



Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης  
Σχολή Τεχνολογίας Γεωπονίας & Τεχνολογίας Τροφίμων  
Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας

Πτυχιακή εργασία με θέμα:

«Κοιλιοκάκη: Διάγνωση, Μακροχρόνιες επιπλοκές & Διατροφική  
ενημέρωση για παιδιά και εφήβους με τη νόσο.»

Επιμέλεια: Σκουλίδη Βιργινία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Χατζή Βασιλική

Σητεία, 2015



Technological Educational Institute of Crete  
School of Agricultural and Food Technology  
Department of Nutrition and Dietetics

Thesis title:

“Coeliac Disease: Diagnosis, Long-term complications and a Brief  
Nutrition Guide for pediatric and pubertal patients.”

Edited by: Skoulidi Virginia

Supervised by: Chatzi Vasiliki

Sitia, 2015

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κοιλιοκάκη είναι μία χρόνια ανοσο-διαμεσολαβούμενη διαταραχή που σχετίζεται με ατροφία των λαχνών και φλεγμονή του λεπτού εντέρου. Προκαλείται από μία αυτοάνοση αντίδραση στη γλουτένη σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα. Ο επιπολασμός και η επίπτωση της κοιλιοκάκης αυξάνονται με μία εκτιμώμενη τρέχουσα επικράτηση του 0,5%-1,5%. Κάποτε θεωρείτο μία σπάνια εντεροπάθεια της παιδικής ηλικίας. Πλέον, η κοιλιοκάκη αναγνωρίζεται ως μία συχνή και σύνθετη αυτοάνοση διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και να επηρεάσει πολλά οργανικά συστήματα. Η κοιλιοκάκη μπορεί να παρουσιαστεί με ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να είναι τα τυπικά γαστρεντερικά (π.χ.: διάρροια, στεατόρροια, απώλεια βάρους, φούσκωμα, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος), είτε μη-γαστρεντερικές ανωμαλίες (π.χ.: ανωμαλίες στις λειτουργίες του ήπατος, σιδηροπενική αναιμία, οστική νόσος, δερματικές νόσοι). Είναι γεγονός ότι πολλά άτομα με κοιλιοκάκη μπορεί να μην έχουν καθόλου συμπτώματα. Εκτός από τα γαστρεντερικά συμπτώματα, η κοιλιοκάκη σχετίζεται με διάφορες εξωεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου της οστικής και δερματικής νόσου, της αναιμίας, των ενδοκρινικών διαταραχών και τις νευρολογικές ανεπάρκειες. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψίες του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου. Ωστόσο, τόσο η ορολογία όσο και η βιοψία θα πρέπει να γίνονται σε μία δίαιτα που περιέχει γλουτένη και υπάρχει υποψία για κοιλιοκάκη. Η μόνη θεραπεία για την κοιλιοκάκη είναι μία δια βίου δίαιτα αυστηρά ελεύθερη γλουτένης. Η βρώμη δεν είναι τοξική σε παραπάνω από 95% των ασθενών με κοιλιοκάκη, με την προϋπόθεση ότι δεν έχει επιμολυνθεί. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μία μικρή υποομάδα (<5%) στην οποία η βρώμη δεν είναι ασφαλής. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις μελετώνται σε κλινικές δοκιμές, αλλά δεν έχουν εγκριθεί ακόμα προς χρήση. Στο τέλος της εργασίας υπάρχει ένας ενημερωτικός οδηγός για παιδιά και εφήβους με τη νόσο αλλά και τους γονείς αυτών με σκοπό, την ενημέρωσή τους σχετικά με τα νεότερα δεδομένα της νόσου (διάγνωση, επιπλοκές, πρόληψη) και την καθοδήγηση τους στον χειρισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών εντός και εκτός σπιτιού.

Λέξεις - Κλειδιά:

Κοιλιοκάκη – Επιπλοκές – Διάγνωση – Θεραπεία – Οδηγός

## ABSTRACT

Celiac disease is a chronic immune-mediated disorder associated with villous atrophy and inflammation of the small intestine. It is caused by an immune reaction to gluten in genetically susceptible individuals. The prevalence and incidence of celiac disease are increasing with an estimated current prevalence of 0.5%- 1.5%. Once considered to be a rare childhood enteropathy, celiac disease is now recognized as a common and complex autoimmune disorder that can rise at any age and may affect multiple organs. Celiac disease can present with many symptoms, including typical gastrointestinal (e.g., diarrhea, steatorrhoea, weight loss, bloating, flatulence, abdominal pain) and also non-gastrointestinal abnormalities (e.g., abnormal liver function tests, iron deficiency anemia, bone disease, skin disorders, and many other protean manifestations). Indeed, many individuals with celiac disease may have no symptoms at all. In addition to intestinal symptoms, celiac disease is associated with various extra-intestinal complications, including bone and skin disease, anemia, endocrine disorders, and neurologic deficits. The diagnosis is confirmed by duodenal mucosal biopsies. Both serology and biopsy should be performed on a gluten-containing diet. The only treatment for celiac disease is a strictly gluten-free diet for life. Oats are not toxic in over 95% of patients with celiac disease, provided they are not contaminated. However, there is a small subgroup (<5%) in whom oats are not safe. Newer therapeutic modalities are being studied in clinical trials, but are not yet approved for use in practice. In the end of this paper, there is a brief nutrition guide for pediatric and pubertal patients and their parents as well, in order to inform them about the most recent data of the disease (diagnosis, complications, prevention) and give them useful tips for their daily inside and outside activities.

Keywords:

Coeliac disease – Diagnosis – Long-term complications – Treatment – Nutrition Guide

## Σκοπός

Σκοπός της εργασίας αυτής όπως επίσης και του ενημερωτικού οδηγού, είναι να παρέχει πληροφορίες στα παιδιά και τους εφήβους με κοιλιοκάκη καθώς και τις οικογένειες τους σχετικά με τη νόσο, για την καλύτερη έκβαση της νόσου τόσο σε επίπεδο υγείας όσο και στο να έχουν την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώνει σχετικά με το τι ορίζεται ως κοιλιοκάκη και ποιοι είναι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της. Γνωστοποιεί ποια είναι τα κλινικά συμπτώματα που μαρτυρούν την ύπαρξη της νόσου αλλά και ποια είναι τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται πλέον για να γίνει μία έγκυρη διάγνωση. Επίσης, ενημερώνει τους ασθενείς σχετικά, με την πιθανή εμφάνιση επιπλοκών στην περίπτωση μίας μακροχρόνιας, αθεράπευτης, μη επαρκής σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά ή ανθεκτικής κοιλιοκάκης και ποιες μπορεί να είναι αυτές. Ακόμα, δίνονται πληροφορίες για το πώς μπορεί να προληφθεί η εμφάνιση της κοιλιοκάκης ενώ τέλος, γίνεται λεπτομερής ενημέρωση για την θεραπεία της κοιλιοκάκης, ποια τρόφιμα απαγορεύονται και ποια επιτρέπονται αλλά και για το ποιο παράγοντες επηρεάζουν την συμμόρφωση των ασθενών σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και πως μπορεί να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή συμμόρφωση σε αυτήν.

Όσον αφορά το ενημερωτικό φυλλάδιο, πρόκειται για ένα χρήσιμο και απαραίτητο οδηγό τόσο για τους παιδιατρικούς ασθενείς με κοιλιοκάκη όσο και για τους γονείς τους. Ο οδηγός αυτός πέρα από την ερμηνεία της κοιλιοκάκης, την ενημέρωση σχετικά με τα συμπτώματα, τους τρόπους διάγνωσης της, τις πιθανές επιπλοκές και την θεραπεία της, δίνει και πρακτικές πληροφορίες για την διαχείριση της νόσου.

