

Jan Jezeršek<sup>1</sup>, Evelin Huber<sup>2</sup>, Sara Kokalj<sup>3</sup>, Jernej Dolinšek<sup>4</sup>, Dušanka Mičetić-Turk<sup>5</sup>

# Vpliv okoljskih dejavnikov na pojav avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih

*The Influence of Environmental Factors on the Occurrence of Autoimmune Gastrointestinal Diseases in Children*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, carski rez, okužbe, dojenje, izobrazba matere, starost matere

**IZHODIŠČA.** Kronična vnetna črevesna bolezen in celiakija spadata med najpogostejše avtoimunske bolezni prebavil pri otrocih. Etiopatogenetsko gre za preplet genetskih in okoljskih dejavnikov, ki vodijo v spremembo črevesnega imunskega odziva otroka. Namen raziskave je utemeljiti odnos med okoljskimi dejavniki in pojavom avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih v slovenskem okolju. **METODE.** Opravili smo retrospektivno raziskavo primerjave primerov s kontrolami, v katero smo vključili 289 preiskovancev. Glavno orodje za pridobivanje podatkov je bil večdelni spletni vprašalnik, ki je anketirance spraševal po izpostavljenosti dejavnikom okolja. **REZULTATI.** Rezultati naše raziskave kažejo, da izpostavljenost nekaterim dejavnikom v zgodnjem otroštvu statistično značilno poveča tveganje za razvoj avtoimunskih bolezni prebavil pri otroku. Ta dejavnika sta višja starost matere ob rojstvu otroka in nižja stopnja izobrazbe matere. Višje tveganje za razvoj celiakije napoveduje tudi porod s carskim rezom in večje število prebolelih okužb prebavil in dihal do otrokovega tretjega leta starosti. **RAZPRAVA.** Dejavniki okolja vplivajo na razvoj avtoimunskih bolezni prebavil pri otrocih s spreminjanjem črevesne mikrobiote in razvijajočega se črevesnega imunskega odziva. Ta povezava je bolje opredeljena pri načinu poroda in okužbah v zgodnjem otroštvu, medtem ko bo vpliv starosti in izobrazbe matere ob rojstvu otroka treba podrobneje raziskati.

<sup>1</sup> Jan Jezeršek, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jan.jezersek@student.um.si

<sup>2</sup> Evelin Huber, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Sara Kokalj, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

<sup>4</sup> Izr. prof. dr. Jernej Dolinšek, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>5</sup> Zasl. prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med., Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

## ABSTRACT

KEY WORDS: coeliac disease, inflammatory bowel disease, cesarean section, infections, breastfeeding, maternal education, maternal age

**INTRODUCTION.** Inflammatory bowel disease and coeliac disease are among the most common gastrointestinal autoimmune diseases in children. A combination of genetic and environmental factors leads to the modulation of the child's intestinal immune response. The scope of this research is to determine the influence of environmental factors on the occurrence of autoimmune gastrointestinal diseases in Slovenian children. **METHODS.** A retrospective case-control study that included 289 participants was performed. A multi-part online questionnaire was instrumental in acquiring responses from participants regarding exposure to environmental factors. **RESULTS.** The results of our research show that exposure to said factors in early childhood significantly increases the risk of autoimmune diseases of the gastrointestinal tract in children. These factors are greater maternal age at childbirth and lower maternal education. A cesarean section predicts a higher risk of developing coeliac disease, as do frequent gastrointestinal and pulmonary infections in early childhood. **DISCUSSION.** Environmental factors influence the development of gastrointestinal autoimmune diseases in children by changing intestinal microbiota and the developing immune response. This association is better substantiated in mode of delivery and infections in early childhood, while the association between maternal age and education at childbirth needs to be further investigated.

## IZHODIŠČA

Avtoimunske bolezni so heterogena skupina bolezni, za katere je značilna motnja na ravni imunskega sistema, ki tvori protitelesa proti lastnim antigenom, kar vodi v poškodbo tkiv in organov. Merila za avtoimunske bolezni so infiltracija tkiva z imunskimi celicami, prekomerna tvorba citokinov, ki spodbujajo vnetje, in prisotnost serumskih avtoprotiteles (1, 2). Med avtoimunske bolezni, ki primarno prizadenejo prebavila, štejemo celiakijo, kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB), atrofični gastritis, primarno biliarno cirozo, primarni sklerozantni holangitis, avtoimunski hepatitis in druge redkejšje bolezni (1). V raziskovalni nalogi smo se omejili na najpogostejši avtoimunski bolezen prebavil (ABP) v pediatrični skupini prebivalstva, tj. celiakijo in KVČB (2, 3).

### Celiakija – glutenska enteropatija

Celiakija je kronična avtoimunska pogojena bolezen sluznice tankega črevesja, pred-

vsem jejunuma in redkeje tudi ileuma, ki jo sproži zaužitje glutena pri genetsko dovzetnih osebah (4–6). Gluten je beljakovinski kompleks, ki je sestavni del zrna pšenice in drugih žit, kot sta ječmen in rž. Celiakija se pri otrocih kaže s klinično sliko malabsorpcije z drisko, raztegnitvijo trebuha, izgubo apetita, krčevitimi bolečinami v trebuhu in zaostalostjo v rasti (5, 8). Celiakija je avtoimunska pogojena, na kar nakazujejo za celiakijo značilna protitelesa, predvsem protitelesa proti tkivni transglutaminazi (tTG) in protiendomizijska protitelesa (angl. *endomysial antibodies*, EMA) (9, 10).

Prevalenca celiakije se je v zadnjih letih občutno povečala, a je kljub temu večina bolnikov še vedno nedijagnosticiranih (8). V zahodnih državah in Sloveniji je pogostost celiakije okoli 1 %. Pri ženskah se pojavlja trikrat pogosteje (11–13). V Sloveniji se bolniki s celiakijo združujejo v Slovensko društvo za celiakijo, ki je konec leta 2021 štelo 2.019 članov (12). Običajno je bolezen

diagnosticirana v prvih dveh letih življenja, lahko pa se izrazi šele v odraslem obdobju med 20. in 40. letom (6, 8, 14). Povečano tveganje za celiakijo imajo sorodniki v prvem kolenu (10–15 %) in osebe z drugimi avtoimunskimi boleznimi (5, 10, 15).

### **Etiopatogeneza celiakije**

Etiopatogenezo celiakije zaznamuje preplet genetskih in okoljskih dejavnikov, med katerimi ključno vlogo igra izpostavljenost glutenu (9, 16, 17).

Celiakija je močno povezana z genom za humani levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*, *HLA*) tipa 2, predvsem *HLA-DQ2* in *HLA-DQ8*, ki se nahajata na kromosomu 6p21 (9). Gena se pojavljata pri 30 % prebivalstva, celiakija pa se izrazi le pri 3 %, kar nakazuje, da imajo posamezniki, ki izražajo *HLA-DQ2* ali *HLA-DQ8*, večjo dovzetnost za razvoj bolezni, kar pa ni zadosten razlog, da bi se bolezen izrazila (5, 6, 9).

Glavni dejavnik za razvoj celiakije je uživanje glutena. Gluten je nadpomenka za beljakovine, ki pri ljudeh s celiakijo sprožijo prekomeren imunski odgovor v lami ni propriji tankega črevesja (6). Po njihovem zaužitju jih tTG-2 deaminira v peptide, ki postanejo imunogeni in se vežejo na receptorje DQ2 in DQ8 na antigen predstavitev nih celicah (APC), kamor spadajo makrofagi, dendritske celice in limfociti B (4, 6). APC aktivirajo limfocite T z označevalcem celične pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation* 4, CD4) na sluznici tankega črevesja. Po aktivaciji limfociti prehajajo v subepitelijsko sluznico, kjer sproščajo citokine, kot so interferon (IF)  $\gamma$ , interleukin (IL) 15, IL-2, IL-4 in dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ). Poleg tega se sproži še humoralni imunski odziv, pri katerem se tvorijo protitelesa oz. imunoglobulini (Ig) razreda A in G. Za celiakijo so značilni EMA in protitelesa proti tTG. To vodi do prekomerne proliferacije intraepitelijskih limfocitov in apoptoze enterocitov,

nazadnje pa nastopita atrofija črevesne sluznice in malabsorpcija (6, 9, 16, 18).

