



***Forekomst av
mineraliseringsforstyrrelser og
residiverende aftøs stomatitt
(after/RAS) hos cøliakere.***

En litteraturstudie

Det odontologiske fakultet, UiO, 2011



*Av Rune Børsett og Even E. Bjørvik
Veileder: Tine M. Sjøland*

Forord

Ideen for oppgaven fikk vi under ulike forelesninger våren 2010, først med professor Trond S Halstensen (Institutt for Oral Biologi, IOB), deretter fulgt opp med patologiforelesninger av professor Tore Solheim og post doc. Tine M. Søland (IOB). Inntrykket vi satt igjen med etter disse forelesningene, er at det fortsatt er mange ubesvarte spørsmål relatert til cøliaki og dens eventuelle påvirkning av munnhulen. Inntrykket forsterket seg etter samtaler med de nevnte foreleserne. Dette trigget vår interesse.

På bakgrunn av dette har vi valgt å gjøre et litteratursøk som tar for seg forskning gjort på områdene cøliaki og mineraliseringsforstyrrelser, og på cøliaki og residiverende aftøs stomatitt (after/RAS).

Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder, Tine M. Søland, som kyndig har hjulpet oss frem til dette resultatet.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Generelt om cøliaki.....	3
Forekomst, årsak og arv.....	3
Symptomer.....	4
Diagnostisering.....	4
Behandling.....	5
Material og metode.....	7
Hardvev.....	8
Hva menes med mineraliseringsforstyrrelser?.....	8
Klassifisering av mineraliseringsforstyrrelser.....	9
Cøliaki og mineraliseringsforstyrrelser.....	10
Kariesrisiko hos cøliakipasienter.....	13
Større risiko for malokklusjon?.....	14
Konklusjon.....	14
Bløtvev.....	15
Recidiverende aftøs stomatitt Residiverende aftøs stomatitt (.....	15
Er det en sammenheng mellom cøliaki og RAS?.....	16
Årsaksammenhengen mellom RAS og cøliaki.....	18
Konklusjon.....	20
Diskusjon (Mineraliseringsforstyrrelser og RAS).....	22
Kliniske tips til tannlegen.....	24
Referanser.....	25

Generelt om cøliaki.

Forekomst, årsak og arv

Cøliaki er en genetisk betinget, autoimmun kronisk inflammatorisk tynntarmssykdom. Sykdommen utløses ved inntak av glutenholdige matvarer [1].

Cøliaki varierer i hyppighet i verden. I Norge har ca 0,2 % av befolkningen fått stilt diagnosen cøliaki, men man mener det er store mørketall. De mest «pessimistiske» anslagene hevder at så mange som 1 av 100 i den norske befolkning har cøliaki [3]. Dette skyldes trolig at mange har en mild form for cøliaki som de selv ikke er klar over. Denne milde formen synes spesielt vanlig i den kaukasiske rase, blant arabere, indere og pakistanere, men er svært sjelden blant asiater og negroide [5]. En pekepinn på at det er mange som går rundt med sykdommen uten å vite det, ble vist i en studie gjort på blodgivere i Norge. I denne studien ble i overkant av 2000 blodprøver screenet for antistoffer som kan indikere cøliaki. Her fant man ut at 0,29 % av prøvene testet positivt [2].

Cøliaki opptrer ofte familiært og mye tyder på at den har en arvelig komponent. Det er 5-15 % sjanse for at barn med foreldre eller besteforeldre med cøliaki også har cøliaki, og hos eneggede tvillinger vil cøliaki i 70-80 % av tilfellene opptre hos begge [6, 7]. Det er også verdt å merke seg at cøliaki er overrepresentert hos kvinner [9].

Gluten er et protein vi finner i hvete, rug og bygg. Det kan deles i to hovedkategorier, gliadiner og gluteniner. Vi vet med sikkerhet at cøliakere har intoleranse for gliadiner, og trolig også for gluteniner [8]. Cøliaki skyldes en uhensiktsmessig immunrespons mot glutenproteiner der CD4+ T-celler reagerer på gliadin/glutenin-proteiner presentert på spesielle HLA-molekyler på antigenpresenterende celler (se «diagnostisering»). T-cellene setter i gang en T-cellemediert immunologisk respons. Dette skader tarmtottene i duodenum og jejunum hvor absorpsjonen av næringsstoffer normalt er stor [8]. Friske tarmtotter er dekket av tallrike, høyt spesialiserte epitelceller, som bidrar til at næringsstoffene i føden brytes ned og deretter absorberes i kroppen. Den kroniske betennelsen i tynntarmslimhinnen etter inntak av gluteninnholdig mat hos cøliakere, medfører at tarmtottene blir små/forsvinner (totteatrofi) og evnen til å ta opp næringsstoffer reduseres. Karbohydrater, proteiner og fett

absorberes derfor dårligere enn normalt. Det kan også oppstå mangel på vitaminer, jern og kalsium pga malabsorpsjon [5].

Symptomer

Ved totteatrofi vil maten som passerer i tynntarmen ikke bli absorbert som normalt. For en cøliaker vil glutenholdig kost gi symptomer som diaré, vekttap, magesmerter, laktoseintoleranse og oppblåst mage [10]. Disse symptomene kan forklares ved at næringsstoffene som ikke blir tatt opp i tynntarmen blir metabolisert av bakterier som finnes i tykktarmen. Dette kan føre til gassdannelse samt at molekylene (næringsstoffene) som ikke blir absorbert i tynntarmen, gir en økt osmotisk gradient som vil føre til at væske trekkes ut i tarmen å gi diaré. Dette er symptomer som kanskje er kjent for mange. Mindre kjent er tilstander av ikke-gastrointestinal art som jernmangelanemi, dermatitis herpetiformis, kronisk utmattelse, migrene, depresjon, konsentrasjonssvikt, epilepsi, osteoporose/osteopeni, infertilitet, vitaminmangel, forsinket pubertet og spontanabort. Også innen vårt fagfelt, odontologi, tror man cøliaki kan medføre mineraliseringsforstyrrelser og patologiske forandringer i slimhinnene [10].

