

# Celiakia a choroby wątroby

## Celiac disease and liver injury

Anna Boroń-Kaczmarek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>2</sup> Katedra Zdrowia Publicznego Wydziału Pedagogiki, Socjologii i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego w Zielonej Górze

**Summary:** Celiac disease is a common chronic disorders of the small intestine induced by sensitivity to gluten. The natural course of the disease may be complicated by a variety of extra-intestinal disorders, of which liver injury is among the most common. Isolated hypertransaminasemia and nonspecific histological changes in liver tissue are characteristic for this complication of the celiac disease. A gluten-free diet normalizes aminotranferases in most patients. The aim of this article is to present the spectrum of liver disorders in patients with celiac disease.

**Słowa kluczowe:** celiakia a choroby wątroby • klinika • rozpoznawanie

**Key words:** celiac diseases and liver injury • clinical picture • diagnostics

**Adres do korespondencji:** Anna Boroń-Kaczmarek, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Szczecin, Polska, e-mail: annabk@inet.com.pl

Celiakia, choroba znana pod określeniami enteropatii z nadwrażliwości na gluten, nietropikalnej spruce lub choroby trzewnej jest definiowana jako genetycznie uwarunkowana enteropatia jelita cienkiego wywołania nieprawidłową reakcją immunologiczną na spożywany gluten – komponentę białkową zbóż, tj. pszenicy, jęczmienia, żyta i owsa.

Nietolerancja glutenu skutkuje ujawnieniem się immunologicznego uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego z charakterystycznym zanikiem kosmków jelitowych, hiperplazją krypt i masywnym naciekiem limfocytarnym. Zmiany te zazwyczaj ustępują po zastosowaniu diety bezglutenowej [1].

Zgodnie z definicją, celiakia jest przede wszystkim schorzeniem jelita cienkiego skutkującym rozwojem zespołu złego trawienia i wchłaniania, ale też szereg obserwacji pochodzących z ostatnich kilkunastu lat potwierdza fakt, że jest to choroba wielonarządowa z manifestacją dolegliwości ze strony układu nerwowego, kości, skóry, serca oraz wątroby [2–4].

Obserwacje epidemiologiczne wskazują na fakt, że około 1% populacji świata dotkniętych jest celiakią [5].

Obraz kliniczny celakii jest bardzo zróżnicowany i obejmuje, poza klasycznymi objawami subtelne, nietypowe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego przypominające zespół jelita nadwrażliwego oraz symptomy pozajelitowe jak np. osteoporozę, niepłodność czy niedokrwistość z niedoboru żelaza. Celiakia może także rozwijać się bez uchwytnej dolegliwości i zostać wykryta badaniem patomorfologicznym błony śluzowej jelita cienkiego (atrofią kosmków jelitowych) u osób z grupy ryzyka. U niektórych pacjentów z predyspozycją do choroby trzewnej nie stwierdzono zmian w struktu-

rze błony śluzowej jelita cienkiego natomiast wyniki badań serologicznych w kierunku celiakii są dodatnie [6].

Celiakia może być odpowiedzialna za uszkodzenie wątroby, ale też może nasilać już istniejącą przewlekłą chorobę wątroby.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie epidemiologii i zakresu chorób wątroby, które przyczynowo mogą być powiązane z celiakią a także podsumowanie koincydencji pomiędzy różnymi schorzeniami hepatologicznymi a chorobą trzewną z przedstawieniem potrzeby przeprowadzenia badań diagnostycznych i wdrożenia odpowiedniego leczenia u chorych z niewyjaśnioną hipertransaminazemią.

### Częstość występowania

Nieprawidłowe wartości biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby mają bardzo istotne znaczenie w diagnozowaniu nietypowej postaci klinicznej celiakii przebiegającej z uszkodzeniem wątroby. Tutaj – najważniejszym jest wykazanie podwyższonych wartości aminotransferaz, której przyczyny nie można wyjaśnić oddziaływaniem najczęstszych czynników sprawczych chorób wątroby.

Hipertransaminazemia została wykazana u 40% dorosłych i 54% dzieci z klasyczną postacią kliniczną celiakii w momencie stawiana rozpoznania [7,8]. Natomiast celiakię rozpoznano u 9% chorych z utrzymującą się hipertransaminazemią o nieznaną przyczynę.

