

Celiakija – spoznavanje boleznih v svetu in pri Slovencih

The evolution of coeliac disease

Maša Glišovič,^{1*} Marina Mršnik,^{1*} Zvonka Zupanič Slavec²

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana

* si deli mesto prvega avtorja

Korespondenca/ Correspondence:

Maša Glišovič
e: glisovic.masa@gmail.com

Ključne besede:

celiakija; žita; zgodovina; diagnostika; Slovenija

Key words:

coeliac disease; cereals; history; diagnostics; Slovenia

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 843–54

Prispelo: 25. mar. 2015,
Sprejeto: 25. nov. 2015

Izveček

Celiakija je multisistemska bolezen, ki nastane kot posledica preobčutljivosti človeškega organizma na gluten, tj. protein, ki se nahaja v zrnju pšenice, ječmena, rži in ovsu. Prvič je bila bolezen opisana že v 2. stoletju, kljub temu pa je še danes mnogokrat uganka. Patofiziologijo bolezni so raziskovalci razložili po 2. svetovni vojni, do dokončne potrditve hipoteze pa je prišlo leta 1952. V naslednjih letih so raziskovalci v krvi bolnikov odkrili več različnih protiteles in dokazali, da je bolezen posledica imunskega odziva telesa na gluten. V 90. letih so se raziskovalci osredotočili na odkrivanje antigena in ga v letu 1997 tudi odkrili. To je bil encim tkivna transglutaminaza. Odkritje glavnega antigena pa je vodilo tudi v izboljšano diagnostiko. Histološki diagnozi na podlagi biopsije sluznice se je pridružila uporaba ELISA testa z določanjem protiteles proti tkivni transglutaminazi. Pregledni članek prikazuje spoznavanje bolezni pri otrocih in odraslih v svetu in pri Slovencih ter raziskovalno delo slovenskih zdravnikov, predvsem v osrednjih slovenskih bolnišnicah, kar je pripeljalo do javnega prepoznavanja bolezni in nastanka društev za bolnike. Bolezen še naprej ostaja pod drobnogledom strokovnjakov in prinaša nove in nove odgovore na odprta vprašanja.

Abstract

Coeliac disease is a multisystem disease that occurs as a result of the hypersensitivity of human organism to gluten, which is a protein found in the grain of wheat, barley, rice and oats. The disease was first described in the 2nd century; however, it is still often a great mystery. The pathophysiology of the disease was explained by the researchers after the Second World War, but the final confirmation of the hypothesis, however, occurred in 1952. In the following few years, the researchers discovered many different antibodies in the blood of the patients and demonstrated that the disease is due to the immune response of the body to gluten. In the '90s, they focused on the detection of the antigen and managed to discover it in 1997. It was the enzyme tissue transglutaminase. The discovery of the main antigen has also led to improved diagnosis; besides the histological diagnosis based on the biopsy of the intestinal mucosa, they also used ELISA test for determining antibodies against tissue transglutaminase. This review article presents the detection of the disease in children and adults worldwide and in Slovenia, and also the research work of the Slovenian doctors especially in the central Slovenian clinics, which led to public recognition of the disease and formation of patient societies. Coeliac disease still remains an object of great interest and evokes ever new answers to unresolved questions.

Uvod

Celiakija, včasih poimenovana tudi ne-tropska sprue ali na gluten občutljiva enteropatija, je avtoimunsko pogojeno vnetje tankega črevesa pri genetsko dovzetnih ljudeh, ki jo povzroča preobčutljivost na gluten. Po definiciji je gluten beljakovinska sestavina pšenice in sorodne beljakovine rži, ječmena in ovsa. Je ena najpogostejših genetsko pogojenih bolezní, ki lahko nastane v otroštvu ali v odrasli dobi. Poglavitni simptom v prebavilih je diareja, pogoste so tudi bolečine v trebuhu, napihnjenost, vetrovi, pri otrocih še slabše pridobivanje na telesni teži in upočasnjena rast. Med zunajčrevesnimi simptomi sta pogosta slabokrvnost in znižana kostna gostota, ostali znaki, kot so dermatitis herpetiformis Duhring, hipoplazija zobne sklenine, kronični hepatitis, epilepsija, psihiatrične bolezni pa so zelo redki. Bolezen se lahko pokaže tudi kot slabša plodnost in težave z donositvijo. Pogosto se pojavlja v povezavi z nekaterimi avtoimunskimi boleznimi, kot so sladkorna bolezen tipa I in avtoimunski tiroiditis. Njena prepoznava je zaradi raznovrstne klinične slike včasih težka. Bolezen potrdimo ali ovržemo s serološkimi preiskavami in ezofagogastroduodenoskopijo. Edino zdravlilo je doživljenjska dieta brez glutena. Nezdravljena celiakija je pomemben dejavnik tveganja za razvoj vrste bolezni, npr. nekaterih avtoimunskih bolezni, raka črevesa in intestinalnih limfomov.^{1,2}

Evolucija človeka in žit

Najstarejši znani prednik človeka avstralopitek je živel v Afriki že pred petimi milijoni let, anatomsko sodobni človek *Homo Sapiens Sapiens* pa se je razvil že pred štirideset tisoč leti.³ Človeštvo pa ni poznalo celiakije vse dotlej, dokler se ni začelo prehranjevati z žiti. Večino časa kamene dobe je sodobni človek preživel v ledenih dobah in se preživljal z lovom, ribolovom in nabiranjem užitnih rastlin. Šele v času mezolitika, ko se je končala zadnja ledena doba in so se močno povišale temperature in padavine, je človek lahko prešel iz nomadskega življenja v prebivanje v manjših skupinah ter pričel pridelovati hrano. Vzgojanje rastlinske hra-

ne se je pričelo na Bližnjem vzhodu v obdobju med letoma 9000 in 7000 pr. n. št., v jugovzhodni Aziji pa verjetno še prej. Prve poljščine so bile primitivne sorte pšenice enozrnice in ječmen, v Aziji verjetno riža.⁴ S poljedelstvom je človek začel ustvarjati zaloge hrane, kar je omogočilo rast populacije, zemlja pa je postala bogastvo, ki je vplivala na nastanek velikih civilizacij sveta.⁴

Z razvojem poljedelstva je tekla tudi evolucija žit. Izvor udomačenih žit je v samoraslih prednikih. Danes poznamo divje sorodnice pire, rži, ječmena, ovsa in riža, ne pa tudi pšenice in koruze.⁵ Klas predhodnic današnjih udomačenih žit vsebuje le nekaj zrn, ki se hitro vsujejo, zato jih je sprva človek pobiral s tal. Evolucija žit je prinašala mutacije in mešanje različnih vrst med seboj, s tem pa je prihajalo do izmenjave genetskega materiala, kar je omogočilo razvoj rastlin z bogatejšim klasjem in obilico zrnja. Z gojenjem teh sort so se razvile nove vrste žit, ki so prinašale večji pridelek. Prve vrste žit pšenica, ječmen in rž niso vsebovale veliko glutena, zato niso bile primerne za peko kruha. Ljudje so iz teh žit kuhali predvsem kaše in močnik, s selekcioniranjem žit, ki so vsebovala več glutena, pa je nastajala moka in iz nje kruh. K selekcioniranju žit so največ prispevali Rimljani, ki so od 3. stoletja brezplačno delili kruh.^{6,7}

