. UK prizadene sluznico debelega črevesa in danke v obliki zveznega vnetja, ki sega od danke proksimalno, medtem ko se CB lahko pojavi kjerkoli vzdolž celotne prebavne poti, vnetje je značilno transmuralno in ima segmentni vzorec prizadetosti [7].

KVČB velja za posledico neustreznega imunskega odziva na črevesni mikrobiom pri genetsko dovzetnih posameznikih. Patofiziološko vključuje disregulacijo regulacijskih T-celic (Treg), povečano izločanje provnetnih citokinov (dejavnik tumorske nekroze (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-12, IL-23) ter okvaro epitelne pregrade, ki vodi do povečane prepustnosti za luminalne antigene [8, 9]. Klinično se KVČB kaže z driskami (pogosto krvavimi, kaj bolj značilno pri UK), trebušnimi krči, hujšanjem

in številnimi izvenčrevesnimi manifestacijami, ki prizadenejo sklepe, kožo, oči in jetra. Pojavnost in razširjenost KVČB sta še vedno v porastu v industrijskih državah zahodnega sveta, vse pogosteje pa se pojavljata tudi v državah v razvoju [10].

CELIAKIJA

Celiakija je sistemska imunsko pogojena bolezen, ki nastane kot odziv na zaužitje glutena pri genetsko predisponiranih osebah, in sicer tistih s haplotipoma HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 [1, 2]. Gluten je skupni izraz za prolaminska zrna v pšenici (gliadini), rži (sekalini) in ječmenu (hordeini) in je antigen, ki sproži vnetni odgovor. Ta privede do značilne atrofije črevesnih resic, hiperplazije kript in povečanega števila intraepitelnih limfocitov (IEL) v tankem črevesu, kar je morfološko razvrščeno po Marshovi klasifikaciji [11].

Bolezen prizadene približno 1 % splošne populacije, pojavnost pa narašča za okrog 7,5 % letno. Haplotipa HLA-DQ2 in HLA-DQ8 sta nujna, a ne zadostna pogoja za razvoj bolezni, tudi ne-HLA geni in okoljski dejavniki igrajo pomembno dopolnilno vlogo [12]. Klinična prezentacija celiakije se je v zadnjih desetletjih bistveno spremenila: poleg klasičnih malabsorpcijskih simptomov s steatorejo, hujšanjem in drisko so vse pogostejše neklasične oblike, ki vključujejo anemijo, osteoporozo, neplodnost, nevrološke težave (ataksija, periferna nevropatija) in kronično utrujenost. Pogosta je tudi asimptomatska oziroma tiha oblika celiakije [5, 6].

Osnova zdravljenja ostaja stroga doživljenjska brezglutenska dieta (BGD). Neupoštevanje diete lahko pripelje do vztrajnega vnetja sluznice in povečanega tveganja za dolgoročne zaplete, vključno z osteoporozo, neplodnostjo in limfoproliferativnimi boleznimi tankega črevesa [11, 12].

SKUPNA PATOGENEZA CELIAKIJE IN KVČB

Genetske stične točke

KVČB in celiakija si delita pomemben del genetske arhitekture. Asociacijske študije celotnega genoma (ang. Genome Wide Assosiation Studies ali GWAS) so razkrile skupne genetske lokuse, med katerimi so statistično najbolj izraženi geni PTPN2, IL18RAP, TAGAP in PUS10 [13,14]. Gen PTPN2 (ang. protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) kodira regulatorni encim, ki modulira citokinsko signalizacijo in integriteto epitelne pregrade. Različice tega gena so povezane s povečano občutljivostjo za vnetno bolezen črevesja in celiakijo [13]. Podobno IL18RAP (receptor za IL-18) vpliva na prirojeni imunski odziv in osi Th1-signalizacije, ki so skupne obema boleznima.

Mendelova randomizacijska analiza je potrdila dvo-smerno vzročno zvezo med KVČB in celiakijo, kar kaže, da ni le pogostejšega sočasnega pojavljanja naključnega izvora, temveč, da obstajajo skupne biološke poti, ki predisponirajo posameznika k razvoju obeh bolezni [15–17]. Vloga tako imenovanih inflamatomov, multiproteinskih kompleksov, ki aktivirajo IL-1 β in IL-18, je bila prav tako prepoznana kot skupni mehanizem vnetne aktivacije pri obeh boleznih [9].