Diagnostisering

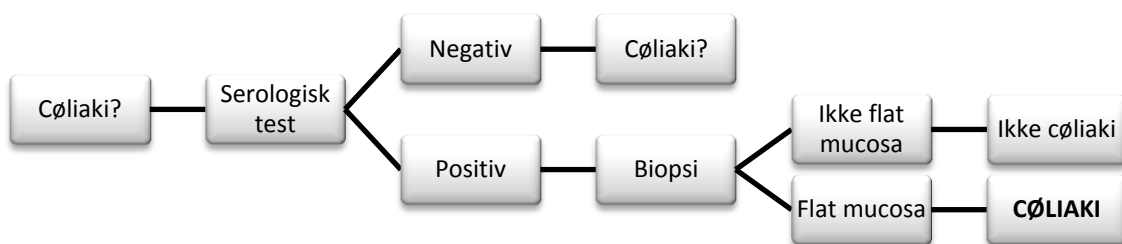
For å reagere på gliadin og glutenin (gluten) må man ha CD4+ T-celler som reagerer på disse proteinene. CD4+ T-celler gjenkjenner kun antigenpeptider når de presenteres på HLA (MHC) klasse-II-molekyler på antigenpresenterende celler. Dette skjer i tarmveggen. Hos cøliakere presenteres antigenpeptider utelukkende på HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 og ikke andre HLA-molekyler. Det er derfor mye som tyder på at det er genene som koder for HLA-DQ2 og HLA-DQ8 som kan være en årsak til at noen utvikler cøliaki. Det er allikevel ikke slik at dersom man har genet som koder for HLA-DQ2 eller -DQ8, så har man også cøliaki. 25 % av den norske befolkningen har HLA-DQ2, men kun en brøkdel av disse utvikler cøliaki. HLA-DQ2 finner vi hos 90-95 % av cøliakerne, mens det hos den resterende andelen er stor sannsynlighet for at det er HLA-DQ8 som er årsaken til utviklingen av cøliaki [8]. Altså vil en test for HLA-DQ2 ha stor spesifisitet (har du ikke genet har du heller ikke cøliaki), mens testen har en dårlig sensitivitet (kun en liten andel av de med genet får/har cøliaki). I praksis tester man ikke for genene, men forekomst av antistoffer i blod. Hovedsakelig IgA-antitransglutaminase-2 (IgA-TG2) [1]. Denne testen har en spesifisitet på 95% eller mer, og

en sensitivitet fra 80 til 100% [1]. En positiv test på IgA-TG2 gjør at man går videre til neste steg, en tarmbiopsi. Denne gir svar på om det foreligger tynntarmskader, og vil kunne bekrefte en eventuell diagnose. Dersom man her finner en avflatet mucosa, i tillegg til de nevnte antistoffene, så konkluderer man med at pasienten lider av cøliaki. Det finnes også en selvtest man kan kjøpe på apoteket som kan gi en pekepinn, men det vil alltid være en tarmbiopsi som gir det endelige svaret [4]. Det er viktig at pasienten ikke begynner på glutenfri kost før tarmbiopsien er tatt, da dette kan påvirke resultatet ved at tarmtottene gjenoprettes [1,4,10.] Dette er også i tråd med «European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition» (ESPGHAN) retningslinjer for diagnostisering av cøliaki [11].



Selvtest, Bildet hentet fra Boots.no

Oppsummert kan diagnostiseringen illustreres slik:



Behandling

Intoleransen overfor gluten er livsvarig. I den forstand kan ikke en cøliaker bli frisk av sykdommen, men fullstendig symptomfrihet oppnås imidlertid så godt som alltid når gluten fjernes fra kosten. Behandlingen er derfor livslang glutenfri kost. Når gluten, som oppfattes som antigener av immunforsvaret, fjernes fra kosten slutter også kroppen å produsere antistoffer mot disse. Inflammasjonen i tynntarmslimhinnen oppheves når antigenene fjernes og tynntarmsslimhinnen heles fullstendig. Dette vedvarer så lenge dette strikte kostholdet opprettholdes. Dersom det startes med glutenfri kost i høy alder, kan reetableringen av funksjonelle totter gå saktere og være mindre fullstendig [7].

Diettbehandlet cøliaki må regnes som en ufarlig tilstand med svært gode utsikter til å holde seg frisk. Så lenge man holder streng diett, vil det ikke komme tilbakefall av sykdommen. Et ganske lite antall med cøliakere kan imidlertid ha vedvarende problemer som bør håndteres av leger med spesiell innsikt i tilstanden [7].

Material og metode

Vi har valgt å se på hvordan både oralt hardvev og bløtvev affiseres hos cøliakere. For å finne informasjon rundt dette har vi valgt følgende fremgangsmåte;

Selve litteraturundersøkelsen ble gjort ved et litteratursøk begrenset til PubMed der følgende eksklusjonskriterier ble lagt til grunn:

- Studier eldre enn 1990
- Review-artikler uten egen forskning
- Kasusrapporter (der en eller få kasus fremlegges)
- Artikler som ikke forelå på engelsk
- Artikler som ikke var tilgjengelig i elektronisk format

For hårdvevsdelen ble følgende søkeord benyttet;

- "enamel celiac"

Dette ga 68 treff og her satt vi igjen med 15 artikler etter bruk av eksklusjonskriteriene.

For bløtvevsdelen ble følgende søkeord ble benyttet;

- "celiac ras"
- "celiac aphtous"
- "celiac disease oral manifestations"
- "gluten oral manifestation"

Søkene ga henholdsvis 15, 59, 30 og 23 treff. Mange av artiklene kom opp på flere søk og vi satt til igjen med 14 artikler etter at eksklusjonskriteriene ble brukt.

Det er verdt å nevne at cøliaki på engelsk skrives både som "celiac" og "coeliac". En kontroll av søkeresultatet viste at søk med "coeliac" ikke ga andre studier enn de som også ble funnet ved bruk av "celiac" som søkeord.

Hardvev

Hva menes med mineraliseringsforstyrrelser?

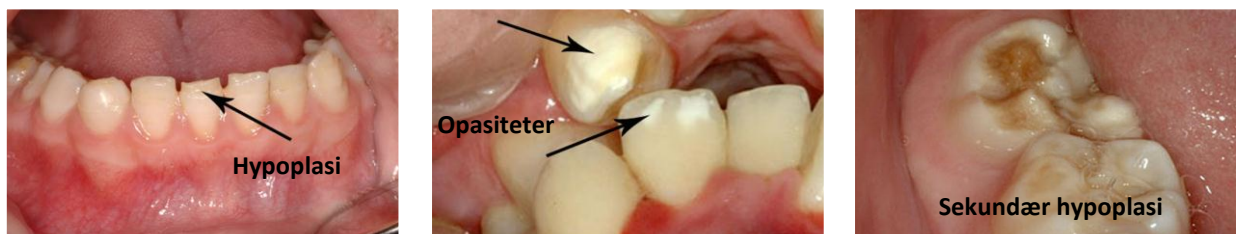
Før vi går inn på de ulike studiene, er det naturlig å beskrive hva som definerer mineraliseringsforstyrrelse (*Figur 1*). Emaljeforstyrrelsene beskrives da på bakgrunn av defektenes utseende, antall og lokalisasjon [12].

Opasiteter - Tannoverflaten er intakt ved frembrudd, men det sees en hvitlig, gullig eller brunlig misfarging av emaljen. Kan være diffus eller tydelig avgrenset. Opasiteter ansees å være en *kvalitativ defekt*.

Hypoplasier - Ved tannfrembrudd er tannoverflaten ikke intakt og man ser en makroskopisk formforandring (anatomisk/ morfologisk avvik). Dette kan være alt fra små «pits» til å omfatte store furer i tannen. Hypoplasien er oftest tydelig avgrenset og ansees som en *kvantitativ defekt*.

Posteruptiv emaljebrekkasje (= Sekundær hypoplasi) - Dette er brekkasje/avflassing av tannsubstans med lavere mineralisert emalje (eksempelvis opasiteter) og som skjer etter erupsjonstidspunktet. Dette vil ligne på hypoplasier, men skiller seg fra «ekte» hypoplasier ved at de oftest har skarpere kanter.

