**PUCHALSKI, Krzysztof, ZWOLSKI, Maciej, SZUMLAS, Zuzanna, KLOCEK, Konrad, HAJDUK, Aleksandra, JUREK, Aleksander, MROZEK, Łukasz and KOSTECKI, Bartosz. Coeliac disease – systematic review of origin, pathology, diagnosis and treatment. A literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;39(1):135-148. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.39.01.011>**

**<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44980>**

**<https://zenodo.org/record/8213544>**

**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 17.07.2023 No. 32318. 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 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.**

**Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).**

**© The Authors 2023;**

**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: 10.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 31.07.2023. Published: 08.08.2023.**

**Coeliac disease – systematic review of origin, pathology, diagnosis and treatment**

**Krzysztof Puchalski 1, Maciej Zwolski 2, Zuzanna Szumlas 3, Konrad Klocek 4, Aleksandra Hajduk 5, Aleksander Jurek 6, Łukasz Mrozek 7, Bartosz Kostecki 8**

1 Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej im. Marszałka Józefa Piłsudskiego w Płońsku, 09-100 Płońsk, ul. Henryka Sienkiewicza 7

2 Szpital św. Elżbiety w Katowicach  ul. Warszawska 52, 40-008 Katowice

3 LUX MED Sp. z o.o., ul. Postępu 21C, 02-676 Warszawa

4 Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice

5 Warszawski Uniwersytet Medyczny, Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa

6 UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa

7 Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. Św. Jana Pawła II, ul. Daleka 11, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

8 SP ZOZ Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie, Józefa Chełmońskiego 28, 43-600 Jaworzno

**Abstract:**

**Introduction and Purpose:** Coeliac disease is an increasingly prevalent disorder worldwide. It is estimated to affect about 1% of the population and its symptoms heavily impact people's lives. The aim of this paper is to delve into the topic of coeliac disease and present basic information about its origins, current diagnostic methods, and the challenges associated with its treatment. This article includes all the necessary information from up-to-date sources.

**State of Knowledge:** Coeliac disease was discovered a long time ago, but it is still not completely understood. Every year, new research is published regarding different populations in various countries. While we know more about the disease, its symptoms, and causes, we are still far from fully understanding all the inflammatory processes occurring in the human body. There is solid evidence that this enteropathy is caused by gluten, and the only way to reduce the clinical manifestation of coeliac disease is to adhere to a gluten-free diet. However, some patients do not benefit from this type of diet and still suffer from coeliac disease. New drugs currently being developed offer hope for these individuals, as they attempt to target the immunological reaction and mitigate the immune response in the small intestine.

**Conclusion:** As approximately 1% of the population suffers from this disease, it is crucial to diagnose patients in the early stages of its development. Early diagnosis can prevent the development of other disorders that coexist with coeliac disease, which can be particularly dangerous, especially for children. This paper provides up-to-date information about the clinical manifestations of the disease, as well as methods of diagnosis.

**Key words: coeliac disease, HLA DQ2, HLA DQ8, gluten, gluten-free, TG2-abs**

Wprowadzenie:

Celiakia, znana również jako choroba trzewna, to autoimmunologiczna choroba występująca u osób z genetyczną predyspozycją do nadwrażliwości na gluten [1]. Podatność genetyczna wymaga obecności ludzkiego antygenu leukocytarnego (human leukocyte antigen, HLA) w wersji DQ2 lub/i ludzkiego antygenu leukocytarnego DQ-8. Przypuszcza się, że inne czynniki genetyczne i środowiskowe również mają wpływ na rozwój choroby [1].

Proces zapalny dotyka zazwyczaj jelita cienkiego – w odpowiedzi na kontakt z antygenem dochodzi do rozwinięcia się przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu liczby limfocytów śródnabłonkowych jelita cienkiego i przebudowy krypt i kosmków jelitowych. Długotrwały stan zapalny prowadzi do atrofii jelit i upośledzenia wchłaniania.

Objawy pojawiają się po spożyciu produktów zawierających gluten - białko występujące w zbożach, zwłaszcza w pszenicy, i dzielą się na dwa typy: jelitowe, na które składają się biegunka lub zaparcie, ból brzucha, utrata wagi, jak również pozajelitowe, do których należą: opryszczkowe zapalenie skóry (dermatitis herpetiformis, choroba Duhringa), zapalenie stawów, anemia [1]. Co więcej, pacjenci mogą nie mieć żadnych manifestacji klinicznych [1], co znacząco opóźnia proces diagnostyczny i powoduje opóźnienie wdrożenia leczenia. Skutkuje to spadkiem jakości życia pacjentów, dodatkowymi problemami zdrowotnymi, zwiększonymi kosztami leczenia, a w skrajnych sytuacjach nawet śmiercią.