V zgodnjem otroštvu se črevesni mikrobiom intenzivno deli in spreminja in je zelo dovzeten na vplive iz okolja, kot so zdravljenje z antibiotiki, okužbe in prehrana (19). Sestavljajo ga komenzalne bakterije, ki sodelujejo pri dozorevanju črevesne imunosti, presnovi vitaminov in presnovkov ter epitelijski homeostazi. Disbioza mikroorganizmov lahko poškoduje črevesni epitelij in poruši ravnovesje črevesnih imunskih dejavnikov, kar lahko vodi v razvoj avtoimunske bolezni pri dovzetni osebi (20, 21).

Poleg glutena na razvoj celiakije vplivajo še drugi okoljski dejavniki prenatalnega, perinatalnega in zgodnjega obdobja otroštva (9, 16, 22). Izsledki tuje literature kažejo, da na pojav avtoimunskih bolezni prebavi pri otroku vplivajo višji indeks telesne mase (ITM) matere, prehrana med nosečnostjo in dojenjem, višja starost matere ob rojstvu otroka, višja izobrazba matere in uporaba antibiotikov med nosečnostjo, ki spremenijo materino črevesno mikrobioto in posledično vplivajo na imunski sistem otroka (9, 18, 23, 24). Pri otrocih, rojenih s carskim rezom, so ugotovili večji pojav avtoimunskih bolezni, kljub temu pa povezave med carskim rezom in celiakijo niso našli (22, 25–27). Pomembna dejavnika sta tudi dojenje in uvedba glutena v prehrano (23). Materino mleko velja za zlati standard v prehrani novorojenčkov in dojenčkov. Priporočeno je izključno dojenje vsaj prve štiri mesece otrokovega življenja in dojenje v kombinaciji z drugimi živili do šestega meseca starosti (28–30). Materino mleko vsebuje številne imunsko aktivne molekule, presnovke, oligosaharide, mikroorganizme, vitamine in druga hranila, ki varujejo otroka pred okužbami in vzpostavljajo njegovo črevesno mikrobioto (24, 30). V črevesju dojenih otrok najdemo večjo količino bakterij iz rodu *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*, kar nakazuje, da imajo ti otroci drugačen imunski in bakterijski odziv kot

nedojeni (30, 31). Neposrednih dokazov, da podaljšano dojenje vpliva na pojav celiakije, v literaturi ni, je pa razvidno, da imajo otroci, ki so bili dojeni, boljše zdravstvene izide v primerjavi s tistimi, ki niso bili dojeni (30, 31, 33).

Na razvoj črevesne mikrobiote in pojav celiakije vplivajo tudi okužbe in uporaba antibiotikov v zgodnjem otroštvu (34, 35). Večje število okužb do 18. meseca starosti sovпада s pojavnostjo celiakije kasneje v otroštvu. Sem spadajo predvsem črevesne okužbe in okužbe dihal (34, 36). V prvem letu starosti prevladujejo okužbe dihal, kasneje pa črevesne okužbe (36). Predvsem večkratne rotavirusne okužbe so povezane z nastopom celiakije v zgodnjem otroštvu, na kar nakazuje varovalni učinek rotavirusnega cepiva (34).

### **Kronična vnetna črevesna bolezen**

KVČB je avtoimunska bolezen, za katero je značilno kronično vnetje sluznice prebavil (37). Klinično se kaže z bolečino v trebuhu, drisko, krvavitvijo iz prebavil, hujšanjem in drugimi simptomi in znaki kroničnega vnetja. Gre za vseživljenjsko bolezen, ki se običajno razvije zgodaj v življenju (38).

Med KVČB uvrščamo Crohnovo bolezen (CB), ulcerozni kolitis (UK) in neklasificirani kolitis. Ti se razlikujejo glede na prizadeti del prebavne cevi, makroskopske in histološke značilnosti (7). Za CB je značilna prizadetost prebavil kjer koli od ust do zadnjika, najpogosteje v terminalnem ileumu. Značilna je prizadetost posameznih odsekov z vmesnimi predeli zdrave sluznice, vnetje pa prizadene vse plasti črevesne stene (37). Drugo bolezensko stanje je UK, ki prizadene samo debelo črevo. Vnetje se običajno začne v danki in se širi proksimalno po debelem črevesju. V nasprotju s CB je vnetje zvezno brez vmesnih predelov zdrave sluznice in zajame le sluznico in podsluznico (7).

Letna incidenca KVČB v Sloveniji znaša 5,6/100.000 otrok, kar Slovenijo uvršča med države z najvišjo pogostostjo te bolezni

v Evropi in svetu (39, 40). V zadnjih desetletjih opazamo pomemben porast incidence pediatričnega KVČB. Mediana (Me) letnega prirasta naj bi znašala kar 7,2 % (41, 42). Bolniki s KVČB se v Sloveniji združujejo v Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen, ki je julija leta 2022 štelo 1.895 članov (43).

### **Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni**

Etiopatogeneza KVČB še vedno ni povsem razumljena. Bolezen se razvije pri genetsko dovzetnih osebah, pri katerih neustrezen imunski odziv na črevesno mikrobioto oz. na antigene v črevesni svetlini sproži kronično vnetje (7, 40). Pri tem gre za preplet genetskih dejavnikov, dejavnikov črevesne mikrobiote, okoljskih in imunoloških dejavnikov (38, 44).

Genetski dejavniki imajo dokazano pomembno vlogo v tem procesu. Na to kaže visoka stopnja ujemanja v fenotipu med monozygotnimi dvojčki, ta znaša 30 % za CB in 15 % za UK (45). Z analizo genoma bolnikov s KVČB so do danes prepoznali že več kot 350 mest v genih, ki so povezani s tveganjem za razvoj CB ali UK (38, 46). Mutacije se pojavljajo predvsem v patogenetskih poteh, ki vzdržujejo črevesno homeostazo. Pomembnejše so mutacije genov za beljakovino, ki vsebuje oligomerizacijsko področje za vezavo nukleotidov 2 (angl. *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*, NOD2), IL-23 in IL-10 (38, 47). Naslednji člen v etiopatogenetskem procesu KVČB predstavlja črevesna mikrobiota. Zmanjšana mikrobna raznolikost in črevesna disbioza, ki sta značilni za bolnike s KVČB, porušita črevesno homeostazo in vodita do povečane prepustnosti epitelijske prebavil. Pri osebah s prirojenimi motnjami uravnavanja imunskega sistema in/ali pomanjkanjem protivnetnih citokinov to lahko vodi v proces kroničnega vnetja prebavil (38, 44, 48–50).

Dejavniki okolja imajo vpliv na vse opisane člene v verigi etiopatogeneze KVČB, saj

vplivajo na genom (prek epigenetskih sprememb), na črevesno mikrobioto in črevesni imunski odziv. Pri tem je pomembno predvsem obdobje zgodnjega razvoja otroka, ki vključuje prenatalno, perinatalno obdobje in zgodnje otroštvo. To obdobje predstavlja okno, v katerem zunanji vplivi lahko vodijo v kratkoročne in dolgoročne zdravstvene posledice, vključno z razvojem imunsko pogojenih bolezni (48, 51).