Αυτό σημαίνει ότι μέσα στον ενημερωτικό οδηγό, δίνονται συμβουλές διαχείρισης της νόσου σε δραστηριότητες των παιδιών και των εφήβων με κοιλιοκάκη εντός και εκτός σπιτιού. Πληροφορεί για τις κρυφές πηγές γλουτένης (προπαρασκευασμένα εμπορικά τρόφιμα, φάρμακα και καλλυντικά) και περιέχει προτάσεις προληπτικού ελέγχου ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών στην μετέπειτα ζωή των παιδιών και των εφήβων με κοιλιοκάκη.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
Σκοπός.....	5
Περιεχόμενα.....	6
<b>A' Μέρος</b>	
<b>Κεφάλαιο 1. Κοιλιοκάκη: Περιγραφή της νόσου</b>	
1.1. Ορισμός.....	8
1.2. Ιστορία της κοιλιοκάκης .....	10
1.3. Επιδημιολογία.....	10
1.4. Παθογένεια.....	18
1.4.1. Γονίδια.....	18
1.4.2. Πεπτίδια.....	21
1.4.3. Ανοσολογική απόκριση.....	22
1.5. Κλινική εικόνα.....	23
1.5.1. Κλινική ταξινόμηση.....	24
1.5.2. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση.....	26
1.5.3. Συμπτωματολογία.....	28
1.6. Διάγνωση.....	33
1.7. Επιπλοκές.....	45
1.8. Πρόληψη.....	55

## Κεφάλαιο 2: Γνωριμία με την Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης (ΔΕΓ)

2.1. Θεραπεία.....	57
2.1.1. Υποψήφιοι για θεραπεία.....	57
2.1.2. Στόχοι διατροφικής παρέμβασης.....	58
2.1.3. Ο ρόλος του διαιτολόγου.....	59
2.1.4. Μελλοντική θεραπεία.....	59
2.2. Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης.....	61
2.2.1. Νομοθεσία.....	63
2.2.2. Κατανάλωση βρώμης και τοξικότητα.....	64
2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη ΔΕΓ.....	65
2.4. Πιθανά προβλήματα από τη συμμόρφωση σε μία Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης.....	70
2.5. Διατροφική επάρκεια και ισορροπημένη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.....	73

## **B' Μέρος**

<b>Διατροφή χωρίς γλουτένη: Ενημερωτικός οδηγός για γονείς και παιδιά με κοιλιοκάκη.....</b>	<b>82</b>
--	-----------

<b>Συμπεράσματα.....</b>	<b>89</b>
--------------------------	-----------

<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>91</b>
--------------------------	-----------

## Α' Μέρος

### Κεφάλαιο 1: Κοιλιοκάκη: Περιγραφή της νόσου

#### 1.1. Ορισμός

Η κοιλιοκάκη είναι μία κοινή φλεγμονώδης νόσος του λεπτού εντέρου που σχετίζεται με ατροφία των λαχνών και φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου ή της νήστιδας<sup>35</sup>.

Η διαταραχή εναλλακτικά ονομάζεται “εντεροπάθεια λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη” ή “celiac sprue” βασισμένη στην ολλανδική λέξη sprue (= στεατόρροια), η οποία χρησιμοποιούνταν για να περιγράψει μία ασθένεια παρόμοια με την τροπική στεατόρροια που χαρακτηρίζεται από διάρροια, απίσχναση, αφθώδη στοματίτιδα και δυσαπορρόφηση<sup>21</sup>.

Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η κατάσταση αναπτύχθηκε πρώτα μετά την τελευταία εποχή των παγετώνων στην εύφορη ημισέληνο της Μέσης Ανατολής με την καλλιέργεια των σπόρων, και οι πρώτες ημερομηνίες περιγραφής της ήταν από τον 1ο και 2ο αιώνα επί εποχή Χριστού<sup>14</sup>.

Η κοιλιοκάκη μπορεί να επηρεάσει το έντερο, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τη μήτρα, τον εγκέφαλο, την καρδιά και άλλα όργανα<sup>39</sup>.

Πυροδοτείται κυρίως και συντηρείται από τις πρωτεΐνες αποθήκευσης (γλουτένη) του σιταριού, της σίκαλης και του κριθαριού σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα<sup>62</sup>.

Η παθογένεια περιλαμβάνει μία T κυτταρική ανοσολογική απόκριση και αυτοαντιδραστικά B λεμφοκύτταρα που παράγουν αυτοαντισώματα τα οποία κατευθύνονται εναντίον της γλιαδίνης, του ενδομυσίου ή της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, σε άτομα με γενετική ευαισθησία, που σχετίζεται με τα ανθρώπινα λεμφοκυτταρικά αντιγόνα HLA-DQ2 και HLA-DQ8<sup>15</sup>.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν διάφορους βαθμούς φλεγμονής του εντέρου, που κυμαίνονται από την απλή ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση μέχρι σοβαρή υποεπιθηλιακή διείδυση (χορίου) μονοπύρηνων κυττάρων με αποτέλεσμα την πλήρη ατροφία των λαχνών σε συνδυασμό με υπερπλασία της κρύπτης. Κατά συνέπεια, τα κλινικά συμπτώματα και οι εργαστηριακοί δείκτες κυμαίνονται από εντελώς ασυμπτωματικοί έως πλήρη δυσαπορρόφηση<sup>36</sup>.

Η κοιλιοκάκη συχνά θεωρείτο ότι εμφανιζόταν μόνο στην παιδική ηλικία, αλλά πρόσφατα φάνηκε ότι και οι ενήλικες μπορούν επίσης να αναπτύξουν τη νόσο.

Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα: τα βρέφη και τα μικρά παιδιά παρουσιάζουν διάρροια, κοιλιακή διάταση και αποτυχία ανάπτυξης, ενώ στους ενήλικες που αναπτύσσουν κοιλιοκάκη, η νόσος δεν παρουσιάζεται μόνο με διάρροια, αλλά και με σιωπηλές εκδηλώσεις όπως αναιμία, οστεοπόρωση ή νευρολογικά συμπτώματα<sup>61</sup>. Ακόμα, η κοιλιοκάκη σχετίζεται με δυσπεψία και δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών, βιταμινών και ανόργανων συστατικών στην γαστρεντερική οδό.

Με την αναγνώριση των μορφών της κοιλιοκάκης που χαρακτηρίζονται από μία χαμηλού βαθμού εντεροπάθεια, έχουν προταθεί άλλοι όροι (γλουτενο-ευαισθησία στην γλουτένη). Πολλές ταξινομήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την κοιλιοκάκη στο



παρελθόν, με πιο σημαντική αυτή κατά την οποία διακρίνεται σε συμπτωματική, ασυμπτωματική, λανθάνουσα και δυνητική.

Η σιωπηλή κοιλιοκάκη ορίζεται ως η παρουσία θετικών ειδικών αντισωμάτων της κοιλιοκάκης, με HLA απλότυπους και ευρήματα από τη βιοψία του λεπτού εντέρου συμβατά με την κοιλιοκάκη, αλλά χωρίς επαρκή συμπτώματα και σημάδια για να δικαιολογήσουν την κλινική υποψία για κοιλιοκάκη.

Η λανθάνουσα κοιλιοκάκη ορίζει μία κατάσταση στην οποία τα άτομα δεν έχουν εντεροπάθεια, αλλά έχουν μία γλουτενο-εξαρτώμενη εντεροπάθεια που θα εμφανίσουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ή να μην έχουν συμπτώματα.

Η δυνητική κοιλιοκάκη ορίζεται από την παρουσία ειδικών αντισωμάτων της κοιλιοκάκης και συμβατούς HLA απλότυπους, αλλά χωρίς ιστολογικές ανωμαλίες στη βιοψία του δωδεκαδακτύλου. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ή και όχι συμπτώματα και μπορεί να αναπτύξουν ή και όχι γλουτενο-εξαρτώμενη εντεροπάθεια σε μεταγενέστερο χρόνο<sup>62</sup>.

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες δείχνουν ότι η κοιλιοκάκη είναι κοινή και ο επιπολασμός της είναι περίπου 1% στον γενικό πληθυσμό σε περιοχές όπως η Ευρώπη, η Βόρεια και Νότια Αμερική, η Βόρεια Αφρική και η ινδική υποήπειρος<sup>42</sup>.

Η διάγνωση προς το παρόν βασίζεται σε κλινικοπαθολογικές μελέτες που περιλαμβάνουν βιοψία του βλεννογόνου, ορολογικές δοκιμασίες και τις επιδράσεις μίας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης στα συμπτώματα. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά του βλεννογόνου είναι επίσης ποικίλα, κυμαίνοντας από ήπιες ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένου ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση έως πλήρης επιπέδωση του βλεννογόνου<sup>15</sup>.