Obecnie jedyną skuteczną metodą leczenia jest stosowanie przez pacjenta diety bezglutenowej od momentu zdiagnozowania do końca życia, co pozwala na ograniczenie stanu zapalnego błony śluzowej jelita i ustąpienie objawów, zarówno jelitowych jak i pozajelitowych. Wczesne zastosowanie diety może nawet zapobiec rozwojowi innych schorzeń towarzyszących celiakii. Niestety, nawet całkowita eliminacja glutenu z jadłospisu może być nieskuteczna - niektórzy pacjenci wciąż mogą rozwijać symptomy pomimo niedostarczania glutenu wraz z pożywieniem [2].

Celem artykułu jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat celiakii – epidemiologii, patogenezy, metod diagnostycznych oraz sposobu leczenia i edukacji pacjentów.

1. Epidemiologia

Szacuje się, że na celiakię cierpi około 1% procent światowej populacji [3]. Do 1990 roku uważano, że jest to rzadkie schorzenie, dotykające głównie dzieci z krajów zachodnich. Dalsze badania pokazały jednak, że choroba ma zasięg globalny i występuje z różną częstotliwością na całym świecie [4]. Zmiana ta wynika głównie z polepszenia diagnostyki – badania haplotypów HLA i przeciwciał (przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej typu 2 – anty-TG2, przeciwciałą przeciwendomyzjalne – EMA) jak również biopsje jelita cienkiego - pozwoliły na dokładniejsze oszacowanie skali zjawiska i rozprzestrzeniania się choroby w poszczególnych populacjach.

Większość badań dotyczy populacji krajów europejskich. Najczęściej choroba występuje w Szwecji, Finlandii, Turcji, Wielkiej Brytanii, Włoszech, Czechach i Portugalii, natomiast w Rosji, Estonii, Polsce i Szwajcarii jest mniej rozpowszechniona [5]. Na obszarze Ameryki Północnej i Południowej oraz Australii i Oceanii, czyli terenach licznie skolonizowanych przez Europejczyków, częstotliwość występowania celiakii jest podobna [6][7]. Badania wskazują też na występowanie choroby na kontynencie azjatyckim – w Indiach [8] i Rosji. Niestety, dane z innych krajów regionu są albo niepełne – Chiny, Japonia [9], albo nie występują – np. w Bangladeszu, Pakistanie czy Indonezji [10]. Jak widać, choroba ma zasięg globalny, a skala problemu nie została jeszcze w pełni oszacowana. Dzięki badaniu serologicznemu można szacować, że w ciągu ostatnich 50 lat nastąpił 4-4,5 krotny wzrost występowania choroby na świecie [11]. Meta analiza dostępnych danych wskazuje na równoczesny wzrost wykrywalności choroby poprzez biopsję jelita cienkiego i koresponduje ze wzrostem wykrywalności serologicznej [4].

Pomimo wzrostu wykrywalności celiakii, wciąż szacuje się, że pozostaje ona chorobą nie w pełni zdiagnozowaną u wszystkich chorych – wynika to z różnego stopnia rozwinięcia symptomów – od ciężkich zmian rzutujących na stan całego organizm, przez objawy średniej ciężkości lub wręcz minimalne, nie dające żadnych objawów, bądź też pojawienia się zmian atypowych, które nie nakierowują procesu diagnostycznego w stronę celiakii[12].

