

Tsöliaakia võib esmakordselt avalduda igas vanuses, mitmesuguste vaevustena ja sümptomitena

Tsöliaakia esinemissagedus ja tsöliaakiahaigete vanus diagnoosimisel on kogu maailmas, ka Eestis, muutunud: **nüüdseks on tsöliaakia üks sagedamini esinev krooniline süsteemne haigus, mida avastatakse esmakordselt igas vanuses isikutel.**

Oivi Uibo / lastearst
Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik

Alates sellest, kui tsöliaakiat mainis meditsiinikirjanduses esmakordselt Vana-Kreeka-Rooma arst Aretaeus I–II sajandil *a. D.* ning seda täpselt kirjeldas inglise arst Samuel Gee 1888. aastal, on tsöliaakia meditsiiniline teave (sh esinemissagedus, tekkemehhanismid, kliiniline väljendus, seroloogilised sõeltestid, diagnoosimine) oluliselt täiustunud (1, 2).

Veel 1980ndatel aastatel peeti tsöliaakiat kogu maailmas, ka Eestis, harvaesinevaks haiguseks. Ajavahemikus 1976–1989 diagnoositi Eestis tsöliaakiat vaid 13 lapsel (s.t 0–1 uut juhtu aastas kogu Eestis; 0,04 juhtu aastas 1000 elusalt sündinu kohta). Seda haigust tunti siis kõikjal maailmas, ka Eestis, kui klassikalise malabsorptsioonisündroomina väljenduvat seedetraktihaigust imiku- ja väikelapseas (1, 2, 3).

Nüüdseks on tsöliaakiat diagnoositud kogu maailmas kümneid kordi sagedamini, populatsiooniuringute tulemuste alusel 0,3–3,3%-l üldpopulatsioonist. Üks tsöliaakia sagedasema avastamise põhjuseid on see, et arstid oskavad uutele teadmistele tuginedes nüüdseks oluliselt muutunud kliinilise väljendusega haigust sagedamini kahtlustada ja saavad tänu usaldusväärsete tsöliaakia seroloogiliste sõeltestide igapäevasele kasutusevõimalusele tsöliaakiakahtlusega patsiente ka uurida. Kuid oma roll

tsöliaakia tegelikul sagenemisel on ka kogu maailma inimeste toiduvalikute muutustel, ning eelkõige just nisutoodete-toitude rohkes koguses ja sagedases tarbimises.

Eestis kinnitavad tsöliaakiaalaste teadusuuringute tulemused haiguse diagnoosimissageduse märgatavat kasvu. Meie teadusgrupp on laste tsöliaakiat uurinud alates 1989. aastast. Juba ajavahemikus 1990–1992 sagenes tsöliaakiakahtlaste laste aktiivsel kliinilisel otsingul koos seroloogiliste sõeltestide kasutamise tsöliaakiajuhtude diagnoosimine (diagnoositi 26 uut haigusjuhtu ja seda vaid kolme aasta jooksul (3, 4)). Edasised tsöliaakiauurinud Eestis ainult kinnitavad tsöliaakia jätkuvat sagedast esinemist. Tuginedes Krista Ressi ja kaasautorite teadustööde tulemustele, selgub enam kui 30-kordne haigestumuskindaja tõus Eesti lastel 35-aastase tsöliaakiaalase uuringuperioodi jooksul (ajavahemikus 1976–1980 diagnoositud



» Oma roll tsöliaakia sagenemisel on ka kogu maailma inimeste toiduvalikute muutustel, ning eelkõige just nisutoodete-toitude rohkes koguses ja sagedases tarbimises.

diagnoosisime tsöliaakiat sagedusega üks haigusjuht 290 koolilapse kohta (0,34%). Ühelgi neljast tsöliaakiahaikest ei olnud enne meie uuringut tsöliaakiakahtlust, kuigi neljast lapsest kolmel esinesid tsöliaakiale iseloomulikud kliinilised viited: kaks tütarlast olid kõhnunud ja ühel tütarlapsel

püsis eelneva kahe aasta jooksul rauavaegusaneemia, mida oli korduvate rauravikuuridega efektiivselt püütud ravida (6).

Nüüdseks on teada, et tsöliaakia võib esmakordselt avalduda igas vanuses (1, 3, 7, 8). Ka Eestis ilmnes uute tsöliaakiahaigete vanuse tõus: kui 1980-ndatel olid kõik meie uuringu tsöliaakiahaiged alla kahe aasta vanused, siis viimaste aastate jooksul on alla kaheaastastel avastatud tsöliaakia üliharv. Enamik tsöliaakiadiagnoosi saanud lapsi on koolieas ning sageli atüüpilise või varjatud kliinilise väljendusega (5, 7, 8).

