

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1093–1098
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

EWA WASZCZUK, WOJCIECH HOMOLA

Reproductive Disorders and Celiac Disease

Zaburzenia rozrodczości u chorych na celiakię

Chair and Department of Gastroenterology and Hepatology, Silesian Piasts University of Medicine, Wrocław, Poland

Streszczenie

Choroba trzewna (celiakia) jest najczęstszym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, które występuje u około 1% populacji. Zmiany żywienia niemowląt wprowadzone przez pediatrów spowodowały rzadsze ujawnianie się choroby w dzieciństwie. Najczęściej jest rozpoznawana u dorosłych ludzi między 18 a 60 r.ż. Chociaż istotą choroby jest uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego przez peptydy zawarte w białkach niektórych zbóż, celiakia jest chorobą ogólnoustrojową, której mogą towarzyszyć inne choroby lub uszkodzenia innych niż jelito narządów lub układów, m.in. układu krążenia, nerwowego, ruchu, itd. Rzadko się zdarza, żeby choroba przybierała postać wyłącznie pozajelitową. Dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu choroby trzewnej na funkcje rozrodcze. Jak wynika z badań, wpływ ten jest silniejszy u kobiet niż u mężczyzn (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1093–1098).

Słowa kluczowe: choroba trzewna, objawy pozajelitowe, rozrodczość.

Abstract

Celiac disease is the most common disease, that is conditioned genetically. It occurs at approximately 1% of the population. The changes in nutrition of infants, that were introduced by pediatricians, retarded the disclosure of the disease in childhood. It is diagnosed mostly in the age of 18 to 60. Although the main cause of the disease is a harm to mucous membrane of the small intestine by the peptides in proteins of some cereal, celiac disease is a multisystemic disease, which can be followed by other disorders or injuries of, different from intestine, organs or systems, among the others: cardiovascular, nervous, motion and others. It happens very rarely, that the disease proceeds only excluding the intestines. On the basis of the references, the survey on the influence of celiac disease to reproduction was made. As it comes from the other research, this influence is stronger at women than at men (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1093–1098).

Key words: celiac disease, extraintestinal symptoms, reproduction.

Choroba trzewna (CD – *celiac disease*) jest najczęstszym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie i dotyczy około 1% populacji. Jednostka ta została zdefiniowana jako trwała nietolerancja glutenu, pojawiająca się u osób predysponowanych genetycznie (HLA DQ2 i/lub DQ8) [1]. Choroba może przybierać różne postacie kliniczne, niekoniecznie z charakterystycznymi objawami ze strony przewodu pokarmowego. Mogą one występować równocześnie lub po wielu latach od ustalenia rozpoznania choroby trzewnej. Z chorobą trzewną mogą współistnieć inne choroby, takie jak: chłoniaki, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, padaczka, choroby demielinizacyjne, choroby tarczycy, cukrzyca typu 1, przewle-

kłe zapalenie wątroby, kolagenowe zapalenie jelit i inne [2–4].

Glutenem określa się umownie grupę białek występujących w czterech podstawowych zbożach: gliadyna (w pszenicy), hordeina (w jęczmieniu), sekalina (w życie), awenina (w owsie – najmniej toksyczna). Pod wpływem tych białek u pacjentów z CD dochodzi do pobudzenia układu immunologicznego – wytwarzania prozapalnych cytokin oraz przeciwciał (antyretikulinowych, antygliadynowych, antyendomizjalnych oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej), czego konsekwencją jest różnego stopnia uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego. Oznaczanie w surowicy tych przeciwciał oraz biopsja jelitowa należą do

standardu diagnostycznego CD. Stopień uszkodzenia śluzówki warunkuje nasilenie jelitowych objawów chorobowych [5–9].

