

ARTYKIEWICZ, Klaudia, CZARKOWSKI, Marcin, GORCZYCA, Kamila, GRODKIEWICZ, Maria, KOZIEL, Pawel, KRZYSIEK, Urszula, PODGÓRSKA, Klaudia, PUŁA, Aleksandra, ŚLUPCZYŃSKA, Aleksandra & URBAŚ, Weronika. Celiac disease - a review on recent advances in characteristics, diagnostic and treatments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):11-17. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.001>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40835>
<https://zenodo.org/record/7348088>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.11.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 22.11.2022.

Celiac disease- a review on recent advances in characteristics, diagnostic and treatments

Klaudia Artykiewicz¹

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2912-4691>

e-mail: klaudiaartykiewicz@gmail.com

Marcin Czarkowski²

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-5663-2574>

e-mail: marcin.czarkowski98@gmail.com

Kamila Gorczyca³

Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 20-090 Lublin, Polska

<https://orcid.org/0000-0002-7976-0509>

e-mail: kamila.gorczyca@o2.pl

Maria Grodkiewicz⁴

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-6243-9102>

e-mail: marysiagrodkiewicz@gmail.com

Pawel Koziel⁵

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-6069-6028>

e-mail: pawelkoziel61@gmail.com

Urszula Krzysiek⁶

Szpital Solec Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością w Warszawie

<https://orcid.org/0000-0002-4712-2334>

e-mail: urszula.krzysiek@onet.eu

Klaudia Podgórska⁷

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5109-900X>

e-mail: kpodgorska06@gmail.com

Aleksandra Puła⁸

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-9001-5051>

e-mail: aleksandrapula@gmail.com

Aleksandra Słupczyńska⁹

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-3615-002X>

e-mail: olaslup@gmail.com

Weronika Urbaś¹⁰

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5260-2172>

e-mail: weronikaurbass@gmail.com

Autor korespondencyjny:**Klaudia Artykiewicz**

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2912-4691>

e-mail: klaudiaartykiewicz@gmail.com,

Abstract**Introduction and purpose:**

Celiac disease occurs in 1% of the general population. However, many cases remain unrecognized.

The disease is a chronic immune-mediated disorder triggered by the ingestion of gluten that appears in individuals with genetic susceptibility. Celiac disease can develop in paediatric patients as well as adults.

The purpose of this review is to analyze the newest information on the characteristics, diagnosis and treatment of patients with celiac disease.

Material and methods:

This review was based on available data collected in the PubMed database and published between 2015 and 2022. The research was done by looking through keywords such as: “celiac disease”, “Gluten-Free Diet”, “diagnosis” and “treatment”.

Results:

The diagnosis of celiac disease is most often delayed due to the broad spectrum of presentations. Screening of at-risk individuals is important to progress the diagnosis.

It is additionally crucial to raise clinicians' attention to non-specific parenteral symptoms that may indicate celiac disease. The majority of the symptoms arise from nutritional deficiencies caused by intestinal malabsorption. According to scientific reports, the most common deficiencies of people with celiac disease are iron, folic acid, vitamin B12, fat-soluble vitamins and a calcium.

Conclusions:

Recent years have seen the emergence of research into new therapeutic options, but their efficacy and safety still need to be evaluated more thoroughly. Strict adherence to a gluten-free diet by patients is still the only treatment option at present.

Celiac disease, due to the constant increase in knowledge about its pathogenesis, diagnosis and treatment is an important material for further research.

Keywords: Celiac disease, Gluten-Free Diet, Diagnosis, Treatment

Wprowadzenie:

Celiakia jest enteropatią rozwijającą się na podłożu autoimmunologicznym po spożyciu glutenu. Choroba ta występuje u około 1% ogólnej populacji. W ostatnich latach zauważalny jest wzrost zachorowań. Duża ilość przypadków pozostaje jednak nadal nierozpoznana. Celiakia może ujawnić się w każdym wieku. Częściej jednak występuje u kobiet. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: w pierwszych dwóch latach życia i w drugiej lub trzeciej dekadzie życia [1, 2]. Występuje u osób predysponowanych genetycznie z haplotypem HLA-DQ2/HLA-DQ8 [3]. Obecność tych haplotypów nie potwierdza jednak choroby. Haplotypy HLA-DQ2 i HLA-DQ8 występują u 30-40% ogólnej populacji europejskiej [2].