Kirjanduse andmetel diagnoositakse tsöliaakiat kogu maailmas sagedamini just vanemaealistel. Näiteks Hollandis läbiviidud 7886 tsöliaakiahaige teadusuuringu tulemustest selgus, et tsöliaakia oli diagnoositud vaid 36%-l lapseas ning keskmine vanus tsöliaakia diagnoosimisel oli naistel 44 aastat ja meestel 52 aastat (9).

Tsöliaakia avaldumine täiskasvanueas võib kulgeda atüüpilise või varjatud haigusvormina ning tsöliaakia õigeaegne äratundmine on kogu maailmas muutunud oluliseks meditsiiniteemaks. Seetõttu ongi teaduskirjanduses nimetatud **tsöliaakiat üheks sagedasemaks õigeaegselt diagnoosimata krooniliseks haiguseks igas vanuses isikutel**. Tuntud on ka eripära: mida nooremas vanuses tsöliaakia avaldub, seda tüüpilisemad on haigusnähud, mida hilisemas vanuses see avaldub, seda ebatüüpilisemad võivad haigustunnused olla (7, 8, 9).

Väga erinevate vaevuste ja sümptomitega autoimmuunhaigus

Tsöliaakia nii erineva kliinilise väljenduse olulisima põhjuse selgitab 1997. aastal tehtud teadusavastus. Walburga Dieterichi juhitud Saksamaa, Itaalia ja Šotimaa teadlastest koosnev tööühm leidis, et nisus, rukkis, odras ja kaeras leiduvate valkude toimel kujuneb tsöliaakiahaigetel inimese enese kudede kahjustus – tekib autoimmuunreaktsioon inimese normaalse, paljudes kudedes ja koevedelikes esineva 85 kDa molekulmassiga valgu, transglutaminaasi 2 suhtes (10). See avastus andis teadmise, et tsöliaakia ei olegi isoleeritud seedetraktihaigus, peensoolehaigus, vaid on organismi paljusid kudesid kahjustav

autoimmuunhaigus. Nii võivadki tsöliaakia korral lisaks peensoolekahjustusele esineda ka muutused organismi muudes kudedes: näiteks nahas, ajus ja närvisüsteemis, maksas, reproduktiivorganites ning mujal. Just autoimmuunprotsessidele tuginedes võib seletada nii erinevate seedetrakti vaevuste ja sümptomite esinemist tsöliaakiahaigetel (7, 8, 10, 11).

Tüüpilised kliinilised tunnused on seedetrakti erinevad kroonilised vaevused ja sümptomid

Tsöliaakia tüüpilised haigusnähud on krooniline või perioodiline kõhulahtisus, krooniline või perioodiline kõhuvalu, kõhupuhitus ning peensoole limaskestast kahjustumise tõttu toitainete imendumishäiretest tingitud vähene või puuduv kaaluiv (eriti lapseas), väike kaal, kõhnumine, kasvupeetus ja ka toitainete kadude teised tulemused (näiteks rauavaegusaneemia).

Rauavaegusaneemia põhjus tsöliaakiahaigetel on eelkõige raua imendumise häire peensoole limaskestast kahjustumise tõttu. Tsöliaakiale peaks arst mõtlema eelkõige siis, kui rauavaegusaneemia põhjus jääb ebaselgeks või kui korrektses annuses rakendatud rauaasendusravi on efektiivne. Ka vitamiini B₁₂ aneemiat on tsöliaakiahaigetel kirjeldatud sageli (12).

Tsöliaakia tüüpilist vormi ei ole keeruline õigeaegselt avastada, kui arst mõtleb tsöliaakia võimalusele. Küll aga võib tsöliaakia õigeaegne diagnoosimine aastaid, isegi aastakümneid hilineda, kui tegemist on atüüpilise või varjatud haigusvormiga. Paljude populatsiooniuringute tulemused kinnitavad, et selliseid haigeid on kogu maailmas 60–80% kõikidest tsöliaakiahaigetest (1, 2, 7, 8, 9).

Atüüpiline või varjatud tsöliaakia

Atüüpilise või varjatud tsöliaakia korral võib tüüpilisele tsöliaakiale iseloomulik malabsorptsioonisündroom olla tagasihoidlik ning rohkem kui pooltel haigetel võivad seedetrakti vaevused ja sümptomid puududa.