Še večji pomen kot mutacije in mešanje vrst med seboj pa je prispeval človek z usmerjeno vzgojo in križanjem različnih sort z namenom ustvarjanja novih, z večjim donosom in odpornostjo na sušo, visoke temperature, ter škodljivce. Z razvojem molekularne biologije je človek uspel prepoznati različne gene v DNA zapisu, ki posamezni sorti dajejo ugodne lastnosti, in pričel z izmenjavo teh genov med posameznimi sortami, da bi ustvaril še boljše kultiviranje.⁸

Poljedelsko revolucijo s selekcioniranjem žit in boljše hrano pa je človek pričakal nepripravljen. Človeška prebavila so se razvijala več kot dva milijona let v sofisticiran organ, ki je toleriral različne antigene v prehrani, ki pa se v obdobju lovsko-nabiralniškega načina življenja niso veliko spreminjali. S poljedelsko revolucijo pa se je v kratkem

pojavil nov nabor antigenov, med njimi tudi proteini iz kravjega in kozjega mleka, jajc in žit. Večina posameznikov se je spremembam prilagodila, pri tistih, pri katerih do hitre adaptacije ni prišlo, se je razvila intoleranca na hrano. Nastala je bolezen celiakija.⁹

Zgodovina odkritij

Začetki poznavanja celiakije

Prvi zapisi opišejo celiakijo kot bolezen črevesja, njen glavni simptom pa je bila steatoreja oz. blato s povečano količino maščob. Medtem ko je bila diareja pogost simptom, je bila steatoreja redka, značilna le za nekaj bolezni, npr. za cistično fibrozo. Steatorejo pri otrocih, ki niso bili več dojeni in niso imeli cistične fibroze, je leta 1888 opisal pediater Samuel Gee (1839–1911) v svojem delu *On the Coeliac Affection*.¹⁰ Toda ni bil prvi: že v 2. stoletju jo je opisal Grk Aretej iz Kapadokije, bolnike pa imenoval *koliakos*, kar je pomenilo *trpljenje v črevesju*.⁹ Vzrok bolezni ni bil znan, o pomenu hrane pa so le ugibali. Dr. Gee je bolezen opisali kot kronične prebavne težave, ki prizadenejo ljudi vseh starosti, najpogosteje pa otroke med prvim in petim letom starosti. V svojem zapisu je svetoval, naj se diagnostika izpelje na podlagi opazovanja blata, ki je neformirano, vendar ne tekoče, blede barve, kot bi bilo brez žolča, penasto in smrdljivo. Po njegovem mnenju je bilo takšno zaradi fermentacije in gnitja hrane v črevesju. Dr. Gee je v svojih zapisih dejal, da se rešitev te bolezni najverjetneje skriva v spremembi prehrane, ni pa ugotovil katere.¹¹

Obdobje steatoreje in prilagajanja prehrane

Zaradi podrobnega opisa simptomov in znakov bolezni po Samuelu Geeju je bolezen postajala vse bolj prepoznana in število bolnikov, tako odraslih kot otrok, je naraščalo. Zdravniki so poskušali odkriti njen vzrok, a neuspešno. Čeprav je pojav celiakije pri otrocih, ki so jih nehali dojeti, nakazoval na vzrok v žitih, so prve hipoteze krivile amide in ne proteinov v moki. V dvajsetih letih 20. stoletja pa je Sidney Haas (1870–1964) opisal

nov režim prehranjevanja, za katerega je trdil, da odpravi težave te bolezni. T.i. »banana dieto« je prvič uporabil pri zdravljenju anoreksičnih oseb, nato pa jo je poskusno uporabil še pri bolnikih s celiakijo. Deset bolnikov s celiakijo je klinično ozdravelo, dva sta umrla. Z uspehom »banana diete« pa so ogljikovi hidrati izpadli z liste krivcev za bolezen. Na pravi odgovor je bilo treba počakati do sredine 20. stoletja, ko so zahvaljujoč razvoju znanosti, predvsem kemije, odkrili gluten kot vzrok bolezni.¹⁰ Med in po drugi svetovni vojni, ko je v Evropi primanjkovalo kruha, je Willem Dicke (1905–1962) na Nizozemskem opazil, da se je bolezen pri otrocih omilila. Takoj po prejemu pošiljk kruha, ki so jih odvrгла zavezniška letala, pa se je klinična slika znova poslabšala. V sodelovanju z drugimi raziskovalci je v naslednjih letih opisal gluten iz pšenice in rži kot povzročitelja bolezni.¹² Leta 1952 je Charlotte Anderson (1915–2002) to hipotezo dokončno potrdila. Z merjenjem maščobnih kislin v blatu je ovrednotila učinkovitost različnih diet in potrdila, da so pšenica, rž in ječmen škodljivi za bolnike s celiakijo.

Tu pa se še ni sklenilo raziskovanje bolezni, saj so se z razvojem diagnostičnih metod kazali vedno novi vidiki bolezni. Kmalu je postalo jasno, da se ne spreminja le naše znanje o bolezni, ampak tudi bolezen sama, in sicer kot posledica vedno večje uporabe žit z visoko vsebnostjo glutena ter sprememb v epidemiologiji okužb prebavil. V tem obdobju je bolezen še vedno veljala za redko. Vzrok zanjo pa je bila po mnenju raziskovalcev neposredna prizadetost črevesja zaradi kronične neprebavljivosti glutena.¹¹

Naslednje veliko odkritje je prišlo sredi petdesetih let, ko je Colonel Crosby (1914–2005) iznašel t.i. Crosby-Kuglerjevo kapsulo, instrument, s katerim so z malo invazivnim posegom pridobili delček črevesne sluznice za histološko analizo in potrditev bolezni. Hkrati so biopsije lahko ponavljali in potrdili celjenje sluznice po prenehanju uživanja glutena oziroma ponovitev bolezni po njegovem ponovnem zaužitju glutena. To so bila merila za potrditev diagnoze, sprejeta leta 1969 pod imenom Interlaken merila.⁹

Antigliadinska protitelesa

Vendar pa so strokovnjaki, ki so sestavili merila, spregledali pomembno odkritje Jeana Bergerja (1930–2011) iz leta 1964. V krvi bolnikov je odkril protitelesa proti glutenu – anti gliadinska protitelesa (AGA), s čimer je postalo jasno, da je bolezen posledica imunskega odziva telesa na gluten in ne neposredne aktivnosti proteina na sluznico. Vendar to tudi ni bila alergija na hrano, saj je bil mehanizem nastanka bolezni drugačen, bolj podoben tistemu pri okužbah črevesja. Tako je definicija *glutenska infekcija* zamenjala prejšnjo definicijo o *slabem prebavljanju glutena*. Odkritje AGA in merjenje le-teh pa je pomenilo tudi lažje in cenejše diagnosticiranje bolezni. Zlasti pri odraslih se je izkazalo, da so AGA velikokrat lažno pozitivna, zato jih v praksi ne uporabljamo. Metoda je neinvazivna, zato so jo lahko uporabljali tudi pri ljudeh z različnimi drugimi (atipičnimi) simptomi, kot je anemija ali dermatitis herpetiformis. Izkazalo se je, da je celiakija veliko pogostejša bolezen, kot so sprva domnevali, in da jo najdemo tudi pri ljudeh brez simptomov – t. i. tiha celiakija.¹¹

Antiendomizijska protitelesa

Z nadaljnjim raziskovanjem so v krvi bolnikov odkrili še druga protitelesa, anti tretikulinska in antiendomizijska (AEA). Slednja so kmalu postala specifični znak bolezni. Njihovo odkritje je omogočilo nova testiranja in presejanja za to bolezen, kar je prispevalo k večji ozaveščenosti prebivalstva.