Številni avtorji so preučevali povezavo med dejavniki v zgodnjem obdobju življenja in razvojem KVČB, vendar so poročali o neskladnih rezultatih. Sistematični pregled je potrdil, da imajo otroci, rojeni s carskim rezom, večjo verjetnost za razvoj CB v primerjavi z otroki, rojenimi po naravni poti, medtem ko za UK opisane povezave niso potrdili (19, 51, 52). V zgodnjem otroštvu ima pomembno zaščitno vlogo dojenje. Dolžina tega je obratno sorazmerna s tveganjem za razvoj KVČB pri otroku (48, 53, 54). Tveganje za pojav KVČB povečajo tudi okužbe prebavil pri otroku (predvsem okužbe z bakterijami, kot so tiste iz rodov *Salmonella* in *Campylobacter*), odstranitev dela črevesja in ponavljajoče se okužbe srednjega ušesa (19, 51, 52, 55).

Cilj naše raziskave je bil raziskati povezavo med ABP pri slovenskih otrocih in izpostavljenostjo dejavnikom okolja, ki so se v tuji literaturi izkazali kot pomembni.

Glede na pregledano literaturo smo postavili naslednje hipoteze:

- Višja starost matere ob rojstvu otroka vpliva na pojav ABP.
- Otroci, rojeni s carskim rezom, bodo pogostejše zbolevali za ABP.
- Okužbe v zgodnjem otroštvu vplivajo na pojav ABP.
- Daljše trajanje dojenja je povezano z nižjo pojavnostjo ABP.

## METODE

Opravili smo retrospektivno raziskavo primerjave primerov s kontrolami. Glavno orodje za pridobivanje podatkov je bil vpra-

šalnik, s katerim smo spraševali anketirance po posameznih dejavnikih, za katere se je v pregledu literature ugotovilo, da so povezani s pojavnostjo ABP. Vprašalnik smo pripravili sami, sestavljen je bil iz več delov. V uvodnem delu smo spraševali po osnovnih osebnih podatkih bolnikov, v drugem (prvem tematskem) delu pa po izpostavljenosti določenim prenatalnim dejavnikom, zato smo bolnike nagovorili, da ta del izpolnijo njihove matere, saj so se vprašanja navezovala na njihovo nosečnost. V drugem delu so bila vprašanja o očetu bolnika, ki so bila namenjena oceni socioekonomskega stanja družine bolnika. Vprašanja v tretjem delu so se navezovala na porod bolnika z ABP in njegov cepilni status. V četrtem delu smo spraševali po dejavnikih v zgodnjem otroštvu bolnika (prva tri leta), tj. po prebolevanju okužb, jemanju antibiotikov, prehrani otroka, okolju in območju njegovega odraščanja. Zadnji del vprašalnika je bil namenjen vprašanju o postavitvi diagnoze ABP pri bolniku, prisotnosti pozitivnih protiteles in genetskih označevalcih, pridruženih boleznih in o pozitivni družinski anamnezi za avtoimunske bolezni. Ta del je bil namenjen izključno našemu boljšemu razumevanju ABP pri posameznem bolniku. Sorodna zasnova je bila uporabljena pri vprašalniku za kontrolno skupino, pri čemer smo vprašanja, povezana s samo boleznijo, izpustili, da je bil vprašalnik za zdravo prebivalstvo razumljivejši in preglednejši. Dotični vprašalnik smo posredovali bolnim posameznikom s pripisom, naj ga posredujejo svojim vrstnikom, da bi zagotovili sorazmerno primerljive demografske značilnosti med preiskovalnimi skupinami in kontrolno skupino (56, 57).

Vzorec prebivalstva za skupino bolnikov smo pridobili s pomočjo večdelnega spletnega vprašalnika, prek platforme SurveyMonkey® (Momentive Inc.). Načrt raziskave z vprašalniki je bil dne 6. 11. 2020 predložen v etično presojo pristojni Komisiji za etična vprašanja Medicinske fakultete

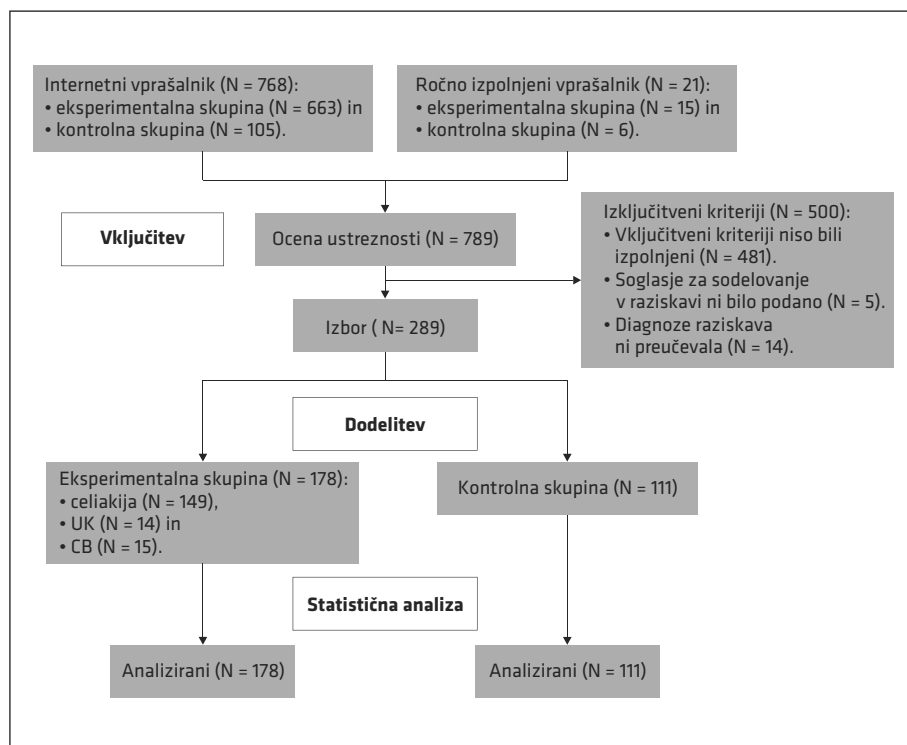
Univerze v Mariboru, ki je dne 4. 1. 2021 podala soglasje za izvedbo raziskave. Vprašalniki za skupino bolnikov so bili poslani na Slovensko društvo za celiakijo in vse njegove podružnice, Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen in sekcijo Društva za kronično vnetno črevesno bolezen za mlade.

Pridobitev kontrolnih vprašalnikov in vprašalnikov skupine bolnikov je potekala od 10. 1. 2021 do 31. 7. 2022.

Preiskovanci so bili, kot je razvidno s slike 1, razdeljeni glede na ustreznost s pomočjo vnaprej določenih vključitvenih kriterijev, ki so navedeni v tabeli 1. Pridobljene osebne podatke smo obravnavali

**Tabela 1.** Vključitveni kriteriji. KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen, UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen.

| Skupina           | Kriterij                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skupina bolnikov  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prisotnost ene izmed navedenih bolezni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• celiakija ali</li> <li>• KVČB: UK ali CB,</li> </ul> </li> <li>• starost do vključno 20 let.</li> </ul> |
| Kontrolna skupina | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsotnost naslednjih bolezni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• celiakija ali</li> <li>• KVČB: UK ali CB,</li> </ul> </li> <li>• starost do vključno 20 let.</li> </ul>           |



**Slika 1.** Prikaz toka bolnikov. N – število bolnikov.

v skladu s Splošno uredbo o varstvu osebnih podatkov. Pred statistično analizo so bili podatki pregledani, ustrezno numerično kategorizirani in sistematizirani.