Epidemiologia

Z danych epidemiologicznych opracowanych w USA wynika, że obecnie około 6% przypadków CD w tym kraju jest rozpoznawanych w dzieciństwie, 20% po 60 r.ż., pozostałe natomiast przypadki przypadają na populację między 18 a 60 r.ż. Choroba częściej występuje wśród rasy białej, ale tłumaczy się to raczej modelem żywieniowym, dietą opartą na produktach pszenicznych, jęczmiennych i żytnich, rzadziej owsianych, niż predyspozycją rasową. Dieta rasy żółtej i czarnej zawiera głównie pozbawione glutenu ryż i kukurydzę, wzrost częstości występowania CD natomiast w USA i krajach Europy Zachodniej uznaje się za skutek ulepszenia metod diagnostycznych i pojawienia się możliwości wykonywania badań przesiewowych opartych na zastosowaniu oznaczania poziomu przeciwciał (przeciwciał przeciwtropowych, przeciwtropulinowych, przeciwtropinowych oraz przeciwtropinaminazie tkankowej). Dane epidemiologiczne z Polski są szacunkowe i zróżnicowane. Wynika z nich, że celiakia występuje na Śląsku z częstością 1 : 1000, a np. na Mazowszu występuje 10-krotnie rzadziej [2–5, 10].

Objawy kliniczne

Pełnoobjawowa postać choroby trzewnej charakteryzuje się klasycznymi objawami zespołu złego wchłaniania, związanego z zanikiem kosmków jelitowych i hiperplazją krypt jelitowych. Typowym objawem jest przewlekła biegunka (obfite, cuchnące stolce), wzdęcia, niedobór masy ciała (u dzieci niski wzrost), obrzęki obwodowe (a w cięższych przypadkach wodobrzusze), objawy związane z niedoborem witamin (zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach), jonów metali i pierwiastków śladowych. Ta postać choroby występuje najczęściej (możliwe, że najczęściej jest tylko diagnozowana).

Ze względu na okres, w którym pojawiły się objawy kliniczne wyróżnia się:

- 1) postać wczesną (objawy pojawiły się w okresie niemowlęcym lub wczesnych latach życia),
- 2) postać późną (objawy pojawiły się u dzieci starszych i dorosłych).

Choroba może ujawnić się po raz pierwszy w życiu przy zmianie diety – przejście z żywienia naturalnego na sztuczne z produktami zawierają-

cymi gluten. Obecnie ze względu na zalecane przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa lekarskie, m.in. przez Polskie Towarzystwo Pediatryczne zmiany sposobu żywienia niemowląt – późniejsze (po 12 miesiącu życia) wprowadzenie do diety glutenu oraz propagowanie dłuższego okresu karmienia naturalnego, rzadziej obserwuje się pełnoobjawowe postacie choroby. Znacznie częściej natomiast spotyka się postacie późne o nietypowym przebiegu z objawami pozajelitowymi, tj. zmianami skórными (*Dermatitis herpetiformis*), aftowe zapalenie jamy ustnej, ubytki szkliwa stałych zębów, uczucie zmęczenia, bóle stawów, niedokrwistość sideropeniczna, niedobór kwasu foliowego, osteopenia i osteoporoza, zaburzenia neuropsychiatryczne (dystymia, depresja, migrenowe bóle głowy, schizofrenia), a także zaburzenia funkcji rozrodczych, które są tematem tego opracowania. [2, 4, 10–12].

Choroba trzewna a rozrodczość kobiet

W piśmiennictwie z ostatnich lat na uwagę zasługują zarówno prace opisujące badania kliniczne, jak i duże badania kohortowe analizujące dane anamnestyczne z medycznych baz danych.

Martinelli et al. [13] przeprowadzili badania przesiewowe na 845 kobietach w szpitalu uniwersyteckim w Neapolu. Badaniami objęto wszystkie kobiety w ciąży oraz zgłaszające się do porodu do tamtejszej kliniki w ciągu 90 dni. U dwunastu kobiet (5 wieloródek i 7 pierwiastek) stwierdzono swoiste przeciwciała przeciw *endomysium*, z czego u trzech kobiet już wcześniej zdiagnozowano chorobę, w chwili badania jednak nie stosowały one diety bezglutenowej, a u dziewięciu choroba została rozpoznana dopiero podczas badania. Badania serologiczne powtórzono trzykrotnie, następnie kobietom z pozytywnym wynikiem badania serologicznego zaproponowano badanie panendoskopowe z biopsją dwunastnicy. Spośród trzech kobiet z wcześniejszym rozpoznaniem choroby trzewnej, niestosujących diety bezglutenowej, u dwóch stwierdzono położenie miednicowe płodu; chore natomiast nie podawały objawów gastrologicznych choroby ani niedowagi. W grupie dziewięciu kobiet, u których podczas badania rozpoznano chorobę trzewną, w jednym przypadku stwierdzono położenie miednicowe, jedna ciężarna cierpiała na stan przedrzucawkowy, a dwie były leczone z powodu porodu przedwczesnego zagrożającego, troje dzieci zmarło. Patologiczny przebieg okresu neonatologicznego zaobserwowano u siedmiu noworodków w dwunastoosobowej grupie: małą masę urodzeniową odnotowano