Μεγάλες καθυστερήσεις μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης εμφανίζονται συχνά και έτσι, η κατάσταση παραμένει υποδιαγνωσμένη<sup>41</sup>.

Πολυάριθμες επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν στην κοιλιοκάκη όπως, διατροφικές (αποτυχία ανάπτυξης στα παιδιά, υποθρεψία, έλλειψη βιταμινών), αιματολογικές (αναιμία), νόσοι των οστών (οστεοπόρωση, κάταγμα), γυναικολογικές (υπογονιμότητα), καρδιαγγειακές (προβλήματα στην στεφανιαία αρτηρία, φλεβική θρόμβωση), νευρολογικές (περιφερική νευροπάθεια) και ηπατικές (κυτταρόλυση, κίρρωση). Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοάνοσων νόσων (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I, θυροειδίτιδα) και καρκίνο (στην ανώτερη πεπτική οδό, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, λέμφωμα)<sup>11</sup>.

Η ύφεση της νόσου επιτυγχάνεται όταν οι ασθενείς ξεκινούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (ΔΕΓ), που αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη θεραπεία. Περίπου το 50% των ασθενών που ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης συνεχίζουν να έχουν φλεγμονώδη συμπτώματα, πολύ πιθανόν λόγω της (ακούσιας) έκθεσης στη γλουτένη<sup>30</sup>.

## 1.2. Ιστορία της κοιλιόκακης

Οι πρώτες περιγραφές της κοιλιόκακης υπάρχουν από τον πρώτο αιώνα μ.Χ. όταν ο φυσικός Celsus εισήγαγε τον λατινικό όρο “coeliac” για να υποδείξει μία νόσο όπως η διάρροια. Έπειτα, το 250 μ.Χ., ο Αρεταίος της Καππαδοκίας περιέγραψε τα κλινικά σημάδια μίας παρατεταμένης εντερικής νόσου που ήταν δύσκολο να θεραπευτεί, χρησιμοποιώντας την ελληνική λέξη *koiliakos* (κοιλιακός) για να ταυτοποιήσει “εκείνους που υποφέρουν στα έντερα”. Το 1856, ο Francis Adams μετέφρασε αυτή την ελληνική λέξη στα αγγλικά, επινοώντας τον όρο «coeliac» (κοιλιοκάκη). Λίγα χρόνια αργότερα, το 1888, ο Samuel Gee περιέγραψε τα λεπτομερή συμπτώματα αυτής της νόσου τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, προβλέποντας ότι η μόνη θεραπεία αποτελείται από μία κατάλληλη διαίτα, με λίγα τρόφιμα να προέρχονται από αλεύρι. Μόνο στα μισά του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ωστόσο, έγινε σαφές ότι η κοιλιόκακη εμφανίζεται σε κάποια άτομα που καταναλώνουν πρωτεΐνες σιταριού, οι οποίες προκαλούν βλάβη στον βλεννογόνο του εντέρου. Η συστηματική περιγραφή των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων της κοιλιόκακης οφείλονται κυρίως στην εργασία του Marsh. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η κοιλιόκακη είναι μία χρόνια, ανοσιακή νόσος η οποία εμφανίζεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση λόγω μίας δυσανεξίας στα τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη και συγκεκριμένα, σε κάποιες από τις πρωτεΐνες τους που ονομάζονται γλιαδίνες. Η δυσανεξία οδηγεί σε ανώμαλη ανοσολογική απόκριση, η οποία ακολουθείται από χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου με σταδιακή εξαφάνιση των εντερικών λαχνών<sup>65</sup>.

## 1.3. Επιδημιολογία

Πριν από κάποια χρόνια, η κοιλιόκακη θεωρείτο σπάνια νόσος με συχνότητα περίπου 0,02%<sup>6</sup> και ότι εμφανιζόταν μόνο σε Καυκάσιους και κυρίως σε παιδιά, αποκλειστικά και μόνο με την τυπική συμπτωματολογία της νόσου, δηλαδή με απώλεια βάρους και με διάρροια. Η αντίληψη αυτή σήμερα πλέον έχει ανατραπεί.

Η αυξημένη ευαισθητοποίηση και οι βελτιωμένες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν οδηγήσει σε μία πολύ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της αναγνωρισμένης κοιλιόκακης.

Μία πρόσφατη επανεξέταση του επιπολασμού της κοιλιόκακης στους δυτικούς πληθυσμούς έχει δείξει να είναι κοντά στο 1% του γενικού πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες και 1,5% στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Σκανδιναβία<sup>65</sup>. Υπάρχουν στοιχεία της ίδιας τάξης μεγέθους σε Καυκάσιους πληθυσμούς σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων της Νότιας Αμερικής και της Αυστραλίας.

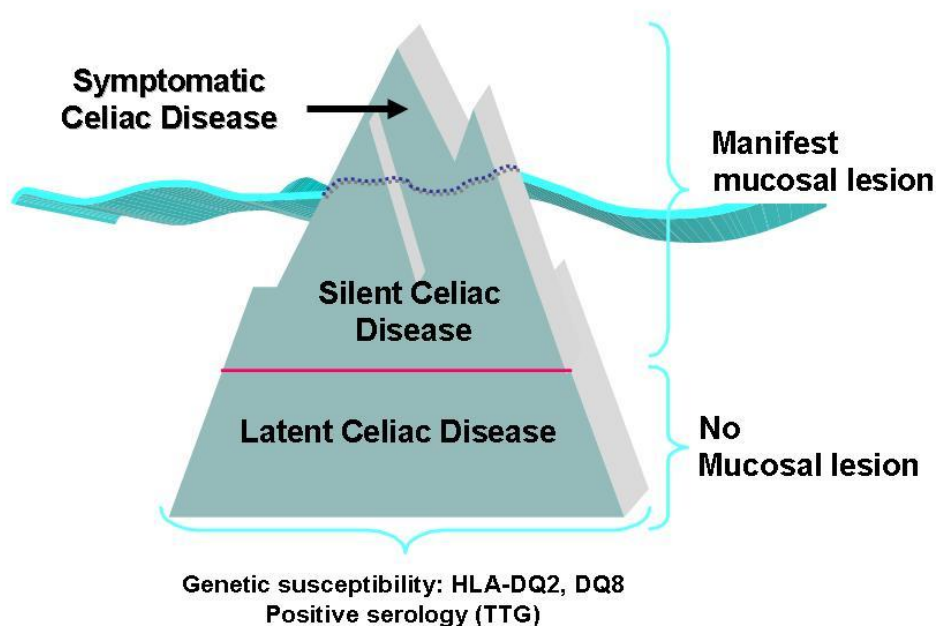
Η επιδημιολογία της κοιλιόκακης απεικονίζεται συχνά ως ένα παγόβουνο (Εικόνα 1). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι αδιάγνωστες περιπτώσεις της νόσου είναι πολύ περισσότερες από τον αριθμό των διαγνωσμένων με κοιλιόκακη ασθενών. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από μία πολύ χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης των γενετικών παραγόντων, που συμμετέχουν στην αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση της νόσου. Πολλές πληθυσμιακές μελέτες αποδεικνύουν επίσης, ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων ασθενών με κοιλιόκακη παραμένουν αδιάγνωστες διότι πολλοί κλινικοί δεν είναι εξοικειωμένοι με τη νόσο<sup>67</sup>.

Η Σουηδία αποτελεί μια ειδική περίπτωση, γνωστή ως η «επιδημία της κοιλιόκακης». Μία μελέτη από τη Βόρεια Σουηδία βρήκε έναν επιπολασμό 1,6% της κοιλιόκακης (με ιστολογική και ορολογική απόδειξη της κοιλιόκακης). Σε μία δεύτερη μελέτη οι Myleus et al., εξέτασαν παιδιά από τη Σουηδία ηλικίας 12 ετών και διαπίστωσαν μία επικράτηση της κοιλιόκακης 2,9%, αλλά αυτή η μελέτη μπορεί να έχει υπερεκτιμήσει την επικράτηση επειδή οι ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με κοιλιόκακη είναι πιο πιθανό να έχουν συμμετάσχει στη μελέτη.