1. Czynniki ryzyka

Choć głównym czynnikiem zachorowania jest występowanie określonego typu HLA i przeciwciał anty-TGA2 i EMA, to nawet wśród populacji o tym samym HLA częstość występowania celiakii jest różna [13]. Można przypuszczać, że wpływ na zachorowalność mają czynniki środowiskowe, takie jak infekcje w pierwszych latach życia, konsumpcja zbóż zawierających gluten, niski status ekonomiczny czy niski poziom higieny [14][15]. Nie bez znaczenia jest płeć [4] – kobiety chorują na celiakię częściej, jak również wiek – dzieci chorują częściej niż dorośli[16]. Ponadto, występowanie chorób, takich jak: cukrzyca typu I, selektywny niedobór Ig-A, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zespół Sjögrena, zespół Downa, choroba Addisona, zespół Turnera, zespół Williamsa, jak również występowanie celiakii u krewnych pierwszego stopnia, w zmiennym stopniu zwiększają ryzyko rozwoju choroby trzewnej u pacjenta [17]. U dzieci wczesny kontakt z glutenem (w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia) znacząco zwiększa szansę zachorowania[18], a karmienie dziecka piersią w czasie ekspozycji na gluten obniża ryzyko rozwoju choroby [19].

1. Patogeneza

Aby doszło do manifestacji klinicznej choroby, spełnione muszą być dwa warunki: 1) pacjent musi mieć podatność genetyczną, tj. posiadać odpowiedni haplotyp HLA ( DQ2 lub/i DQ8) i muszą występować przeciwciała anty-TGA2 i EMA, 2) pacjent musi mieć kontakt z substancją wywołującą reakcję, w tym przypadku – glutenem.

* 1. Co to jest gluten i jaka jest jego rola w patogenezie?

Gluten to heterogenna mieszanina rozpuszczalnych w alkoholu białek roślinnych gliadyny i gluteiny, znajdująca się głównie w trzech popularnych zbożach – pszenicy, jęczmieniu i życie. Oznacza to, że wszystkie produkty mające w sobie pochodne tych zbóż zawierają gluten. Co więcej, zboża te często są dodatkami do różnych innych potraw, np. zup i sosów, co jeszcze bardziej zwiększa występowanie tego białka. Gluten jest rozkładany częściowo przez enzymy trawienne pochodzące z żołądka, trzustki i rąbków szczoteczkowych mikrokosmków. Pozostała, niestrawiona część, tworzy tak zwany „33mer” – cząstka posiadająca 6 potencjalnych epitopów, które warunkują wystąpienie reakcji immunologicznej[20].

* 1. Czynniki genetyczne

Choć około 40% mieszkańców Ameryki Północnej i Europy ma haplotyp HLA DQ2 lub DQ8, to nie wszyscy z nich chorują na celiakię – zestaw tych genów jest niezbędny do rozwinięcia choroby, ale muszą mu towarzyszyć również inne czynniki [1][2]. HLA DQ2/DQ8 są to geny, które kodują specyficzne białka występujące na komórkach prezentujących antygeny (antigen presenting cells, APC) i odpowiadają za około 40% predyspozycji genetycznej do wystąpienia celiakii [21]. Istnieją 42 typy genów nie-HLA, które również wiążą się ze zwiększonym występowaniem choroby trzewnej i odpowiadają za około 15% predyspozycji genetycznej [22]. Prawie 100% pacjentów posiada dodatni zestaw genów HLA DQ2/DQ8 (w tym ponad 90% HLA DQ2 i prawie całą reszta HLA DQ8)[2].

* 1. Proces zapalny

Niestrawiony gluten przedostaje się ze światła jelita do blaszki właściwej błony śluzowej i powoduje aktywację limfocytów T w mechanizmie wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej [23]. Heteropeptydy HLA DQ2/DQ8, znajdujące się na komórkach dendrytycznych, przyłączają białka glutenu i prezentują je limfocytom T CD4+, co nasila ekspresję dodatkowych receptorów na ich powierzchni. Powoduje to wzmocnienie sygnału i pobudzenie limfocytów B do wytwarzania przeciwciał przeciwko deamidowanym peptydom (GDP) oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej (TG2) [24]. Co więcej, komórki CD4+ wytwarzają cały zestaw cytokin zapalnych, takich jak interferon gamma, interleukina–21, interleukina–15 czy interleukina–18. Interleukina-15 odpowiada za stan zapalny jelit w chorobie trzewnej na wiele sposobów, np. poprzez zatrzymanie regulacji odpowiedzi immunologicznej czy umożliwienie leukocytom śródnabłonkowym zniszczenie komórek nabłonkowych [25].