u pięciorga dzieci (SGA – mała masa w stosunku do wieku ciążowego u 41%), poród przedwczesny u trojga dzieci (25%). Porównanie z grupą kontrolną (206 kobiet z wykluczoną serologicznie celiakią) wykazało, że w grupie badanej poronienia spontaniczne zdarzały się częściej (co wiadomo z wywiadu) niż w grupie kontrolnej (w grupie badanej 33% kobiet przeżyło poronienie w porównaniu z 21,8% w grupie kontrolnej); u czterech z dwunastu kobiet z grupy badanej (33%) ciąża zakończyła się przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży w porównaniu z 24 (na 206 kobiet z grupy kontrolnej) – 11,6% w grupie kontrolnej; położenie miednicowe stwierdzono u 3/12 (25%) w grupie badanej, w grupie kontrolnej 3/206 (1,4%); punktacja Apgar w pierwszej minucie była mniejsza niż 7 u 21% w grupie badanej w porównaniu z 5,8% w grupie kontrolnej (podobne proporcje wykazano w 5. minucie) [14]. Podsumowując, choroba trzewna jest czynnikiem zwiększającym ryzyko komplikacji okresu ciążowego, samego rozwiązania ciąży, a także niekorzystnego rozwoju neonatologicznego u noworodków kobiet z nieleczoną chorobą trzewną. Autorzy pracy sugerują, iż za komplikacje ciążowe są odpowiedzialne nie tylko, jak wcześniej przypuszczano, zespół złego wchłaniania i niedożywienie, lecz również zaburzenie regulacji układu immunologicznego.

Podejrzewa się również, że choroba trzewna może być czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększone ryzyko poronień nawykowych i niewyjaśnionej niepłodności kobiet. Collin et al. [15] przeprowadzili badania kliniczne u 150 kobiet diagnozowanych z powodu niepłodności oraz u 50 kobiet z poronieniem nawykowym. Grupę kontrolną stanowiło 150 kobiet. Diagnostyka niepłodności obejmowała ocenę gospodarki hormonów płciowych, drożność jajowodów, laparoskopię diagnostyczną oraz analizę nasienia partnera. Badania przesiewowe w kierunku choroby trzewnej polegały na detekcji przeciwciał gliadynowych oraz retikulinowych (w przypadkach pozytywnych diagnostykę uzupełniano biopsją jelitową). U 98 pacjentek, u których nie ustalono przyczyny niepłodności chorobą trzewną potwierdzono w 4 przypadkach (4,1%), w porównaniu z grupą kontrolną wynik ten okazał się statystycznie znamieny (0% w grupie kontrolnej). Choroby trzewnej nie wykryto natomiast u pacjentek cierpiących na poronienie nawykowe. Spośród czterech kobiet, u których wykryto chorobę trzewną, u dwóch zaobserwowano niedokrwistość sideropeniczną i również u dwóch choroba była bezobjawowa. U kobiet z chorobą trzewną zaobserwowano ponadto późniejsze *menarche*, szybsze wchodzenie w okres menopauzy, a więc krótszy okres płodności [16, 17]. Reasumując, „cicha jelitowa” choro-

ba trzewna powinna być brana pod uwagę w niewyjaśnionych przypadkach niepłodności również dlatego, że dieta bezglutenowa często przyczynia się do sukcesu rozrodczego [18–20].