Obdobje AEA je pripeljalo do zamisli o celiakiji kot ledeni gori. Medtem ko so vrh ledene gore ljudje s tipičnimi simptomi, se pod vodo skriva večina bolnikov z atipičnimi ali celo odsotnimi simptomi. Celiakijo pa lahko pričakujemo tudi pri bolnikih z drugimi avtoimunskimi boleznimi, kot so diabetes, tiroiditis, dermatitis herpetiformis, avtoimunska ataksija, alopecija itd.¹¹

Protitelesa proti tkivni transglutaminazi

V devetdesetih letih 20. stoletja so se raziskovalci osredotočili na iskanje antige-

na. Leta 1997 so Dieterich in sodelavci našli antigen, vključen v avtoimunski odziv pri celiakiji. To je bil encim tkivna transglutaminaza (tTG), ki stabilizira vezivno tkivo s kataliziranjem povezave med glutaminom in lizinom različnih strukturnih proteinov. Njegova aktivnost je pomembna pri postopkih reparacije, povišano aktivnost pa najdemo v poškodovanih tkivih, kakršno je tudi tkivo pri celiakiji. Encim je pomemben tudi pri odstranjevanju apoptotskih teles. Ludwig Sollid (1962–) je prvi objavil hipotezo o povezavi med glutenom (sprožilec), tkivno transglutaminazo (avtoantigen) in protitelesi anti-tTG; gre za t. i. Sollidovo hipotezo. Gluten zaradi okvare tesnih stikov preide prek sluznice v lamino proprijo. Tkivna transglutaminaza v lamini propriji deaminira gluten v manjše gliadinske peptide, ki se povežejo z receptorji na antigen predstavitevni celicah. Tako predstavljen antigen prepoznajo T-limfociti CD4. Posledica tega je humoralni imunski odgovor s tvorbo protiteles IgA in IgG (anti gliadinska – AGA, antiendomizijska – EMA, protitelesa proti tkivni transglutaminazi – Ttg) in celični imunski odgovor s tvorbo vnetnih citokinov. Odkritje glavnega antigena je vodilo tudi v izboljšano diagnostiko: uporabo ELISA testa z določanjem protiteles proti tkivni transglutaminazi.¹¹

Klinični in znanstveni razvoj stroke pri celiakiji v Sloveniji

Otroci

V Sloveniji so bili prvi bolniki s celiakijo diagnosticirani in primerno zdravljeni v petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko se je na Pediatrični kliniki v Ljubljani začela razvijati pediatrična gastroenterologija, v Mariboru pa je do tega prišlo v zgodnjih sedemdesetih letih.

Diagnostika celiakije je v petdesetih letih sprva potekala z obremenilnimi testi z disaharidi (npr. z D-ksilozo, laktozo) in monosaharidi, rentgensko preiskavo zgornjega dela prebavil s kontrastom, preiskavo blata na prebavljenost, pH in odstotek redukcijskih snovi ter z izključitvijo drugih vzrokov malabsorpcije in infekcij, pomembno pa je

bilo tudi izboljšanje kliničnih znakov pri otroku po dieti brez žit. V sedemdesetih letih se je začela diagnostika celiakije z aspiracijsko kapsulo, s katero so opravili biopsijo sluznice dvanajstnika, sledil pa je histološki pregled biopsta. Prva biopsija sluznice tankega črevesa je bila v Sloveniji narejena na gastroenterološkem oddelku Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) pod vodstvom prim. Henrika Pečeta (v tujini sicer prvič izvedena leta 1955). Postopek izvedbe aspiracijske biopsije sluznice tankega črevesa pri otroku je bil sorazmerno dolgotrajen, potrebna je bila tudi natančna lokacijska oznaka mesta kapsule s pomočjo rentgenskega diaskopskega pregleda. V laboratoriju je bila uvedena tudi metoda določanja disaharidaz (laktaze, saharaze in maltaze) v biopstu sluznice prebavil.¹³

Po ustnem pripovedovanju prim. Marjete Sedmak s Pediatrične klinike UKCL avtoricam dne 28. 11. 2013 je razvoj endoskopije zgornjih prebavil, ezofagogastroduodenoskopije, omogočil spremembo diagnosticiranja celiakije z večjo zanesljivostjo pridobitve vzorca sluznice dvanajstnika. Pri majhnih otrocih in dojenčkih je bila ezofagogastroduodenoskopija možna šele z nabavo ustreznih gastroskopov s premerom, manjšim od 5 mm. Velike zasluge za napredek endoskopske diagnostike in endoskopskega zdravljenja pri otrocih ima pediatriinja prim. Gordana Logar Car, ki je leta 1991 prevzela vodenje Službe za gastroenterologijo na Pediatrični kliniki UKCL.

Evropsko združenje za otroško gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko (ESPGAN) je leta 1970 sprejelo enotna diagnostična merila za celiakijo, t. i. »klasična merila«, ki temeljijo na biopsiji sluznice tankega črevesa. Takrat so merila za določitev diagnoze predvidevala najmanj tri jejunalne biopsije. Prvo, ko ima bolnik težave in uživa normalno hrano, drugo, ko otrok vsaj dve leti prejema brezglutensko dieto in potrdimo normalizacijo histološke slike, ter tretjo po ponovni uvedbi glutena v prehrano (t. i. provokacijski test, ko prisotnost značilnih histoloških sprememb potrdi končno diagnozo. Po letu 1990 so se začela uporabljati »revidirana merila«, ki predvidevajo le eno

biopsijo sluznice tankega črevesa, ki pokaže tipične histološke spremembe, nato pa je za končno postavitev diagnoze dovolj klinično izboljšanje in normalizacija vrednosti za celiakijo specifičnih serumskih protiteles po prehodu na brezglutensko dieto. Le v primerih, ko je začetna diagnoza nejasna (mlajši bolniki, nejasna histološka slika, prehod na brezglutensko dieto še pred prvo biopsijo) ali kadar želi mladostnik sam prekiniti dieto, sledimo klasičnim merilom ESPGAN. Čeprav se je z revidiranimi merili število potrebnih biopsij zmanjšalo, pa je biopsija sluznice tankega črevesa še do nedavnega ostala »zlati standard« v diagnostiki celiakije.¹³

V zgodnjih šestdesetih letih 20. stoletja so se začeli v svetu in nato kmalu tudi v Sloveniji uporabljati tudi serološki testi za identifikacijo protiteles.¹⁴ Sprva so bila to antigliadinska protitelesa IgA in IgG (AGA). Zaradi nizke specifičnosti (pozitivna so bila namreč lahko tudi pri drugih boleznih prebavil) so jih nadomestila IgA antiendomijska (AEA) ter IgA in IgG protitelesa proti tkivni transglutaminazi (tTG). Ob določitvi celokupnih IgA (protitelesa proti tTG), ki so bila prvič opisana leta 1997, so v letu 2005 prvič objavili podatke o hitrem testu, ki omogoča dokazovanje teh protiteles.¹⁵

Zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti seroloških testov proti tkivni transglutaminazi je od leta 2012 spremenjen tudi algoritem diagnostike celiakije, ki pri več kot 10-kratni višji vrednosti od zgornje meje normale, ob hkratni pozitivni EMA in pozitivni genetski preiskave (HLA-DQ2 ali HLA-DQ8) omogoča postavitev diagnoze tudi brez biopsije tankega črevesa pri otroku.¹⁶

Odrasla populacija

Navkljub sprva uveljavljenemu mnenju, da se celiakija vedno pojavlja pri otrocih, so kmalu začeli odkrivati primere bolezni tudi pri odraslih. Po ustnem pripovedovanju gastroenterologa Rada Janše s Kliničnega oddelka za gastroenterologijo UKCL avtoricam dne 5. 12. 2013 je v Sloveniji prvega odraslega bolnika diagnosticiral prof. dr. Igor Križman leta 1972 na Gastroenterološki kliniki UKCL. Z Debrejevo sondo s kapsulo

mu je odvzel del sluznice tankega črevesja, pri patohistološkem pregledu vzorca pod mikroskopom je bila sluznica tako aplanirana, da so bili prepričani, da je šlo za odvzem na drugem mestu in da pod mikroskopom opazujejo sluznico debelega črevesa.