Według autorów szwedzkich, chorzy z już rozpoznaną celiakią należą do grupy zagrożonych ciężką postacią kliniczną cho-



roby wątroby (ryzyko 2–6-krotne), natomiast chorzy z rozpoznany problemem hepatologicznym należą do grupy ryzyka obciążonej ujawnieniem później celiakii (ryzyko 4–6-krotne). Ważnym spostrzeżeniem było wykazanie, że ryzyko śmierci z powodu marskości wątroby w grupie chorych z celiakią było 8-krotnie wyższe. Dlatego też celiakia powinna być wykluczona u chorych z kryptogenną marskością wątroby [9–11].

Celiakia/choroba trzewna powinna być podejrzewana u chorych z obciążeniem rodzinnym, z rozpoznany dermatitis herpetiformis, z obecnym HLA-DQ2, lub haplotypem HLA-DQ8, cukrzycą I typu, przedwczesną osteoporozą czy osteomalacją [6].

## Patogeneza

Mechanizm uszkodzenia wątroby w przebiegu celiakii nie został wyjaśniony. Normalizacja podwyższonej aktywności aminotransferaz po wprowadzeniu diety bezglutenowej przemawia za ścisłą relacją pomiędzy przyjmowaniem glutenu/uszkodzeniem śluzówki jelita cienkiego i uszkodzeniem wątroby. Zjawisko to może być związane ze stanem zapalnym jelita i/lub z indukcją sekrecji inuliny – regulatora tight junctions. Chorzy z celiakią i hipertransaminazemią wykazują znamienne wzrost przepuszczalności jelita w porównaniu z chorymi, u których nie stwierdzono wzrostu aktywności aminotransferaz [12].

Zwiększona przepuszczalność ściany jelita, w kontekście celiakii, może ułatwiać wpływ toksyn, antygenów i zapalnych substancji (cytokiny, i/lub autoprzeciwciała) do krążenia wrotnego i te mediatory docierając do wątroby mogą ewentualnie odpowiadać za uszkodzenie tego narządu. Jedną z patogenetycznych koncepcji uwzględnia znaczenie auto-przeciwciał skierowanych przeciwko tzw. antygenowi celiakii (tkankowa transglutaminaza – tTG), która jest również obecna w wątrobie i innych tkankach. Auto-przeciwciała te mogą indukować chorobową odpowiedź immunologiczną typu humoralnego, między innymi, w wątrobie [1].

Wspomniany enzym, tj. tkankowa transglutaminaza (tTG) indukuje uszkodzenie błony śluzowej jelita u chorych z celiakią poprzez spełnianie roli docelowego antygeny lub auto-antygeny dla przeciwciał przeciwko endomysium. Dlatego też, humoralna odpowiedź immunologiczna rozwijająca się w przebiegu celiakii i auto-antygen jakim jest tTG wydają się odgrywać decydującą rolę w pozajelitowej manifestacji choroby trzewnej, a szczególnie w uszkodzeniu wątroby [13].

## Obraz kliniczny

Większość chorych z chorobą wątroby i celiakią nie wykazuje żadnych objawów klinicznych w momencie stawiania rozpoznania. Częste są natomiast subiektywne skargi na poczucie zmęczenia i osłabienie [7,14]. Badaniem przedmiotowym u większości chorych nie stwierdza się istotnych odchyleń od normy. Typowe objawy zaawansowanej choroby wątroby stwierdzane są jedynie u pacjentów z marskością wątroby. Obecność splenomegalii i nadciśnienia wrotnego postrzegane są u chorych z celiakią i zwłóknieniem wątroby bez rozwiniętej marskości [15].

## Nieprawidłowości laboratoryjne

Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) na ogół nie przekraczającej 5-krotnej normy i/lub ami-

notransferazy alaninowej (ALT) są najczęstszą biochemiczną nieprawidłowością u chorych z uszkodzeniem wątroby i celiakią. W badaniu, które dotyczyło 67 chorych z potwierdzoną celiakią i uszkodzeniem wątroby, wzrost aktywności AST i ALT wykazano u 47, tylko ALT 14 i tylko AST u 6 pacjentów. Stosunek AST do ALT był zwykle poniżej 1; stężenie bilirubiny i aktywność gamma-glutamylotransferazy pozostawało w normie. Izolowana nieprawidłowość dotycząca fosfatazy zasadowej jest stosunkowo rzadka i przemawia raczej za wtórnym hipeparaty-reoidyzmem (specyficzny dla kości izoenzym) [8].