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie najnowszych informacji dotyczących występowania, diagnostyki, objawów oraz leczenia celiakii.

Diagnostyka:

Przy podejrzeniu celiakii pierwszym krokiem diagnostycznym jest ocena w surowicy przeciwciał anty-transglutaminazy-2 (tTG) w klasie IgA oraz oznaczenie całkowitego stężenia IgA. Przeciwciała anty-tTG w klasie IgA charakteryzują się wysoką swoistością (95%) i czułością (93%). W sytuacji niedoboru IgA (2% pacjentów z celiakią) wyniki serologiczne będą niediagnostyczne. W związku z tym, u takich pacjentów przeciwciała należy oznaczyć w klasie IgG [2,4,5]. Wykazano, że miana przeciwciał anty-tTG ulegają zwiększeniu przy diecie zawierającej gluten i zmniejszają się, gdy ekspozycji na gluten nie ma. Z tego względu by uniknąć fałszywie negatywnych wyników, konieczne jest spożywanie produktów zawierających gluten przez około 6 tygodni przed badaniami [4,5,6].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci zalecają by w grupie pediatrycznej umożliwić rozpoznanie celiakii bez biopsji, gdy stężenie przeciwciał tTG-IgA wyniosą $\geq 10 \times$ GGN. Warunkiem jest równoczesne stwierdzenie obecności przeciwciał EMA-IgA, które należy ocenić z próbki krwi otrzymanej z drugiego pobrania. Gdy serologia jest pozytywna, u pacjentów pediatrycznych miano tTG-IgA wynosi $< 10 \times$ GGN lub występuje u pacjenta niedobór IgA należy poszerzyć diagnostykę o biopsję dwunastnicy [7].

Połączenie badań serologicznych i histologicznej oceny błony śluzowej dwunastnicy jest złotym standardem diagnostyki celiakii. Materiał histopatologiczny oceniany jest pod kątem takich zmian jak atrofia kosmków, naciek limfocytów T oraz rozrost krypt [2]. Wycinki podczas endoskopii pobiera się z dwunastnicy (minimum 1 z opuszki dwunastnicy oraz minimum 4 wycinki z jej dystalnej części) [8].

Ponadto należy pamiętać, że obecność haplotypów HLA-DQ2 i HLA-DQ8 predysponuje do rozwoju celiakii. Ich nieobecność praktycznie ją wyklucza. Aktualnie jednak nie zaleca się wykonywania badań genetycznych w diagnostyce. Dodatni wynik nie jest wystarczający do potwierdzenia choroby, a czynnik, który tylko u części osób predysponowanych indukuje chorobę, nadal nie jest znany [3].

Co więcej, istotne jest by badać pod kątem celiakii osoby z grup ryzyka. Do tych grup zaliczamy krewnych pierwszego stopnia chorych na celiakię, pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi takimi jak autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu I, niedobór IgA oraz osoby z zespołem Downa, Turnera, Williama [8].

Reasumując, rozpoznanie celiakii bazuje na objawach klinicznych i badaniach serologicznych. Niemniej jednak większość przypadków przebiega bezobjawowo, a do potwierdzenia diagnozy wymagane są biopsje błony śluzowej dwunastnicy.

Objawy:

Obraz kliniczny celiakii jest różnorodny. Mogą wystąpić klasyczne objawy jelitowe takie jak biegunka, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, tłuszczowe stolce, ale szczególną uwagę należy zwrócić na objawy mniej specyficzne takie jak spadek masy ciała o nieznanym przyczynie, niedokrwistość, zapalenie skóry, osteoporoza. Klasyfikowanie celiakii jako choroby charakteryzującej się tylko objawami żołądkowo-jelitowymi prowadzi do niedodiagnozowania pacjentów.

Większość powikłań zdrowotnych celiakii wynika z niedoborów składników odżywczych i przewlekłego stanu zapalnego jelit. Wtórnymi konsekwencjami są objawy pozajelitowe. Należy pamiętać, że niedobory żywieniowe obserwowane w celiakii mogą być spowodowane samą chorobą lub być konsekwencją wybiórczej diety [9].