Tata et al. [21] przeprowadzili badania nad wskaźnikami płodności oraz niekorzystnymi zdarzeniami związanymi z ciążą u kobiet cierpiących na chorobę trzewną. Komputerowej analizie poddano dane medyczne pacjentek z lat 1987–2002, w wieku 15–44 lata. Analizowano wszystkie żywe porody w tym okresie, sposób rozwiązania ciąży (poród zabiegowy, cięcie cesarskie, czy poród pośladowkowy), stany patologiczne związane z ciążą (stan przedrzucawkowy, krwotok po porodowy, ciąża ektopowa, poród martwego płodu, poronienia). W badanej grupie zidentyfikowano 1521 kobiet z rozpoznaną chorobą trzewną, wskaźniki płodności były porównywalne z kobietami wolnymi od choroby trzewnej – około 48 (liczba żywych urodzeń na 1000 osób w ciągu roku). Kobiety z rozpoznaną chorobą trzewną miały o 60% mniejszy wskaźnik płodności w wieku do 20. r. życia, płodność tych kobiet wzrastała z wiekiem i zrównywała się z grupą kontrolną w przedziale 35–40 lat. Powyżej tego okresu płodność u chorych była nawet wyższa niż średnia w populacji. Odsetek ciąż zakończonych za pomocą cięcia cesarskiego był o 30% większy niż w zdrowej populacji, częstość takiego rozwiązania ciąży była znamienne wyższa u starszych pacjentek. Odsetek ciąż z położeniem miednicowym płodu nie różnił się w obu grupach. W grupie badanej znamienne częściej występowały natomiast: stan przedrzucawkowy, krwotok poporodowy oraz ciąża ektopowa. Badania wykazały, iż ogólne wskaźniki płodności u chorych z rozpoznaną chorobą trzewną nie różniły się znacznie od ogólnej populacji, ale wiek kobiet z chorobą trzewną, w którym rodzą dziecko jest statystycznie późniejszy, a płodność nie zmienia się po zastosowaniu diety bezglutenowej. Autorzy pracy sugerują, iż w związku z brakiem korzystnego wpływu diety bezglutenowej, zwiększony odsetek ciąż zakończonych za pomocą cięcia cesarskiego u kobiet z chorobą trzewną jest związany z późniejszym zajściem w ciążę (również w zdrowej populacji odsetek cięć cesarskich zwiększa się z wiekiem ciążarnych).

Obserwacje Greco et al. wskazują na wyższy odsetek konieczności indukcji porodu u chorych z rozpoznaną chorobą trzewną (29,2% u kobiet z celiakią w porównaniu z 11,9% w grupie kontrolnej) oraz wewnątrzmaciczne zahamowania wzrostu płodu (IUGR) w 6,3% przypadków w grupie badanej w porównaniu z 2,1% w grupie kontrolnej). Powyższe badanie może stanowić wskazanie do zalecenia badań przesiewowych w kierunku choroby trzewnej w celu wczesnego

wykrycia przyczyny wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu [22].

Zwiększoną częstość IUGR u kobiet z niezdiagnozowaną chorobą trzewną wykazały retrospektywne badania kohortowe Ludvigssona et al. W badaniach tych w grupie potomstwa kobiet z rozpoznaniem choroby trzewnej (2078 noworodków), wyodrębniono podgrupę potomstwa kobiet z chorobą trzewną wykrytą przed porodem (1149 noworodków) oraz podgrupę potomstwa kobiet z chorobą trzewną potwierdzoną dopiero po porodzie (929 noworodków). Analiza porównawcza wykazała, iż u kobiet z chorobą trzewną rozpoznaną już po porodzie statystycznie częściej występują takie komplikacje położnicze, jak: IUGR, mała masa urodzeniowa (< 2500 g), bardzo mała masa urodzeniowa (< 1500 g) oraz ukończenie ciąży za pomocą cięcia cesarskiego aniżeli w grupie z diagnozą choroby trzewnej przed porodem. Powyższe informacje sugerują celowość wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku choroby trzewnej jako postępowania standardowego w monitorowaniu ciąży u kobiet z podejrzeniem zaburzeń wchłaniania jelitowego [23, 24].

Choroba trzewna a rozrodczość mężczyzn

Wpływ choroby trzewnej na funkcje rozrodcze jest związany z wieloraką naturą choroby, na którą mogą mieć wpływ (poza glutenem) różne czynniki genetyczne oraz środowisko [24]. U mężczyzn dotkniętych chorobą trzewną może występować oporność tkanek na androgeny oraz podwyższony stężenie hormonu folikulotropowego i prolaktyny, co zaburza prawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–narządy endokrynne. U mężczyzn cierpiących na chorobę trzewną istnieje większe ryzyko niepłodności oraz innych zaburzeń funkcji rozrodczych, takich jak hypoandrogenizm, w porównaniu ze średnią w populacji [25]. Zwiększenie stężenia FSH oraz prolaktyny u mężczyzn dotkniętych chorobą trzewną nie wpływa bezpośrednio na niepłodność i zaburzenia potencji, lecz powoduje zaburzenia prawidłowego funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka. Zaburzenia wchłaniania kwasu foliowego oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach są szczególnie niebezpieczne dla szybko dzielących się tkanek, takich jak tkanki zarodka czy nabłonek rozrodczy. Szczególnie niekorzystnie może się objawiać niedobór witaminy A, niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania komórek Sertoliego oraz wczesnych etapów spermatogenezy. Zaburzenia gospodarki witaminy A mogą wpływać niekorzystnie na prawidłowe różnicowanie i funkcję na-