Atüüpilise või varjatud tsöliaakiavormiga haiged võivad arstiabi otsida lisaks pearearstile ka näiteks hematoloogilt, reumatoloogilt, endokrinoloogilt, günekoloogilt,

ortopeedilt, stomatoloogilt, dermatoloogilt, neuroloogilt, psühhiaatril. Tsöliaakia võib aga sageli olla avastatud hoopis populatsiooniuringutel või teadusuuringutel, aga ka siis, kui need isikud kuuluvad tsöliaakia riskigruppi ning just seetõttu on neile olnud näidustus-vajadus tsöliaakia sõeluuringute tegemiseks.

Üllatuslikult ei ole ülekaalusisus või rasvumine tsöliaakiat välistav sümptom, see esineb isegi kolmandikul tsöliaakiahaigetest. Tsöliaakiahaige ei pruugi kõhnuda siis, kui tema peensooles on kujunenud koldeline kahjustus, kusjuures kahjustumata peensooleosade funktsioon on normis.

Järvhamaste emaili ja struktuuri muutused võivad esineda ligi kolmandikul tsöliaakiahaigetest. Hammaste email muutub sinakaks ja läikivaks. Haiguse kestmisel lisanduvad ka hammaste struktuuridefektid – hammastele tekivad ristivaod, mille kohalt võib osa hambast isegi murduda. Nende muutuste tekkepõhjus on tsöliaakiapuhused peensoole limaskestast kahjustusest tingitud toitainete, peamiselt aga kaltsiumi imendumishäired.

🗨️ Tsöliaakia õigeaegne diagnoosimine võib võtta aastaid, isegi aastakümneid hilineda, kui tegemist on atüüpilise või varjatud haigusvormiga.

Reproduktiivse funktsiooni häireid, eelkõige puberteedi hilinemist, menstruaaltsükli häireid, kuid ka sagedasi iseeneslike aborte, nii meeste kui naiste viljatust, väikese sünnikaaluga vastsündinu sündi, enneaegset menopausi (< 45 aastat) on ➤

teaduskirjanduses kirjeldatud seoses diagnoosimata või ravimata tsöliaakiaga. Just malabsorptsiooni tõttu jääb tsöliaakiahai-ge organismis puudu hormoonide, seega ka suguhormoonide produktsiooniks vajaminevatest valkudest. Ka autoimmuunmehhanismid (autoantikehad) etendavad olulist rolli tsöliaakiapuhuste reproduktiiv-
funtsioonihäirete tekkes.

Neuroloogilised ja psühhiaatrilised erinevad vaevused või haigused (näiteks peavalud, tserebellaarne ataksia, perifeerne neuropaatia, epilepsia, migreen, depressioon, dementsus, skisofreenia jt) võivad nii eelneada, kaasneda kui ka järgneda tsöliaakia iseloomulikele seedetraktivaevustele. Neuroloogiliste vaevuste ja haiguste teket tsöliaakiahaigetel on seletatud eelkõige peensoolelimaskestast kahjustusest tingitud vitamiinide, eelkõige vitamiini B₁₂, B₁ ja foolhappe ning ka mineraalainete malabsorptsiooniga (13).

Osteopeenia või osteoporoos võib olla tsöliaakia leid, kuid seda võib käsitleda ka kui tsöliaakia tüsistust. Luu mineraalse tiheduse vähenemise põhjus tsöliaakiahai-

Oluline on rõhutada tsöliaakia sõeluuringute tegemise regulaarsust riskigruppidel: soovitatavalt vähemalt kord iga kahe aasta järel.

getel on eelkõige kaltsiumi imendumise häired peensoole limaskestast kahjustusest tingitud malabsorptsiooni tõttu. Tähelepanu peaksid pälvima ka (korduvad) luumurrud, kus trauma tugevus ei ole seoses luumurru tekkega. Kui inimesel on diagnoositud osteoporoos, siis võiks arst mõelda selle tegelikele tekkepõhjustele, mis võivad olla toitainete-mineraalainete ja mikroelementide imendumishäired just tsöliaakiapuhuse peensoole limaskestast kahjustuse tõttu (14).

Kuna tsöliaakia autoantigeeni, koe transglutaminaasi esineb ka maksas, pole ootamatu, et tsöliaakia korral võib esineda transaminaaside hulga suurenemine ehk arst võiks mõelda ka võimalikule tsöliaakiale isikutel, kel on ebaselge põhjusega transaminaaside taseme tõus veres (7).