Ενώ στην Ολλανδία, για παράδειγμα, μόλις πριν από 25 χρόνια, η κοιλιόκακη θεωρείτο μία σπάνια ασθένεια, η συχνότητα της αποδεδειγμένης με βιοψία κοιλιόκακης αυξήθηκε από 0,1 σε 0,2 ανά 1000 γεννήσεις τη δεκαετία του 1970 και στις αρχές του 1980, το 1994 σε 0,54 και το 2001 σε 1,1. Η αύξηση αυτή συνεχίστηκε μέχρι σήμερα, όπου το 2010 διαγνώστηκαν με κοιλιόκακη 301 παιδιά στην Ολλανδία με κοιλιόκακη από 105 που ήταν το 1994, καλύγοντας σε εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης 1,5 ανά 1000. Παρ' όλα αυτά, αυτό εξακολουθεί να είναι ακόμα η παροιμιώδης κορυφή του παγόβουνου, καθώς οι μελέτες με βάση τον πληθυσμό στις δυτικές χώρες συμπεριλαμβανομένων των Κάτω Χωρών, έχουν δείξει ότι ο πραγματικός επιπολασμός της κοιλιόκακης βρίσκεται πιο κοντά στο 1 ανά 100 παρά στο 1 ανά 200. Συνεπάγεται ότι, για κάθε διαγνωσμένο παιδί με κοιλιόκακη, 4 άλλα δεν έχουν αναγνωρισθεί. Αν και μέρος αυτών των παιδιών μπορεί να μην έχουν συμπτώματα, πολλά θα έχουν συμπτώματα που δεν έχουν εκτιμηθεί και που είναι όμως συμβατά με την κοιλιόκακη.

Υπάρχουν λόγοι να πιστεύουμε ότι η αυξημένη συχνότητα της αναγνωρισμένης κοιλιόκακης δεν είναι απλώς ένα θέμα της βελτιωμένης διάγνωσης, αλλά επίσης αντικατοπτρίζει μία πραγματική αύξηση στον επιπολασμό της νόσου.

# The Celiac Iceberg



**Εικόνα 1.** Το παγόβουνο της κοιλιοκάκης<sup>23</sup>.

Αν και έχει υποτεθεί από πολλούς ότι η πρόσφατη αύξηση του ποσοστού της διάγνωσης εξηγείται σε μεγάλο βαθμό από τη βελτίωση της ανίχνευσης και της ευαισθητοποίησης, δύο μεγάλες μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Φινλανδία έδειξαν μία δραματική αύξηση στον πραγματικό επιπολασμό της κοιλιοκάκης κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Επιπλέον, η αύξηση οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράλληλα άλλες αυτοάνοσες διαταραχές.

Αν και η «υπόθεση της υγιεινής», η οποία αναφέρει ότι μία μείωση στην έκθεση κατά την παιδική ηλικία σε μικροβιακά αντιγόνα, αυξορρυθμίζει την αυτοκατευθυνόμενη ασυλία και προδιαθέτει σε αλλεργία και αυτοάνοση νόσο, αποτελεό μία ελκυστική εξήγηση για μία τέτοια αύξηση, η κοιλιοκάκη εξακολουθεί να εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή, ακόμα και σε προχωρημένη ηλικία, υποδηλώνοντας κάποιο διαδεδομένο περιβαλλοντικό παράγοντα που επηρεάζει ενήλικες και παιδιά<sup>66</sup>.

Παλαιότερα, υπήρχε η πεποίθηση ότι η κοιλιοκάκη επηρεάζει σχεδόν αποκλειστικά άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής. Ωστόσο, ο έλεγχος μέσω των ορολογικών δοκιμασιών για τη διάγνωση της νόσου, έχει αποκαλύψει ότι η κοιλιοκάκη είναι κοινή όχι μόνο στην Ευρώπη και σε ανθρώπους με ευρωπαϊκή καταγωγή, αλλά και σε άλλες φυλετικές ομάδες, όπως στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η κύρια βασική τροφή είναι το σιτάρι (Νότια Ασία, Μέση Ανατολή, Βόριο-Δυτική και Ανατολική Αφρική, Νότια Αμερική). Μπορεί να υπάρχει γεωγραφική φειδωλότητα στην εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε περιοχές που η διαίτα τους βασίζεται

στο ρύζι. Παρ' όλα αυτά, ο ισχυρότερος καθοριστικός παράγοντας μάλλον εξακολουθεί να είναι η επικράτηση των γονιδίων που προδιαθέτουν για την κοιλιοκάκη (HLA – DQ2 και DQ8)<sup>9</sup>.

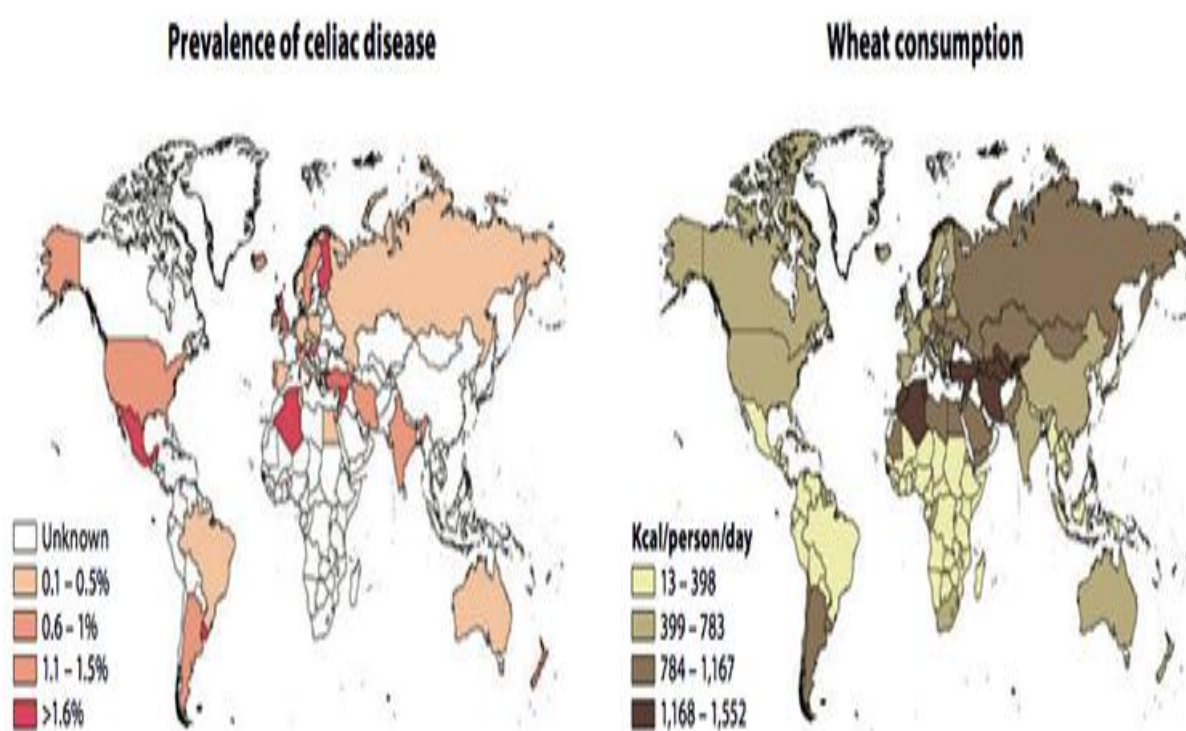
Η κοιλιοκάκη δεν είναι συχνή μόνο στις ανεπτυγμένες χώρες. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου δείχνουν τα ποσοστά επικράτησης να επικαλύπτουν τα Ευρωπαϊκά στοιχεία, ιδίως στην Βόρεια Αφρική (δηλαδή, 0,53% στην Αίγυπτο, 0,79% στη Λιβύη και 0,6% στην Τυνησία), την Μέση Ανατολή, (δηλαδή, 0,88% στο Ιράν και 0,6% στην Τουρκία) και την Ινδία (δηλαδή 0,7%)<sup>33</sup>. Στη Λατινική Αμερική, υψηλά ποσοστά έχουν βρεθεί, στο Μεξικό (2,7% ήταν TTG+), με χαμηλότερα ποσοστά στη Βραζιλία: 0,11% και την Αργεντινή: 0,6%. Σε μία άλλη μελέτη με παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ινδία, 0,32% είχαν κοιλιοκάκη αλλά αυτό μπορεί να είχε υποεκτιμηθεί γιατί μόνο εκείνα που παρουσίαζαν συμπτώματα εξετάστηκαν. Υψηλά επίπεδα κοιλιοκάκης έχουν επίσης αναφερθεί σε ethnic Punjabis (γλωσσική και γεωγραφική εθνική ομάδα Ινδο – Ιρανοί λαών, που κατάγονται από την περιοχή Punjab ανάμεσα στο ανατολικό Πακιστάν και τη Βόρεια Ινδία) που ζούσαν στη Μεγάλη Βρετανία και το Ιράν (θετική ορολογία κοιλιοκάκης με Marsh I-II, σε ποσοστό 0,96%). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο εξαιρετικά υψηλός επιπολασμός της κοιλιοκάκης που έχει αναφερθεί από άτομα Saharawi (φυλετική ομάδα ατόμων που ζουν στη δυτική πλευρά της ερήμου της Σαχάρα που περιλαμβάνει την δυτική Σαχάρα, μέρη του νότιου Μαρόκο και της Μαυριτανίας και της νότιας Αλγερίας) στη Σαχάρα που καταναλώνουν σιτάρι. Στην Αίγυπτο, έχουν αναφερθεί σχετικά λιγότερες περιπτώσεις<sup>35</sup>.

Επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου από αντιπροσωπευτικά δείγματα του ελληνικού πληθυσμού δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα. Ωστόσο, έχουν γίνει μεμονωμένες προσπάθειες. Η προοπτική μελέτη της Ρώμα και των συνεργατών της, έγινε με στόχο να εντοπίσει τη χρόνια τάση της επίπτωσης της κοιλιοκάκης σε παιδιά στην Ελλάδα. Στην προσπάθεια αυτή, έγινε ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων όλων των παιδιών που είχαν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, μεταξύ των ετών 1978 και 2007, σε ένα πανεπιστημιακό παιδιατρικό κέντρο. Οι περιπτώσεις της νόσου, ταξινομήθηκαν ανάλογα με το έτος διάγνωσης, και εξετάστηκαν παράλληλα δημογραφικά δεδομένα, τα συμπτώματα, η καθυστέρηση στη διάγνωση και η επίπτωση σχετικών διαταραχών υγείας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρατηρήθηκαν 284 νέα κρούσματα της κοιλιοκάκης. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξήθηκε σημαντικά κατά τα τελευταία έτη και παρατηρήθηκε σημαντική τάση αύξησης του επιπολασμού με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση, αύξηση του χρόνου μέχρι την τελική διάγνωση και μείωση της συχνότητας της εμφάνισης της κλασικής μορφής της νόσου ή και της κυρίαρχης παρουσίας των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι κατά τα τελευταία χρόνια, η διάγνωση των ασθενών ήταν σημαντικά συχνότερη, γεγονός που οφείλεται στον συχνότερο έλεγχο των ασυμπτωματικών παιδιών με θετικό οικογενειακό ιστορικό για την κοιλιοκάκη ή προσωπική εμπειρία με σχετικές καταστάσεις. Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρατηρείται μία αλλαγή στην παρουσίαση των παιδιατρικών περιπτώσεων με κοιλιοκάκη στην Ελλάδα, καθώς η νόσος τείνει να εντοπίζεται πιο συχνά σε μεγαλύτερα παιδιά, πολλές φορές με άτυπα συμπτώματα,

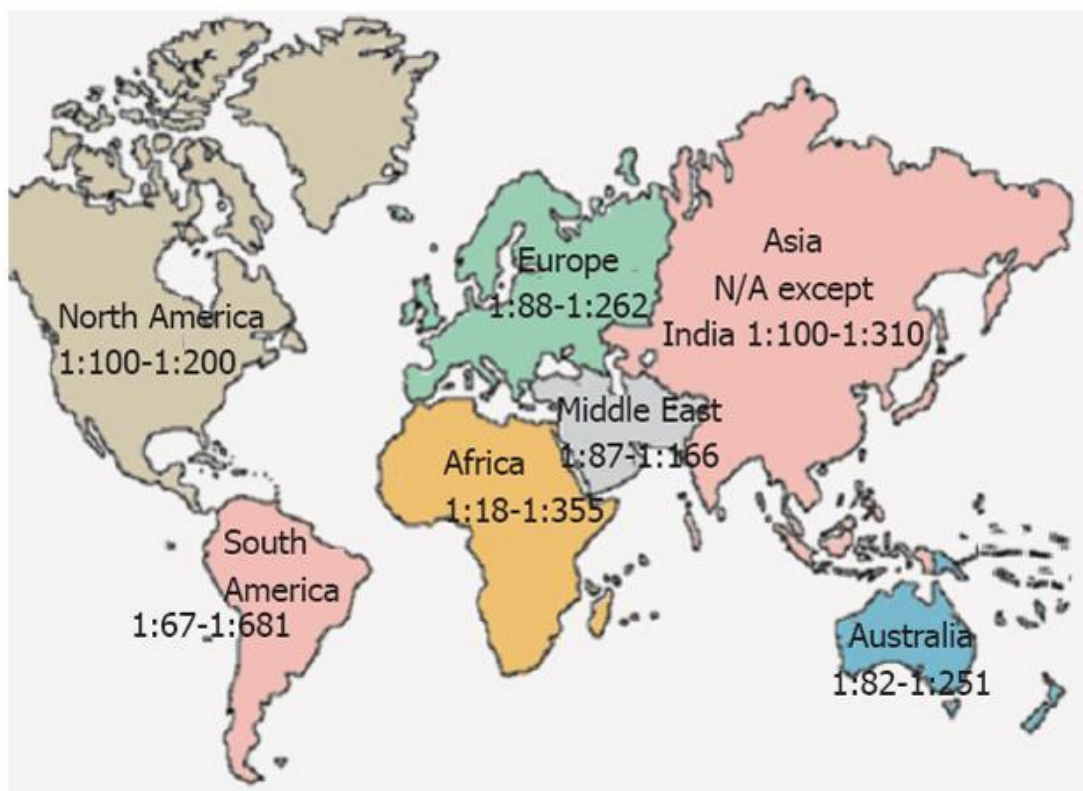
και είναι όλο και περισσότερο ανιχνεύσιμη μέσω του ορολογικού ελέγχου και γι' αυτό προτείνεται ότι η πιθανότητα της κοιλιοκάκης θα πρέπει να εξετάζεται και μόνο με την παρουσία των άτυπων συμπτωμάτων<sup>53</sup>.

Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ο επιπολασμός είναι ακόμα υψηλότερος, για παράδειγμα, 3-6% στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I και έως 20% στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με κοιλιοκάκη<sup>66</sup>.

Όσον αφορά την επίπτωση ανάμεσα στα δύο φύλα, όπως σε όλες τις αυτοάνοσες διαταραχές τα κορίτσια υπερτερούν των αγοριών στην εμφάνιση της κοιλιοκάκης, με αναλογία κοντά στο 2:1<sup>29</sup>.



**Εικόνα 2.** Αριστερά: Ποσοστά επικράτησης της κοιλιοκάκης παγκόσμια, Δεξιά: Θερμίδες/Άτομο/ Ημέρα κατανάλωσης σιταριού παγκόσμια<sup>1</sup>.



**Εικόνα 3.** Επικράτηση της κοιλιοκάκης σε όλο τον κόσμο<sup>24</sup>.

**Πίνακας 1.** Περίληψη των συμπεριλαμβανομένων μελετών που εκτιμούν την επικράτηση της κοιλιοκάκης σε διαφορετικές χώρες.