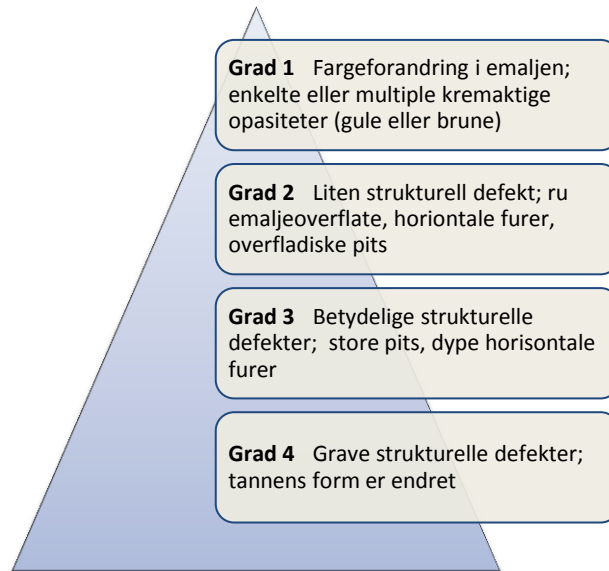
Figur 1



Bilder gjengitt med
tillatelse fra www.tako.no

L. Aine et al graderte i 1990 emaljeforstyrrelsene, og dette synes å ha blitt en standard for vurdering av cøliakirelatert emaljedefekter [13]. Dette har vi forsøkt å illustrere i *Figur 2*.

Figur 2



Lokalisasjoner

Distribusjonen av mineraliseringsforstyrrelsene i artiklene vi har gjennomgått er beskrevet fordelt som:

- Systematiske: Fordelt på flere eller alle tenner
- Kronologiske: Fordelt ut fra når kronen mineraliseres
- Symmetriske: Fordelt bilateralt

Klassifisering av mineraliseringsforstyrrelser [29].

- Genetisk betingede defekter. Herunder ligger blant annet Molar Incisor Hypoplasia (MIH), amelogenesis – og dentinogenesis imperfecta.
- Ervervede og toksininduserte defekter. Herunder ligger blant annet dental fluorose, antibiotikarelatert emaljeforstyrrelse, stråling, prematuritet.
- Idiopatiske/ ukjente årsaker til defekter.
- Lokale årsaksforklaringer, som traumer og infeksjon under tanndannelsen.

Cøliaki og mineraliseringsforstyrrelser

Flere studier har sett på relasjonen mellom cøliaki og emaljeforstyrrelser. Hovedfunnene fra hver artikkel er satt inn i *Tabell 1*.

Tabell 1

Forfatter, nasjonalitet, årstall og [referanse]	Tannsett	Antall, prevalens og lokalisasjon i cøliakigruppen	Antall, prevalens og lokalisasjon i kontroll-gruppen	Annet
Aine L, et al. Finland. 1990, [13]	Permanente	Antall: 40 Prevalens: 83% systematiske 17,5% uspesifikke	Antall: 112 Prevalens: 4% systematiske, 89% uspesifikke	Kjønnsfordeling: 6(F):1(M). Begge gruppene er likt alders- og kjønnsfordelt. Signifikant høyere forekomst av mineraliseringsforstyrrelser i cøliakigruppen (p<0,001)
Mariani P, et al. Italia. 1994, [14]	Primære, blandingstannsett og permanente	Antall : 82 Prevalens : 28%	Antall : 189 Prevalens : 14,8%	Signifikant høyere forekomst av mineraliseringsforstyrrelser i cøliakigruppen (p<0,005) Ingen signifikant forskjell i kjønnsfordelingen (2(F):1(M)) eller gjennomsnittsalder mellom de to gruppene
Ventura A, et al. Italia. 1997, [15]	Blandingstannsett permanente	Antall: 603 Prevalens: 32,4%	Antall: 6949 Prevalens: 0,74%	Kjønnsfordeling: 1,2(F):1(M) Aldersfordeling: Gjennomsnittsalder i cøliakigruppen var 17,8 år, mens i kontrollgruppen 12,4 år Signifikant høyere forekomst av mineraliseringsforstyrrelser i cøliakigruppen (p<0,00001)
Aquirre JM, et al. Spania. 1997, [16]	Blandingstannsett permanente	Antall: 137 Prevalens: 38% systematiske, 14,5% uspesifikke	Antall: 52 Prevalens: 17,3% systematiske 25% uspesifikke	Kjønnsfordeling 2(F):1(M). Utvalgene er signifikant fordelt med hensyn til alder og kjønn. Statistisk signifikant høyere frekvens av mineraliseringsforstyrrelser ble observert i cøliakigruppen (p=0,006) Det var signifikant hyppigere å se defekter på insisivene i cøliakigruppen (p = 0.0086) og at emaljedefektene omfattet det koronale 2/3 (p = 0.035).
Rasmusson CG, et al. Sverige. 2001, [17]	Blandingstannsett permanente	Antall: 40 Prevalens: 50%	Antall: 40 Prevalens: 38%	Kjønnsfordeling: 1:1 Gruppene er likt fordelt med hensyn til alder, kjønn og bosted. Forskjellene i de to utvalgene var for små til å si at studiet var signifikant.
Bucci P, et al. Italia. 2006, [18]	Primære, blandingstannsett permanente	Antall: 72 Prevalens: 20% i alle typer tannsett, 6% i kun melketannsett	Antall: 162 Prevalens: 6% i alle typer tannsett, 0% i melketannsett	Kjønnsfordeling: Cøliakigruppen 3,8(F):1(M) Kontrollgruppen 1,5(F):1(M) Emaljeforstyrrelser opptrådte signifikant høyere i cøliakigruppen (p < 0.001)
Wierink CD, et al. Nederland. 2007, [19]	Blandingstannsett permanente	Antall: 53 Prevalens: 55% uspesifikke 38% hadde systematiske.	Antall: 28 Prevalens: 18% uspesifikke 4% hadde systematiske.	Kjønnsfordeling: 1:1 i cøliakigruppen, mens 2(F):1(M) i kontrollgruppen. Ingen signifikante forskjeller i alder. Signifikant hyppigere spesifikke emaljedefekter hos barn med cøliaki (p=0,002).