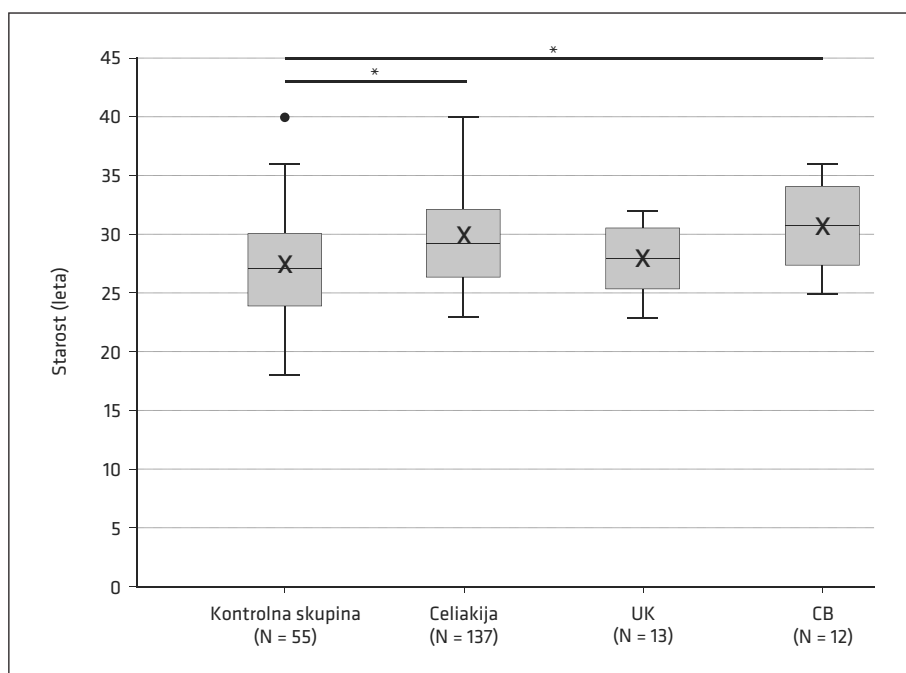
Statistična analiza je potekala v laboratoriju Centra za humano molekularno genetiko in farmakogenomiko Medicinske fakultete Univerze v Mariboru. Izvedena je bila s programom IBM® SPSS® 28 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp). Za ugotavljanje statističnih razlik smo za kategorične spremenljivke uporabili test hi-kvadrat ali Fisherjev natančni test. Pri zveznih spremenljivkah smo najprej preverili normalnost porazdelitve vrednosti po skupinah z uporabo Shapiro-Wilkovega ali Kolmogorov-Smirnov testa. Nato smo za ugotovitev statistično značilnih razlik zveznih spremenljivk med skupinami uporabili parametrični T-test neodvisnih vzorcev in enosmerno (angl. *one-way*)

analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) s *post hoc* Bonferronijevim testom oz. neparametrični Mann-Whitneyjev U-test ali Kruskal-Wallisov H-test v primeru ne-normalne porazdelitve podatkov. Statistične domneve smo zavrnili s 5-% tveganjem in upoštevali statistično značilno razliko pri  $p < 0,05$ . Pri dejavnikih, kjer je bilo s statistično analizo prikazano, da je bila teoretična frekvenca v vsaj eni celici  $< 5$ , sta se skupini UK in CB združili v enotno teoretično skupino KVČB na podlagi sorodnosti v etiopatogenezi in kliničnih značilnostih obeh bolezni.

## REZULTATI

### Starost matere ob rojstvu otroka

Slika 2 prikazuje Me z interkvartilnim razmikom (angl. *interquartile range*, IQR) za starost matere ob rojstvu preiskovanega otroka. Na vprašanje o starosti matere ob rojstvu otroka smo dobili 217 odgovorov. Najvišjo



**Slika 2.** Starost matere ob rojstvu otroka. \* – statistično značilna razlika med skupinama, • – osamelec (angl. *outlier*), x – mediana, UK – ulcerozni kolitis, N – število anketirancev, CB – Crohnova bolezen.

povprečno starost ob rojstvu otroka so dosegale matere otrok s CB (Me 31, IQR 7), nato matere otrok s celiakijo (Me 29, IQR 6) in UK (Me 28, IQR 5), nazadnje pa matere zdravih otrok (Me 27, IQR 6).

Med skupinami obstaja statistično značilna razlika ( $p < 0,001$ ). Z nadaljnjo analizo smo ugotovili statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ( $p = 0,001$ ) ter med kontrolno skupino in skupino otrok s CB ( $p = 0,014$ ). Med kontrolno skupino in skupino otrok z UK ni bilo statistično značilne razlike ( $p = 0,527$ ).

### Stopnja izobrazbe matere

Slika 3 prikazuje Me in IQR z osamelci za stopnjo izobrazbe matere. Za matere v kontrolni skupini in skupini s celiakijo je bila Me izobrazbe VII. stopnja. V skupinah KVČB je bila Me V. stopnja izobrazbe. V tabeli 2 so zabeležene numerične kategorije stopenj izobrazbe v skladu z Uredbo o uvedbi in uporabi klasifikacijskega sistema izobraževanja in usposabljanja.

V tabeli 3 je prikazana najvišja stopnja izobrazbe mater po posameznih skupinah za lažjo predstavo in primerjavo. Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilna razlika ( $p = 0,004$ ). Primerjave skupin bolnikov s kontrolno skupino so razkrile statistično značilno razliko za skupino

otrok s CB ( $p = 0,002$ ). Ostale primerjave s kontrolno skupino niso bile statistično značilne: kontrolna skupina – skupina otrok s celiakijo ( $p = 0,436$ ), kontrolna skupina – skupina otrok z UK ( $p = 0,071$ ).

### Način poroda

Slika 4 prikazuje delež preiskovancev, rojenih s carskim rezom. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca združili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Največji delež otrok, rojenih s carskim rezom, je bil v skupini otrok s celiakijo (21,09 %, število anketirancev ( $N = 27$ ), sledila ji je skupina otrok s KVČB (8,33 %,  $N = 2$ ), najnižji delež otrok, rojenih s carskim rezom, pa je bil v kontrolni skupini (6,98 %,  $N = 3$ ).

Med skupinami obstaja statistično značilna razlika ( $p = 0,049$ ), najmanjša p-vrednost je bila med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ( $p = 0,038$ ).

### Okužbe v zgodnjem otroštvu

Slika 5 prikazuje delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca združili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Do tretjega leta starosti je 75,50 % anketiranih otrok ( $N = 142$ ) prebolelo okužbo dihal, 24,50 % ( $N = 46$ ) pa ne. Najvišji delež okužb dihal

**Tabela 2.** Numerična kategorizacija stopenj izobrazbe. OŠ – osnovna šola, POK – poklicno izobraževanje, SŠ – srednja poklicna ali tehnična šola, gimnazija, VŠ – višješolski ali visokošolski program, 1. b. st. – prva bolonjska stopnja, DIP – univerzitetni dodiplomski program, 2. b. st. – druga bolonjska stopnja, MAG – univerzitetni magistrski program, DOK – doktorat znanosti, 3. b. st. – tretja bolonjska stopnja.

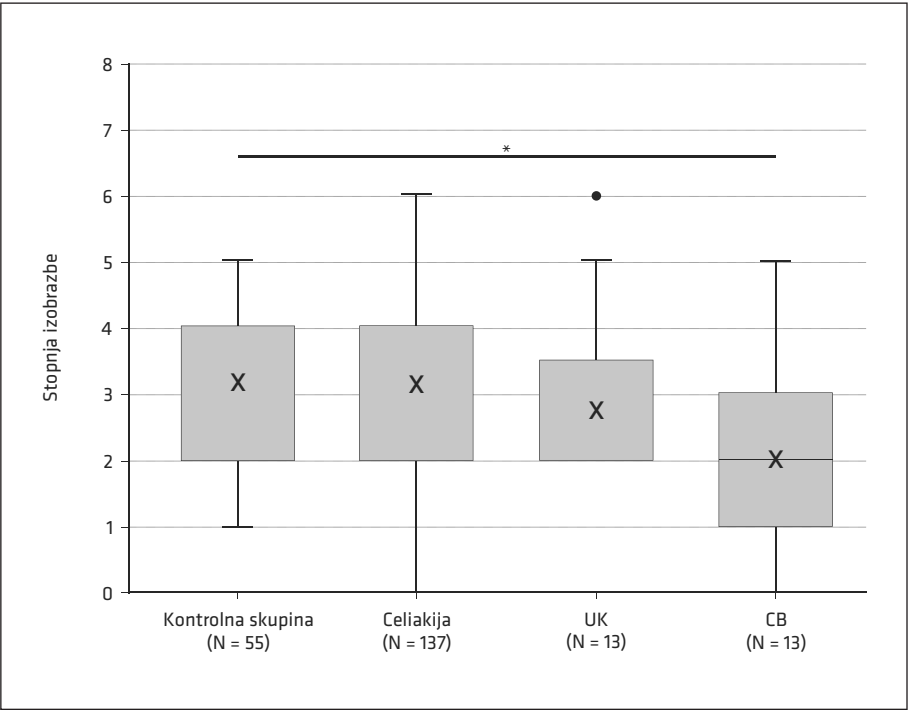
| Numerična kategorija | Izobrazba | Stopnja                  |
|----------------------|-----------|--------------------------|
| 0                    | OŠ        | I.–II.                   |
| 1                    | POK       | III.–IV.                 |
| 2                    | SŠ        | V.                       |
| 3                    | VŠ        | VI./1.–VI/2. (1. b. st.) |
| 4                    | DIP       | VII. (2. b. st.)         |
| 5                    | MAG       | VIII./1. (2. b. st.)     |
| 6                    | DOK       | VIII./2. (3. b. st.)     |