Χώρα	Σύνθεση	Πληθυσμός	Διάγνωση	Επικράτηση: <i>n</i> (%)
Αλγερία	Υγής Πληθυσμός	Παιδιά (2–15 χρονών)	3	56/989 (5.6)
Αργεντινή	Προγαμιαίος έλεγχος	Ενήλικες	2	12/2000 (0.6)
Αυστραλία	Υγής Πληθυσμός	Ενήλικες	2	12/3011 (0.4)
Βραζιλία	Κέντρο φροντίδας	Παιδιά (1–14 χρονών)	1	11/2034 (0.5)
Μπουρκίνα Φάσο	Υγής Πληθυσμός	Ενήλικες	3	0/600 (0)
Αίγυπτος	Υγής Πληθυσμός	Παιδιά (7 μηνών–18 χρονών)	2	8/1500 (0.5)

Χώρα	Σύνθεση	Πληθυσμός	Διάγνωση	Επικράτηση: <i>n</i> (%)
Φιλανδία	Σχολείο Υγιής Πληθυσμός	Παιδιά (7– 16 χρονών)	2	37/3654 (1.0)
			1	113/4846 (2.4)
Γερμανία	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	1	8/3098 (0.2)
Ινδία	Σχολείο Παιδικός σταθμός	Παιδιά (3– 17 χρονών)	1	14/4347 (0.3)
		Παιδιά (6– 12 μηνών)	1	4/400 (1.0)
Ιράν	Υγιής Πληθυσμός Υγιής Πληθυσμός Σχολείο	Ενήλικες	1	27/2799 (1.0)
		Ενήλικες	1	7/1440 (0.5)
		Παιδιά (13 χρονών)	1	3/634 (0.5)
Ιρλανδία	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	1	15/1823 (0.8)
Ιταλία	Σχολείο Σχολείο Υγιής Πληθυσμός	Παιδιά	1	30/3188 (0.9)
		Παιδιά (10– 19 χρονών)	1	31/2645 (1.1)
		Ενήλικες	1	32/4781 (0.7)
Λιβύη	Σχολείο	Παιδιά (5– 17 χρονών)	1	19/2920 (0.8)
Ολλανδία	Υγιής Πληθυσμός	Παιδιά (2–4 χρονών)	2	31/6127 (0.5)
Νέα Ζηλανδία	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	2	12/1064 (1.2)
Πορτογαλία	Σχολείο	Παιδιά (15 χρονών)	1	4/536 (0.7)
Ρωσία	Σχολείο	Παιδιά (6– 14 χρονών)	1	4/1988 (0.2)
Ισπανία	Παιδιά από τη γέννηση τους Κέντρο φροντίδας  Κέντρο φροντίδας	Παιδιά (3 χρονών)	1	7/830 (0.8)
		Παιδιά (1– 14 χρονών)	1	11/780 (1.4)
		Ενήλικες	1	10/3450 (0.3)



Χώρα	Σύνθεση	Πληθυσμός	Διάγνωση	Επικράτηση: n (%)
Σουηδία	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	2	10/1894 (0.5)
Σουηδία	Κέντρο φροντίδας Σχολείο	Παιδιά (2,5 χρονών)	1	9/690 (1.3)
		Παιδιά (12 χρονών)	1	212/7274 (2.9)
Τυνησία	Σχολείο	Παιδιά (6– 12 χρονών)	3	42/6286 (0.6)
Τουρκία	Σχολείο	Παιδιά (6 μηνών–17 χρονών)	1	7/1263 (0.6)
	Σχολείο	Παιδιά (6– 17 χρονών)	3	215/20190 (1.0)
Ηνωμένο Βασίλειο	Γενική πρακτική	Ενήλικες	1	85/7550 (1.1)
	Υγιής Πληθυσμός	Παιδιά (7 χρονών)	3	54/5470 (1.0)
	Υγιής Πληθυσμός	Παιδιά (12– 15 χρονών)	1	17/1975 (0.9)
	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	1	69/4656 (1.5)
Η.Π.Α.	Σχολείο	Παιδιά (6– 18 χρονών)	1	4/1281 (0.3)
	Υγιής Πληθυσμός	Ενήλικες	1	27/2845 (0.9)
Σύνολο				1269/122858 (1.0)

\*Η διάγνωση της κοιλιοκάκης καθορίστηκε ως:

1 = θετική ορολογία για κοιλιοκάκη (αντισώματα αντι-τρανσγλουταμινάσης) και ιστολογία συμβατή με την κοιλιοκάκη.

2 = θετική ορολογία για κοιλιοκάκη ( αντισώματα αντιενδομύιου) και ιστολογία συμβατή με την κοιλιοκάκη

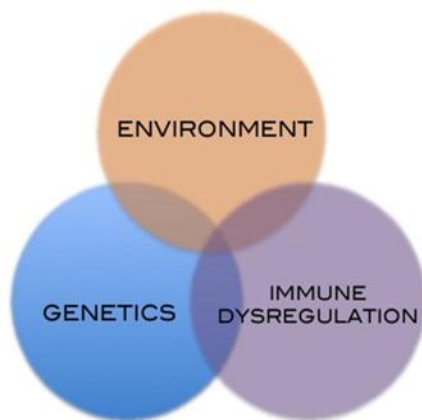
3 = θετικά αντισώματα αντι-ενδομύιου<sup>32</sup>.

#### 1.4. Παθογένεια

Παρά την έντονη έρευνα, οι μηχανισμοί της παθογένειας που οδηγούν σε ατροφία των λαχνών στην κοιλιοκάκη, παραμένουν ατελώς κατανοητοί<sup>8</sup>.

Η κοιλιοκάκη φαίνεται να είναι μία πολυπαραγοντική νόσος τόσο από το ότι περισσότεροι του ενός γενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την ασθένεια, όσο και από το ότι περισσότεροι από ένας παράγοντες είναι απαραίτητοι για να εκδηλωθεί η νόσος σε ένα ασθενή. Σχεδόν όλοι οι άνθρωποι με κοιλιοκάκη έχουν είτε την παραλλαγή του HLA-DQ2 αλληλόμορφου, ή (λιγότερο συχνά) το HLA-DQ8 αλληλόμορφο. Ωστόσο, περίπου 20-30% των ανθρώπων χωρίς κοιλιοκάκη έχουν κληρονομήσει επίσης ένα από αυτά τα αλληλόμορφα<sup>25</sup>. Αυτό υποδηλώνει ότι απαιτούνται πρόσθετοι παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης δηλαδή, η προδιάθεση με το αλληλόμορφο κινδύνου HLA είναι αναγκαία, αλλά δεν αρκεί για να αναπτυχθεί κοιλιοκάκη. Επιπλέον, περίπου το 5% των ανθρώπων που αναπτύσσουν κοιλιοκάκη δεν έχουν το τυπικό HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 αλληλόμορφο.

Μεταγενέστερες μελέτες διευκρίνισαν πολλά χαρακτηριστικά της κοιλιοκάκης, και ενώ, η παθογένεια και η παθοφυσιολογία της ασθένειας παραμένουν ατελώς κατανοητές, η νόσος θεωρείται ότι προκύπτει από την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων (εικόνα 4)<sup>31</sup>.



**Εικόνα 4.:** Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης <sup>31</sup>.

##### 1.4.1. Γονίδια

Η κοιλιοκάκη έχει μία ισχυρή κληρονομική συνιστώσα. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι έως και 20% των συγγενών πρώτου βαθμού προσβάλλονται από την νόσο με ποσοστά συμφωνίας 75-80% σε μονοζυγωτικά δίδυμα και 10% σε διζυγωτικά δίδυμα. Οι ισχυρότεροι και καλύτερα χαρακτηριζόμενοι γενετικοί παράγοντες ευαισθησίας στην κοιλιοκάκη είναι τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) κλάσης II γονίδια γνωστά ως HLA-DQ2 και HLA-DQ8, μόρια τα οποία είναι υπεύθυνα για την παρουσίαση των αντιγόνων στα ανοσοποιητικά

κύτταρα. Ωστόσο, ενώ τα HLA-DQ2 ή DQ8 είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της νόσου, δεν είναι επαρκή εμπλέκοντας άλλους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες στην ανάπτυξη της ασθένειας. Περίπου το 25-30% των ατόμων ευρωπαϊκής καταγωγής φέρουν την ευαισθησία στα HLA-DQ2, αλλά μόνο το 4% αυτών των ατόμων θα αναπτύξουν κοιλιοκάκη κατά τη διάρκεια της ζωής τους, υπογραμμίζοντας το ρόλο επιπλέον παραγόντων (Εικόνα 4). Πρόσφατες γενετικές μελέτες μεγάλης κλίμακας, που ονομάζονται μελέτες σύνδεσης ευρέως γονιδιώματος (GWAS), έχουν εντοπίσει έναν αριθμό κοινών μη-HLA γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη οι οποίοι, από μόνοι τους, συνεισφέρουν ένα μικρό ποσό στον συνολικό κίνδυνο αλλά έχουν μεγάλες δυνατότητες στην ανακάλυψη σημαντικών και νέων οδών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου<sup>31</sup>.