Leta 1982 je Križman opravil doktorsko delo s področja celiakije »*Stereološka analiza endokrinih celic v sluznici tankega črevesa bolnikov s celiakijo s posebnim ozirom na serotonin v serumu*«. Nato se je vrsto let strokovno in raziskovalno ukvarjal s celiakijo pri odraslih, ki pa je vseeno ostajala redkost z le par odkritimi primeri letno še vsaj naslednjih dvajset let. Diagnosticiranje po t. i. starih merilih ESPGAN je bilo namreč težavno, zahtevalo je več endoskopskih posegov, večmesečno poskusno brezglutensko dieto in nato še preskus z glutenom, zato so diagnozo potrdili samo pri najtežjih bolnikih.¹¹⁰

Leta 1993 je v Diagnostičnem centru Bled začela delovati ambulanta za prehransko preobčutljivost pod vodstvom prof. dr. Jane Furlan, ki je bila med prvimi pri nas, ki jo je pri delu pritegnila prehranska alergija pri odraslih, saj je poleg inhaliranih alergenov preučevala tudi vpliv nutritivnih alergenov. Na podlagi raziskav je pri astmatikih z obremenilnimi testi na podlagi zaužitih prehranskih alergenov (predvsem gliadinov v pšenici) ugotovila, da so se določene osebe odzvale z dušenjem, ki so ga potrdili z meritvami pljučne funkcije, pri nekaterih pa je opazila poleg težav z dihanjem tudi prebavne motnje. Ko se ji je leta 1993 ponudila možnost, da se podrobneje posveti preučevanju neželenih reakcij na hrano v prebavnih v okviru alergološke ambulante Diagnostičnega centra Bled, je posebno pozornost namenila številnim bolnikom z domnevno neželeno reakcijo na pšenico. Poleg alergije so pri takšnih bolnikih iskali tudi celiakijo z določanjem specifičnih protiteles AEA in pozneje protiteles proti tTG, ki so v 90. letih revolucionarno poenostavila prepoznavanje celiakije. Že v prvih letih so v skupini odraslih bolnikov s simptomi funkcionalnih boleznih prebavil odkrili celiakijo v skoraj tretjini primerov.^{111,112}

Prepoznavanje celiakije pri odraslih je v celotni Sloveniji postopoma dobivalo vse večji pomen, še posebej, ko jo je leta 1996 začel

podrobneje preučevati in predstavljati gastroenterolog asist. dr. Rado Janša s Kliničnega oddelka za gastroenterologijo UKCL. Z aktivnim iskanjem celiakije in prehranskih alergij so odkrili veliko novih bolnikov z atipičnimi oblikami ter refraktarno obliko celiakije, tudi v kombinaciji z ostalimi imunsko pogojenimi boleznimi. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo namenljajo veliko časa preučevanju celiakije, zlasti pomenu atipičnih oblik EMA v povezavi z ostalimi avtoimunskimi boleznimi, o pankreatični eksokrini insuficienci pri bolnikih s celiakijo ter o permeabilnostnem indeksu pri bolnikih z na novo odkrito boleznijo v primerjavi z bolniki na brezglutenski dieti. Veliko pozornost namenljajo tudi sodelovanju s pediatri, patologi in biokemiki. Raziskovalne izsledke prenašajo v zdravljenje bolnikov s celiakijo, kar prispeva k boljši kakovosti življenja bolnikov. Novosti predstavljajo na sekcijah sestankih Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo in v svetu, jih objavljajo v svoji reviji Gastroenterolog in zbornikih alergologije ter drugod. Zaradi potrebe po širšem poznavanju bolezni organizirajo javna predavanja in delavnice za bolnike s celiakijo in njihove svojce, pri čemer so v veliko pomoč študenti medicine in farmacije; v sodelovanju s slednjimi je nastalo že nekaj diplomskih nalog.¹¹³⁻¹²⁰

Raziskovalno delo

Z namenom čim boljše poznati celiakijo, so na to temo pričela nastajati številna strokovna dela. Ob tem so strokovnjaki s področja gastroenterologije prihajali do pomembnih ugotovitev, ki so jih redno predstavljali v domačih in tujih strokovnih publikacijah (Zdravniški vestnik, Slovenska pediatrija, *Wiener Klinische Wochenschrift*, *Tissue Antigens*, *Bone* itd.) ter na slovenskih in mednarodnih strokovnih srečanjih (Slovenskem kongresu klinične kemije, Srečanje pediatrov v Mariboru, VII internacionalni simpozij celiakije v Tampereju na Finskem, UEGW oz. *United European Gastroenterology Week* v Bruslju v Belgiji, Rogaški dnevi v organizaciji Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, Kongres klinične kemije v Opatiji itd.).^{17,61-77}

Z raziskovalno dejavnostjo je prva pričela prim. prof. dr. Dušanka Mičetić Turk leta 1980, ko je napisala magistrsko delo z naslovom »*Histološki pregled biopta sluznice tankog crijeva, kao kriterij u diagnostici glutenske enteropatije u djece*«. ⁶¹ Leta 1987 je opravila doktorsko delo z naslovom »*Glutenska enteropatija pri otrocih – klinični in histološki aspekti*«. V delu je potrdila hipotezo o uporabnosti stereološke analize sluznice tankega črevesa za dopolnilno diagnostično metodo celiakije. ⁶²

Leta 1992 je prof. dr. Rok Orel napisal magistrsko delo z naslovom »*Določanje celičnega imunskega odziva na gluten pri otrocih s celiakijo*«. Merili so celični imunski odziv pri limfocitih iz periferne krvi na spodbujanje z različnimi antigeni iz glutena pri otrocih s celiakijo in pri zdravih otrocih. Ugotovili so, da pri spodbujanju z antigeni iz glutena pride do inhibicije migracije levkocitov pri otrocih s celiakijo, kar govori v prid prisotnosti na gluten specifičnih limfocitov v krvi teh otrok. ⁶³

Dušanka Mičetić-Turk in Jernej Dolinšek sta predstavila študijo, v kateri je bila ugotovljena rast kumulativne incidence celiakije v severovzhodni Sloveniji v osemdesetih letih. ⁹⁴ Najnovejša študija o prevalenci celiakije sicer poroča o umirjanju kumulativne incidence celiakije na tem področju države. ²⁵ Ker se celiakija pogosteje pojavlja predvsem pri bolnikih z drugimi imunsko posredovanimi boleznimi, je asist. mag. Nevenka Bratanič raziskala prevalenco celiakije pri otrocih in adolescentih s sladkorno boleznijo, odvisno od inzulina, v Sloveniji. ²¹ Ena pomembnejših ugotovitev slovenskih raziskovalcev (Dolinšek, Mičetić-Turk) je bila tudi ta, da so za pojavi celiakije posebej ogrožene nekatere skupine ljudi. Ena izmed njih so ožji družinski člani bolnikov s celiakijo, ki spadajo v skupino bolnikov z asimptomatsko oz. atipično celiakijo, pri kateri diagnoze brez aktivnega iskanja ne bi mogli postaviti. Zato je potrebno celiakijo aktivno iskati. ³⁵ Prav tako pomembna je bila tudi ugotovitev, da je mineralna kostna gostota bolnikov s celiakijo odvisna od tega, kako natančno bolniki s celiakijo upoštevajo dieto brez glutena (Blazina, Orel). ^{26,89} Raziskava priča o tem, da že občasni dietni pre-

krški neugodno vplivajo na telesno sestavo bolnikov s celiakijo. ^{18,21-24-26,70-74}

To je le nekaj izmed mnogih raziskav, ki so bile opravljene in se še odvijajo na področju celiakije. Za še boljše poznavanje ter posledično uspešno odkrivanje in zdravljenje bo v prihodnje tej bolezni potrebno posvetiti še več pozornosti.