Imunski mehanizmi in epitelna pregrada

Na imunski ravni obe stanji zaznamuje kronično vnetje sluznice, posredovano s T-celicami pomagal-kami tipa 1 (ang. T helper 1 ali Th1). Pri obeh boleznih opazimo disregulacijo citokinov, zlasti interferona-gama (IFN- γ) in IL-21, ter prekomerno aktivacijo efektorskih T-celic ob okrnjeni aktivnosti regulacijskih T-celic [8, 18]. Ključna skupna stična točka je okvara epitelne pregrade, ki omogoča vstop antigenov (glutena pri celiakiji oziroma bakterijskih komponent pri KVČB) v lamino proprijo, kar vzdržuje kronični vnetni odgovor.

Molekularna transkriptomika je razkrila, da so določene dolge nekodirajoče RNA (ang. long non-coding ali lncRNA), zlasti HNF1A-AS1, zmanjšane pri vseh treh bolezenskih stanjih, UK, CB in celiakiji [14]. Ta lncRNA uravnava delovanje jetrnega dejavnika HNF1A, ki je vpleten v metabolizem enterocitov in regeneracijo epitelija. Njena znižana ekspresija je neposredno povezana s težjimi poškodbami sluznice ter slabšim odzivom na zdravljenje.

Receptor NKG2D na citotoksičnih limfocitih T in naravnih celicah ubijalkah (ang. natural killer cells ali NK) je bil prepoznan kot skupni mediator epitelne poškodbe pri celiakiji (kjer ga aktivirajo stresni ligandi na enterocitih, inducirani z glutenom) in pri KVČB [19]. Ta skupni efektorski mehanizem delno pojasnjuje naraščajočo incidenco sočasne pojavnosti obeh boleznih.

Vloga mikrobioma

Črevesni mikrobiom igra ključno vlogo pri modulaciji imunskega odziva v črevesju in pri patogenezi obeh boleznih. Pri bolnikih s KVČB in celiakijo je dokumentirana disbioza, ki vključuje zmanjšanje koristnih bakterij (rodovi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) ter povečanje potencialno patogenih sevov [10, 20]. Bakterijski encimi in njihovi metaboliti (kratekoveržne maščobne kisline, sekundarni žolčni pigmenti) vplivajo na vzdržnost epitelne pregrade in modulacijo imunskega odziva [18].

Posebno vlogo igrajo bakterijski metaboliti pri razgradnji glutena. Nekatere bakterije (npr. *Lactobacillus* spp.) vsebujejo encime, ki cepijo prolaminska zrna in zmanjšajo njihovo imunogenost, medtem ko bakterijski produkti (npr. lipopolisaharidi) prek Toll-ov podobnih receptorjev (TLR-4) spodbujajo vnetje v črevesni sluznici [8, 21]. Disbioza je tako vzrok kot posledica vnetja in ustvarja začaran krog, ki ga je pri bolnikih z obema boleznima težko prekiniti. Vloga probiotikov pri preprečevanju ali moduliranju obeh boleznih je predmet intenzivnega raziskovanja [21, 22].

Vitamin D in skupne presnovne poti

Vitamin D igra pleiotropno imunomodulatorsko vlogo, ki sega dlje od regulacije presnove kalcija. Receptorji za vitamin D so prisotni na večini imunskih celic, vključno z dendritičnimi celicami, makrofagi in T-limfociti, kjer vitamin D zavira pro-vnetne citokine in spodbuja toleranco [23, 24]. Pri celiakiji pomanjkanje vitamina D nastane kot posledica malabsorpcije v prizadetem tankem črevesu, kar je eno najpogostejših pomanjkanj mikrohranil pri teh bolnikih. Pri KVČB je pomanjkanje vitamina D pogosto in je neposredno povezano z aktivnostjo bolezni [23].

Pri bolnikih s sočasno KVČB in celiakijo je zato pomanjkanje vitamina D posebno pogosto in izrazito ter zahteva sistematično merjenje in nadomeščanje. Epidemiološke analize so pokazale, da je nizka raven vitamina D dejavnik tveganja za poslabšanje obeh boleznih in razvoj izvenčrevesnih zapletov, zlasti kostnih [23].