błonka najądrzy, dojrzewanie spermatyd oraz wydzielanie protein przez prostatę. W niewyjaśnionych przypadkach zaburzeń endokrynologicznych u mężczyzn powinno się przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku rozpoznania choroby trzewnej.

Ludvigsson et al. w swoich analizach badali zależność między chorobą trzewną u ojca a niekorzystnymi komplikacjami ciążowymi. Do grupy badanej zakwalifikowano 1059 dzieci mężczyzn dotkniętych chorobą trzewną, z czego: u 554 dzieci ojcowie mieli zdiagnozowaną chorobę trzewną przed urodzeniem potomstwa, u 505 dzieci ojcowie dowiedzieli się o chorobie po urodzeniu dziecka. Badania wykazały, iż ryzyko cesarskiego cięcia jest większe u potomstwa ojców cierpiących na chorobę trzewną, nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, porodu przedwczesnego oraz małej i bardzo małej masy urodzeniowej. Badacze sugerują, iż wzrost liczby cesarskich cięć może mieć uwarunkowanie polietiologiczne [26, 27].

Podsumowanie

Choroba trzewna, występująca u kobiet z częstością wyższą niż w ogólnej populacji, jest niestety pomijana w kompleksowych badaniach przesiewowych standardowo podejmowanych u większości ciężarnych. W wielu badaniach klinicznych wykazano, iż niezdiagnozowana choroba trzewna, tzw. „cicha jelitowo”, może prowadzić do niekorzystnego przebiegu ciąży oraz okresu noworodkowego. Często obserwuje się zwiększone ryzyko małej masy urodzeniowej, porodu przedwczesnego oraz poronienia nawykowego. Niekorzystne zdarzenia okresu ciążowego są związane nie tylko, jak wcześniej przypuszczano, z zespołem złego wchłaniania, lecz również z zaburzeniem regulacji funkcji układu immunologicznego ciężarnych chorych na celiakię [23, 28].

Badania kliniczne dotyczące niewyjaśnionych przypadków niepłodności u kobiet sugerują, że należy brać pod uwagę w takich przypadkach chorobę trzewną. U części kobiet z zaburzeniami płodności o niewyjaśnionej przyczynie, to właśnie CD może być ich przyczyną, a dieta eliminująca gluten może w krótkim czasie okazać się skuteczna. Kobiety, u których wykryto chorobę trzewną, wykazywały ponadto późniejszą *menarche*, szybsze wejście w okres menopauzy, a więc krótszy okres płodności. Głównym czynnikiem sugerującym konieczność badań przesiewowych asymptomaticznej postaci choroby trzewnej jest sukces w zajściu i donoszeniu ciąży po zastosowaniu diety bezglutenowej oraz to, że pozajelitowa postać choroby,

wikłająca czynność rozrodczą występuje częściej niż choroby rutynowo badane u ciężarnych kobiet.

Inne spojrzenie na problemy rozrodczości i chorobę trzewną sugerują badania kohortowe analizujące dane anamnestyczne: mimo iż kobiety z „cichą jelitową” chorobą trzewną zachodzą w ciążę w późniejszym wieku, to jednak ich ogólny wskaźnik płodności jest podobny jak w ogólnej populacji. Płodność tych kobiet w młodym wieku jest o około 40% mniejsza niż w ogólnej populacji, natomiast wraz wiekiem płodność rośnie przekraczając w starszym wieku ogólny dla populacji poziom. Oznacza to, że młode, zdrowe kobiety mają większą szansę na zajście w ciążę i urodzenie siłami natury zdrowego dziecka niż ich odpowiedniczki dotknięte chorobą trzewną w tym samym wieku. Jest to ważne z punktu widzenia polityki prenatalnej oraz prokreacyjnej. Zwiększona płodność kobiet dotkniętych chorobą trzewną w późniejszym

wieku wiąże się również ze zwiększonym odsetkiem ciąż ukończonych za pomocą cesarskiego cięcia w porównaniu z ogólną populacją.