Τα HLA-DQ είναι μέρος του MHC (μείζων σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας) συστήματος τάξης II υποδοχέα αντιγόνου (ονομάζεται επίσης το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων) και διακρίνουν τα κύτταρα μεταξύ εαυτού και μη-εαυτού για τους σκοπούς του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα HLA γονίδια, η ανθρώπινη εκπροσώπηση του μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας, εντοπίζονται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 6. Αυτά τα γονίδια εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν έναν από τους δύο τύπους της HLA-DQ πρωτεΐνης<sup>28</sup>. Υπάρχουν επτά παραλλαγές των HLA-DQ (DQ2 και DQ4-DQ9). Πάνω από το 95% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν την ισομορφή του DQ2 ή DQ8, η οποία κληρονομείται σε οικογένειες. Ο λόγος που αυτά τα γονίδια παράγουν μία αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης είναι ότι, οι υποδοχείς που σχηματίζονται από αυτά τα γονίδια συνδέονται με πεπτίδια γλιαδίνης πιο ισχυρά από άλλες μορφές του αντιγόνο-παρουσιαστικού υποδοχέα. Επομένως, αυτές οι μορφές του υποδοχέα είναι πιο πιθανό να ενεργοποιήσουν τα T λεμφοκύτταρα και να κινητοποιήσουν την αυτοάνοση διαδικασία. Υπάρχουν 2 τύποι HLA-DQ2 μορίων, το DQ2.5, κωδικοποιημένο από το αλληλόμορφο DQA1\*0501/B1\*02, με ένα σχετικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης και το DQ2.2 κωδικοποιημένο από το αλληλόμορφο DQA1\*0201/B1\*02, με ένα σχετικά χαμηλό κίνδυνο. Το DQ2.5 είναι παρόν στο 95% περίπου των ασθενών με κοιλιοκάκη, με το HLA-DQ8, σε μικρότερο βαθμό ενώ, το DQ2.2, και η ομοζυγωτία για το HLA-DQ2 β-αλυσίδα B1\*02 παρουσιάζεται στο υπόλοιπο 5% (Εικόνα 5). Τα DQ2-και DQ8- θετικά γλουτένης T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ορισμένα πεπτίδια γλουτένης όταν παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η προκύπτουσα φλεγμονώδης απόκριση και βλάβη του ιστού προκαλεί αυξητική ρύθμιση της δραστηριότητας του ενζύμου του βλεννογόνου τρανσγλουταμινάση τύπου 2 (TG2: πρώην αποκαλούμενη ιστική τρανσγλουταμινάση). Η θετική παρουσίαση των DQ2.5 αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων καλύπτει ένα μεγαλύτερο ε πεπτιδίων γλουτένης προς T κύτταρα σε σύγκριση με τα DQ2.2 (και DQ8) θετικά κύτταρα, και δεσμεύουν πιο σταθερά τα πεπτίδια γλουτένης. Αυτό εξηγεί την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ DQ2.5 θετικότητας και κοιλιοκάκης.

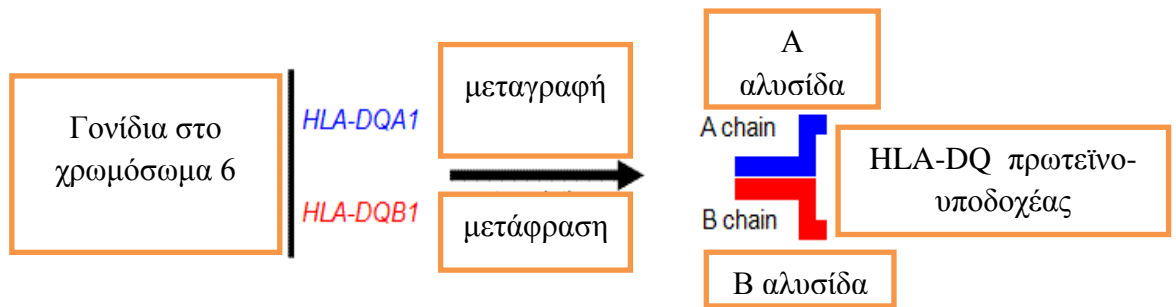
Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη κληρονομούν μόνο ένα αντίγραφο αυτού του απλότυπου DQ2.5, ενώ μερικοί το κληρονομούν και από τους δύο γονείς.

Οι τελευταίοι βρίσκονται ιδιαίτερα σε κίνδυνο για την κοιλιοκάκη, και είναι πιο επιρρεπείς σε σοβαρές επιπλοκές<sup>58</sup>.

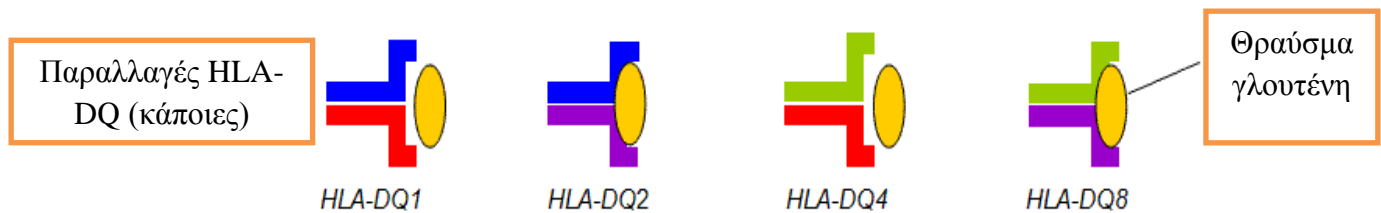
Μερικά άτομα κληρονομούν το DQ2.5 από ένα γονέα και ένα επιπλέον τμήμα του απλότυπου (είτε το DQB1 \* 02 ή το DQA1 \* 05) από τον άλλο γονέα, αυξάνοντας τον κίνδυνο. Λιγότερο συχνά, ορισμένα άτομα κληρονομούν το DQA1 \* 05 αλληλόμορφο από τον ένα γονέα και το DQB1 \* 02 από τον άλλο γονέα (DQ2.5trans), που ονομάζεται trans- ένωση απλότυπου, και αυτά τα άτομα είναι σε παρόμοιο κίνδυνο για την κοιλιοκάκη, όπως εκείνα τα άτομα που φέρουν ένα ενιαίο DQ2.5 στο χρωμόσωμα 6, αλλά σε αυτήν την περίπτωση, η νόσος τείνει να μην είναι οικογενής.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των γονιδίων ποικίλλει γεωγραφικά. Το DQ2.5 έχει υψηλή συχνότητα σε λαούς της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης (Χώρα των Βάσκων και Ιρλανδία, οι περιοχές με τις υψηλότερες συχνότητες), τμήματα της Αφρικής και στην Ινδία<sup>59</sup>. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κατά μήκος των τμημάτων του Δυτικού Ειρηνικού. Το DQ8 έχει μια ευρύτερη παγκόσμια κατανομή από το DQ2.5, και είναι ιδιαίτερα συχνό στη Νότια και Κεντρική Αμερική. Έως και 90% των ατόμων σε ορισμένους ινδιάνικους πληθυσμούς φέρουν το DQ8 και ως εκ τούτου μπορεί να εμφανίσουν τον φαινότυπο της κοιλιοκάκης<sup>19</sup>.