Jednym z najczęściej zgłaszanych objawów pozajelitowych celiakii jest niedokrwistość, która występuje u 5–40% pacjentów na Zachodzie i u ponad 80% pacjentów w krajach rozwijających się [10,11]. Najczęściej występującą anemią u osób z chorobą trzewną jest niedokrwistość z niedoboru żelaza. Przy rozpoznaniu celiakii niedobór żelaza ma ok. 12-82% pacjentów [12,13]. Poziom żelaza poprawia się na diecie bezglutenowej, ale w wielu przypadkach potrzebne jest leczenie doustnym lub dożylnym żelazem. Z powodu przewlekłego stanu zapalnego, a także niedoborów witaminy B12 i kwasu foliowego u pacjentów z celiakią może wystąpić

niedokrwistość normocytarna lub makrocytarna. Według badania prospektywnego z Indii niedokrwistości z niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12 stanowią 15% wszystkich niedokrwistości u osób z celiakią [10].

Niska gęstość mineralna kości jest jednym z nietypowych objawów choroby trzewnej. Celiakia predysponuje do osteoporozy przez zaburzone wchłanianie składników odżywczych. Niedobór witaminy D związany jest z uszkodzeniem błony śluzowej jelita i utrudnionym wchłanianiem tłuszczu. Dodatkowo wykluczenie z diety produktów mlecznych u pacjentów z nietolerancją laktozy zwiększa ryzyko niedoboru witaminy D i wapnia, prowadząc do pogorszenia zdrowia tkanki kostnej. W badaniu kohortowym z 2021 roku badacze wykazali, że celiakia zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych złamań osteoporotycznych [14]. Z tego względu istotne jest zwrócenie uwagi na pacjentów mających zmiany osteoporotyczne bez wyraźnej etiologii i rozważenie przez lekarzy przeprowadzenia u nich badań przesiewowych w kierunku celiakii.

Co więcej, niedobory żywieniowe, a także współistniejąca autoimmunizacja mogą prowadzić do dysfunkcji neurologicznych (padaczki, ataksji mózdkowej, neuropatii obwodowej, depresji) u osób z celiakią [15].

Z kolei skórną manifestacją celiakii jest opryszczkowe zapalenie skóry. Objawia się swędzącą wysypką grudkowo-pęcherzykową na powierzchni prostowników kończyn, plecach, szyi, skóry głowy i pośladków. Wykrycie złogów IgA w brodawkach skórnych jest wystarczające do rozpoznania. Zmiany najczęściej ustępują pod wpływem diety bezglutenowej i leczenia dapsonem [16].

Co więcej, należy pamiętać, że u pacjentów pediatrycznych klasyczny obraz celiakii obejmuje nie tylko bóle brzucha i wzdęcia, ale także utratę masy ciała i zahamowanie wzrostu. Opóźnione dojrzewanie, brak miesiączki czy zaburzenia rozwojowe powinny skłaniać lekarzy do poszerzenia diagnostyki w kierunku celiakii i jak najszybszego włączenia leczenia [17].

Leczenie:

Podstawą leczenia celiakii jest dieta bezglutenowa, którą pacjenci muszą przestrzegać przez całe życie. W diecie tej choroby na celiakię muszą unikać zbóż i produktów spożywczych, które powstają z udziałem pszenicy, żyta, jęczmienia, a także produktów, które mogą być skażone glutenem np. owies. W ostatnich latach świadomość na temat celiakii wzrosła. Powstały wymagania dotyczące etykietowania produktów bezglutenowych (zawierających <20 ppm glutenu) wprowadzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Pomimo wielu bezglutenowych produktów pacjenci każdego dnia muszą uważać na potencjalne skażenie pokarmów w gospodarstwie domowym. Z tego względu chorzy do przygotowywania posiłków powinni mieć oddzielne przybory kuchenne.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Celiakią autorzy przywołują treść artykułu przeglądowego, który podaje, że tolerowane dzienne spożycie glutenu wynosi od 10 mg do 100mg. Wpływ na zmianę śluzówki obserwuje się od dawki 100mg na dzień. Chociaż tolerancja glutenu jest inna u osób z celiakią, wykazano, że dzienne spożycie glutenu poniżej 10 mg nie wywołuje zmian histologicznych w śluzówce jelit [6,18].