Strokovna srečanja

K poznavanju celiakije, izboljšanju diagnostike in ustreznemu zdravljenju pomembno prispevajo tudi strokovna srečanja, na katerih si strokovnjaki s področja gastroenterologije izmenjujejo najnovejša spoznanja o tej bolezni. Razprava o celiakiji je potekala že leta 1987 na 10. Derčevih dnevih, kasneje pa so se zvrstila še številna druga srečanja; tako v Sloveniji kot v tujini (Rogaški dnevi v Rogaški Slatini, Srečanje pediatrov v Mariboru, srečanje Celiakija danes – 1. strokovni sestanek o celiakiji, Mednarodno srečanje o celiakiji v Mariboru, *South-Eastern European Pediatric Gastroenterology Meeting* – SEEPEG v Ljubljani, *United European Gastroenterology Week* – UEGW, Kongres Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo na Bledu, simpozij v Cancunu v Mehiki, srečanje v Melbournu v Avstraliji, konferenca v Istanbulu v Turčiji, letno srečanje Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (ESPGHAN) v Istanbulu v Turčiji, simpozij o celiakiji v Oslu na Finskem, simpozij v Chicagu). ^{14,33-40,78-109}

Slovensko društvo za celiakijo

Slovensko društvo za celiakijo je humanitarno društvo, ki je bilo ustanovljeno leta 1988 v Mariboru na pobudo in pod strokovnim vodstvom prim. prof. dr. Dušanke Mičetić Turk. Ustanovljeno je bilo pod imenom Društvo za celiakijo Maribor in je bilo prvo tako društvo v Jugoslaviji. Glavne smernice društva so bile urediti status bolnikov s celiakijo in poskrbeti za ustrezno dietno prehrano, predvsem pa organizirati srečanja društvenih članov, na katerih bi si le-ti izmenjevali izkušnje in tako lažje premagovali nastajajoče težave. Leta 1990 je društvo

postalo enakopravni član Mednarodnega združenja društev za celiakijo (*Association of European Coeliac Societies*, AO ECS). Sprva so se v društvo vključevali predvsem bolniki iz podravske regije, leta 1992 pa je zaradi interesa bolnikov iz celotne Slovenije društvo preraslo v Slovensko društvo za celiakijo. Število članov je nenehno naraščalo, zato so po posameznih pokrajinah Slovenije ustanavljali podružnice. Danes delujejo podružnice Celje, Gorenjska, Ljubljana, Koroška, Podravje, Primorska in Pomurje.³⁸

Življenje s celiakijo

Bolnike s celiakijo, ki sledijo doživljenjski brezglutenski dieti, ovira stalna skrb za upoštevanje stroge diete, kar je mnogokrat problematično. Gluten najdemo v večini izdelkov, ki se dandanes prodajajo v trgovinah, težavo pa predstavljajo tudi nepravilno označeni izdelki in njihova višja cena. Dandanes je naprodaj veliko brezglutenskih izdelkov različnih proizvajalcev, ki pa so v povprečju za več kot dvakrat dražji od navadnih proizvodov.⁵⁹ Edini način zdravljenja celiakije je popolna izključitev glutena iz prehrane, kar je lahko težavno, saj prehranska industrija vključuje gluten kot aditiv tudi v izdelke, ki ga v naravni obliki ne vsebujejo. Gluten je skrit v mnogih aditivih, konzervansih, zdravilih, zobnih pastah itd., zato morajo bolniki zelo paziti, kaj jedo v šoli, službi in restavracijah.

Bolniki poleg lastne discipline potrebujejo tudi podporo družine in dietetikov, izjemnega pomena pa je tudi ozaveščanje celotne družbe. Potrebno je namreč preprečiti nenamerno kontaminacijo hrane z glutenom, pri čemer je v ospredju prosvetljevanje gostinskih delavcev.⁵⁸

Zaključek

Celiakija je multifaktorska, multisistem-ska in pogosto atipična bolezen. Obstajajo različne ravni škodljivega vpliva glutena. Izpostavljenost glutenu ima lahko pri različnih bolnikih različne posledice. Bolezen je še dandanes neredko velika diagnostična uganka. V prihodnosti bomo morda s pomočjo molekularne biologije sposobni identificirati posamezne nepravilnosti, hkrati pa bomo najverjetneje soočeni s še drugačnimi, doslej neznanimi mehanizmi škodljivega delovanja glutena na človeški organizem.¹¹

Še vedno se sprašujemo, kolikšen delež populacije je preobčutljiv na gluten. Pri nekaterih je bolezen neopazna in jih kot neprepoznana in nezdravljena ogroža s svojimi zapleti. Epidemiološke študije podajajo različne številke o obolevnosti za celiakijo, obstaja pa mišljenje, da ima bolezen najmanj 1 % prebivalstva. Po svetu se oblikujejo nove strategije iskanja še neodkritih bolnikov, saj pozna diagnoza, še posebno pri bolnikih s hudimi simptomi, vodi v povečano umrljivost, predvsem na račun malignih tvorbo. Na drugi strani pa povečana identifikacija vodi v porast števila bolnikov, ki jim je potrebno zagotoviti dostopnost brezglutenskega načina prehranjevanja.⁶⁰ Bolezen je globalni zdravstveni problem, ki potrebuje multidisciplinarni in multinacionalni pristop pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov, pa tudi pri nadaljnjem raziskovanju.

Zahvala

Avtorice se iskreno zahvaljujejo prim. Marjeti Sedmak in asist. dr. Radu Janši, ki sta s svojim obširnimi znanjem in izkušnjami prispevala k predstavitvi razvoja celiakije na Slovenskem.

Literatura

1. Breclj J, Sedmak M. Celiakija. *Med razgl* 2010; 49: 471–478.
2. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, Andoljšek D, et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2011.
3. Ogrizek M. *Leksikon Sova*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2006.
4. Crofton Ian. *Družinska enciklopedija Guinness*. Ljubljana: Slovenska knjiga; 1996.
5. Kocjan Ačko D. *Žito*. *Gea*; 6–19.
6. Evans LT, William James Peacock: *Wheat Science, Today and Tomorrow*. London: Cambridge University Press; 1981.
7. Bühl B, Kahl E, Köhler G, Köhler PK, Kramer RH, Leeb A, et al: *Spoznanja in odkritja človeštva*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2006.
8. Ayala JF et al. *Science, Evolution and Creationism*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 8;105: 3–4
9. Guandalini S. *A brief history of celiac disease*. *Impact* 2007; 7: 1–2.