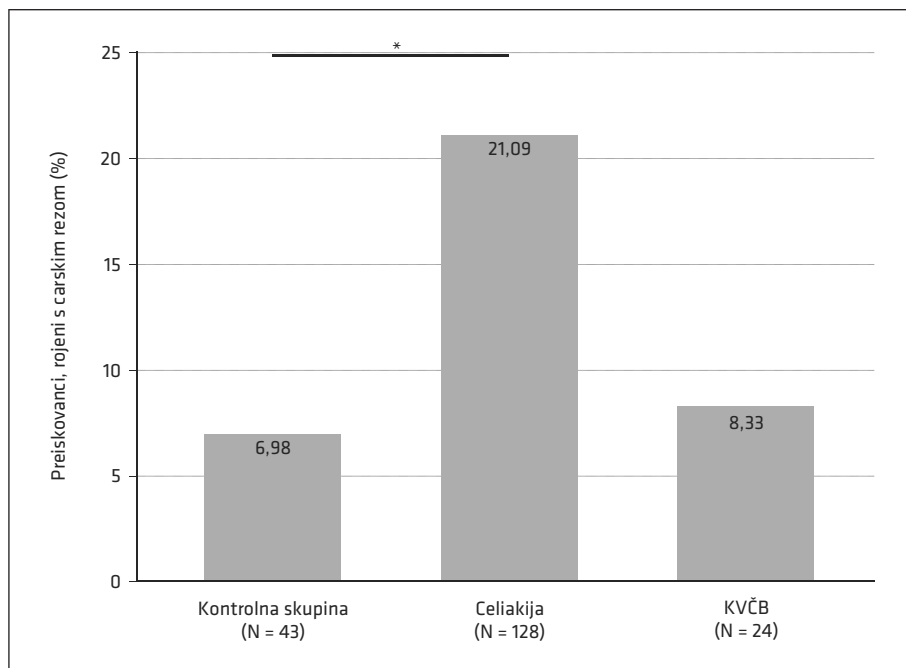
**Tabela 3.** Prikaz najvišje dosežene stopnje izobrazbe matere v deležih po skupinah. UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen, N – število anketirancev, OŠ – osnovna šola, POK – poklicno izobraževanje, SŠ – srednja poklicna ali tehnična šola, gimnazija, VŠ – višješolski ali visokošolski program, DIP – univerzitetni dodiplomski program, MAG – univerzitetni magistrski program, DOK – doktorat znanosti.

| Izobrazba | Kontrolna skupina (%) | Celiakija (%)     | UK (%)            | CB (%)            | Skupno (%)        |
|-----------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|           | (N = 55)              | (N = 137)         | (N = 13)          | (N = 13)          | (N = 218)         |
| OŠ        | 0,0                   | 2,2               | 0,0               | 7,7               | 1,8               |
| POK       | 10,9                  | 8,0               | 0,0               | 23,1              | 9,2               |
| SŠ        | 14,5                  | 19,7              | 69,2 <sup>a</sup> | 38,5 <sup>a</sup> | 22,5              |
| VŠ        | 14,5                  | 13,1              | 7,7               | 23,1              | 13,8              |
| DIP       | 40,0 <sup>a</sup>     | 43,8 <sup>a</sup> | 7,7               | 0,0               | 38,1 <sup>a</sup> |
| MAG       | 20,0                  | 11,7              | 7,7               | 7,7               | 13,3              |
| DOK       | 0,0                   | 1,5               | 7,7               | 0,0               | 1,4               |
| Skupno    | 100                   | 100               | 100               | 100               | /                 |

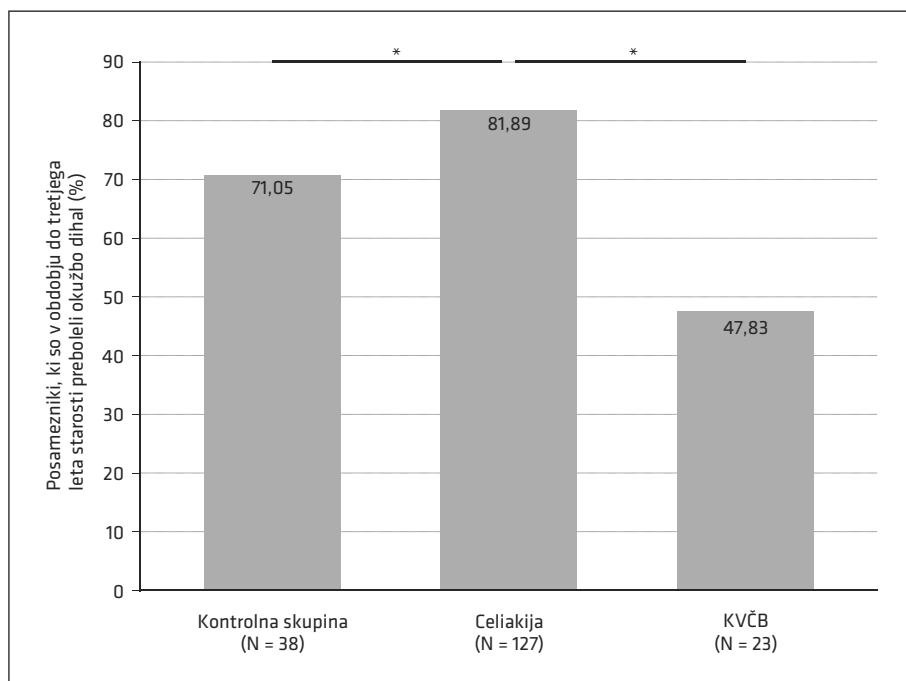
<sup>a</sup> gostišnice v skupini



**Slika 3.** Stopnja izobrazbe matere. \* – statistično značilna razlika med skupinama, • – osamelec (angl. *outlier*), x – mediana, UK – ulcerozni kolitis, N – število anketirancev, CB – Crohnova bolezen.