1. Objawy kliniczne

Choć celiakia wciąż pozostaje chorobą niedodiagnozowaną, to zwiększona świadomość co do występowania choroby oraz wypracowanie skutecznej diagnostyki pozwoliło na wczesne i szybkie wykrycie choroby u pacjentów, co sprawiło, że dotychczas najpopularniejsza oznaka choroby – niedożywienie wynikające ze złego wchłaniania pokarmu – została zastąpiona przez inne, łagodniejsze symptomy, nie tylko jelitowe, ale dotyczące wielu układów [17][[26]. Problemy gastryczne są wciąż powszechne, jednak objawy są zazwyczaj łagodne i należą do nich: luźne stolce lub biegunki, wymioty, wzdęcia, niestrawności, dyskomfort trawienny, nawracający ból brzucha, a czasami mogą w ogóle nie występować. Są one niespecyficzne i nie nakierowują procesu diagnostycznego od razu na celiakię.

Objawy nieklasyczne, rzutujące na inne układy, to: zawroty głowy, osteoporoza, niedobór żelaza, przewlekłe zmęczenie, bóle głowy, zapalenie stawów [1][27][28]. Najlepiej znaną pozajelitową manifestacją choroby pozostaje opryszczkowe zapalenia skóry (dermatitis herpetiformis, choroba Duhringa), charakteryzująca się świądem oraz występowaniem pęcherzy w obrębie skóry, szczególnie w okolicach łokci, kolan, pośladków i skalpu [29].

Objawy te, choć nie należą do najbardziej uciążliwych, to znacząco obniżają jakość życia pacjentów niezdiagnozowanych (w porównaniu do pacjentów zdiagnozowanych) [30]. Szacuje się, że rozpoznanie choroby i włączenie odpowiedniego leczenia opóźnione jest u chorych o około 13 lat [2]. Częsta jest też błędna diagnoza i zakwalifikowanie pacjenta jako chorującego na zespół jelita drażliwego [31].

Inną grupą często występujących objawów celiakii są zaburzenia funkcjonowania wątroby. Najpopularniejszą nieprawidłowością jest łagodne podwyższenie enzymów wątrobowych, występujące przy jednoczesnym braku zmian histologicznych tego narządu – taki obraz kliniczny występuje u 20-40% nieleczonych pacjentów [32]. Ponieważ celiakia często występuje wraz z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w razie jej wykrycia należy poszerzyć diagnostykę o inne choroby, takie jak autoimmunologiczne zapalenia wątroby, pierwotna marskość żółciowa lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [33][34].

1. Diagnostyka

Choroba posiada wiele manifestacji klinicznych, które zostały już opisane we wcześniejszej części pracy. W razie ich wystąpienia powinno się zawsze włączyć diagnostykę celiakii w celu wykluczenia choroby. Pełen zestaw testowy składa się z prób serologicznych oraz biopsji jelita cienkiego.

* 1. Serologia

Testy wykrywające przeciwciała anty-TGA2 i EMA są doskonałym narzędziem pomocniczym – przeciwciała mają bardzo wysoką czułość (90-100%) i prawie 100% swoistość w wykrywaniu choroby trzewnej [35][36]. I choć test wykrywania EMA pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu choroby, to wspomniane testy serologiczne nie są wolne od wad – należą do nich wysoka cena, trudność w opracowaniu i subiektywna interpretacja wyników. Z tego powodu coraz popularniejsze stają się testy wykrywające anty-TGA2 wykonane metodą ELISA [1]. W użyciu są również testy wykrywające przeciwciała przeciwko deaminowanemu peptydowi gliadyny (deamidated gliadin peptides DGPs) – pozwalają na zdiagnozowanie pacjentów, u których poprzednie testy nie dały wyników pozytywnych [37]. Około 10% pacjentów jest seronegatywnych – w tym wypadku diagnostyka opiera się na biopsji jelita cienkiego oraz odpowiedzi na dietę bezglutenową [38][39]. Testy są ogólnodostępne i stanowią właściwy początek drogi w diagnostyce celiakii [40] – natychmiastowe wyniki „rapid testów” umożliwiają odpowiednie pokierowanie pacjenta dalej, nawet w trudnych warunkach braku odpowiedniej opieki medycznej i zaawansowanych testów laboratoryjnych – nie są jednak wskazane w codziennej praktyce klinicznej[1][40].