Riskigruppi kuuluvad tsöliaakiahaigete esimese astme sugulased

Tsöliaakiahai-ge esimese astme sugulastest on tsöliaakiat diagnoositud 10–20%-l. Oluline on rõhutada, et sageli avastatakse tsöliaakia inimesel alles siis, kui see haigus on diagnoositud mõnel teisel pereliikmel ning seetõttu tehtud seroloogilised tsöliaakiauurin-
gud ka teistele pereliikmetele. Kuna tsöliaakia võib just riskigruppide isikutel olla atüüpiline või varjatud, tuleb esimese astme sugulastele määrata tsöliaakia sõeluuringud ja seda kindlasti ka juhul, kui neil haigetel ei pruugi esineda tüüpilisele tsöliaakiale iseloomulikke haigusnähte (1, 2, 7).

Tsöliaakiaga sageli koos esinevad haigused

Tsöliaakiat esineb üldpopulatsiooni-
ga võrreldes 5–10 korda sagedamini autoimmuunhaiguste ja sagedamini nende haiguste korral, millele on iseloomulik tsöliaakiaga sarnane pärilik eelsoodumus (HLA II klassi antigeenid DQ2, DQ8). Kaasnevatest haigustest olulisemad on

– näiteks villiline nahalööve –, on tänaseni veel täpselt teadmata.

Oluline on rõhutada tsöliaakia sõeluuringute tegemise regulaarsust riskigruppidel: soovitatavalt vähemalt kord iga kahe aasta järel. Seda põhjusel, et tsöliaakia võib tekkida igas vanuses ning seetõttu ei ole ühekordne tsöliaakia sõeluuringu tegemine piisav, et välistada tsöliaakia võimalus tulevikus. Oluline näide on meie 1. tüüpi diabeediga haigete uuring, kus uuritud 122 haigest kahel diagnoosisime diabeedi ja tsöliaakia üheaegselt, kuid pikemaajaliselt jälgitud 73 diabeedihai-geest diagnoosisime tsöliaakia veel lisaks kahel hai-geel: mõlemal diabeedi diagnoosimisest kolm aastat hiljem ja mõlemal hai-geel atüüpilise tsöliaakia-
vormina, s.t ilma seedetraktivaevuste ja -sümptomiteta (16).

Tsöliaakia sõeluuringud ja korrektne diagnoosimine

Tsöliaakia õigeaegne avastamine on oluline, sest kahjustunud peensoolelimaskestast tõttu ohustavad haigeid sellised ter-
viseprobleemid nagu näiteks kõhnumine, kasvupeetus, osteoporoos, aga ka pahaloomulise kasvaja võimalus.

Tuginedes tsöliaakia diagnoosimise kriteeriumitele on tsöliaakiakahtlastel ja tsöliaakia riskigruppi kuuluvatel isikutel soovitatav määrata veeniverest tsöliaakia sõelanalüüsid:

- ≥ 2 aasta vanusest alates, sh täiskasvanutel **IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehad (ja seda koos üld-IgA taseme määramisega veeniveres)**;
- < 2-aastastel lastel on soovitatud lisaks IgA- ja IgG-tüüpi deamideeritud gliadiini antikehade määramine, sest ealiste iseärasuste tõttu ei moodustu imikueas ja väikelapseas autoantikehi. Sellises vanuses lastel võib tsöliaakia korral jääda koe transglutaminaasi autoantikehade analüüsitulemus valenegatiivseks.

Tsöliaakiaseoseliste HLA-alleelide (DQ2/DQ8) määramine sobiks vajadusel lisauuringuks. Seda uuringut ei soovitata aga tsöliaakia sõeluuringuna kõigile, kelle suhtes arstil tekib tsöliaakiakahtlus, sest 30–40%-l üldpopulatsiooni (sh enamuses tervetel) isikutest esinevadki just

needsamad HLA-alleelid, kusjuures tsöliaakiat esineb ja tekib nende hulgas (vaid) kuni 3%-l.

Tsöliaakia korral esineb küll pärilik eelsoodumus (HLA DQ2/DQ8 alleelid), kuid vaid selle olemasolust tsöliaakia tekkeks ei piisa: tegemist on multifaktoriaalse haigusega (1, 7).