**Slika 4.** Delež preiskovancev, rojenih s carskim rezom. \* – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.



**Slika 5.** Delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal. \* – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

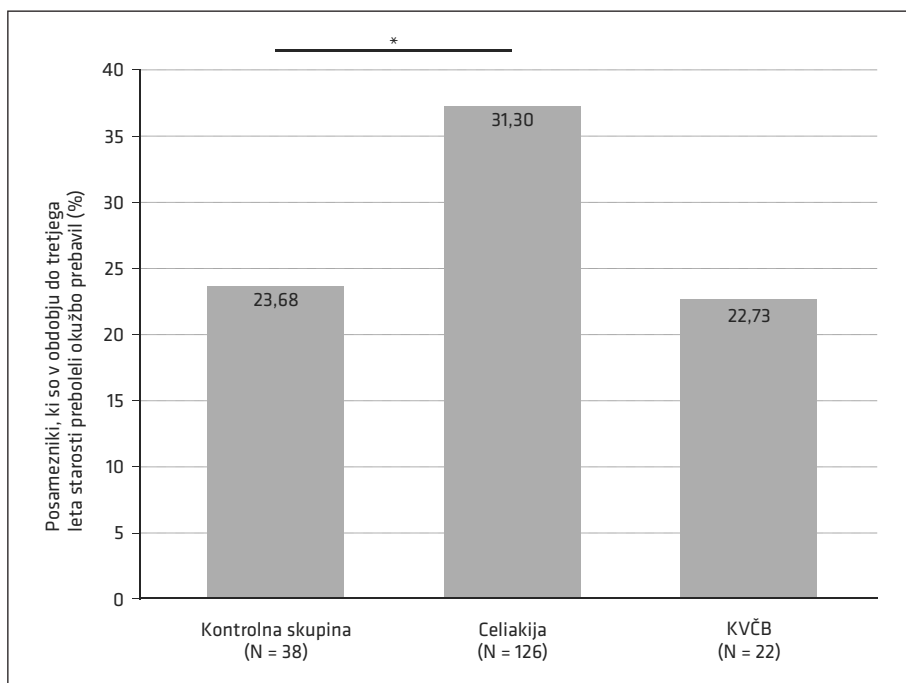
v otroštvu je bil v skupini otrok s celiakijo (81,89 %, N = 104), najnižji pa v skupini otrok s KVČB (47,83 %, N = 11). V kontrolni skupini je bil delež otrok, ki so do tretjega leta starosti preboleli okužbo dihal, 71,05 % (N = 27). Med okužbe dihal smo zajeli angino, laringitis, bronhitis, pljučnico, otitis in sinuzitis.

Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilna razlika ( $p = 0,002$ ). Z nadaljnjo statistično analizo smo ugotovili statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo ( $p < 0,001$ ). Analiza razlik med skupino otrok s celiakijo in KVČB je prav tako dokazala statistično značilno razliko ( $p = 0,001$ ), med kontrolno skupino in skupino otrok s KVČB pa ne ( $p = 0,152$ ).

Slika 6 prikazuje delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo prebavil. Skupini bolnikov z UK in CB smo zaradi majhnega vzorca zdru-

žili v enotno skupino bolnikov s KVČB. Do tretjega leta starosti je 32,80 % (N = 61) otrok prebolelo okužbo prebavil, 67,20 % (N = 125) pa ne. Najvišji delež okužb prebavil je bil v skupini otrok s celiakijo (37,30 %, N = 47), medtem ko je v kontrolni skupini (23,68 %, N = 9) in skupini otrok s KVČB (22,73 %, N = 5) ta delež bistveno manjši. Med okužbe prebavil smo zajeli okužbo z rotavirusom, norovirusom, adenovirusom, astrovirusom, rodovi *Salmonella*, *Campylobacter* in *Shigella* ter *Escherichia coli*.

Med preiskovanimi skupinami obstaja statistično značilne razlike v pogostosti okužb prebavil do tretjega leta ( $p < 0,001$ ). S statistično analizo kontrolne skupine in skupine otrok s celiakijo smo ugotovili statistično značilno razliko ( $p < 0,001$ ). Razlika med kontrolno skupino in skupino otrok s KVČB ni bila statistično značilna ( $p = 0,151$ ), kakor tudi ne razlika med skupino otrok s celiakijo in skupino otrok s KVČB ( $p = 0,122$ ).



**Slika 6.** Delež posameznikov, ki so v obdobju do tretjega leta starosti preboleli okužbo prebavil. \* – statistično značilna razlika med skupinama, N – število anketirancev, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

## Trajanje dojenja

Slika 7 prikazuje Me in IQR z osamelci trajanja dojenja. Na vprašanje o trajanju dojenja je odgovorilo 160 anketirancev. Najdlje so se povprečno dojili otroci s celiakijo (Me 10 mesecev, IQR 9 mesecev), nato otroci iz kontrolne skupine (Me 8 mesecev, IQR 9 mesecev), otroci z UK (Me 7 mesecev, IQR 8 mesecev) in otroci s CB (Me 6 mesecev, IQR 8 mesecev) so se povprečno dojili najkrajši čas. Med preiskovanimi skupinami nismo ugotovili statistično značilnih razlik.

Tabela 4 prikazuje povzetke statistične analize za lažji dostop do numeričnih vrednosti in lažjo primerjavo med različnimi preučevanimi dejavniki.

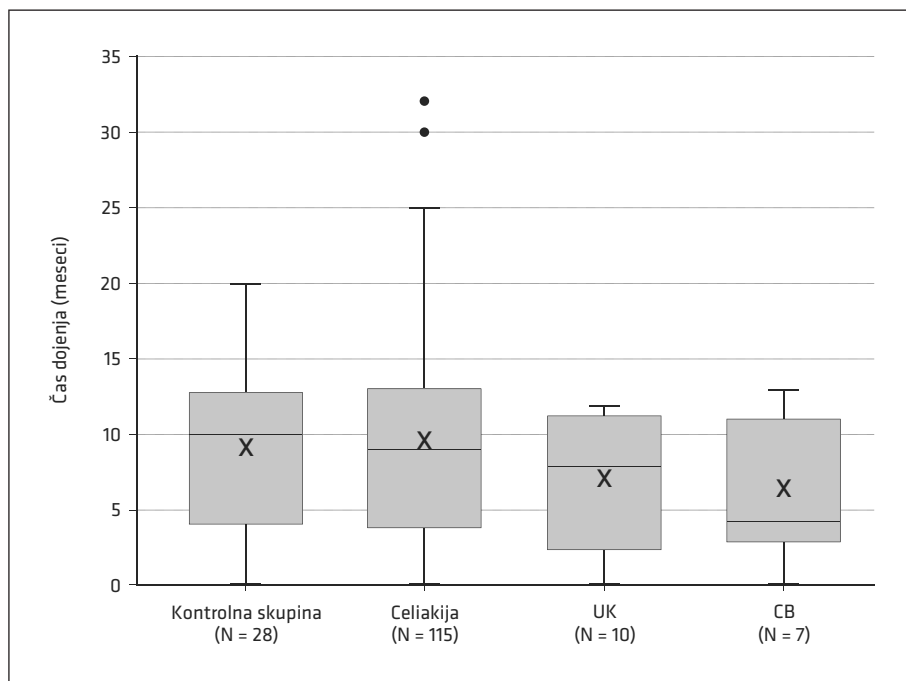
## RAZPRAVA

Vpliv okoljskih dejavnikov na razvoj ABP pri otrocih je širok in zapleten pojem, ki smo ga z našo raziskavo želeli razčleniti. Ključni rezultati nakazujejo, da so vsaj v neki meri

v razvoj celiakije in KVČB pri otrocih vpleteni naslednji dejavniki: starost matere ob rojstvu otroka, stopnja izobrazbe matere, način poroda, okužbe v zgodnjem otroštvu in trajanje dojenja.

## Starost matere ob rojstvu otroka

Podatki iz tuje literature kažejo, da imajo vpliv na razvoj pediatričnih ABP že nekateri prenatalni dejavniki. V prvem trimesečju nosečnosti se namreč razvija plodov imunski sistem, ki je tesno povezan z materinim. Odstopanja v materinem telesu posledično lahko vodijo v okvarjeno uravnavanje plodovega imunskega sistema in povečajo njegovo nagnjenost k razvoju ABP (51). V naši raziskavi smo preučevali vpliv starosti matere ob rojstvu otroka na pojav ABP in odkrili, da je bila ta višja pri materah otrok s celiakijo in CB v primerjavi s kontrolno skupino. Pri UK povežave nismo zasledili. Naše rezultate podpirajo



**Slika 7.** Trajanje dojenja. • – osamelec (angl. *outlier*), × – mediana, UK – ulcerozni kolitis, CB – Crohnova bolezen, N – število anketirancev.