10. Paveley W. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988; 297: 1646–1649.
11. Tommasini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: From changing environment to improved diagnostics. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3665–3671.
12. van Berge-Henegouwen M: Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34: 1473–1475.
13. Logar Car G, Zupančič M, Sedmak M, Orel R, Lukač Bajalo J. Določanje disaharidaz v sluznici dvanajstnika – diferencialno diagnostična preiskava ob diagnozi celiakije pri otroku. *Slove Pediatr* 1999; 6: 7–12.
14. Peče H, Logar-Car G. Celiakija. Sklop: Pogosto bolan otrok. In: Peče H, ur. 10. Derčevi dnevi; 1993. p. 403–408.
15. Dolinšek J, Urlep-Žužej D, Mičetić-Turk D: Sodobni principi diagnostike celiakije. *Zdrav Vestn* 2006; 75: II-89–97.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.
17. Orel R: Nekateri novosti na področju imunologije celiakije. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl. 1: 75–78.
18. Mičetić-Turk D: Epidemiologija celiakije v severovzhodni Sloveniji in drugih delih Evrope. *Slov Pediatr* 1994; 1: 30–33.
19. Orel R, Wraber-Herzog B, Kotnik V, Sedmak M. Serumska koncentracija topnih receptorjev za interleukin-2 pred uvedbo in po uvedbi brezglutenske diete: možen parameter za ocenjevanje terapevtskega uspeha pri otrocih s celiakijo. *Slov Pediatr* 1996; 4: 8–11.
20. Bratanič N: Celiakija pri sladkorni bolezni tip 1. Dosegljivo 10. 2. 2014 s spletne strani: <http://www.sladkorcki.si/media/docs/CELIAKIJA.pdf>.
21. Bratanič N, Igerc-Grošelj B, Lukač-Bajalo J, Logar-Car G, Kržišnik C. Prevalenca celiakije pri otrocih in adolescentih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo v Sloveniji. *Slove Pediatr* 1997; 4: 42–45.
22. Bratanič N, Smigoc Schweiger D, Mendez A, Bratina N, Battelino T, Vida-Jeras B. An influence of HLA-A, B, DR, DQ and MICA on the occurrence of Celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 2010 Sep; 76: 208–15.
23. Dolinšek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Mičetić-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 Suppl 2: 8–12.
24. Logar Car G, Sedmak M, Orel R, Zupančič M, Jereb J, Cerar A. Določanje protiteles IgA protitkivni transglutaminazi poveča ugotavljanje pogostosti celiakije pri ožjih družinskih članih bolnikov s celiakijo. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 213–7.
25. Zabukovec M, Vidmar V, Mičetić-Turk D. Celiakija v severovzhodni Sloveniji v obdobju 1999–2009. *Med Razgl* 2011; 50: 121–136.
26. Blazina S, Bratanič N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone* 2010; 47: 598–603.
27. Prodan M. Celiakija – medikohistorični pregled in pogostost bolezni. In: Kržišnik C: Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 9–12.
28. Orel R. Etiopatogeneza celiakije. 1993. In: Kržišnik C: Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 13–26.
29. Igerc Grošelj B: Primerjava dveh presejalnih metod za določitev celiakije: obremenilnega testa z D-xylozo in IgA antigliadinskimi protitelesi. In: Kržišnik C: Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 27–31.
30. Logar-Car G. Glutenska enteropatija – novi pogledi na klinično sliko in postavitve diagnoze. V: Kržišnik C. Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 32–38.
31. Juteršek A. Patomorfologija sluznice jejunuma pri celiakiji. In: Kržišnik C: Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 39–55.
32. Mičetić-Turk D. Analiza intraepitelijskih limfocitov (IEL) kot diagnostični kriterij za celiakijo. In: Kržišnik C. Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993. p. 56–65.
33. Kolaček S: Coeliac disease: Atypical presentation, complications and associated disorders. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 68–71.
34. Gorenjak M. Presejalni testi za celiakijo – naše izkušnje. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 72–4.
35. Dolinšek J, Mičetić-Turk D. Prevalenca celiakije med ožjimi družinskimi člani bolnikov s celiakijo. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 79–82.
36. Mičetić-Turk D, Kranjc O, Dolinšek J, Berger T. Maligne bolezni pri sorodnikih otrok s celiakijo. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 83–6.
37. Polanec J, Logar-Car G, Mičetić-Turk D, Hayakawa S. Nova diagnostična označevalca v celiakiji. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 87–9.
38. Kojc B. Delovanje Slovenskega društva za celiakijo. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 90–92.
39. Sedmak M. Celiakija pri otrocih. *Gastroenterolog* 2004; 8: Suppl 2: 110–115.
40. Mičetić-Turk D. Novosti v diagnostiki in zdravljenju celiakije. *Gastroenterolog* 2004; 8: Suppl 2: 104–109.
41. Urlep-Žužej D, Dolinšek J, Zagradišnik B, Mičetić-Turk D. NOD2/CARD 15 mutations in coeliac disease. *International Coeliac Disease Meeting* 2007; 9–14.
42. Dolinšek J, Urlep-Žužej D, Mičetić-Turk D. Apoptotic activity of enterocytes in children with celiac disease 2007. *International Coeliac Disease Meeting* 2007. p. 15–19.
43. Mišak Z, Kolaček S. Diagnostic algorithm for coeliac disease in children younger than two years old of age. *International Coeliac Disease Meeting* 2007: 21–26.
44. Jadrešin O, Mišak Z, Kolaček S, Sonicki Z, Žižič In: Adherence to gluten-free diet in children with coeliac disease. *International Coeliac Disease Meeting* 2007. p. 27–29.