Tsöliaakia sõeluuring on vaja määrata koos üld-IgA taseme määramisega

IgA-puudulikkust esineb tsöliaakia korral kümme korda sagedamini kui üldpopulatsioonis – seega võib senini teadmata IgA puudulikkuse korral IgA-tüüpi tsöliaakia sõeluuringu normväärtuses tulemust ekslikult interpreteerida negatiivse uurin-gutulemusena. Tegelikult on tegemist vale-negatiivse uuringutulemusega, mistõttu õigeaegne korrektne tsöliaakia avastamine võib hilineda.

IgA tase < 0,2 g/l viitab IgA puudulik-kusele ning nendel haigetel on soovitatav määrata lisaks IgG-tüüpi koe transgluta-minaasi ning < 2-aastastel lastel lisaks IgG-tüüpi deamideeritud gliadiini antikehade tase veres.

Tsöliaakia diagnoosi kinnitab peensoole limaskesta kahjustus

Kui sõeluuringu(te) tulemus(ed) on positiivne(sed), võetakse tsöliaakiakaht-lusega isikult gastrokopiaal peensoole limaskestalt biopsiatükid (soovitavalt vä-hemalt üks biopsiatükk bulbusest ning neli duodeenumi kesk-alaosast) tsöliaakia diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Tsöliaakia diagnoosi kinnitab peensoole-limaskesta kahjustus: hattude atroofia, krüptide hüperplaasia ja intraepiteliaalsete lümfotsüütide hulga suurenemine.

Tsöliaakia diagnoosimise viimaste, 2012. aastal publitseeritud kriteeriumide

kohaselt võib haigust diagnoosida tsöliaa-kiale klassikalise ehk tüüpilise kliinilise väljendusega patsientidel, kel on analüüsil IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehasid veres rohkem kui kümme korda üle normi ülemise piiri, ning lisaks määratud endomüüsiumi antikehade uuringutule-mus on samuti positiivne. Kuna aga koe transglutaminaasi antikehade sõeluuring on veel kogu maailmas standardimata, paljudes kohtades on kasutusel erinevad uuringud, kõik laborid ei kuulu ana-lüüsise kvaliteedikontrolli võrgustikku ning tegemist on haigusega, mille ainus senine ravi on ülimalt ranged ja eluaeg-sed dieedipiirangud (gluteenivaba dieet), soovitab enamik maailma teadlasi-arste praegu tsöliaakia diagnoosi kinnituseks või välistamiseks teha isikutel, kel on positiivsed seroloogiliste sõeluuringute tulemused, ikkagi gastrokopia koos biopsiaga. Võimalik, et lähiajal saame ➤

teadusuuringute andmeid võimaluse kohta kinnitada tsöliaakia diagnoosi ka ilma peensoole biopsiata.

Tsöliaakia ravi on ülimalt range eluaegne gluteenivaba dieet

Tsöliaakiahaige vaevused ja sümptomid taanduvad ning organismi kahjustunud koed (peensoole limaskest) taastuvad täielikult ainult range nisu-, rukki, odra- ja soovitatavalt ka kaeravaba dieedi mõjul. Nn gluteenivaba dieet ongi tsöliaakia ainus ravi, mida haige peab järgima väga rangelt kogu elu.

Oluline on rõhutada, et gluteenivaba dieedi proovimine enne tsöliaakia söeluuringute tegemist põhjustab edasisi diagnostilisi probleeme, kuna dieedi toimele taastub tsöliaakiahaige peensoole limaskest täielikult ning seroloogiliste söeluuringute tulemused muutuvad negatiivseks. Sellises olukorras on arstil võimatu õigesti otsustada ja seega ka patsiendile veenvalt selgitada, kas tegemist oli üldse tsöliaakia-ga, s.t peensoole kahjustusega, või mitte. Sel juhul ei saa teha ka korrektset otsust, kas edasine range eluaegne gluteenivaba dieet on üldse vajalik. Vaevuste-sümptomite põhjus võib olla hoopis muu haigus. Patsiendi terviseprobleemide õige ja õigeaegse põhjuse avastamine on aga iga arsti suurim eesmärk.