Hematološke spremembe

Sočasna prisotnost celiakije in KVČB vpliva tudi na krvne parametre. Kronično vnetje pri obeh boleznih je povezano z reaktivno trombocitozo, povišanimi vrednostmi fibrinogena in C-reaktivnega proteina, kar povečuje protrombotično tveganje [25]. Anemija je pogosta pri obeh boleznih in nastane kot posledica malabsorpcije železa in vitamina B12, kroničnega vnetja in/ali povečanih izgub ob krvavitvah iz črevesja. Prepoznavanje in zdravljenje anemije je ključni del celovite obravnave teh bolnikov.

Epidemiološka razmerja med KVČB in celiakijo

Številne populacijske in klinične študije so potrdile statistično značilno povečano tveganje za celiakijo pri bolnikih s KVČB in obratno. Sistemska metaanaliza in meta-regresija vključuje 11 študij z več kot 80.000 bolniki s KVČB. Ugotovili so, da imajo

bolniki s KVČB skoraj štirikrat večje tveganje za celiakijo v primerjavi z zdravimi kontrolami [4].

Izraelska nacionalna kohortna študija epi-IIRN, ki je zajela tako otroke kot odrasle, je pokazala, da je celiakija trikrat pogostejša pri bolnikih s KVČB, pri čemer je diagnoza celiakije v 76 % primerov prehitela diagnozo KVČB [26]. To nakazuje, da celiakija morda pospeši razvoj KVČB, vsaj pri podskupini bolnikov. Nordijska kohortna študija na osnovi populacijskih registrov je prav tako potrdila statistično značilno dvosmerno verjetnost, bolniki s celiakijo so imeli večje tveganje za kasnejši razvoj KVČB, zlasti CB [27].

Razširjenost sočasnega pojavljanja je nekoliko drugačna pri otrocih in odraslih ter se razlikuje med posameznimi podtipi KVČB. Britanska analiza je ugotovila, da so otroci s sočasno celiakijo in KVČB diagnosticirani pri nižji starosti in imajo pogosteje bolj agresiven potek KVČB ter potrebujejo hitrejšo stopnjevanje terapije [28, 29]. Ameriška multicentrična analiza Cheung et al. je opisala, da so otroci s serološko pozitivnostjo za celiakijo in KVČB pogosteje imeli CB s prizadetostjo tankega črevesa [30].

Fenomenološka analiza skupine Shah et al. pri odraslih je pokazala, da bolniki s sočasno KVČB in celiakijo pogosteje potrebujejo biološko zdravljenje v primerjavi s tistimi z le eno boleznijo [3]. Študija Tse et al. je potrdila, da je sočasno pojavljanje obeh bolezni povezano z bolj zapletenim potekom in zahtevnejšo terapevtsko obravnavo [31]. Madžarska populacijska analiza je pokazala, da je razširjenost KVČB pri bolnikih s celiakijo 4,74 %, kar je znatno višje od splošne populacije [32].

Sonnenberg in Genta sta v ameriški populacijski primerjalni analizi ugotovila pozitivno korelacijo med diagnostično pojavnostjo obeh bolezni v endoskopski praksi [33]. Zingone et al. so v obsežnem preglednem članku definirali, kateri bolniki imajo statistično utemeljeno indikacijo za aktivno iskanje celiakije v kontekstu KVČB in sorodnih stanj [6].

DIAGNOSTIKA CELIAKIJE PRI BOLNIKI S KVČB

Kdaj pomisliti na celiakijo pri bolniku s KVČB?

Prekrivanje simptomov med celiakijo in KVČB, zlasti CB tankega črevesa, je pogosta diagnostična past. Klinični znaki, ki morajo vzbuditi sum na sočasno celiakijo pri bolniku s KVČB, so:

- trdovratni prebavni simptomi kljub dobremu nadzoru KVČB (driska, napenjanje, bolečine),
- nepojasnjena anemija (zlasti sideropenično ali kombinirano),
- osteopenija ali osteoporoza pri mlajšem bolniku,
- nepojasnjena izguba telesne mase ali podhranjenost,
- povišani jetrni encimi brez jasne etiologije,
- prisotnost sočasnih imunsko pogojenih bolezni (tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1),
- pozitivna družinska anamneza za celiakijo,
- pojav KVČB v otroštvu (višja prevalenca celiakije).

Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom s CB tankega črevesa, saj se histološke spremembe (kriptna hiperplazija, povečano število IEL) lahko prekrivajo s celiakijo [6, 12].

Serološka diagnostika

Smernice Evropskega združenja za preučevanje celiakije (ang. European Society for the Study of Coeliac Disease ali EScCD) iz leta 2025 ohranjajo serološko testiranje kot prvi korak v diagnostiki celiakije. Zlati standard ostaja določanje IgA anti-tkivne transglutaminaze 2 (IgA anti-tTG2) ob sočasnem merjenju celokupnega IgA. Potrebna je namreč izključitev selektivnega pomanjkanja IgA, saj ga je pri bolnikih s KVČB mogoče pričakovati v 2–3 % [12, 34].

Pri bolnikih s pomanjkanjem IgA je treba izmeriti IgG anti-tTG2 ali IgG protiteles proti deamidiranemu gliadinskemu peptidu (DGP-IgG). Pri mejnih vrednostih IgA anti-tTG2 (1–10x zgornje normalne vrednosti ali ZNV) je priporočljiva nadaljnja potr-

ditev z IgA endomizijskimi protitelesi (EMA) [12]. Multicentrična prospektivna študija Bi.A.CeD je potrdila, da titri IgA anti-tTG2 ≥ 10 x ZNV z visoko verjetnostjo napovedujejo atrofijo resic in imajo diagnostično vrednost za potrditev celiakije brez potrebe po biopsiji [34].

Kritično za bolnike s KVČB je, da mora serološko testiranje potekati, ko je bolnik na prehrani, ki vsebuje gluten. Predhodna ali sočasna dieta z nizko vsebnostjo glutena (npr. ki so jo bolniki samoiniciativno uvedli za lajšanje simptomov) lažno znižuje titer protiteles in povzroča lažno negativne izvide. To je anamnestično potrebno preveriti pri vsakem bolniku s sumom na celiakijo [7, 12].

Ne-biopsijski pristop pri odraslih

Ena najpomembnejših novosti smernic ESsCD 2025 je pogojno priporočilo za postavitve diagnoze celiakije pri odraslih brez obvezne intestinalne biopsije v izbranih primerih [12]. To priporočilo je usklajeno s podobnim pristopom pri otrocih, ki ga uveljavljajo smernice ESPGHAN iz leta 2020 [35].

Kriteriji za ne-biopsijski pristop pri odraslih v skladu s smernicami ESsCD 2025:

- titri IgA anti-tTG2 ≥ 10 -kratnik ZNV v dveh neodvisnih vzorcih seruma,
- starost bolnika pod 45 let,
- odsotnost alarmantnih simptomov (krvavitev iz prebavil, disfagija, hitro hujšanje, sum na malignom),
- ustrezna raven celokupnega IgA (izključeno pomanjkanje IgA),
- bolnik je seznanjen in se strinja z ne-biopsijskim pristopom [12].

Pri bolnikih s KVČB je treba ne-biopsijskemu pristopu pristopiti še z večjo previdnostjo. Alarmantni simptomi so pri KVČB pogostejši (npr. krvavitev je pogost simptom bolezni), kar v večini primerov usmerja v biopsijski pristop. Prav tako je endoskopija pogosto indicirana pri aktivni KVČB, kar omogoča hkratno vzorčenje sluznice dvanajstnika [12].

Biopsija tankega črevesa

Biopsija tankega črevesa ostaja zlati standard za potrditev diagnoze celiakije in je obvezna, kadar kriteriji za ne-biopsijski pristop niso izpolnjeni, ali kadar obstaja diagnostična negotovost. Protokol po smernicah ESsCD 2025 zahteva:

- vsaj 4 biopsije iz distalnega dela dvanajstnika (pars descendens),
- vsaj 2 biopsiji iz bulbosa dvanajstnika (pars superior), ki je pri odraslih pogosto prizadet,
- ustrezno orientacijo vzorcev za histološko vrednotenje [12].