Zmniejszony poziom albumin, wydłużony czas protrombinowy są charakterystyczne dla marskości wątroby, ale też i dla zaawansowanego zespołu złego trawienia i wchłaniania [6].

Zakres zmian chorobowych wątroby wykazany badaniem ultrasonograficznym wahał się od całkowicie normalnego obrazu do heterogennej echa i zależy od stopnia uszkodzenia wątroby [16]. Niekiedy, w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej można stwierdzić rozдуте pętle jelita cienkiego ze zwiększoną zawartością treści płynnej, obecność wolnego płynu w jamie brzusznej, wzrost pojemności pęcherzyka żółciowego w fazie głodu >20 mL, powiększone węzły chłonne krezki, nasilenie fali perystaltycznej i inne nieprawidłowości w obrębie jelita cienkiego [17].

Zakres zmian stwierdzanych w badaniu mikroskopowym biopunktatu wątroby pochodzących od chorych z celiakią i uszkodzeniem wątroby jest zazwyczaj niewielki i niespecyficzny. Odchylenia od normy, to zazwyczaj miernie nasilone zapalenie okołowrotne, niedrożność kanalików żółciowych, zwiększenie liczby komórek Browicza-Kupffera, nacieki mononuklearne mięszu wątroby, stłuszczenie hepatocytów i niewielkie włóknienie [18]. Należy jednak podkreślić, że znaczenie biopsji jest w przypadkach podejrzewanego schorzenia wątroby i celiakii stosunkowo ograniczone, głównie ze względu na nieswoistość zmian tkankowych oraz ustępowanie ich po wdrożeniu diety bezglutenowej. Natomiast diagnostyczna biopsja wątroby powinna być wykonana u każdego chorego, u którego leczenie dietetyczne nie przyniosło korzystnych efektów terapeutycznych.

## Leczenie

Dieta bezglutenowa prowadzi do normalizacji aminotransferaz u około 75–90% chorych ale po około rocznym okresie jej stosowaniu [8,12].

Również nieprawidłowości patomorfologiczne tkanki wątrobowej ulegają rezolucji w trakcie leczenia dietetycznego. Odwracalne zmiany wątrobowe zależne od nietolerancji glutenu, w tym kontekście, można nazwać celiakowym zapaleniem wątroby [19]. Podobny, korzystny efekt diety bezglutenowej opisany został u chorych z celiakią i zaawansowaną chorobą wątroby [15,16].

## Autoimmunologiczne choroby wątroby współistniejące z celiakią

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PBC)

W 1978 roku Logan i wsp. opisali współistnienie celiakii i pierwotnej marskości żółciowej wątroby [20].

Ta zależność została potwierdzona w kolejnych latach przez badaczy z różnych ośrodków [1].

W dużych badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Europie potwierdzono częstsze ujawnianie PBC u chorych z celiakią. W kohorcie skandynawskiej, częstość występowania PBC wśród chorych z celiakią była 20-krotnie wyższa niż w grupach chorych bez koincydencji [21]. W Anglii natomiast, częstość ujawnienia PBC wśród chorych z celiakią wynosiła 0,17%; w grupie bez koincydencji – 0,05% [22].

Opisano także współistnienie celiakii i pierwotnej marskości wątroby z ujemnym wynikiem badania w kierunku przeciwciał anty-mitochondrialnych [23].

Niestety, u chorych z współistnieniem PBC i celiakii efekt leczenia z zastosowaniem diety bezglutenowej nie jest dobry nawet po ponad rocznej terapii dietetycznej [24].

### Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Częstość występowania celiakii u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby waha się od 4 do 6,4% i to zarówno w typie I jak i II AIH [25].

Obserwacje dotyczące ewentualnych korzystnych skutków diety bezglutenowej dotyczące chorych z współistnieniem celiakii i autoimmunologicznego zapalenia wątroby pozostają w sferze obserwacji.

### Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

W 1988 roku Hay i wsp. opisali po raz pierwszy współistnienie celiakii i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [26].

W kolejnych latach potwierdzono możliwość koincydencji pomiędzy celiakią a PSC. Jednak ze względu na wprowadzenie kryteriów klasyfikacji pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych w późniejszym okresie czasu – potwierdzenie ewentualnej koincydencji wymaga dalszych badań, ale też szereg badań genetycznych potwierdza taką możliwość [1].