Range eluaegne gluteenivaba dieet on tsöliaakia praegune ainus ravimeetod. Kogu maailmas on see dieet aga nüüdseks muutunud vägagi populaarseks, seda järgivad miljonid inimesed – ilma, et neil oleks selleks vähimatki põhjust. Seetõttu ongi tsöliaakia diagnoosimiskriteeriumides nõuane arstidele (omaalgatuslikult või mitte-teaduspõhiste analüüside tulemustele tuginedes või lihtsalt n-ö proovimise mõttes) gluteenivaba dieeti järgivate inimeste kohta: tsöliaakia söeluuringute tegemine nendele isikutele ei ole näidustatud, sest uuringutulemuse korrektset interpreteerimist ei ole võimalik teha, kui inimene on eelnevalt olnud (mistahes aja jooksul) gluteenivabal dieedil – tsöliaakia kõikide söeluuringute tulemused on sel juhul negatiivsed. Kas uuringutulemused olid negatiivsed enne toidupiiranguid

või on muutunud negatiivseks tsöliaakia ravi (gluteenivaba dieedi) toimele, ei saa tagantjärele teada. Selguse saamiseks on sellisele inimesele soovitus süüa tavapärasest, piiranguteta toitu (vähemalt kaheksa nädalat), et tsöliaakia analüüsi määrates oleks võimalik tulemusi korrektselt interpreteerida. Seega, mistahes toidupiirangu määramine mistahes vanuses isikul peab olema eelnevalt põhjendatult uuritud, sest kõikide toitainete vajadus (eriti lapseas) on oluline.

Kokkuvõtteks

- Tsöliaakia on nüüdseks kogu maailmas sagelises autoimmuunhaigus, mis võib esmakordselt avalduda igas vanuses ning vägagi mitmesuguste vaevuste ja sümptomitega.
- Üle pooltel tsöliaakiahaigetest esineb haiguse atüüpiline või varjatud vorm, mistõttu võib haiguse diagnoos neil hilineda pikka aega.
- Olulised on tsöliaakia riskigruppide isikutel (esimese astme sugulased ja kaasnevad haigused) regulaarsed söeluuringud, et avastada tsöliaakia neil õigeaegselt. Ühekordne söeluuringute

tegemine ei ole piisav, sest tsöliaakia võib avalduda igas vanuses.

- Tsöliaakia kahtlusel on oluline patsiendi veeniveres määrata IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade tase (määrata ka üld-IgA tase). Alla 2-aastastel lastel on soovitus teha lisaks ka IgA ja IgG-tüüpi deamidatsioonid gliadiini antikehade uuring, sest nii väikeste laste organismil ei ole veel piisavat võimet autoantikehi moodustada.
- Enne tsöliaakia söeluuringute tegemist gluteenivaba dieedi proovimine-soovitamine põhjustab edasisi diagnostilisi probleeme, kuna tekib küsimus, kas gluteenivaba dieeti (enne uuringuid) järgima hakanud inimesel üldse on olnud vaevuste-sümptomite põhjuseks tsöliaakia.

Oluline on veel rõhutada, et tsöliaakiat ei ole õige samastada gluteenitalumatusega (tuntud ka kui mitte-tsöliaakia gluteenitundlikkus, ingl *non-coeliac gluten sensitivity*) ega ka nisuallergiaga. Need kõik on erinevad haigusseisundid erinevate diagnoosimismeetodite ja erinevate ravisoovitustega. ■

Kasutatud kirjandus

1. Rashtak S, Marietta EV, Murray JA. Celiac sprue: a unique autoimmune disorder. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 593–604.
2. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; DOI 10.1007/s11882-013-0352-1.
3. Uibo O. Childhood coeliac disease in Estonia: occurrence, screening, diagnosis and clinical characterization. *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuenssis* 1994: 1–84.
4. Uibo O. Childhood celiac disease in Estonia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 13: 53–55.
5. Röss K, Luts K, Rägo T, Pisarev H, Uibo O. Nationwide study of childhood celiac disease over a 35-year period in Estonia. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1823–1828.
6. Röss K, Harro M, Maaros H-I, Harro J, Uibo R, Uibo O. High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 136–139.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R jt. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
8. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RP jt. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 416–421.
9. Gils T, Rootsart B, Bouma G, Mulder CJJ. Celiac disease in the Netherlands: demographic data of members of the Dutch Celiac Society. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 441–445.
10. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 979–801.
11. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49: 23–31.
12. Repo M, Lindfors K, Mäki M, Huhtala H, Laurila K, Lähdeaho ML jt. Anaemia and iron-deficiency in children with potential celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 56–62.
13. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, Fratta IA, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutrition Research Reviews* 2016;
14. Katz S, Weiserman S. Osteoporosis and gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 506–517.
15. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac disease and Diabetes: when to test and treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 175–179.
16. Uibo O, Heilman K, Rägo T, Shor R, Paal M, Metsküla K jt. Symptomless celiac disease in type I diabetes: 12 year experience in Estonia. *Pediatr Internat* 2010; 52: 230–233.