Pri bolnikih s KVČB, zlasti s CB, je treba histološke izvide (atrofija resic, povečano število IEL – Marsh 2 ali 3) vedno interpretirati v kontekstu serologije, da se izključi granulomatozna bolezen dvanajstnika v sklopu CB, ki lahko posnema histološko sliko celiakije. Sočasno pozitivna serologija za celiakijo v tem primeru zahteva kompleksno klinično presojo in morebitno genetsko testiranje [7, 12].

Genetsko testiranje HLA-DQ2/8

Tipizacija HLA-DQ2 in HLA-DQ8 ima visoko negativno napovedno vrednost ($> 99\%$) in je dragocena za izključitev celiakije v primeru diagnostično neskladnih izvidov [12]. Praktična indikacija pri bolnikih s KVČB vključuje:

- bolnike, ki so že na brezglutenski dieti pred diagnostičnim postopkom (tipizacija HLA ne zahteva glutenske obremenitve),
- neskladje med serologijo in histologijo,
- presejanje pri sorodnikih prvega reda bolnikov s celiakijo, ki imajo sočasno KVČB,
- diferencialno diagnozo med refraktarno celiakijo in CB dvanajstnika.

ZDRAVLJENJE CELIAKIJE PRI BOLNIKI S KVČB

Brezglutenska dieta kot temeljni terapevtski ukrep

Osnova zdravljenja celiakije ostaja stroga in doživiljska BGD. Ta zahteva popolno izključitev pšenice, ječmena, rži in njihovih derivatov iz prehrane. Bolnike je treba naučiti prepoznavanja skritih virov glutena v predelanih živilih, zdravilih in prehranskih dopolnilih. BGD mora biti uvedena le po potrjeni diagnozi celiakije. Samoiniciativna BGD pred diagnostiko oteži ali onemogoči natančno serološko in histološko vrednotenje [7, 36].

Pri bolnikih s sočasno KVČB in celiakijo je uvedba BGD posebno zahtevna iz več razlogov:

- obe bolezni sta pogosto povezani s prehransko omejenostjo, podhranjenostjo in strahom pred hrano,
- BGD sama po sebi je nutritivno tvegana (pomanjkanje vlaknin, mikrohranil, povišan glikemični indeks brezglutenskih nadomestkov),
- aktivna KVČB povečuje podhranjenost in malabsorpcijo mikrohranil ne glede na prehrano,
- nekateri bolniki imajo sočasno sindrom razdražljivega črevesa (SRČ), kar zahteva individualni prehranski načrt.

Vsi bolniki s sočasno KVČB in celiakijo morajo imeti celovito klinično prehransko obravnavo in biti napoteni k specializiranemu kliničnemu dietetiku z izkušnjami pri obeh boleznih [37]. Imeti morajo redno ocenjevanje prehranskega stanja in po potrebi ustrezno nadomeščanje mikrohranil.

Prehranska dopolnila in mikrohranila

Bolniki s sočasno KVČB in celiakijo so pogosteje ogroženi za pomanjkanje naslednjih mikrohranil: železo (malabsorpcija v dvanajstniku in jejunumu, krvavitev iz črevesja), folna kislina, vitamini B12 in D, kalcij, cink, baker in selen. Priporočeno je

rutinsko presejanje za pomanjkanje teh snovi ob postavitvi diagnoze in med sledenjem [23, 37].

Čisti oves večina bolnikov s celiakijo v splošnem dobro prenaša, vendar je pri bolnikih s KVČB potrebna dodatna previdnost zaradi možne individualne intolerance na avenin in tveganja navzkrižne glutenske kontaminacije. Dopolnitev z ovsom se priporoča le po stabilizaciji bolezni in pod nadzorom kliničnega dietetika [12].

Dieta z nizko vsebnostjo FODMAP

Pri bolnikih s trdovratnimi gastrointestinalnimi simptomi kljub strogi BGD in dobri kontroli KVČB je treba upoštevati sočasni sindrom razdražljivega črevesa ali intoleranco na fermentabilne oligosaharide, disaharide, monosaharide in poliole ali FODMAP. V tem primeru je individualiziran prehranski pristop z začasno dieto z nizko vsebnostjo FODMAP pod nadzorom kliničnega dietetika utemeljen in učinkovit [36].