Dieta bezglutenowa nie wydaje się przynosić istotnych korzystnych efektów terapeutycznych.

Inne choroby wątroby współistniejące z celiakią to wirusowe zapalenie wątroby, hemochromatoza i niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby. Jednak wykazanie patogenetycznych powiązań pomiędzy wymienionymi jednostkami chorobowymi a celiakią wymaga dalszych badań.

### Wirusowe zapalenie wątroby

Badanie przeprowadzone wśród 259 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C udokumentowało współistnienie celiakii u 1,2% [27].

Konsekwencje takiej koincydencji mogą być związane z biegunką o nieustalonej przyczynie ujawniającej się podczas lub po zakończeniu leczenia interferonem-alfa [28].

Interesującym spostrzeżeniem jest wykazanie, że u chorych na celiakię genetyczna predyspozycja ma być odpowiedzial-

**Tabela 1.** Choroby wątroby współistniejące z celiakią.

Choroba
<ul style="list-style-type: none"><li>• Izolowana hipertransaminazemia z uszkodzeniem miększu wątroby odwracalna na diecie bezglutenowej</li><li>• Kryptogenna marskość wątroby</li><li>• Autoimmunologiczne choroby wątroby<ul style="list-style-type: none"><li>– pierwotna marskość żółciowa wątroby</li><li>– autoimmunologiczne zapalenie wątroby typu 1 i typu 2</li><li>– autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych</li><li>– pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</li></ul></li><li>• Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C/ terapia przeciwwirusowa</li><li>• Hemochromatoza</li><li>• Niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby</li><li>• Ostra niewydolność wątroby</li><li>• Regeneracyjna guzkowa hiperplazja</li><li>• Rak wątrobowo-komórkowy</li></ul>

na za brak odpowiedzi na szczepionkę przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Zgodnie z danymi literaturowymi, 54% dzieci i 64% dorosłych chorych na celiakię nie wytwarza przeciwciał ochronnych po podaniu szczepionki przeciwko HBV [29,30].

### Niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby

Niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby dotyczy od 10 do 24% populacji ogólnej świata. Współistnienie celiakii z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby potwierdzono u około 3% Amerykanów w momencie stawiania diagnozy [31,32]. Wpływ diety bezglutenowej na ewentualne cofanie się zmian chorobowych w wątrobie jest nadal badany.

### Choroby trzustki i dróg żółciowych

Celiakia współistnieje także z zaburzeniami motoryki pęcherzyka żółciowego i czynność pęcherzyka żółciowego normalizuje się po wprowadzeniu diety bezglutenowej [33].

### Zejsściowa faza choroby wątroby

Autorzy fińscy wykazali, że spośród 185 chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby, 4,3% cierpiało także na celiakię. Etiologia zejsściowej fazy choroby wątroby została u tych pacjentów ustalona jako autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W innym badaniu wśród 310 chorych oczekujących z zejsściową fazą choroby wątroby, celiakię rozpoznano u 3% [1].

Choroby wątroby współistniejące z celiakią zostały zebrane w Tabeli 1.

### Rozpoznawanie celiakii u chorych ze schorzeniami wątroby

Przeciwciała przeciwgliadynowe w klasie IgA (AGA)

Przeciwciała przeciwgliadynowe w klasie IgA (AGA) – potwierdzono w stosunkowo wysokim odsetku u chorych z alkoholowo-



wą chorobą wątroby (20%), PBC (16%), PSC (24%), przewlekłym zapaleniem wątroby (19%), przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (11%). Badanie AGA nie jest jednak zalecane w rozpoznawaniu celiakii u pacjentów hepatologicznych głównie ze względu na fakt, że ich obecność w surowicy krwi może być związana ze zwiększoną przepuszczalnością ściany jelita cienkiego dla antygenów pokarmowych, w tym i glutenu. W kompleksowym badaniu diagnostycznym w kierunku choroby trzewnej, obecność przeciwciał przeciwgliadynowych nie zawsze potwierdzała zachorowanie na celiakię [34].