45. Arato A. Historical aspect of coeliac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 31–35.
46. Mičetić-Turk D. Epidemiology of coeliac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 37–48.
47. Koning F. Toxicity of prolamins in celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 49–54.
48. Sollid LM. Immunology of celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 55–59.
49. Saavalainen (Holopainen) P. Genetics of celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 61–69.
50. Korponay-Szabo I. Antibody testing in coeliac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 71–83.
51. Mearin ML. Quality of life of patients with celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 85–87.
52. Troncone R, Borelli M: The clinical spectrum of celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007: 89–96.
53. Collin P. Risk groups of celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 97–100.
54. Hadjivassiliou M. Neurological manifestations of gluten sensitivity. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 101–107.
55. Catassi C. Malignant complications of celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 109–114.
56. Hallert C: Psychosocial aspects of living with celiac disease. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 115–118.
57. Scerri C, Scerri J: The evolving role of patients support organisations. International Coeliac Disease Meeting 2007. p. 119–123.
58. Kotnik B, Kramar U. Celiakija. Izzivi družinske medicine – zbornik seminarjev študentov MF UM, 2007/2008. Dosegljivo 27.10. 2013 s spletne strani: http://www.drmed.org/javne_datoteke/novice/datoteke/13671-Zbornik_IZZIVI_DRUZINSKE_MEDICINE_2007-08.pdf.
59. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008; 69: 147–50.
60. Rubio-Tapia A, Murray J. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterology* 2010; 26: 116–122.
61. Mičetić-Turk D. Histološki pregled biopta sluznice tankog crijeva, kao kriterij u dijagnostici glutenske enteropatije u djece : magistrski rad. Zagreb: [D. Mičetić-Turk], 1979.
62. Mičetić-Turk D. Glutenska enteropatija pri otrocih–klinični in histološki aspekti : disertacija. Ljubljana: [D. Mičetić-Turk], 1987.
63. Orel R. Določanje celičnega imunskega odziva na gluten pri otrocih s celiakijo: magistrsko delo. Ljubljana: [R. Orel]; 1992.
64. Orel R, Wraber-Herzog B, Sedmak M, Kotnik V. Soluble interleukin-2 (sIL-2R) receptor concentration in serum of children with coeliac disease before and after introduction of a gluten-free diet. V: Free paper abstracts : all on coeliac disease. Tampere: Finnish Coeliac Society; 1996. p. 81.
65. Radolli L. Aktivnost črevesnih disaharidaz pri otrocih z glutensko enteropatijo : korelacija s stopnjo atrofije sluznice tankega črevesa : magistrsko delo. Ljubljana: [L. Radolli]; 1994.
66. Vodopivec B. Morfogenezna ravne sluznice jejunuma pri celiakiji : magistrsko delo.
67. Križnar T. Diagnostična vrednost serumskih antigliadinskih in antiendomizijskih protiteles pri celiakiji v otroški dobi: povezava s stopnjo atrofije sluznice tankega črevesa. Ljubljana: [T. Križnar]; 1995. (Prešernove naloge).
68. Orel R, Wraber-Herzog B, Kotnik V, Sedmak M. Serum soluble interleukin-2 receptor concentration before and after introduction of a gluten-free diet: possible parameter for evaluation of the therapeutic effect in children with coeliac disease = Serum ska koncentracija topnih receptorjev za interleukin-2 pred uvedbo in po uvedbi brezglutenske diete: možen parameter za ocenjevanje terapevtskega uspeha pri otrocih s celiakijo. *Slov Pediatr* 1996; (4): 8–11.
69. Žefran E. Epidemiologija celiakije v osrednji in zahodni Sloveniji : diplomska naloga = Epidemiology of coeliac disease in central and western Slovenia. Ljubljana: [E. Žefran]; 1999.
70. Dolinšek J. Ugotavljanje celiakije pri ožjih družinskih članih bolnikov s celiakijo–diagnostična vrednost serumskih antigliadinskih in antiendomizijskih protiteles : magistrsko delo. Ljubljana: [J. Dolinšek]; 2000.
71. Dolinšek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Mičetić-Turk D. The prevalence of coeliac disease among family members of coeliac disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (suppl. 2): 212.
72. Dolinšek J, Urlep Žužej D, Karell K, Partanen J, Mičetić-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 Suppl. 2: 8–12.
73. Češnovar T. Prehranski vnos pri otrocih s celiakijo (glutensko enteropatijo) : diplomsko delo, univerzitetni študij = Dietary intake in children with celiac disease (gluten enteropathy) : graduation thesis, university studies, (Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo, Ljubljana, Diplomске naloge, 1292 Ljubljana: [T. Češnovar]; 2008.
74. Logar-Car G, Sedmak M, Zupančič M, Orel R, Jereb J, Cerar A. Določanje IgA protiteles proti aktivni transglutaminazi in diagnosticiranje različnih oblik celiakije pri ožjih družinskih članih bolnikov s celiakijo. In: OSREDKAR J ur. 1. slovenski kongres klinične kemije z mednarodno udeležbo = 1st Slovenian Congress of Clinical Chemistry : zbornik razširjenih povzetkov : proceedings from the congress. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2000. p. 383.
75. Potočnik A. Uporabnost hitrega testa za dokazovanje protiteles proti tkivni transglutaminazi v diagnostiki celiakije : študentska raziskovalna naloga. Maribor: Medicinska fakulteta; 2010.
76. Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinšek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders : consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine* 2012 ;10:13 Dosegljivo s spletne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292448/>.
77. Kozar N, Ferant Ž, Dolinšek J, Šikić Pogačar M, Mičetić-Turk D. Bone mineral density correlates with t-TG levels in pediatric patients with celiac disease. *HealthMed* 2014; 8: 19–26.

78. Kržišnik C, ur. Celiakija–glutenska enteropatija. In: Izbrana poglavja iz pediatrije – Celiakija – glutenska enteropatija. Ljubljana : Medicinska fakulteta; 1993.
79. Orel R, Kotnik V, Prodan M, Wraber-Herzog B. Celični limfski odziv limfocitov iz venske krvi otrok s celiakijo in brez nje na spodbujanje z glutenskimi antigeni. In: Rogaški dnevi '94. 13. in 14. maj 1994; Rogaška Slatina. Rogaška Slatina: Slovensko zdravniško društvo; 1994. p. 39.
80. Igerc-Grošelj B, Lukač-Bajalo J, Bratanič N, Logar-Car G. Presejalni testi za odkrivanje celiakije pri sladkornih bolnikih. In: Rogaški dnevi '95. 18.- 20. maj 1995; Rogaška Slatina. Rogaška Slatina: Slovensko zdravniško društvo; 1995. p. 5–6.
81. Mičetić-Turk D, Kojc B, Ornik T, ur. Celiakija danes : zbornik prispevkov 1. slovenskega strokovnega sestanka o celiakiji. Maj 2002; Maribor. Maribor: Slovensko društvo za celiakijo; 2002
82. Mičetić-Turk D, Janša R, Cerar A, Dolinšek J, Urlep Žužej D. The effect of gluten-free diet on small intestinal apoptosis and proliferation in coeliac disease. In: UEGW : posters2ViewTM-on-Disk. LC Hoorn: Marathon International; 2003
83. Urlep Žužej D, Dolinšek J, Zagradišnik B, Mičetić-Turk D. Mutacije NOD2/CARD15 gena pri kronični vnetni črevesni bolezni, celiakiji in prehranski alergiji. In: 2. Kongres Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo z mednarodno udeležbo. 3. kongres Koloproktološke sekcije Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo [ter] 2. Slovenski kongres medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v endoskopiji. 1.-4. oktober 2008; Bled.
84. Mičetić-Turk D, Kolaček S, Dolinšek J, Urlep Žužej D, Cerar A, Janša R. Apoptotic and proliferation index in a screening algorithm for coeliac disease. In: Cancun 2004 : memorias de trabajos libres : research papers memoirs. Mexico: GyC Media; 2004.
85. Bratanič N, Galvani V, Ruprecht T, Ponjavić A, Bratina N, Battelino T, et al. TNF-A and KIR in combination of type I diabetes and Celiac disease. In: 35th Annual Scientific Meeting of the Australasian Society for Immunology & 14th International HLA and Immunogenetics Workshops. November 29–December 2, 2005; Melbourne, Australia . Blackwell; 2005. p. 579.
86. Bratanič N, Galvani V, Ruprecht R, Ponjavić A, Stopar M, Battelino T, et al. TNF-alpha and KIR in combination of type 1 diabetes and celiac disease. V: 19th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. April 23–26, 2005; Istanbul, Turkey (Genes and Immunity Vol. 6, suppl. 1). Nature Publishing Group; 2005. p. S36
87. Dolinšek J, Ornik T , ur. Proceedings. International coeliac disease meeting Maribor, 13.-16. september 2007; Maribor. Maribor: University Medical Center; 2007.
88. Češnovar T, Širca-Čampa A, Simčič M, Orel R. Dietary intake in children with celiac disease (gluten enteropathy). In: BRECELJ, Jernej, OREL, Rok, ur. The 1st South-Eastern European Pediatric Gastroenterology (SEEPEG) Meeting; September [25th and 26th]; 2009; Ljubljana. Ljubljana: Medicinski razgled; 2009. (Medicinski razgledi. Supplement; letn. 48, 3). p. 136–136.
89. Blazina Š, Bratanič N, Širca-Čampa A, Orel R. Bone mineral density and the importance of a strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. In: Breclj, Jernej OREL, Rok, ur. The 1st South-Eastern European Pediatric Gastroenterology (SEEPEG) Meeting. Ljubljana; 2009.
90. Dolinšek J, Puklavec E, Mičetić-Turk D. Diagnostic tests in celiac disease. In: Breclj Jernej, ur. The 2nd South-Eastern European Pediatric Gastroenterology (SEEPEG) Meeting, [November 11th and 12th, 2011, Bled] . Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. (Medicinski razgledi. Supplement; letn. 50, 5). p. 115–121
91. Dolinšek J, Mičetić-Turk D, Urlep Žužej D, Potočnik A. Diagnostic value of rapid finger prick T-TG test in diagnosing coeliac disease in hospital based diagnostic centre. In: 43rd Annual meeting of The European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, 9–12 June 2010, Istanbul–Turkey. Istanbul: European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, 2010. p. 146.
92. Mičetić-Turk D, Urlep D, Dolinšek J. Quality of life of children and adolescents with celiac disease in Slovenia : 40th Annual Meeting of ESPGHAN; 9–12 May 2007; Barcelona. Barcelona; 2007.
93. Dolinšek J, Mičetić-Turk D, Potočnik A, Urlep Žužej D. Diagnostic use of rapid finger prick t-TG test in referral paediatric hospital. In : 4th International coeliac disease symposium; Oslo, Norway; June 20–22, 2011.
94. Mičetić-Turk D, Dolinšek J, Urlep Žužej D, Turk E, Zabukovec M, et al. Epidemiology of childhood coeliac disease in north eastern Slovenia and clinical picture during 35-years. In: 4th International coeliac disease symposium; June 20–22, 2011; Oslo, Norway. p. 72.
95. Cenčič A, Berič M, Šikić Pogačar M, Dolinšek J, Mičetić-Turk D. Incidence of celiac disease among medical students in NE Slovenia. In: 15th International Celiac Disease Symposium. Chicago; September 22–25, 2013. Chicago: s. n., 2013. p. 129.
96. Ferant Ž, Kozar N, Šikić Pogačar M, Dolinšek J, Mičetić-Turk D. Vitamin D levels in children and adolescents affected by celiac disease and inflammatory bowel disease in Northeastern Slovenia. In: 15th International Celiac Disease Symposium; September 22–25 2013; Chicago. Chicago: s. n., 2013. p. 29.
97. Sumnik Z, Bratanič N. Thyroid autoimmunity in children with coexisting type 1 diabetes mellitus and celiac disease: a multicenter study. Slove Pediatr 2003; 10: 191–192.
98. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldhor T, Battelino T, Bratanič N, et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2005; 41: 317–321.
99. Sumnik Z, Cinek O, Bratanič N, Lebl J, Roazsai B, Lambert C, et al. Thyroid autoimmunity in children with coexisting type 1 diabetes mellitus and celiac disease: a multicenter study. Journal of pediatric endocrinology & metabolism 2006; 19: 517–522.