Wpływ choroby trzewnej na rozrodczość mężczyzny wydaje się mniejszy niż u kobiet i jest raczej związany z prokreacją. U mężczyzn dotkniętych chorobą trzewną obserwuje się zwiększoną sekrecję hormonu folikulotropowego oraz prolaktyny, co zaburza fizjologię osi podwzgórze–przysadka. Zespół złego wchłaniania, będący jednym z objawów postaci jelitowej choroby, może doprowadzić w wyniku niedoboru witaminy A i kwasu foliowego do nieprawidłowego rozwoju nabłonka rozrodczego, komórek Sertoliego, nabłonka najądrzy oraz dojrzewania spermatyd, dlatego u mężczyzn z niewyjaśnionymi zaburzeniami endokryologicznymi oraz andrologicznymi należy rozważać chorobę trzewną jako możliwą przyczynę zmniejszonej płodności.

Piśmiennictwo

- [1] **Koning F:** The molecular basis of celiac disease. *J Mol Recognit* 2003, 16, 333–336.
- [2] **Chand N, Mihas AA:** Celiac Disease Current Concepts in Diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40, 3–14.
- [3] **Grzenda-Adamek Z:** Celiakia. W: *Gastroenterologia i Hepatologia Kliniczna*. Red.: Konturek SJ, PZWL, Warszawa 2006, wyd. 5, 277–288.
- [4] **Hankey GL, Holmes GKT:** Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1999, 35, 65–67.
- [5] **Van de Wal Y, Van Veelen P, Koning F:** Coeliac disease: it takes three to tango. *Gut* 2000, 46, 734–737.
- [6] **Schuppan D:** Current concept of coeliac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000, 119, 234–242.
- [7] **Farell RJ, Kelly CP:** Diagnosis of coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 3237–3246.
- [8] **Maki M:** Tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Gut* 1997, 41, 565–566.
- [9] **Robins G, Howdle PD:** Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005, 21, 152–161.
- [10] **Fasano A, Catassi C:** Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001, 120, 636–651.
- [11] **Gasbarini A, Tarre ES, Trivellini C:** Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptom of coeliac disease. *Lancet* 2000, 356, 399–400.
- [12] **De Carolis S, Botta A, Fatigante G, Garofalo S, Ferrazzani S, Gasbarrini A, Caruso A:** Celiac disease and inflammatory bowel disease in pregnancy. *Lupus* 2004, 13, 653–658.
- [13] **Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L:** Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000, 46, 332–335.
- [14] **Ciacchi C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G:** Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996, 91, 718–722.
- [15] **Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P:** Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996, 39, 382–384.
- [16] **Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, Boerr L, Bai JC:** Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8, 63–69.
- [17] **Rujner J:** Age at menarche in girls with celiac disease. *Ginekolog Pol* 1999, 70, 359–362.
- [18] **Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S:** The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999, 14, 2759–2761.
- [19] **Hin H, Ford F:** Coeliac disease and infertility: making the connection and achieving a successful pregnancy. *J Fam Health Care* 2002, 12, 94–97.
- [20] **Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, Unkila-Kallio L, Savilahti E:** Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106, 171–173.
- [21] **Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J:** Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005, 128, 849–855.
- [22] **Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, Paparo F, Vollaro A, Martinelli P:** Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2004, 53, 149–151.
- [23] **Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A:** Coeliac disease and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005, 129, 454–463.

- [24] **Stazi AV, Trinti B:** Reproductive aspects of celiac disease. *Ann Ital Med Int* 2005, 20, 143–157.
- [25] **Stazi AV, Mantovani A:** Celiac disease and its endocrine and nutritional implications on male reproduction. *Minerva Med* 2004, 95, 243–254.
- [26] **Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A:** Coeliac disease in the father and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2006, 41, 178–185.
- [27] **Ludvigsson JF, Ludvigsson J:** Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001, 49, 169–175.
- [28] **Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP:** Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 96, 146–149.

Adres do korespondencji:

Ewa Waszczuk
Chair and Department of Gastroenterology and Hepatology
Silesian Piasts University of Medicine
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław
Poland
E-mail: gastro@gastro.am.wroc.pl

Conflict of interest: None declared

Received: 25.07.2006

Revised: 9.11.2006

Accepted: 9.11.2006

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.07.2006 r.

Po recenzji: 9.11.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 9.11.2006 r.