Procaccini M, et al Italia.2007, [20]	Primære, blandingstannsett permanente	Antall: 50 Prevalens: 26%	Antall: 50 Prevalens: 16%	Ikke signifikant forskjell i hyppighet av emaljehypoplasier i de to gruppene ($p>0,2$). Utvalgene var likt fordelt med hensyn til alder, kjønn og bosted.
Campisi, et al. Italia. 2007, [21]	Primære, blandingstannsett permanente	Antall: 197 Prevalens: 23%	Antall: 413 Prevalens: 9%	Kjønnsfordelingen: 18-75 år: 2,6(F):1(M) 2-17 år: 1,2(F):1(M) Signifikant hyppigere med emaljedefekter i cøliakigruppen enn i kontrollgruppen ($P < 0.0001$). Observert forsinket erupsjon av tenner på 28 av 107 barnepasienter i cøliakigruppen, mens 16 av 233 i kontrollgruppen.
Avsar, A et al. Tyrkia.2008, [22]	Blandingstannsett permanente	Antall: 64 Prevalens: 42,2%	Antall: 64 Prevalens: 9,4%	De to gruppene er kjønn- og aldersmatchet, 1:1 kvinner i begge grupper og gjennomsnittsalder alder 8,2 år. Prevalensen av mineraliseringsforstyrrelser er signifikant høyere i cøliakigruppen ($p<0,001$) Barn med cøliaki har høyere risiko å få emaljedefekter, og disse er igjen assosiert med økt kariesinsidens. Signifikant høyere kariesprevalens i cøliakigruppen, 38% vs 17% ($p<0,001$). Positiv korrelasjon mellom emaljedefekter og karieserfaring. Hos cøliakigruppen var insisiver og molarer mer affektert ($p<0,001$), og det var den koronale 2/3 som var hyppigst affektert ($p<0,05$)
Ortega P, et al. Spania.2008, [23]	Primære	Antall: 30 Prevalens: 83,3% uspesifikke, 73,3% systematiske.	Antall: 30 Prevalens: 53,3% uspesifikke 23,2% systematiske	Kjønnsfordeling: ikke opplyst Gruppene ble aldersmatchet. Lokalisasjon: Hovedsaklig molarer (45%, deretter insisiver (32%) Signifikant hyppigere i koronal del av kronen Emaljedefekter ble funnet signifikant hyppigere i cøliakigruppen ($p=0,025$). Symmetriske defekter ble også hyppigere funnet blant cøliakipasientene ($p>0,001$)
Cheng J, et al. USA.2010, [24]	Permanente	Antall: 67 Prevalens: Totalt 51% Barn: 87% Voksne: 32%,	Antall: 69 Prevalens: Totalt 30% Barn: 33% Voksne: 29%	Kjønnsfordeling: Overvekt kvinner Sett alle aldersgrupper under ett, var det signifikant høyere rate av emaljeforstyrrelser hos cøliakere ($p=0,0016$) Barn: Signifikant stor forskjell mellom gruppene ($p=0,003$) Voksne: Ingen signifikant forskjell mellom gruppene ($p=0,76$)
Ouda S, et al. Saud-Arabia. 2010, [25]	Primære, blandingstannsett og permanente	Antall: 50 Prevalens: 36%	Antall: 50 Prevalens: 6% (kun perm.tenner var affisert)	Kjønnsfordeling: 3(F):1(M) Alder- kjønn- og bostedsmatchete grupper Signifikant høyere forekomst av emaljedefekter i cøliakigruppen ($p=0,001$). I cøliakigruppen fant man også defekter i primært tannsett, mens i kontrollgruppen kun i permanent.

F=kvinner; M=menn, alle studiene hadde fulgt ESPGHANs kriterier for diagnostisering [11]

Andelen mineraliseringsforstyrrelser i studiene spriker stort. Med unntak av Rasmusson et al, som ikke fant signifikante verdier for gruppene sine, og Cheng et al som ikke fant signifikante verdier i voksegruppene, fant alle signifikant høyere forekomst av mineraliseringsforstyrrelser i cøliakigruppene sammenlignet med kontrollgruppene [17, 24].

Et flertall av studiene viser at mineraliseringsforstyrrelsene hos cøliakerne skiller seg fra de i kontrollgruppene. Mineraliseringsforstyrrelsene hos cøliakerne beskrives som systematiske, spesifikke og kronologiske [13,16,19,23,24]. I kontrollgruppene beskrives defektene oftere som mer uspesifikke [13,16,19].

En studie har tatt for seg hypomineraliserte emaljefragmenter fra personer med cøliaki (både temporære og permanente tenner) og undersøkt dem under elektronmikroskop. Her antydes at emaljeprismene hos cøliakere er mindre parallelle, samt at det er en mer irregulær fordeling av interprismatisk substans enn det man ser hos ikke-cøliakere med hypomineralisasjon. Utvalget for denne studien er lav (10 i eksperimentgruppen, 10 i kontrollgruppen), og resultatene er derfor ikke signifikante, men det kan gi en indikasjon på at det faktisk er en forskjell på emaljen hos de ulike gruppene [26].

I tillegg har noen av studiene sett på lokaliseringer av disse spesifikke forstyrrelsene. Ortega et al, Avsar et al, samt Aquirre et al har alle observert at incisiver og molarer er affisert hyppigere hos cøliakere enn hos kontrollgruppene og at defektene er mest uttalte i den koronale delen av tannen hos cøliakere [16, 22, 23].

Det primære tannsettet er i høyere grad affisert hos cøliakipasienter. Bucci et al fant at 6 % av melketennene i cøliakigruppen var berørt, mens ingen i kontrollgruppen. Ortega et. al valgte svært unge personer i sitt utvalg, der samtlige kun hadde primære tenner. Her var resultatet at 73% i cøliakigruppen hadde systematiske defekter, mens 23% hadde tilsvarende i kontrollgruppen [18, 23].

Kariesrisiko hos cøliakipasienter

Vi har ikke spesifikt søkt etter litteratur som omhandler kariesrisiko hos cøliakipasienter. Imidlertid omhandler noen av studiene fanget opp i vårt søk på PubMed informasjon om kariesrisiko hos cøliakipasienter. Vi har også sett på diskusjonsforumet på cøliakiforeningens nettsider, og pratet med cøliakere som hevder at de selv synes de har svake tenner og mye karies som følge av sykdommen. Dersom emaljedefektene som er beskrevet ved cøliaki stemmer (kortere emaljeprismer, irregulære prismen og ujevn fordeling av interprismatisk substans) kan man spørre seg om emaljens barrierefunksjon mot bakterieangrep er redusert og at cøliakipasienter dermed har høyere risiko for karies. En del studier har forsøkt å tilnærme seg et svar på dette.

Hovedandelen av studiene viser at det ikke er noen forskjell i kariesprevalens i de to gruppene; Priovolou et al ønsket i 2007 å se på forskjeller mellom prevalensen av emaljedefekter og karies mellom barn og voksne med og uten cøliaki [27]. Studien bestod av 27 barn og ungdom i alderen 3-18 år med cøliaki, og en kontrollgruppe bestående av 27 friske barn og ungdom i samme alder som eksperimentgruppen. Karies ble registrert etter DMFT(S)/dmft(s)-index, mens dentalt plakk ble registrert etter Plaque Control Record Index. En grundig anamnese ble tatt opp i begge gruppene (medisinsk historie, hygienevaner, fluorbruk, traumehistore og sosioøkonomiske faktorer). Resultatet viste at prevalensen av emaljeforstyrrelser var høyere i cøliakigruppen enn i kontrollgruppen, mens det var signifikant mer karies i kontrollgruppen. Forskerne konkluderte med at personer med cøliaki har større risiko for emaljedefekter, men ikke for karies.