### Przeciwciała przeciwko tkankowej transglutaminazie i przeciwko endomysium

Obecnie sugeruje się, że najbardziej przydatnym badaniem w rozpoznawaniu celiakii u chorych z problemem hepatologicznym jest oznaczanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej oraz przeciwciał przeciwko endomysium. Jeżeli jest to tylko możliwe o rozpoznaniu celiakii decydowałby obraz mikroskopowy błony śluzowej jelita cienkiego.

### Piśmiennictwo:

1. Rubio-Trapia A, Murray JA: The liver in celiac disease. *Hepatology*, 2007;46: 1650-58
2. Hu WT, Murray JA, Greeway MC I wsp: Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*, 2006; 63: 1440-46
3. Zone JJ: Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*, 2005; 128(Suppl.1): S87-89
4. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C i wsp: Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*, 2002; 105: 2611-18
5. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1981-2002
6. Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue - current concepts. *N Engl J Med*, 2002; 346: 180-88
7. Hagander B, Brandt L, Sjolund K i wsp: Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet*, 1977; 2: 270-72
8. Bardella MT, Franquelli M, Quatrini M i wsp: Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten - free diet. *Hepatology*, 1995; 22: 833-36
9. Ludvigsson S, Sjoborg K, Ericsson S: Unsuspected celiac disease in chronic „cryptogenic“ liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29: 661-64
10. Ludvigsson S, Elfstrom P, Broom U i wsp: Celiac disease and risk of liver disease: a general population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5: 63-69
11. Peters U, Askling J, Gridley G i wsp: Causes of death in patients with celiac disease in a population - based Swedish cohort. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 1566-72
12. Novacek G, Miehsler W, Wrba F i wsp: Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999; 11: 283-88
13. Cantarero Vallejo MD, Camarero JG, Menchen L i wsp: Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007; 99(11): 648-52
14. Volta U, De Franceschi L, Lari F i wsp: Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet*, 1998; 352: 26-29
15. Sharma BC, Bhasin DK, Nada R: Association of celiac disease with non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 25: 656-62
16. Kaukinen K, Halme L, Hollin P i wsp: Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten - free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*, 2002; 122: 881-88
17. Bartusek D, Valek V, Husty J, Uteseny J: Small bowel ultrasound in patients with celiac disease: retrospective study. *Eur J Radiol*, 2007; DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.01.28, <http://www.sciencedirect.com>
18. Pollock DJ: The liver in celiac disease. *Histopathology*, 1997; 1: 421-30
19. Maggiore G, Caprai S: The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 37: 117-19
20. Logan RF, Fergusson A, Finlayson ND, Weir DG: Primary biliary cirrhosis and celiac disease: an association? *Lancet*, 1978; 1: 230-33
21. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P i wsp: Risk of primary biliary cirrhosis in patients with celiac disease. Danish and Swedish cohort study. *Gut*, 1999; 44: 736-38
22. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RFA: Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease; a population based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21: 401-5
23. Gogos Logos CA, Nikolopoulou V, Zolota Zelota V i wsp: Autoimmune cholangitis in patient with celiac disease; a case report and review of the literature. *J Hepatol*, 1999; 30: 321-24
24. Dickey W, McMillan S, Callender M: High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 1997; 25: 328-29
25. Villata D, Girolami Gigolami, Bidoli N i wsp: High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal*, 2005; 19: 6-10
26. Hay JE, Wiesner RH, Sorter RG i wsp: Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med*, 1988; 109: 713-17
27. Fine KD, Ogunji F, Soloum Y i wsp: Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Gastroenterology*, 2001; 96: 138-45
28. Narvez I, Perez B, Alcalde M i wsp: Chronic viral hepatitis, interferon, diabetes mellitus, and celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 2336-37
29. Noh KW, Poland GA, Murray JA: Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 2289-92
30. Park S-D, Markowitz J, Pettei M i wsp: Failure to response to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 44: 431-35
31. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C i wsp: Searching for celiac disease in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Dig Liv Dis*, 2004; 36: 333-36
32. Laioco O, Petta S, Venezia G i wsp: Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver test: it is always celiac disease? *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 2472-77
33. Maton PN, Selen AC, Fitzpatrick ML, Chadwick VS: Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease. Reversal by gluten - free diet. *Gastroenterology*, 1985; 88: 391-96
34. Sjoberg K, Lindgren S, Ericsson S: Frequent occurrence of non - specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 1162-67
35. Sollid LM, Lie BA: Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 843-51
36. Freeman HJ: Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(10), 1503-8