Dieta bezglutenowa zmniejsza stan zapalny i dzięki niej możliwa jest regeneracja kosmków jelitowych. W celu oceny przestrzegania diety bez glutenu swoją rolę odgrywa monitorowanie poziomu przeciwciał anti-TG2. Dodatkowym subiektywnym narzędziem do monitorowania przestrzegania diety jest poprawa kliniczna objawiająca się zmniejszeniem objawów podczas stosowania diety bez glutenu. Najdokładniejszą metodą oceniającą regenerację błony śluzowej podczas diety bezglutenowej jest biopsja jelit. Ze względu na inwazyjność tego badania zaleca się wykorzystanie jej jedynie u pacjentów z nawrotem objawów pomimo diety lub u chorych z niewystarczającą dopowiedzią kliniczną [15].

Pacjenci pediatryczni częściej osiągają pełne histologiczne wygojenie błony śluzowej niż pacjenci dorośli [15].

Stosowanie diety bezglutenowej u pacjentów z celiakią sprzyja regeneracji jelit i prowadzi do znacznej poprawy w przyswajaniu składników odżywczych. Niestety dieta ta ma ograniczoną wartość odżywczą. Z tego względu istotne jest monitorowanie jej jakości i różnorodności przez dietetyka. Niedobory mikro- i makroelementów występują bardzo często u osób z celiakią. Spowodowane jest to ograniczeniami w diecie oraz zmniejszoną przyswajalnością przez uszkodzone kosmki jelitowe [19].

Międzynarodowe wytyczne sugerują, że pacjenci na diecie bezglutenowej powinni być badani co roku pod kątem wykrycia niedoborów [20].

Ze względu na restrykcyjne ograniczenia dietetyczne wielu pacjentów nie przestrzega ściśle diety bezglutenowej. Wskutek tego w ostatnich latach badacze rozpoczęli badania kliniczne nad terapiami wspomagającymi leczenie celiakii. Jedne z najbardziej obiecujących wyników przedstawia badanie nad zastosowaniem octanu larazotydu. Według badaczy zmniejszyła on objawy pozajelitowe poprzez wpływ na zmniejszanie uwalniania cytokin i ograniczanie stanu zapalnego w jelitach. Octan larazotydu stanowi obiecującą terapię wspomagającą pacjentów na diecie bezglutenowej z utrzymującymi się objawami [21].

Co więcej, badaniom poddawane są również przeciwciała monoklonalne przeciwko interleukinie-15 i szczepionka o nazwie Nexvax2 [22]. Guoxian Wei i wsp. zwracają uwagę na możliwość leczenia celiakii za pomocą enzymów rozkładających peptydy glutenowe [23]. Z kolei skuteczność selektywnego inhibitora transglutaminazy 2 podawanego doustnie wstępnie ocenili w badaniu Detlef Schuppan i współpracownicy. Wnioski z

badania wykazały, że leczenie selektywnym inhibitorem transglutaminazy 2 zmniejszyło stopień uszkodzenia błony śluzowej jelit przez gluten [24].

Pomimo rozpoczęcia wielu badań klinicznych nadal nie ma skutecznego ani zatwierdzonego leczenia celiakii poza ścisłym przestrzeganiem diety bezglutenowej.

Wnioski:

Celiakia ze względu na stały wzrost wiedzy na temat jej patogenezы, diagnostyki, leczenia i możliwych nowych opcji terapeutycznych stanowi ważny materiał do dalszych badań. Z powodu niejednorodności objawów jest wyzwaniem diagnostycznym dla lekarzy. Diagnoza stawiana jest najczęściej z opóźnieniem. Dlatego istotne są badania przesiewowe przeprowadzane u osób z grup ryzyka, do których zaliczamy: cukrzycę typu I, niedobór IgA, osoby z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy lub wątroby, zespół Downa, zespół Williama, zespół Turnera, krewnych I stopnia chorych na celiakię [8].