* 1. Biopsja jelita cienkiego

Biopsja jelita cienkiego to kolejny etap diagnostyki celiakii. Stosuje się ją zarówno u osób seropozytywnych w ramach potwierdzenia diagnozy, jak również u osób seronegatywnych jeżeli występują inne objawy kliniczne sugerujące chorobę trzewną [1]. Opiera się na rozpoznaniu histopatologicznym atrofii kosmków błony jelita cienkiego, śródnabłonkowej limfocytozie lub hipoplazji krypt w wycinku pobranym w czasie gastroskopii [1]. Trzeba wziąć jednak pod uwagę, że powyższe zmiany nie są patognomiczne dla celiakii i mogą współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak autoimmunologiczna enteropatia, choroba Leśniowskiego – Crohna, alergie na białka mleka krowiego, jak również zakażeniami: helicobacter pylori, giardia intestinalis, HIV czy stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź poddaniu się radio/chemioterapii [1]. Co więcej, zmiany histologiczne jelita cienkiego pojawiają się po wielu latach działania czynników destrukcyjnych i możliwy jest przypadek, w której pacjenci rozwijają objawy jelitowe i pozajelitowe posiadając jednocześnie zdrowe tkanki w jelicie [41]. Sytuacja, w której pacjent jest seropozytywny, ale nie ma objawów klinicznych choroby a biopsja nie wykazała zmian w jelicie, określana jest mianem potencjalnej choroby trzewnej i nie ma konsensusu, czy osoba taka powinna prewencyjnie przejść na dietę bezglutenową [42].

Problemu dostarczać też może sam materiał – zmiany w jelicie mogą być nieregularne i ich wykrycie możliwe jest tylko na odpowiednim fragmencie błony, pochodzącym np. z opuszki dwunastnicy [43]. Próbki powinny być wysokiej jakości, starannie wycięte i pobrane z odpowiedniego miejsca, tak aby umożliwić prawidłową diagnostykę i uniknięcie błędu [44].

* 1. Inne sposoby diagnostyczne

W razie nie rozstrzygających wyników badań serologicznych i histopatologicznych a pojawieniu się klinicznej manifestacji choroby, przydatne może być badanie genetyczne – osoby nieposiadające wariantów HLA-DQ2 lub HLA-DQ8 mają niskie prawdopodobieństwo wystąpienia choroby [45]. Należy pamiętać, że objawy pojawiające się w chorobie trzewnej nie są specyficzne i towarzyszą wielu innym stanom chorobowym – diagnostykę należy prowadzić wielopłaszczyznowo i brać pod uwagę wiele innych chorób.

1. Leczenie

Celiakia to choroba autoimmunologiczna, obecnie nieuleczalna, której objawy można złagodzić stosując odpowiednie środki. Podstawą leczenia jest stosowanie diety bezglutenowej – unikanie drażniącego alergenu jest najskuteczniejszym środkiem zaradczym. Po przejściu na dietę bezglutenową pacjenci w ciągu kilku tygodni osiągali biochemiczne i laboratoryjne wyniki badań porównywalne z osobami zdrowymi. U dzieci nastąpiła normalizacja wzrostu i wagi w stosunku do rówieśników. U badanych pacjentów podniosła się zarówno jakość życia, zarówno w aspekcie fizycznym, jak i psychicznym [46].

Niestety, nie jest to łatwe – gluten znajduje się w wielu produktach i ciężko jest go unikać. Przeciętna dieta mieszkańców zachodu zawiera 156 gramów pszenicy dziennie, co przekłada się na ok. 40 gramów glutenu [46], podczas gdy za bezpieczną dawkę dla osób chorych na celiakię uznaje się 10mg/dzień [47]. Stosowanie diety bezglutenowej wiąże się z ryzykiem obniżonej podaży witamin i minerałów oraz pełnoziarnistych zbóż, które mają udokumentowane działanie kardioprotekcyjne [48].

Wyżej wymienione problemy sprawiają, że utrzymanie restrykcyjnej diety bezglutenowej jest trudne. Pomocne mogą okazać się specjalne produkty oznaczone jako „gluten-free”, które, wg standardów USA FDA, zawierają mniej niż 20mg glutenu na kilogram produktu [49]. Niestety, są one zazwyczaj droższe od swoich glutenowych odpowiedników [50]. Zamawianie jedzenia w nowych miejscach może być ryzykowne i stanowić źródło lęków dla pacjentów – nawet zamówienie posiłku bezglutenowego w restauracji nie gwarantuje braku zanieczyszczenia i przypadkowej konsumpcji [51].