Zdravljenje KVČB ob sočasni celiakiji

Sočasna prisotnost celiakije pri bolnikih s KVČB zahteva individualiziran pristop k zdravljenju KVČB. Glede na podatke iz literature je pri teh bolnikih pogosteje potrebno hitrejše stopnjevanje terapije, zgodnejša uvedba imunomodulatorjev ali bioloških zdravil, saj sama BGD ne zadostuje za nadzor črevesnega vnetja [28, 31]. Biološka zdravila, ki se uporabljajo pri KVČB (anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-integrinska protitelesa), niso kontraindicirani pri sočasni celiakiji, se ne vpletajo v absorpcijo glutena in ne vplivajo na potek celiakije.

CELJENJE SLUZNICE IN SLEDENJE

Celjenje sluznice pri sočasni celiakiji in KVČB

Celjenje sluznice (ang. mucosal healing) je pri sočasni celiakiji in KVČB kompleksen in pogosto dolgotrajnejši proces kot pri posamezni bolezni. Po uvedbi stroge BGD normalizacija arhitekture sluznice dvanajstnika pri odraslih s celiakijo traja od 6 do 24 mesecev, pri nekaterih pa celo tri leta ali dlje. Histološke študije kažejo, da se sluznica popolnoma zaceli le pri 57-76 % odraslih bolnikov ob upoštevanju BGD, pri preostalih pa ostaja povečano število IEL [11, 12].

Pri bolnikih s sočasno KVČB regeneracijo sluznice otežujejo skupne genetske in imunske poti. Zmanjšana ekspresija lncRNA HNF1A-AS1 pri vseh treh stanjih (UK, CB in celiakija) je neposredno povezana s težjimi poškodbami sluznice in slabšim odzivom na zdravljenje [14]. Povečana črevesna prepustnost in nenehna disregulacija citokinov vzdržujeta kronično vnetje in upočasnjujeta celjenje, kar zahteva aktivno in dolgotrajno sledenje.

Sledenje

Sledenje bolnikov s celiakijo in KVČB mora biti sistematično in multidisciplinarno. Priporočena shema po smernicah EScCD 2025 in priporočilih britanskega gastroenterološkega združenja (ang. British Society for Gastroenterology ali BSG):

- **ob postavitvi diagnoze:** krvna slika, IgA anti-tTG2, celokupni IgA, status železa, vitamin B12, folna kislina, vitamin D, kalcij, ščitnični hormoni, pregled kliničnega dietetika, meritev mineralne kostne gostote pri bolnikih z osteopenijo/osteoporozo ali ob dolgotrajnem neupoštevanju BGD,
- **po 3 mesecih:** klinična ocena adherence BGD, pregled kliničnega dietetika, ponovna serologija (IgA anti-tTG2) za oceno odziva na dieto,

- **po 6 in 12 mesecih:** ponovitev krvnih parametrov, ocena simptomov, opredelitev morebitnih prehranskih pomanjkanj,
- **letno sledenje:** serologija, krvna slika, mikrohranila, pri sočasni KVČB multidisciplinarno usklajevanje za nadzor aktivnosti obeh bolezni [7, 12].

Kontrolna biopsija in indikacije zanjo

Rutinska kontrolna biopsija dvanajstnika ni obvezna za vse bolnike s celiakijo, ki odgovorijo na BGD in nimajo simptomov [12]. Indikacije za kontrolno biopsijo pri bolnikih s sočasno KVČB vključujejo:

- bolnike, starejše od 40 let, z izhodiščno hudo atrofijo resic (Marsh 3b/3c),
- sum na neodzivno celiakijo kljub strogi BGD,
- vztrajanje visokih titrov IgA anti-tTG2 po 12–24 mesecih BGD,
- sum na refraktarno celiakijo tipa II ali na limfom tankega črevesa,
- diagnostična negotovost glede ločitve med aktivno CB dvanajstnika in neodzivno celiakijo.

Preventivni ukrepi in cepljenje

Bolniki s celiakijo imajo pogosto hiposplenizem, ki je klinično podcenjen zaplet. Pri sočasni KVČB se svetuje delovanje vranice oceniti z določanjem Howell-Jolly telesc v krvnem razmazu. Bolnike s hiposplenizmom je priporočljivo cepiti proti pnevmokoku, Haemophilus influenzae tip b in meningokokom, skupaj z rednimi poživitvenimi odmerki po sprejetih nacionalnih cepilnih shemah [12, 35]. Redno merjenje mineralne kostne gostote in ustrezno nadomeščanje vitamina D ter kalcija sta standardni del sledenja.