**Tabela 4.** Povzetek rezultatov statistične analize. KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen, CB – Crohnova bolezen, UK – ulcerozni kolitis, Me – mediana.

| Preiskovan dejavnik                           | Kontrolna skupina | Celiakija | KVČB  |       | Primerjava                    | p-vrednost |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------|-------|-------|-------------------------------|------------|
|                                               |                   |           | CB    | UK    |                               |            |
| Me starosti matere ob rojstvu otroka (leta)   | 27                | 29        | 31    | 28    | kontrolna skupina – celiakija | 0,001      |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – CB        | 0,014      |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – UK        | 0,527      |
| Otroci, rojeni s carskim rezom (%)            | 6,98              | 21,09     | 8,33  |       | kontrolna skupina – celiakija | 0,038      |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – KVČB      | 0,839      |
| Posamezniki, Dihala ki so preboleli okužbo do | 71,05             | 81,89     | 47,83 |       | kontrolna skupina – celiakija | < 0,001    |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – KVČB      | 0,152      |
|                                               |                   |           |       |       | celiakija – KVČB              | 0,001      |
| tretjega leta starosti (%)                    | Prebavila         | 23,68     | 37,30 | 22,73 | kontrolna skupina – celiakija | < 0,001    |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – KVČB      | 0,151      |
| Trajanje dojenja (mesece)                     | 8                 | 10        | 6     | 7     | kontrolna skupina – celiakija | 0,712      |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – CB        | 0,333      |
|                                               |                   |           |       |       | kontrolna skupina – UK        | 0,225      |

tudi izsledki tujih raziskovalnih centrov (18, 24, 58). Zakaj starost matere vpliva na pojav CB, ne pa na UK, bi bilo treba podrobneje raziskati, verjetno pa gre za posledico premajhnega preiskovanega vzorca otrok z UK v naši raziskavi, ki ni uspel potrditi povezave.

Stopnja izobrazbe matere

Naslednji dejavnik matere, ki je pokazal povezavo s pojavom ABP pri otroku, je stopnja njene izobrazbe. Iz naših rezultatov je razvidna povezava med nižjo stopnjo izobrazbe matere in pojavom ABP, še posebej KVČB. Najočitnejše razlike med skupinami se pojavijo na prelomnici med srednješolsko in visokošolsko izobrazbo. Te razlike so zgolj opomba avtorjev in niso statistično značilne. V tuji literaturi je obratno opisana povezava med višjo izobrazbo matere in razvojem ABP pri otroku, predvsem celiakije, kar se ne sklada z našimi rezultati (18, 23, 24). Visoko izobražene ženske imajo običajno otroke pri višji sta-

rosti, kar bi lahko bil razlog za pozitivno povezavo višje izobrazženosti mater in pojavom ABP pri otroku. Po drugi strani pa je nižja izobrazba mater pogosto povezana z nižjim socioekonomskim stanjem družine, v kateri odrašča otrok. Tuji izsledki so pokazali, da je tudi ta lahko eden izmed dejavnikov z vplivom na pojav ABP pri otrocih, kar bi lahko bil razlog, da so bili naši rezultati takšni (39). Menimo, da bi bilo treba opraviti obširnejšo raziskavo povezave dejavnikov socioekonomskega stanja s pojavom ABP pri otroku.

Način poroda

Raziskava je potrdila, da porod s carskim rezom predstavlja dejavnik tveganja za razvoj celiakije. Otroci, rojeni s carskim rezom, niso izpostavljeni dobrobitnim bakterijskim vrstam nožnične flore, ki se v zadnjih tednih izrazito spremeni v pričakovanju novorojenčka. Otroci s celiakijo imajo v črevesju značilno več bakterij iz rodu *Clostridium*, zakasnel pojav bakterij iz rodu

*Bacteroidales* in pomanjkanje strogih anaerobov. Tuji raziskovalni centri so dokazali višjo pojavnost CB pri otrocih, rojenih s carskim rezom, za otroke s celiakijo in UK pa niso dokazali omenjene povezave (19, 26, 53). S preiskavo mekonija novorojenčkov, rojenih po naravni poti in s carskim rezom, bi lahko dobili vpogled v sestavo mikrobiote, nadaljnje spremljanje pa bi omogočilo podatek o razvoju sestave mikrobiote.

### **Okužbe v zgodnjem otroštvu**

Z raziskavo smo želeli opredeliti povezavo med okužbami dihal in prebavil v otroštvu ter pojavom ABP. Hipoteza, ki je podprta tudi s podatki drugih raziskovalnih centrov, je bila, da so črevesne okužbe pomemben dejavnik tveganja za pojav preiskovanih bolezni. Deloma smo hipotezo potrdili, saj smo dokazali statistično značilno razliko med kontrolno skupino in skupino otrok s celiakijo, ne pa s skupino otrok s KVČB, ki je v strokovni literaturi močna, kar si deloma razlagamo z manjšo številčnostjo skupine KVČB (7). Ponavljajoče se okužbe prebavil, predvsem rotavirusne, naj bi bile povezane z zgodnjim pojavom celiakije, na kar nakazuje dejstvo, da so otroci, cepljeni z rotavirusnim cepivom, bolezen razvili kasneje v življenju (34). Rotavirusne okužbe na pojav bolezni vplivajo prek mehanizma t. i. molekularne mimikrije. Pri bolnikih s celiakijo ena izmed podskupin protiteles proti tTG navzkrižno reagira z rotavirusnim antigenom – virusno beljakovino 7 (angl. *viral protein 7*, VP7). Ista protitelesa so zadolžena za apoptozo enterocitov in povečajo prepustnost črevesne pregrade. Običajno so protitelesa proti VP7 v serumu prisotna pred pojavom celiakije, ko protitelesa proti tTG in EMA še niso zaznavna (34).

V nasprotju s pričakovanji so se tudi okužbe dihal izkazale za pomemben dejavnik pri pojavu ABP. Dokazali smo, da otroci s celiakijo statistično značilno pogosteje zbolejajo za okužbami dihal. Te kot dejavnik tveganja za razvoj bolezni prevladuje-

jo v prvem letu starosti, po tem pa začnejo prevladovati okužbe prebavil (34, 36). V strokovni literaturi je razvidno, da 25 % posameznikov pred pojavom KVČB preboli okužbo prebavil, ki naj bi bila sprožilec bolezni, imajo pa tudi več okužb dihal kot splošno prebivalstvo, kar ni skladno z rezultati naše raziskave (7).

### **Trajanje dojenja**

Strokovna literatura kot enega pomembnejših okoljskih dejavnikov za razvoj KVČB navaja trajanje dojenja, ki je obratno sorazmerno s tveganjem za pojav KVČB (48, 53, 54). Pri otrocih s celiakijo trajanje dojenja ni povezano z znižanjem tveganja za pojav bolezni (30). Izsledki naše raziskave kažejo, da je povprečno trajanje dojenja pri otrocih s KVČB sicer krajše kot pri zdravih otrocih, vendar razlika ni bila statistično značilna, zato hipoteze nismo potrdili. Opazna je bila visoka razpršenost podatkov, kar kaže na zelo različne prakse dojenja v Sloveniji. Zanimivo je, da so otroci s celiakijo presegali kontrolno skupino po času trajanja dojenja.

Materino mleko vsebuje veliko število imunsko aktivnih molekul, presnovkov, oligosaharidov, mikroorganizmov in vitaminov, ki sodelujejo pri vzpostavitvi dojenčkove mikrobiote in ga varujejo pred zgodnjimi okužbami. Dokazano je, da v črevesju dojenih otrok najdemo večjo količino zaščitnih črevesnih bakterij iz rodu *Bifidobacterium* in *Lactobacillus* kot pri nedojenih otrocih. Črevesna disbioza je eden ključnih členov v verigi etiopatogeneze ABP, zato je zanimivo, da trajanje dojenja nima dokazanega vpliva na razvoj celiakije (24, 28–30).