100. Mičetić-Turk D, Kranjc O, Dolinšek J, Berger T. Maligne bolezni pri sorodnikih otrok s celiakijo = Malignant diseases in relatives of celiac disease patients. *Slov Pediatr* 2000; 7 suppl. 1: 83–86.
101. Mičetić-Turk D, Urlep D, Dolinšek J. Športne zmogljivosti otrok s celiakijo: XII. srečanje pediatrov v Mariboru. Maribor; 22. in 23. marec 2002. Maribor: Rektorat Univerze v Ljubljani; 2002.
102. Mičetić-Turk D, Dolinšek J, Urlep Žužej D, Cerar A, Janša R. Intestinal apoptotic and proliferation index in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 39 suppl. 1: S226.
103. Urlep Žužej D, Mičetić-Turk D, Slavič I, Zragodišnik B, Dolinšek J, Urlep D. NOD2/CARD15 mutations in pediatric Crohn's disease and celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 39 suppl. 1: S108.
104. Dolinšek J, Urlep Žužej D, Mičetić-Turk D. Diagnostic value of rapid tissue transglutaminase antibody detection test in children with celiac disease. In: Abstracts of the European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition annual meeting; 9–12 May 2007; Barcelona. New York: Raven Press; 2007. p. e69.
105. Dolinšek J. The effect of gluten-free diet and genetic factors on apoptotic activity of the small intestine in children with celiac disease. In: 16th meeting of paediatric research of Central European countries. 21–23. June 2007; Villa Blanka, Innsbruck. p. 18–19.
106. Dolinšek J, Mičetić-Turk D. Celiakija – od gluten-ske enteropatije do sistemske avtoimunske bolezni. In: Kržišnik C, Battelino T, ur. Izbrani strokovni dosežki slovenske pediatrije. V Ljubljani: Medicinska fakulteta; 2014. p. 134–148.
107. Kozar N, Ferant Ž, Dolinšek J, Šikić Pogačar M, Mičetić-Turk D. Mineralna kostna gostota sovpa-da z nivojem t-TG med pediatričnimi bolniki s celiakijo. In: Breclj J, ur. 6. slovenski pediatrični kongres. 9.–11. oktober 2014; Terme Čatež, Čatež ob Savi. Ljubljana; 2014. (Slovenska pediatrija, letn. 21, suppl.1).
108. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerra F, et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World Journal of gastroenterology* 2011; 17: 4971–4978.
109. Mičetić-Turk D. Epidemiology of celiac disease in Europe. In: *Coeliac disease: different faces of CD and new perspectives*. Riga: CD Medics; 2011. p. 6–9.
110. Mičetić-Turk D, Kališnik M, Križman I. Stereološka analiza sluznice tankega črevesja pri otrocih s celiakijo in drugimi kroničnimi enteropatijami. *Stereologia Iugoslavica*. 1980; 2: 151–156.
111. Volfand J, Furlan J. Odkrivanje celiakije in alergije na pšenico pri odraslih s funkcionalnimi boleznimi prebavil. In :Košnik M, Janša R, ur. Nutritivna alergija: skupni strokovni sestanek. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2002. p. 27–28.
112. Volfand J, Furlan J. Celiakija in druge vrste preobčutljivosti za hrano. *Celiakija* 2003; 16, 2: 7–8.
113. Janša R. Celiakija pri odraslih. In : Gričar M, ur. Interna medicina 2001–novosti in aktualnosti : zbornik predavanj 1. kongresa Združenja internistov SZD. Ljubljana, 27.–29. september 2001. Ljubljana: Lek; 2001. p. 237–241.
114. Janša R. Celiakija, mesto endoskopije v diagnostiki. In : Popovič S, ur. Bilten XIII. Ljubljana: Sekcija MS in ZT v endoskopiji; 2001. p. 13–15.
115. Janša R. Kdaj je celiakija celiakija ?!. In :Košnik M, Janša R, ur. Nutritivna alergija : skupni strokovni sestanek. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2002. p 21–22.
116. Janša R. Raznolikost celiakije pri odraslih. In: Mičetić-Turk D, Kojc B, Ornik T, ur. Celiakija danes : zbornik prispevkov 1. slovenskega strokovnega sestanka o celiakiji. Maribor, maj 2002. Maribor: Slovensko društvo za celiakijo; 2002. p. 19–21.
117. Janša R. The diagnosis of celiac disease. *Gastroenterolog*. 2003; 7: 28–31.
118. Janša R. Novejši pogledi na celiakijo pri odraslih = New views on celiac disease at adults. In: Križman I, ur. 23. strokovni sestanek internistov 2011. Ljubljana 23. in 24. September 2011. Zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje internistov SZD; 2011. p. 129–133.
119. Janša R, Tišler ŠJ, Osredkar J. Permeability index in celiac disease patients. Om : 20 th IFCC – EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 45 th Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC); 19–23 May 2013; Milan, Italy. Milano: Biomedica; 2013.
120. Janša R, Siuka D, Štabuc B. Eksokrina insuficienca trebušne slinavke pri bolnikih s celiakijo (prospektivna študija). *Gastroenterolog*. 2014; 18: 1–5.