ZAKLJUČEK

Povezava med KVČB in celiakijo je klinično in patobiološko relevantna ter temelji na dokazanih skupnih genetskih predispozicijah, imunoloških mehanizmi in okoljskih dejavnikih, ki vodijo do okvare črevesne pregrade. Epidemiološki dokazi in Mendelove randomizacijske analize o dvosmerni vzročni zvezi so dovolj trdni, da utemeljijo aktivno iskanje primerov celiakije pri bolnikih s KVČB, zlasti pri tistih z netipičnimi ali vztrajnimi simptomi, CB tankega črevesa, pojavom boleznih v otroštvu in sočasnimi drugimi imunsko pogojenimi stanji [4, 26, 27].

Smernice ESsCD 2025 prinašajo pomembno novost v obliki pogojno priporočene diagnostike brez biopsije pri izbranih odraslih z visokimi titri IgA anti-tTG2, kar bo v klinični praksi poenostavilo diagnostični postopek pri določeni podskupini bolnikov. Pri bolnikih s KVČB ostaja biopsija v večini primerov prednostna metoda, saj prisotnost alarmantnih simptomov, kompleksnost diferencialne diagnoze in potrebna endoskopija nudijo priložnost za hkratno vzorčenje [12, 34].

Integriran multidisciplinaren pristop, ki vključuje gastroenterologa, kliničnega dietetika, po potrebi hematologa, endokrinologa in revmatologa, je ključen za uspešno obvladovanje obeh boleznih, preprečevanje dolgoročnih zapletov in izboljšanje kakovosti življenja teh bolnikov. Prihodnje raziskave bi morale biti usmerjene v razvoj specifičnih biomarkerjev za razlikovanje med aktivnostjo KVČB in neodzivno celiakijo, v vlogo mikrobiomske terapije pri modularanju skupnih patogenih poti ter v iskanje novih tarč zdravljenja, ki bi bile učinkovite pri obeh boleznih hkrati [9, 14, 20].

Reference

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan; 62 (1): 43-2. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun; 7 (5): 583-613. doi:10.1177/2050640619844125.
3. Shah A, Walker M, Burger D, et al. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Aug; 53 (7): 514-22. doi:10.1097/MCG.0000000000001033.
4. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep; 159 (3): 884-903.e31. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.016.
5. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – A cohort study in the Netherlands. *Digestive and Liver Disease*. 2016 May; 48 (5): 499-505. doi:10.1016/j.dld.2016.01.006.
6. Zingone F, Bai JC, Cellier C, et al. Celiac Disease–Related Conditions: Who to Test? *Gastroenterology*. 2024 Jun; 167 (1): 64-78. doi:10.1053/j.gastro.2024.02.044.
7. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug; 63 (8): 1210-28. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578.
8. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr*. 2021 Sep 13; 8. doi:10.3389/fnut.2021.718356.
9. Scalavino V, Piccinno E, Giannelli G, et al. Inflammasomes in Intestinal Disease: Mechanisms of Activation and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 4; 25 (23): 13058. doi:10.3390/ijms252313058.
10. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2018 Dec 10; 4 (2): 293-305. doi:10.1038/s41564-018-0306-4.
11. Doyle JB, Silvester J, Ludvigsson JF, et al. Advances in the pathophysiology, diagnosis, and management of celiac disease. *BMJ*. 2025 Oct 15; 391: e081353. doi:10.1136/bmj-2024-081353.
12. Al Toma A, Zingone F, Branchi F, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part I: Diagnostic Approach. *United European Gastroenterol J*. 2025 Dec 26; 13 (10): 1855-86. doi:10.1002/ueg2.70119.
13. Bellomo C, Furone F, Rotondo R, et al. Role of Protein Tyrosine Phosphatases in Inflammatory Bowel Disease, Celiac Disease and Diabetes: Focus on the Intestinal Mucosa. *Cells*. 2024 Nov 29; 13 (23): 1981. doi:10.3390/cells13231981.
14. Braun T, Sosnovski KE, Amir A, et al. Mucosal transcriptomics highlight lncRNAs implicated in ulcerative colitis, Crohn's disease, and celiac disease. *JCI Insight*. 2023 Jul 24; 8 (14). doi:10.1172/jci.insight.170181.
15. A G, Sun C, Shan Y, et al. Bidirectional causal link between inflammatory bowel disease and celiac disease: A two-sample mendelian randomization analysis. *Front Genet*. 2022 Sep 20; 13. doi:10.3389/fgene.2022.993492.
16. Yuan S, Kim JH, Xu P, et al. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Jan 4; 13. doi:10.3389/fimmu.2022.1057253.