### **Omejitve raziskave**

Glavna pomanjkljivost raziskave je majhen vzorec otrok s CB in UK, zaradi česar so bile razlike med skupinami pogosto neznačilne. Temu bi se lahko izognili, če bi starostno mejo postavili višje in tako zajeli večji del prebivalstva, a v tem primeru skupina ne

bi bila več pediatrična. Točnost podatkov je nezanesljiva, saj nismo vzpostavili mehanizma preverjanja točnosti podatkov, prav tako so podatki izpostavljeni t. i. pristranskosti pri odpoklicu podatkov (angl. *recall bias*), saj je raziskava zasnovana retrospe-

ktivno. Z zasnovanim protokolom smo dobili nizko število kontrol, zato smo v raziskavo vključili lokalne človeške vire, ki so ustrezali preliminarnim demografskim značilnostim preiskovane populacije.

## LITERATURA

1. Pituch-Noworolska A, Mach-Tomalska M. Autoimmunity of gastrointestinal tract. In: Aribi M, ed. Immunopathogenesis and immune-based therapy for selected autoimmune disorders. London: IntechOpen; 2017. p. 71–95.
2. Viswanath D. Understanding autoimmune diseases – A review. IQR J Dent Med Sci. 2013; 6 (6): 8–15. doi:10.9790/0853-0660815
3. Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, et al. Intestinal microbiota in common chronic inflammatory disorders affecting children. Front Immunol. 2021; 12: 642166. doi: 10.3389/fimmu.2021.642166
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012; 18 (42): 6036–59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
5. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. BMC Med. 2019; 17 (1): 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
6. Janša R. Celiakija. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. Interna medicina. 5. izdaja. Ljubljana: Buča; 2018. p. 576–8.
7. Drobne D, Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. Interna medicina. 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p. 595–602.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019; 7 (5): 583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
9. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012; 10: 13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
10. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, et al. Celiac disease. GeneReviews® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2019 [citirano 2022 Jul 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
11. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac disease. Mayo Clin Proc. 2019; 94 (12): 2556–71.
12. Slovensko društvo za celiakijo (SI). Poročilo o delu v letu 2021 [internet]. Maribor: Slovensko društvo za celiakijo; c2023 [citirano 2023 Oct 15]. Dosegljivo na: <https://drustvo-celiakija.si/wp-content/uploads/2022/06/porocilo-o-delu-2021.pdf>
13. Turk E, Mičetić-Turk D, Šikić-Pogačar M, et al. Health related QoL in celiac disease patients in Slovenia. Health Qual Life Outcomes. 2020; 18 (1): 356. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019
14. Pes GM, Bibbò S, Dore MP. Coeliac disease: Beyond genetic susceptibility and gluten. A narrative review. Ann Med. 2019; 51 (1): 1–16. doi: 10.1080/07853890.2019.1569254
15. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. World J Gastroenterol. 2010; 16 (15): 1828–31. doi: 10.3748/wjg.v16.i15.1828
16. Green PHR, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (5): 1099–106. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044
17. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, et al. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. Front. Nutr. 2020; 7: 6. doi: 10.3389/fnut.2020.00006
18. Martín-Masot R, Díaz-Castro J, Moreno-Fernandez J, et al. The role of early programming and early nutrition on the development and progression of celiac disease: A review. Nutrients. 2020; 12 (11): 3427. doi: 10.3390/nu12113427

19. Colquhoun C, Duncan M, Grant G. Inflammatory bowel diseases: Host-microbial-environmental interactions in dysbiosis. *Diseases*. 2020; 8 (2): 13. doi: 10.3390/diseases8020013
20. Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Kapusta P, et al. Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 18880. doi: 10.1038/s41598-019-55290-9
21. Ryan FJ, Ahern AM, Fitzgerald RS, et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 1512. doi: 10.1038/s41467-020-15342-5
22. Namatovu F. The multifactorial etiology of celiac disease explored by combining several national registers [PhD dissertation]. Umeå: Umeå University. 2015.
23. Namatovu F, Olsson C, Lindkvist M, et al. Maternal and perinatal conditions and the risk of developing celiac disease during childhood. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 77. doi: 10.1186/s12887-016-0613-y
24. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018; 15 (2): e1002507. doi: 10.1371/journal.pmed.1002507
25. Koletzko S, Lee HS, Beyerlein A, et al. Cesarean section on the risk of celiac disease in the offspring: The Teddy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (3): 417–24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001682
26. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (2): 587–90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040
27. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015; 135 (1): e92–8. doi: 10.1542/peds.2014-0596
28. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (1): 119–32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454
29. Pham Q, Patel P, Baban B, et al. Factors affecting the composition of expressed fresh human milk. *Breastfeed Med*. 2020; 15 (9): 551–8. doi: 10.1089/bfm.2020.0195
30. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programing health from the beginning. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79 (1). doi: 10.1111/aji.12778
31. Lebowitz B, Murray JA, Verdú EF, et al. Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: Back to the drawing board. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (1): 12–4. doi: 10.1038/ajg.2015.219
32. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: A systematic review. *BMJ Open*. 2016; 6 (1): e009163. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009163
33. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Early feeding practices and celiac disease prevention: Protocol for an updated and revised systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022; 14 (5): 1040. doi: 10.3390/nu14051040
34. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15 (5): 694–702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033
35. Sander SD, Nybo Andersen AM, Murray JA, et al. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (8): 2217–29. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.039
36. Auricchio R, Cielo D, de Falco R, et al. Respiratory infections and the risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2017; 140 (4): e20164102. doi: 10.1542/peds.2016-4102
37. Kapoor A, Bhatia V, Sibal A. Pediatric inflammatory bowel disease. *Indian Pediatr*. 2016; 53 (11): 993–1002. doi: 10.1007/s13312-016-0975-0
38. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res*. 2019; 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238
39. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis*. 2020; 14 (8): 1119–48. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa037
40. Urlep D. Bolnik s kronično vnetno črevesno boleznijo – včeraj, danes, jutri. 4. slovenski simpozij o kronični vnetni črevesni bolezni. Ljubljana: Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen; 2014.
41. Conrad MA, Kelsen JR. Genomic and immunologic drivers of very early-onset inflammatory bowel disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2019; 22 (3): 183–93. doi: 10.1177/1093526619834807
42. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (1): 17–30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4



43. Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen [internet]. Maribor: Društvo za kronično vnetno črevesno bolezen; c2020 [citirano 2022 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://kvcb.si/>
44. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory bowel disease. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 [citirano 2022 Jul 18]. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262182/>
45. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-onset inflammatory bowel disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39 (1): 63–79. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008
46. Mizoguchi E, Low D, Ezaki Y, et al. Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models. *Intest Res*. 2020; 18 (2): 151–67. doi: 10.5217/ir.2019.09154
47. Wawrzyniak M, Scharl M. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2018; 148: w14671. doi: 10.4414/smw.2018.14671
48. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15 (1): 39–49. doi: 10.1038/nrgastro.2017.136
49. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of inflammatory bowel disease: A step towards personalized medicine. *J Transl Med*. 2019; 17 (1): 419. doi: 10.1186/s12967-019-02174-1
50. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53 (4): 379–89. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597
51. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021; 36: 100884. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100884
52. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019; 157 (3): 647–59.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.016
53. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Inflammatory bowel disease: Estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (2): 261–70. doi: 10.1111/apt.15542
54. Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (Suppl 7): 838S–51. doi: 10.1093/ajcn/nqy371
55. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019; 12 (2): 113–22. doi: 10.25122/jml-2018-0075
56. Jezeršek J, Huber E, Kokalj S, et al. Splošni vprašalnik [internet]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2022 [citirano 2021 Jan 11]. Dosegljivo na: <https://tinyurl.com/2e2zwmu3>
57. Jezeršek J, Huber E, Kokalj S, et al. Kontrolni vprašalnik [internet]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2022 [citirano 2022 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://tinyurl.com/3amxy9dk>
58. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, et al. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (6): 743–9. doi: 10.3748/wjg.v17.i6.743

Prispelo 4. 10. 2023