Acar et al støtter konklusjonen om at cøliakere ikke er mer utsatt for karies enn befolkningen ellers [28]. De målte salivasekresjon, salivas bufferevne, pH i plakk og kariogen mikroflora og sammenlignet disse i en gruppe med cøliakipasienter (35 stk) og en gruppe friske personer (35 stk). Retningslinjer for kariesdiagnostikk ble fulgt etter WHO sine kriterier. Her viste det seg at mengden av streptococcus mutans og laktobasiller var statistisk lavere i gruppen med cøliakipasienter. DMFT/dmft var derimot lik i de to gruppene [28].

I motsetning viste Avşar et al i 2008 en økt kariesrisiko hos cøliakere. Studien bestod av 64 cøliakipasienter og 64 kontrollpasienter (justert for alders- og kjønnsfordeling) [22]. WHO sine kriterier for diagnostisering av karies ble fulgt. Forskerne fant et forhøyet kariesbildet i

cøliakigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Antallet kariesfrie pasienter i kontrollgruppen var på 38%, mens den i cøliakigruppen var på 17%.

Det er verdt å merke seg at dette ikke er basert på et fullstendig søk etter artikler som omhandler kariesrisiko relatert til cøliaki, og derfor kun gir en pekepinn på kariesrisikoen.

Større risiko for malokklusjon?

Campisi et al fant i 2007 at 26% av barn med cøliaki hadde forsinket frembrudd mot 7 % av kontrollpasientene. De fant også forsinket kjevevekst hos cøliakerne [21]. Konsekvensen av dette kan være malokklusjon. Vi har ikke sett nærmere på dette i denne oppgaven, men nevner det som en opplysning og et tankekors for tannleger/tannpleiere som har kjent cøliaker i stolen.

Konklusjon

- Det er nok holdepunkter for å si at det er en sammenheng mellom mineraliseringsforstyrrelser og cøliaki.
- Mineraliseringsforstyrrelser hos cøliakere synes å ha en systematisk, kronologisk og spesifikk fordeling.
- Incisivers og molarers koronale del synes oftest affisert.
- Primære tenner er ofte affisert hos cøliakere
- Det er motstridene forskningsresultater på om cøliaki er en risikofaktor for økt sannsynlighet for å utvikle karies.

Bløtvev

Mange har utformet hypoteser om at cøliakere er mer plaget av sår i munnhulen enn ikke-cøliakere. Det finnes en god del forskning på området og vårt mål var å finne ut om det er noe hold i disse hypotesene. Vi har valgt å fokusere på den vanligste munnslimhinnelidelsen som påstås ramme cøliakere oftere enn andre:

Recidiverende aftøs stomatitt

Residiverende aftøs stomatitt (RAS) eller after («munnskold» på folkemunne) er tilbakevendende, runde til ovale overflatiske sår på tungen, i munnulvet, på innsiden av kinnene eller leppene [30]. Sårene er gulhvite omkranset av en tydelig rød «halo». Lesjonene deles i to typer, minor og major. Minor er lesjoner under 8mm i diameter og tilheler iløpet av 10-14 dager uten arrdannelse, mens major er over 8mm i diameter. Major after bruker noe lenger tid på å tilhele og kan tilhele med arrdannelse [30]. Symptomene starter med økt følsomhet i sårområdet før det går over til mer direkte smerte. Tiden mellom hvert utbrudd varierer sterkt fra person til person, men alt fra dager til måneder er vanlig [30]. Ca 20 % av befolkningen er plaget med after og tilstanden er vanligst blant personer under 40 år og forekommer hyppigere hos kvinner enn hos menn [30].

Årsaken til after er ukjent, men det er postulert flere teorier. En går ut på at det immunologiske systemet forveksler keratinocyttenes struktur med visse bakterielle strukturer (kryssreaksjon), f.eks strukturer på *Stafylococcus mitis*. Resultatet blir en immunrespons med sår dannelse som følge. En annen teori baserer seg på at viruspartikler (bl.a Herpes simplex virus-1, Varicella- zoster virus, cytomegalovirus og humant herpesvirus 6) innvaderer kerratocytene og at det deretter settes i gang en immunologisk reaksjon som forårsaker sårene [31]. En tredje, og mer trolig teori, baserer seg på at immunsystemet reagerer på spesielle proteiner som skilles ut av levende celler ved traumatisk påvirkning. Et eksempel kan være Heat Shock Proteins (HSP), også kalt stressproteiner. Disse proteinene finnes i alle levende celler og frigis når cellene utsettes for ulike typer traume som f.eks varme, kulde, syre og mekanisk traume. HSP frigjøres ikke bare fra



Major after

Foto: Karl-Iver Hanvold

egne celler, men også fra stafylokokker og dermed kan vi få kryssreaksjonen som er nevnt i teorien over. Det interessante med HSP er at HSP ikke utsettes for den immunologiske toleransmekanismen og dermed oppfattes som “ikke-egne” substanser. Dermed angriper immunforsvaret celler som frigir HSP og frastøter dem fra vevet/epitelet med sår dannelse som resultat [31, 32].

Er det en sammenheng mellom cøliaki og RAS?

Studier som er gjort på dette området har hovedsakelig to angrepspunkter; «Er cøliakere mer plaget av RAS enn normalbefolkningen?», og «er det flere cøliakere blant pasienter plaget med RAS enn i normalbefolkningen?». Studiene vi har funnet via vårt litteratursøk har gitt oss følgende reultater:

Når det gjelder det første spørsmålet gjorde Campisi et. al i 2007 en studie der de ønsket å se på frekvensen av orale lesjoner hos pasienter med ubehandlet cøliaki. Dette er en av de større undersøkelsene som er gjort med 197 cøliakipasienter rekruttert ved første gangs diagnostisering av cøliaki (altså cøliakere som ikke gikk på glutenfri diett) og 413 kontrollpasienter, alle fra det samme området. Undersøkelsen gikk både på tilstedeværelse av RAS på undersøkelsestidspunktet og på utbrudd pasienten husket selv. Resultatene viste at cøliakipasienter er mer plaget av RAS enn kontrollgruppen (19 % mot 1 %), $p < 0,0001$ [21]. Parish et al gjorde en undersøkelse i 2002 der 61 pasienter med cøliaki og 62 friske kontrollpasienter ble sammenlignet med hensyn til RAS (matchet for alder og kjønn). Cøliakigruppen gikk i dette tilfellet på glutenfri diett. Parish endte opp med følgende tall; 41 % RAS blant cøliakere og 27,4 % hos kontrollgruppen, $p < 0,11$ [33]. Disse tallene støttes opp av Cheng et. al i 2010 der 67 cøliakere ble sammenlignet med 69 kontrollpasienter matchet for alder og kjønn. Cheng et al fant RAS hos 42,2 % av cøliakerne og hos 23,2% i kontrollgruppen, $p = 0.02$. Også her gikk pasientene i cøliakigruppen på glutenfri diett [24]. Läteenoja et al fant i 1998 aftøse sår hos 4 av 128 cøliakere (3,1%) på glutenfri diett, hos 1 av 8 cøliakere (12,5 %) som ikke gikk på glutenfri diett og hos 0 av 30 friske kontrollpasienter ($p=0,327$ mellom cøliakere på glutefri diett og kontrollgruppen) [34]. Bucci et al fant i 2005 RAS hos 33 % av cøliakerne og hos 23 % av kontrollgruppen. Det kommer her ikke frem av rapporten hvorvidt cøliakerne fulgte en glutenfri diett eller ikke [18]. Resultatene er gjengitt i *Tabell 2*.