17. Yuan S, Jiang F, Chen J, et al. Phenome-wide Mendelian randomization analysis reveals multiple health comorbidities of coeliac disease. *EBioMedicine*. 2024 Mar; 101: 105033. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105033.
18. Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 26; 12. doi:10.3389/fimmu.2021.658354.
19. Wei L, Xiang Z, Zou Y. The Role of NKG2D and Its Ligands in Autoimmune Diseases: New Targets for Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 16; (24): 17545. doi:10.3390/ijms242417545.
20. Ullah H, Arbab S, Chang C, et al. Gut microbiota therapy in gastrointestinal diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Feb 26; 13. doi:10.3389/fcell.2025.1514636.
21. Serena G, Fasano A. Use of Probiotics to Prevent Celiac Disease and IBD in Pediatrics. In: 2018. p. 69-81. doi:10.1007/5584_2018_317.
22. Chowdhury SR, Dey A, Gautam MK, et al. Immune-mediated Bowel Disease: Role of Intestinal Parasites and Gut Microbiome. *Curr Pharm Des*. 2024 Dec; 30 (40): 3164-74. doi:10.2174/0113816128326270240816075025.
23. Infantino C, Francavilla R, Vella A, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022 Dec 3; 14 (23): 5154. doi:10.3390/nu14235154.
24. Vincenzi F, Smirne C, Tonello S, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2026 Jan 5; 27 (1): 555. doi:10.3390/ijms27010555.
25. Szakács Z, Csiszár B, Kenyeres P, et al. Haemorrhological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case-control study protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 23; 9 (3): e026315. doi:10.1136/bmjopen-2018-026315.
26. Kori M, Zamir Y, Yermiyahu SO, et al. The Association of Inflammatory Bowel Disease with Coeliac Disease and Coeliac Autoimmunity in Children and Adults: A Nationwide Study from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis*. 2023 May 3; 17 (5): 700-5. doi:10.1093/ecco-jcc/ijac176.
27. Mårild K, Söderling J, Lebowitz B, et al. Association of Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2022 Sep; 117 (9): 1471-81. doi:10.14309/ajg.0000000000001834.
28. Bakewell C, Ashton JJ, Vadgama B, et al. Prevalence and clinical characteristics of children with coexisting coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2025 Oct; 110 (10): 800-4. doi:10.1136/archdischild-2025-328470.
29. Bramuzzo M, Lionetti P, Miele E, et al. Phenotype and Natural History of Children with Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Nov 15; 27 (12): 1881-8. doi:10.1093/ibd/izaa360.
30. Cheung T, de Zoeten EF, Hoffenberg EJ, et al. Characteristics of Children With Inflammatory Bowel Disease and Coexisting Celiac Disease Seropositivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Dec 19; 75 (6): 737-42. doi:10.1097/MPG.0000000000003613.
31. Tse CS, Deepak P, De La Fuente J, et al. Phenotype and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease with Co-existent Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30; 12 (8): 973-80. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy061.
32. Kocsis D, Tóth Z, Csontos ÁA, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec 19; 15 (1): 141. doi:10.1186/s12876-015-0370-7.
33. Sonnenberg A, Genta RM. Case-control study of the concurrence of coeliac disease with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 May 2; 57 (9): 988-92. doi:10.1111/apt.17408.
34. Ciacci C, Bai JC, Holmes G, et al. Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected coeliac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov; 8 (11): 1005-14. doi:10.1016/S2468-1253(23)00205-4.
35. Husby S, Koletzko S, Korponay Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan; 70 (1): 141-56. doi:10.1097/MPG.0000000000002497.
36. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2023 Jan; 118 (1): 59-76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075.
37. Roncoroni L, Gori R, Elli L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Feb 10; 14 (4): 751. doi:10.3390/nu14040751.