Ekspertsi podkreślają by zwracać uwagę na objawy nie tylko ze strony przewodu pokarmowego, ale również na nieswoiste objawy pozajelitowe. Nadal najlepszym leczeniem celiakii pozostaje ściśle przestrzeganie diety bezglutenowej przez pacjentów. Bez wątplenia kluczowa jest diagnostyka pod kątem deficytów składników odżywczych i korygowanie ich niedoborów. Pojawiające się badania nad nowymi opcjami terapeutycznymi w celiakii stanowią nadzieję na poprawę jakości życia osób chorujących na celiakię, ale ich skuteczność i bezpieczeństwo wymagają jeszcze dokładniejszej oceny. Dodatkowo konieczne jest zaangażowanie środowiska medycznego w pracę nad poprawieniem i przyspieszeniem ścieżki diagnostycznej, w kierunku rozpoznania celiakii w każdej grupie wiekowej.

Bibliografia:

1. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.
2. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, Baronchelli C, Saragoni L, Parente P. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica.* 2020 Sep;112(3):186-196. doi: 10.32074/1591-951X-157. PMID: 33179621; PMCID: PMC7931573.
3. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol.* 2022 Jan 28;28(4):449-463. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449. PMID: 35125829; PMCID: PMC8790554.
4. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Jul;26(4):729-737. doi: 10.17219/acem/62452. PMID: 28691413.
5. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015 Feb;3(1):3-11. doi: 10.1093/gastro/gou065. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25326000; PMCID: PMC4324867.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.
7. Murray JA, Frey MR, Oliva-Hemker M. Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jun;154(8):2005-2008. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.026. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29550590; PMCID: PMC6203336.
8. Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res.* 2019 Jun 26;8:F1000 Faculty Rev-969. doi: 10.12688/f1000research.18701.1. PMID: 31297187; PMCID: PMC6600866.
9. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588. PMID: 31337023; PMCID: PMC6683263.

- 10,012. Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, Dhaka N, Sinha SK, Kochhar R. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open*. 2018 Aug 2;2(5):196-200. doi: 10.1002/jgh3.12073. PMID: 30483589; PMCID: PMC6207013.
11. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588. PMID: 31337023; PMCID: PMC6683263.
12. Mittal SK, Bhattacharya M. Celiac Disease and Anemia. *Indian Pediatr*. 2018 Jan 15;55(1):23-24. PMID: 29396930.
13. Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients*. 2020 Feb 15;12(2):500. doi: 10.3390/nu12020500. PMID: 32075276; PMCID: PMC7071237.
14. Duerksen DR, Lix LM, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Leslie WD. Fracture risk assessment in celiac disease: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2021 Jan;32(1):93-99. doi: 10.1007/s00198-020-05579-7. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748311; PMCID: PMC7611613.
15. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021 Nov 9;13(11):3993. doi: 10.3390/nu13113993. PMID: 34836247; PMCID: PMC8625243.
16. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 20;57(8):843. doi: 10.3390/medicina57080843. PMID: 34441049; PMCID: PMC8400185.
17. Bommu VJL, Mirza L. Osteoporosis Can Be the Sole Presentation in Celiac Disease. *Cureus*. 2021 Dec 22;13(12):e20602. doi: 10.7759/cureus.20602. PMID: 35103178; PMCID: PMC8780933.
18. Silvester JA, Therrien A, Kelly CP. Celiac Disease: Fallacies and Facts. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1148-1155. doi: 10.14309/ajg.0000000000001218. PMID: 33767109; PMCID: PMC8462980.
19. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. 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. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.
20. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588. PMID: 31337023; PMCID: PMC6683263.
21. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM, Murray JA. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1311-9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25683116; PMCID: PMC4446229.
22. Truitt KE, Daveson AJM, Ee HC, Goel G, MacDougall J, Neff K, Anderson RP. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Sep;50(5):547-555. doi: 10.1111/apt.15435. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31407810.
23. Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G, Schuppan D. Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2095. doi: 10.3390/nu12072095. PMID: 32679754; PMCID: PMC7400306.

24. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, Popp A, Koskenpato J, Langhorst J, Hovde Ø, Lähdeaho ML, Fusco S, Schumann M, Török HP, Kupcinskas J, Zopf Y, Lohse AW, Scheinin M, Kull K, Biedermann L, Byrnes V, Stallmach A, Jahnsen J, Zeitz J, Mohrbacher R, Greinwald R; CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jul 1;385(1):35-45. doi: 10.1056/NEJMoa2032441. PMID: 34192430.