Tabell 2, Studier der prevalensen av RAS hos cøliakere er kontrollert mot prevalensen av RAS hos ikke cøliakere:

Forfattere, årstall, land og [referanse]	Antall og prevalens i cøliakigruppen	Antall og prevalens i kontrollgruppen	Annet
Campisi et al, 2007, Italia, [21]	Antall: 197 RAS: 19%	Antall: 413 RAS: 1%	Både voksne og barn. Voksne 2,5(F):1(M), barn 1(F):1(M), p=0,0001
Parish et al 2002, USA (California), [33]	Antall: 61 RAS: 41 %	Antall 62 RAS 27%	4(F):1(M), gjennomsnittsalder: 45 år i begge grupper, p=0,12
Cheng et. al 2010, USA (New York), [24]	Antall: 67 RAS: 42%	Antall 69 RAS: 25%	4(f):1(M), både voksne og barn, p=0,02
Lähteenoja et al 1998, Finland, [34]	Antall: 128 på glutenfri diett, hvor 3 % hadde RAS 8 uten glutenfri diett, hvor 12,5 % hadde RAS	Antall: 30 RAS: 0%	4,3(F):1(M) i cøliakigruppen og 17(F):1(M) i kontrollgruppen. Gjennomsnittsalder 43 i cøliakigruppen mot 48 år i kontrollgruppen, p=0,33
Bucci et al 2006, Italia, [18]	Antall 72 RAS 33%	Antall 159 RAS: 23%	3,8(F):1(M) i cøliakigruppen og 1,5(F):1(M) i kontrollgruppen, Gjennomsnittsalder 10 år (begge grupper), p> 0,05

F=kvinner M= menn

Når det gjelder om det er flere cøliakere blant pasienter plaget med RAS gjorde Aydemir et al en undersøkelse i 2004 der de så på hvor mange pasienter som er plaget med RAS som også har udiagnostisert cøliaki (Tabell 3). De hadde et utvalg på 41 pasienter plaget med RAS og 49 kontrollpasienter (matchet for kjønn og alder). Av samtlige deltagere i studien ble det tatt blodprøver som ble sjekket for antistoffer. Blant RAS-gruppen ble det registrert antistoffer hos 10 av 41 personer, mens i kontrollgruppen ble det registrert hos 4 av 49. Pasienter som testet positivt for antistoffer gjennomgikk deretter en tarmbiopsi der 2 (4,8 %) av pasientene i RAS-gruppen viste tørtatrotfi forenlig med cøliaki. Ingen av kontrollpasientene hadde tegn til udiagnostisert cøliaki [35]. Olzewska et al gjorde et liknende forsøk i 2006 der de testet for antistoffer hos 42 pasienter plaget med RAS og sammenlignet med 42 friske kontrollpasienter. Hun fant antistoffer hos 2 (4,7 %) personer i RAS-gruppen, og ingen i kontrollgruppen. Tarmbiopsi bekreftet diagnosen cøliaki hos begge pasientene. Det lave utvalget gjør likevel at tallene ikke er signifikante ($p > 0,05$) [36]. Shakeri et al gjorde i 2009 en stor undersøkelse der 247 pasienter med RAS ble screenet for antistoffer, positivt utfall førte til en tarmbiopsi. 7 testet positivt på screeningen og samtlige avga også positiv biopsi. Altså fant de at 2,83 % av pasientene som var plaget med RAS hadde udiagnostisert cøliaki, altså nesten 3 ganger det man tror det kan være i en normal befolkning [37]. Jokinen et al fant i 1997 cøliaki hos 3 av

27 pasienter plaget med RAS (11%) [38].

Tabell 3. RAS- pasienter som har udiagnostisert cøliaki

Forfatter, årstall, land og [referanse]	Antall og prevalens av cøliaki hos pasienter med RAS	Antall og prevalens av cøliaki hos pasienter uten RAS	Annet
Aydemir et al, 2004, Tyrkia, [35]	Antall: 41 Med cøliaki: 4,8%	Antall: 49 Med cøliaki: 0%	Diagnosekriterie: Biopsi. Gjennomsnittsalder: 40 år i begge gruppene. 23(F):18(M) i RAS-gruppen og 28(F)/21(M) i kontrollgruppen.
Olzewska m. et al 2006, Polen, [36]	Antall: 42 Med cøliaki: 4,7%	Antall: 42 Med cøliaki: 0%	Diagnosekriterie: Biopsi. Gjennomsnittsalder: 36i begge gruppene 19(F):23(M) kvinner i begge grupper
Shakeri R. et al 2009, Iran, [37]	Antall: 247 Med cøliaki: 2,8%	Ingen kontrollgruppe	Diagnosekriterie: Biopsi Gjennomsnittsalder: 27,4 år. 10(F):12(M)
Jokinen et al 1998, Finland, [38]	Antal: 27 Med cøliaki: 11%	Ingen kontrollgruppe	Diagnosekriterie: Biopsi Gjennomsnittsalder: 55 år. 28(F):13(M)

F=kvinner M=menn

Årsaksammenhengen mellom RAS og cøliaki

En av hypotesene på hvorfor cøliakere er mer plaget med RAS går ut på at disse pasientene reagerer kraftigere på gluten i munnslimhinnen enn andre. Hunter et al gjorde i 1993 en dobbeltblindet kasus-kontrollstudie i Glasgow, der de ønsket å finne ut om det var sykdommen cøliaki som gjorde at cøliakere var mer plaget med RAS eller om alle som inntok gluten ble mer plaget med RAS. De startet med 50 personer som alle var plaget med RAS. Alle gjennomgikk en tarmbiopsi for å utelukke cøliaki. Deretter ble deltagerne satt på det de trodde var en glutenfri diett med en varighet på ett år. Personer med mangelsykdommer (folat, B12 eller jern) og kvinner hvor RAS-utbruddene hadde relasjon til menstruasjonen ble ekskludert fra studien. De resterende ble delt i to grupper, en kasus- og en kontrollgruppe. 27 pasienter ble ekskludert underveis i studien som følge av dårlig kooperasjon, flytting eller ønske om å slutte. Dermed endte studien opp med 14 personer i testgruppen og 13 personer i kontrollgruppen. Resultatet sees i *Tabell 4* [39].

Tabell 4. Subjektiv forbedring av RAS-relaterte plager etter inntak av glutenfri kost med laktosetilskudd eller glutenfri kost med glutentilskudd [39].