W fazie badań klinicznych są leki, które za pomocą modulowania odpowiedzi zapalnej mają umożliwić ograniczone spożycie glutenu przez osoby chore na celiakię. Jednym z nich jest HuMax-IL-15 – humanizowane przeciwciało przeciwko interleukinie-15, które obecnie testowane jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [52]. Niestety, pozostają one w fazie testów i brak jest rzetelnych badań na podstawie których można by omówić ich właściwości [53].

Oświadczenia

Krzysztof Puchalski

- Konceptualizacja, pisanie, zarządzanie, wizualizacja, nadzór

Zuzanna Szumlas

- Pisanie, konceptualizacja, zarządzanie

Łukasz Mrozek

- Redakcja, Konceptualizacja,

Aleksander Jurek

- Redakcja, wizualizacja

Bartosz Kostecki

- Redakcja, konceptualizacja

Aleksandra Hajduk

- Redakcja, analiza formalna

Konrad Klocek

-Redakcja, nadzór

Maciej Zwolski

- Redakcja, konceptualizacja

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Świadczenie o finansowaniu:  
Brak finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej:

Nie dotyczy

Oświadczenie o świadomej zgodzie  
Nie dotyczy

Oświadczenie o dostępności danych  
Wszystkie dane dostępne w bibliografii.

Oświadczenie o konflikcie interesów  
Brak konfliktu interesów.

Bibliografia:

1. Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., … Kaukinen, K. (2019). *Coeliac disease. Nature Reviews Disease Primers, 5(1).* doi:10.1038/s41572-018-0054-z
2. Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. The Lancet, 391(10115), 70–81. doi:10.1016/s0140-6736(17)31796-8
3. Choung, R. S., Larson, S. A., Khaleghi, S., Rubio-Tapia, A., Ovsyannikova, I. G., King, K. S., … Murray, J. A. (2017). Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. Gastroenterology, 152(4), 830–839.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.043
4. Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., … Makharia, G. K. (2018). *Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 16(6), 823–836.e2.* doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
5. Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., … McMillan, S. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Annals of Medicine, 42(8), 587–595. doi:10.3109/07853890.2010.505931
6. Hovell, C. J., Collett, J. A., Vautier, G., Cheng, A. J., Sutanto, E., Mallon, D. F., … Cullen, D. J. (2001). *High prevalence of coeliac disease in a population‐based study from Western Australia: a case for screening? Medical Journal of Australia, 175(5), 247–250.* doi:10.5694/j.1326-5377.2001.tb1435
7. Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Brantner, T. L., Murray, J. A., & Everhart, J. E. (2012). *The Prevalence of Celiac Disease in the United States. The American Journal of Gastroenterology, 107(10), 1538–1544.* doi:10.1038/ajg.2012.219
8. Ramakrishna, B. S., Makharia, G. K., Chetri, K., Dutta, S., Mathur, P., Ahuja, V., … Verma, A. K. (2016). *Prevalence of Adult Celiac Disease in India: Regional Variations and Associations. The American Journal of Gastroenterology, 111(1), 115–123.* doi:10.1038/ajg.2015.398
9. Yuan, J., Zhou, C., Gao, J., Li, J., Yu, F., Lu, J., … Chen, H. (2017). *Prevalence of Celiac Disease Autoimmunity Among Adolescents and Young Adults in China. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 15(10), 1572–1579.e1.* doi:10.1016/j.cgh.2017.04.025
10. Makharia, G. K., Mulder, C. J. J., Goh, K. L., Ahuja, V., Bai, J. C., … Catassi, C. (2014). *Issues associated with the emergence of coeliac disease in the Asia-Pacific region: A working party report of the World Gastroenterology Organization and the Asian Pacific Association of Gastroenterology. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 29(4), 666–677.* doi:10.1111/jgh.12514
11. Rubio–Tapia, A., Kyle, R. A., Kaplan, E. L., Johnson, D. R., Page, W., Erdtmann, F., … Murray, J. A. (2009). *Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. Gastroenterology, 137(1), 88–93.* doi:10.1053/j.gastro.2009.03.059
12. LOHI, S., MUSTALAHTI, K., KAUKINEN, K., LAURILA, K., COLLIN, P., RISSANEN, H., … MÄKI, M. (2007). *Increasing prevalence of coeliac disease over time. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 26(9), 1217–1225.* doi:10.1111/j.1365-2036.2007.0350
13. Abadie, V., Sollid, L. M., Barreiro, L. B., & Jabri, B. (2011). *Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. Annual Review of Immunology, 29(1), 493–525.* doi:10.1146/annurev-immunol-040210-092915
14. Kemppainen, K. M., Lynch, K. F., Liu, E., Lönnrot, M., Simell, V., Briese, T., … Agardh, D. (2017). Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 15(5), 694–702.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.033
15. Kondrashova, A., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Viskari, H., Volodicheva, V., Haapala, A., … the EPIVIR Study Group. (2008). *Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. Annals of Medicine, 40(3), 223–231.* doi:10.1080/07853890701678689
16. Mariné, M., Farre, C., Alsina, M., Vilar, P., Cortijo, M., Salas, A., … Esteve, M. (2010). The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 33(4), 477–486. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x
17. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., … Zimmer, K. P. (2012). *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 54(1), 136–160.* doi:10.1097/mpg.0b013e31821a23d0
18. Norris, J. M. (2005). Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. JAMA, 293(19), 2343. doi:10.1001/jama.293.19.2343
19. Akobeng, A. K. (2005). Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Archives of Disease in Childhood, 91(1), 39–43. doi:10.1136/adc.2005.082016
20. Shan, L. (2002). *Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. Science, 297(5590), 2275–2279.* doi:10.1126/science.1074129
21. Gutierrez-Achury, J., Zhernakova, A., Pulit, S. L., Trynka, G., Hunt, K. A., Romanos, J., … de Bakker, P. I. W. (2015). Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. Nature Genetics, 47(6), 577–578. doi:10.1038/ng.3268
22. Dubois, P. C. A., Trynka, G., Franke, L., Hunt, K. A., Romanos, J., Curtotti, A., … Aromaa, A. (2010). *Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nature Genetics, 42(4), 295–302.* doi:10.1038/ng.543
23. Sollid, L. M. (2002). Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nature Reviews Immunology, 2(9), 647–655. doi:10.1038/nri885
24. Stamnaes, J., & Sollid, L. M. (2015). *Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. Seminars in Immunology, 27(5), 343–352.* doi:10.1016/j.smim.2015.11.001
25. Mention, J.-J., Ben Ahmed, M., Bègue, B., Barbe, U., Verkarre, V., Asnafi, V., … Cerf-Bensussan, N. (2003). *Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. Gastroenterology, 125(3), 730–745.* doi:10.1016/s0016-5085(03)01047-3
26. Steens, R. F. R., Csizmadia, C. G. D. S., George, E. K., Ninaber, M. K., Hira Sing, R. A., & Mearin, M. L. (2005). A National Prospective Study on Childhood Celiac Disease in the Netherlands 1993–2000: An Increasing Recognition and a Changing Clinical Picture. The Journal of Pediatrics, 147(2), 239–243. doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.013