Gruppe	Antall	Diett	Subjektiv forbedring av RAS-relaterte plager	P-verdi
Test	11	Glutenfri kost med laktosetilskudd	4	p < 0,05
Kontroll	12	Glutenfri kost med glutentilskudd	7	p < 0,02

Statistisk var det signifikant bedring hos begge grupper med hensyn til RAS-plagen (Tabell 4). Derfor kan man ut i fra denne studien ikke si noe om glutenfri kost hjelper mot RAS hos ikke-cøliakere. Det finnes likevel flere studier som rapporterer at glutenfri kost har en god effekt på RAS. Blant annet gjorde Shakeri et al et lite forsøk der alle ikke-cøliakere (kun 4 pas!) som begynte på glutenfri diett opplevde at RAS-utbruddene ble signifikant sjeldnere etter 6 måneder på glutenfri diett [37]. Wray et al fant at hos 5 av 20 pasienter som etter tarmbiopsi ble ansett som ikke-cøliakere ble antall RAS-utbrudd redusert når de gikk på glutenfri diett [40]. Lahteenoja et al (1998) fant RAS hos 3,1% av cøliakere som gikk på glutenfri diett og hos 12,5% av cøliakere som ikke gikk på glutenfri diett. Små grupper på henholdsvis 128 og 8 gjør at tallene ikke er signifikante (p=0,33) [14].

En annen teori går ut på at den økte hyppigheten av RAS hos cøliakere er en sekundærsykdom som følge av at mange cøliakere også er plaget med lave verdier av jern, folat og B12. Ser vi på forskningen som er gjort på området er det særlig vitamin B12 og folat som viser seg å ha sammenheng med RAS. Piskin et al undersøkte i 2000 om blodnivåene av jern, folat og vitamin B12 hos 35 pasienter plaget med RAS og hos 26 friske kontrollpasienter [41]. Resultatet ser du i *Tabell 5*.

Tabell 5 Blodnivå av jern, folat og vitamin B12 hos 35 pasienter plaget med RAS og hos 26 friske kontrollpasienter [41].

	RAS-pasienter (n=35)	Kontroll (n=26)	p-verdi
Serum jern	17,1% med lave verdier	3,8% med lave verdier	p>0,05
Ferritin	17,1% med lave verdier	11,5% med lave verdier	p>0,05
Serum folsyre	11,4% med lave verdier	0% med lave verdier	p>0,05
Vitamin B12	22,9% med lave verdier	0% med lave verdier	P<0,05

Serap et al fant signifikant korrelasjon mellom B12-mangel og RAS [42]. Scott et al sjekket det daglige inntaket av 9 ulike vitaminer hos 100 pasienter. Resultatet viste at pasienter plaget med RAS hadde et signifikant lavere inntak av vitamin B12 ($p<0,0002$) og folat ($p<0,0001$) enn kontrollgruppen [43]. Når vi da vet at mange cøliakere har lave verdier av folsyre, vitamin B12 og jern er dette et viktig aspekt å ta med seg når man leter etter årsaken til RAS-plagene hos en pasient [44, 45].

Konklusjon

Når det gjelder forekomsten av RAS hos cøliakere ser vi at det er store variasjoner både i kasus- og kontrollgruppen. I kasusgruppen er det rapportert RAS i 3 % til 42 %, mens RAS er rapportert i 1 % til 27 % i kontrollgruppen. Samtlige undersøkelser har vist at det er flere cøliakere som er plaget med RAS enn kontrollgruppen, men på grunn av små utvalg og til tider små forskjeller på de to gruppene er det bare et fåtall av undersøkelsene som viser signifikante verdier. Til tross for manglende signifikante verdier ser vi likevel en *trend* der cøliakere er mer plaget med RAS enn friske kontrollpasienter.

Når det kommer til forekomsten av cøliaki blant pasienter plaget med RAS er det særlig en studie som skiller seg ut med 11% tidligere udiagnostiserte cøliakere blant RAS pasientene [38]. Ellers ligger prevalensen på mellom 2,8 % - 4,8 %. I de to studiene som hadde kontrollgrupper ble det ikke funnet pasienter med udiagnostisert cøliaki i kontrollgruppene

[38, 39]. Vi ser dermed en tydelig forhøyet andel udiagnostiserte cøliakere blant pasienter plaget med RAS. Det er verdt å merke seg at en studie gjort på norske blodgivere antyder at 0,29% av normalbefolkningen går rundt med udiagnostisert cøliaki.

Flere forteller om avtagende plager av RAS når gluten fjernes fra dietten, også hos personer uten cøliaki [37,40]. De fleste av disse rapportene har svært små utvalg eller forteller om enkeltpasienter. Kun Hunter et al har gjort en dobbeltblindet kasus-kontrollstudie på det aktuelle temaet, resultatet viste ingen forskjell i RAS-relaterte plager hos personer med og uten gluten i kosten [39].

Mangelsykdom er en allmenn kjent årsak til økt disponering for RAS. Forskning viser også dette [42]. Studier vi har sett på viser at det er signifikante forskjeller i forekomst av RAS mellom personer med mangel på Vitamin B12 og jern og personer med normalverdier.

Personer med mangel på Vitamin B12 og jern har mer RAS. Videre vet vi at cøliakere er mer plaget med mangelsykdommer enn andre og det er derfor naturlig å tenke at det kan være deler av årsaken til at cøliakere er mer plaget med RAS enn friske kontrollpasienter.

Diskusjon (Mineraliseringsforstyrrelser og RAS)

Det er store sprik i funnene innefor alle områdene vi har undersøkt. Dette setter naturlig nok et spørsmålstegn ved hvordan undersøkelsene er gjennomført. Blant annet er det flere forskere som ikke sier noe om når pasientene fikk stilt diagnosen cøliaki, om pasientene følger et strikt glutenfritt regime, eller i det hele tatt går på glutenfri kost. Videre tas det sjeldent hensyn til sosioøkonomiske forskjeller i kasus- og kontrollgruppene. Kjønnfordelingen er oftest kontrollert innad i gruppene, men det er ikke alltid tatt hensyn til at cøliaki rammer kvinner dobbelt så ofte som menn. Det er viktig å kontrollere for flest mulig slike parametre for å unngå *bias* i undersøkelsen. Derfor er det ønskelig med et bedre samarbeid mellom de ulike forskningsmiljøene der det utarbeides tydeligere retningslinjer for hvordan undersøkelsene skal gjennomføres. Dette ville gitt oss mer sammenlignbare tall og dermed sterkere forskningsresultat.

Mange av utvalgene er også svært små med tanke på hva man ønsker å registrere. Særlig gjelder dette undersøkelsen av udiagnostisert cøliaki hos pasienter med RAS. Ingen av undersøkelsene hadde mer enn 50 personer i kontrollgruppen. Når vi vet at prevalensen av udiagnostisert cøliaki er på rundt 0,3%, gir det ingen mening å undersøke så små grupper. Mye av den samme problemstillingen får vi også i de andre forskningsområdene der det testes på parametre som også er vanlig i kontrollgruppen (RAS og mineraliseringsforstyrrelser). For å få signifikante verdier når vi vet at prevalensen av RAS og Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) er henholdsvis 20 % og 18 % i normalbefolkningen, trengs det svært store grupper eller veldig store forskjeller innad i gruppene, for å oppdage signifikante forskjeller.

Et annet aspekt som svekker validiteten i forskningen er at de aldri er «blindet» (foruten Hunter et al [39]), tannlegen vet stort sett om pasienten han/hun har i stolen har cøliaki eller ikke, og det kan dermed tenkes at hans vurdering av pasienten påvirkes av dette, både bevisst og ubevisst.