27. Tikkakoski, S., Savilahti, E., & Kolho, K.-L. (2007). *Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 42(1), 60–65.* doi:10.1080/00365520600789974
28. Downey, L., Houten, R., Murch, S., & Longson, D. (2015). *Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. BMJ, h4513.* doi:10.1136/bmj.h4513
29. Collin, P., & Reunala, T. (2003). *Recognition and Management of the Cutaneous Manifestations of Celiac Disease. American Journal of Clinical Dermatology, 4(1), 13–20.* doi:10.2165/00128071-200304010-0000
30. Gray, A. M., & Papanicolas, I. N. (2010). Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. BMC Health Services Research, 10(1). doi:10.1186/1472-6963-10-105
31. Verdu, E. F., Armstrong, D., & Murray, J. A. (2009). Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The “No Man’s Land” of Gluten Sensitivity. The American Journal of Gastroenterology, 104(6), 1587–1594. doi:10.1038/ajg.2009.188
32. Novacek, G., Miehsler, W., Wrba, F., Ferenci, P., Penner, E., & Vogelsang, H. (1999). *Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 11(3), 283–288.* doi:10.1097/00042737-199903000-000
33. Ludvigsson, J. F., Elfström, P., BroomÉ, U., Ekbom, A., & Montgomery, S. M. (2007). *Celiac Disease and Risk of Liver Disease: A General Population-Based Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 5(1), 63–69.e1.* doi:10.1016/j.cgh.2006.09.034
34. Volta, U., Rodrigo, L., Granito, A., Petrolini, N., Muratori, P., Muratori, L., … Bianchi, F. B. (2002). Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. The American Journal of Gastroenterology, 97(10), 2609–2613. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06031.x
35. Giersiepen, K., Lelgemann, M., Stuhldreher, N., Ronfani, L., Husby, S., Koletzko, S., & Korponay-Szabó, I. R. (2012). Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 54(2), 229–241. doi:10.1097/mpg.0b013e318216f2e5
36. LEWIS, N. R., & SCOTT, B. B. (2006). Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 24(1), 47–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02967.x
37. Hoerter, N. A., Shannahan, S. E., Suarez, J., Lewis, S. K., Green, P. H. R., Leffler, D. A., & Lebwohl, B. (2017). Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. Digestive Diseases and Sciences, 62(5), 1272–1276. doi:10.1007/s10620-017-4474-5
38. LEWIS, N. R., & SCOTT, B. B. (2010). *Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 31(1), 73–81.* doi:10.1111/j.1365-2036.2009.0411
39. Aziz, I., Peerally, M. F., Barnes, J.-H., Kandasamy, V., Whiteley, J. C., Partridge, D., … Sanders, D. S. (2016). *The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015). Gut, 66(9), 1563–1572.* doi:10.1136/gutjnl-2016-312271
40. Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Mäki, M., Kelly, C. P., … Makharia, G. K. (2018). *Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease. Journal of Clinical Gastroenterology, 1.* doi:10.1097/mcg.0000000000001081
41. Zanini, B., Caselani, F., Magni, A., Turini, D., Ferraresi, A., Lanzarotto, F., … Lanzini, A. (2013). *Celiac Disease With Mild Enteropathy Is Not Mild Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 11(3), 253–258.* doi:10.1016/j.cgh.2012.09.027
42. Kurppa, K., Collin, P., Viljamaa, M., Haimila, K., Saavalainen, P., Partanen, J., … Kaukinen, K. (2009). Diagnosing Mild Enteropathy Celiac Disease: A Randomized, Controlled Clinical Study. Gastroenterology, 136(3), 816–823. doi:10.1053/j.gastro.2008.11.040
43. Taavela, J., Popp, A., Korponay-Szabo, I. R., Ene, A., Vornanen, M., Saavalainen, P., … Mäki, M. (2016). A Prospective Study on the Usefulness of Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease Diagnosis in Children: Urging Caution. The American Journal of Gastroenterology, 111(1), 124–133. doi:10.1038/ajg.2015.387
44. Villanacci, V., Lorenzi, L., Donato, F., Auricchio, R., Dziechciarz, P., Gyimesi, J., … Mearin, M. L. (2018). *Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. APMIS, 126(3), 208–214.* doi:10.1111/apm.12812
45. Kaukinen, K., Partanen, J., Maki, M., & Collin, P. (2002). HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. The American Journal of Gastroenterology, 97(3), 695–699. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x
46. Setty, M., Hormaza, L., & Guandalini, S. (2008). Celiac Disease. Molecular Diagnosis & Therapy, 12(5), 289–298. doi:10.1007/bf03256294
47. AKOBENG, A. K., & THOMAS, A. G. (2008). *Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 27(11), 1044–1052.* doi:10.1111/j.1365-2036.2008.0366
48. Lebwohl, B., Cao, Y., Zong, G., Hu, F. B., Green, P. H. R., Neugut, A. I., … Chan, A. T. (2017). *Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. BMJ, j1892.* doi:10.1136/bmj.j1892
49. See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. (2015). *Practical insights into gluten-free diets. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 12(10), 580–591.* doi:10.1038/nrgastro.2015.156
50. Lee, A. R., Ng, D. L., Zivin, J., & Green, P. H. R. (2007). *Economic burden of a gluten-free diet. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 20(5), 423–430.* doi:10.1111/j.1365-277x.2007.0076
51. Stephen M Barratt, John S Leeds, David S Sanders, (2011), *Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved*, PMID: 21961090
52. Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., Kazatchkine, M. D., & Kaveri, S. V. (2007). *Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. Nature Clinical Practice Rheumatology, 3(5), 262–272.* doi:10.1038/ncprheum0481
53. Kaukinen, K., Lindfors, K., Collin, P., Koskinen, O., & Mäki, M. (2010). *Coeliac disease – a diagnostic and therapeutic challenge. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 48(9).* doi:10.1515/cclm.2010.241