Når det gjelder mineraliseringsforstyrrelsene er det ofte svært store alderssprik blant undersøkelsespersonene. Mineraliseringsforstyrrelsene forsvinner naturlig nok dersom tannen som undersøkes er restaurert (fyllinger/kroner) eller ekstrahert. Prognosen på tenner med store mineraliseringsforstyrrelser er svekket, og sannsynligheten for at denne tannen er manglende

eller restaurert er dermed større desto eldre pasientene er. Altså vil den ikke registreres som funn og vi får en skjevhet i resultatet.

Ikke alle studiene er konsistente med tanke på hvilke mineraliseringsforstyrrelser de ser etter, eller har funnet. Noen studier skiller ikke en gang på hvorvidt de er av uspesifikk eller spesifikk art, bare at det er en mineraliseringsforstyrrelse. Disse studiene gjør det vanskelig å sammenligne med studier der dette er tatt hensyn til og beskrevet. Videre er det ikke alltid korrigert for mineraliseringsforstyrrelser med kjent årsak som for eksempel dental fluorose.

Det syntes å være enighet om kriterier for diagnostisering av cøliaki. Samtlige studier har bekreftet diagnosen ved en tarmbiopsi. En slik diagnostisering sørger for å eliminere falske positive svar (kun antigenpåvisning i blodprøve) som kunne gitt forhøyet andel cøliakere og dermed større forskjeller i gruppene enn hva som faktisk er tilfelle.

Flere forskere, blant annet Rashid et al, mener det er grunnlag for å screene pasienter plaget med RAS eller med systematisk og kronologisk mineraliseringsforstyrrelser for cøliaki [6]. Dette virker på oss helt urimelig, både samfunnsøkonomisk og for pasientenes del. Det å tenke cøliaki hos pasienter som er plaget med RAS eller mineraliseringsforstyrrelser, og hvor alle andre årsakssammenhenger er forkastet er derimot helt riktig, og ikke minst viktig.

Kliniske tips til tannlegen

- Tenk cøliaki som en mulig diagnose hos pasienter med tannemaljedefekter, særlig dersom disse er kronologiske. Det samme gjelder tilbakevendende oral aftøse sår.
- Ved mistanke basert på kliniske orale funn; spør pasienten om andre kliniske symptomer på cøliaki (magesmerter, diaré, vekttap, dårlig vekst, anemi og trøtthet), eller om det finnes cøliaki i familien. Husk at fravær av disse symptomene utelukker ikke cøliaki.
- Vurder å legge cøliaki til listen over sykdommer som du spør om når du tar opp sykejournal. Å ha en første-eller annengrads slektning med cøliaki øker sannsynligheten for en positiv diagnose.
- Ved sterk mistanke om cøliaki, kan tannlegen være behjelpelig med henvisning til pasientens fastlege. Ikke anbefal en glutenfri diett til en pasient du mistenker for å ha cøliaki. La legen avgjøre det.
- Vær oppmerksom når du har kjent cøliaker i stolen, sannsynligheten for å finne mineraliseringsforstyrrelser er stor. Er pasienten plaget med RAS, tenk folat og/eller vitamin B12-mangel. Undersøk hvor strikt pasienten følger sin glutenfrie diett.

Referanser

1. [Drevon Christian A, Bjørnebo Gunn-Elin Aa, Blomhoff Rune](#). Mat og medisin, nordisk lærebok i generell og klinisk ernæring, Høyskoleforlaget 2005, 5. utgave.
2. Halstensen Trond S. Hvor mange har egentlig cøliaki? *Cøliakinytt* 2011;1.
3. Trond S. Halstensen. Cøliaki og autoimmunitet:
http://www.nevrologi.no/asset/31655/1/31655_1.pdf
4. Fagrådet i Norsk Cøliakiforening. Retningslinjer for diagnose, 2007.
www.ncf.no/contentpg.aspx?zone=20&MenuNode=634045028855337215
5. Norsk helseinformatikk. Cøliaki, 2011.
<http://nhi.no/foreldre-og-barn/barn/sykdommer/coliaki-oversikt-2190.html>
6. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc* 2011;93:42-6.
7. Ek J, Fausa O, Lundin KEA. Hva du bør vite om cøliaki. Norsk Cøliakiforening; 2002.
8. L Sollid, K E Lundin. Sykdomsmekanismer ved cøliaki. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:3230-3.
9. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008;103:997-1003.
10. Snyder CL, Young DO, Green PHR, Taylor AK. Coeliac disease, celiac sprue, nontropical sprue, gluten-sensitive enteropathy. In Celiac disease. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews* [Internet] 2008.
11. Mearin ML. Celiac-disease-consortium 2010 European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)
http://www.celiac-disease-consortium.nl/attachments/080_Mearin%20ESPGHAN%20CD%20WG%20voor%20CDC%20november%202010.pdf
12. Lovisenberg Diakonale Sykehus, TAKO-senteret. Informasjon om utviklingshemning og oral helse, dentale utviklingsforstyrrelser, modifisert DDE-indeks (1992).
www.helsekompetanse.no/uoh/5698
13. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990;19:241-5.
14. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr* 1994;83:1272-5.
15. Ventura A, Martelossi S. Dental enamel defects and coeliac disease. *Arch Dis Child* 1997;77:91.
16. Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:646-50.

17. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:179-83.
18. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006;95:203-7.
19. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent* 2007;17:163-8.
20. Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med* 2007;3.
21. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F et al. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1529-36.
22. Avşar A, Kalayci AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr* 2008;50:45-50.
23. Ortega PE, Junco LP, Baca GP, Maldonado LJ, Llodra CJC. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:74-8.
24. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:191-4.
25. Ouda S, Saadah O, El Meligy O, Alaki S. Genetic and dental study of patients with celiac disease. *J Clin Pediatr Dent* 2010;35:217-23.
26. Bossù M, Bartoli A, Orsini G, Luppino E, Polimeni A. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediatr Dent* 2007;8:31-7.
27. Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent* 2004;5:102-6.
28. Acar S, Yetkner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral Findings and Salivary Parameters in Children with Celiac Disease: A Preliminary Study. *Med Princ Pract* 2011[Epub ahead of print].
29. Lovisenberg Diakonale Sykehus, TAKO-senteret. Informasjon om utviklingshemning og oral helse, dentale utviklingsforstyrrelser. www.helsekompetanse.no/uoh/5696
30. Norsk Elektronisk Legehåndbok. www.legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/munnhule/after-2275.html
31. Tony Axéll. Munnslemhinnan vid hälsan och sjukdom: klinisk diagnostik och behandling. Stockholm: Gothia Förlag AB 2009.

32. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
33. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:474-8.
34. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I, Syrjänen S. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.
35. Aydemir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G, Ustündağ Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:192-5.
36. Olszewska M, Sulej J, Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:332-4.
37. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009;9:44.
38. Jokinen J, Peters U, Mäki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:23-6.
39. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:595-8.
40. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981;26:737-40.
41. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:66-7.
42. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006;27:229-32.
43. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010;39:420-3.
44. Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Altern Med Rev* 2009;14:247-57.
45. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82:996-1000.