Η επικράτηση των γονοτύπων της κοιλιοκάκης στον σύγχρονο πληθυσμό δεν είναι πλήρως κατανοητή. Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά της νόσου και την εμφανώς ισχυρή κληρονομικότητα της, θα έπρεπε κανονικά να αναμένεται ότι οι γονότυποι θα υποβληθούν σε αρνητική επιλογή και θα απουσιάζει σε κοινωνίες όπου η γεωργία έχει ασκηθεί σε μεγάλο βαθμό (σε σύγκριση με μια παρόμοια κατάσταση, όπως η δυσανεξία στη λακτόζη, η οποία έχει υποβληθεί σε αρνητική επιλογή τόσο έντονα ώστε η επικράτηση της από ~ 100% σε προγονικούς πληθυσμούς να φτάνει σε λιγότερο από 5% σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες). Η άποψη αυτή προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Simoons το 1981<sup>44</sup>. Μέχρι τώρα, ωστόσο, είναι προφανές ότι δεν συμβαίνει, αντιθέτως, υπάρχουν στοιχεία της θετικής επιλογής σε γονότυπους κοιλιοκάκης. Υπάρχει η υποψία ότι ορισμένοι από αυτούς μπορεί να έχουν ευεργετική δράση παρέχοντας προστασία έναντι βακτηριακών λοιμώξεων<sup>7,48</sup>.



Υπάρχει ένα εύρος από πιθανούς τύπους πρωτεϊνών HLA-DQ, από DQ1 μέχρι DQ9, που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων δρώντας ως υποδοχείς των αντιγονικών μορίων.



Τα HLA - DQ2 και HLA - DQ8 δεσμεύουν τα θραύσματα πεπτιδίων γλουτένης πιο ισχυρά και μπορούν να προκαλέσουν μία ανοσολογική απόκριση ευκολότερα.

**Εικόνα 5:** Ο ρόλος των γονιδίων HLA-DQ στην κοιλιοκάκη <sup>25</sup>.

#### 1.4.2. Πεπτίδια

Συγκεκριμένα ανοσογονικά πεπτίδια (πεπτίδια γλουτένης), τα οποία αντιστέκονται στην διαδικασία της πέψης, βρίσκουν την δίοδο προς την υποβλεννογόνιο στοιβάδα (lamina propria) κάτω από συνθήκες αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και δυσλειτουργίας των στενών συνδέσεων μεταξύ των εντεροκυττάρων. Συνηθέστερη αιτία αυξημένης εντερικής διαπερατότητας αποτελεί προηγηθείσα λοίμωξη του εντερικού βλεννογόνου από ιούς ή βακτηρία. Ακολουθεί η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως CD4+ λεμφοκυττάρων στην υποβλεννογόνιο στοιβάδα και CD8+ λεμφοκυττάρων, καθώς και CD4-CD8- T λεμφοκυττάρων στο εντερικό επιθήλιο.

Η πλειονότητα των τροφικών πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για την ανοσολογική αντίδραση στην κοιλιοκάκη, είναι οι προλαμίνες. Αυτές είναι πρωτεΐνες αποθήκευσης πλούσιες σε προλίνη (prol-) και γλουταμίνη (-amin) που υδρολύονται σε αλκοόλες και είναι ανθεκτικές στις πρωτεάσες και πεπτιδάσες του εντέρου <sup>64</sup>. Οι προλαμίνες βρίσκονται σε δημητριακά με διαφορετικούς κόκκους που έχουν διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες προλαμίνες. Οι κυριότερες είναι, η γλιαδίνη που βρίσκεται στο σιτάρι, η χορδεΐνη και η σικαλίνη που τις συναντάμε στο κριθάρι και τη σικάλη αντίστοιχα, η ασφαλής προς κατανάλωση ζειν στο καλαμπόκι αλλά και αμφιλεγόμενη πρωτεΐνη ως προς την επικινδυνότητα της αβενίνη που περιέχεται στη βρώμη.

Η κατάποση προλαμινών από το σιτάρι, το κριθάρι, τη σίκαλη και πιθανώς από τη βρώμη προκαλεί ιστολογικές αλλαγές στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, οδηγώντας σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Κλινικά συμπτώματα της αυτοάνοσης επίθεσης μετά την κατάποση τροφίμου που περιέχει γλουτένη, περιλαμβάνουν πεπτικά συμπτώματα και δερματικές αντιδράσεις.

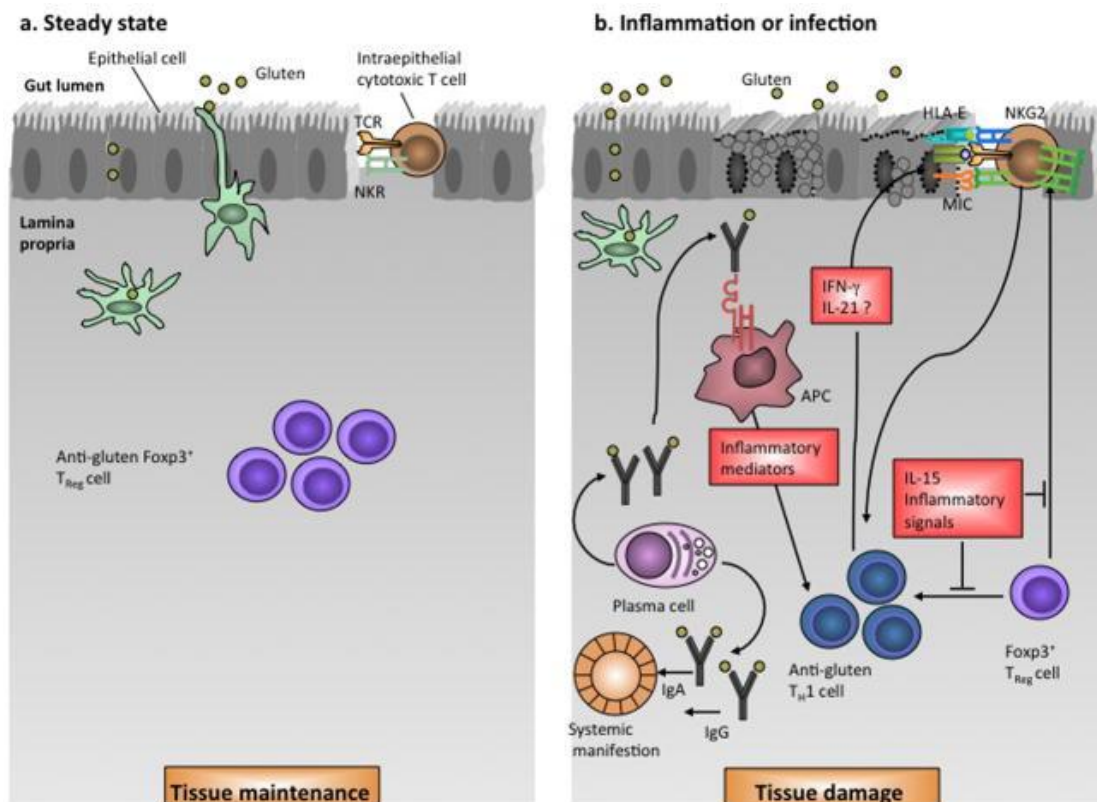
Η ατελής γαστρεντερική πέψη της γλουτένης οδηγεί στην εμφάνιση γλουτενο-προερχόμενων γλιαδινικών πεπτιδίων όπως το 33μερές (LQLQRFPRQLPYRQPLPYRQPLPYRQPPF) με μία ποικιλία χαρακτηριστικών. Τα γλιαδινικά πεπτίδια προκαλούν διέγερση του έμφυτου και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Η αρχική μορφή των πεπτιδίων που έχει επίδραση στην έμφυτη απόκριση, είναι το πεπτίδιο 31-43/49, το οποίο έχει αποδειχθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* να είναι τοξικό σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Το πεπτίδιο 31-43 (p31-43) διεγείρει την σύνθεση και απελευθέρωση της ιντερλευκίνης (IL)-15, μία προφλεγμονώδους κυτοκίνης, η οποία προωθεί την προσαρμοστική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού, εμπλέκοντας τα CD4+ T κύτταρα που αναγνωρίζουν διάφορα αποαμιδιωμένα γλιαδινικά πεπτίδια. Αντίθετα με το p31-43, το οποίο δεν είναι ανοσογόνο για τα T κύτταρα, το πεπτίδιο 57-68 (p57-68), το οποίο προσδέεται στα μόρια HLA-DQ2/8, είναι ένα από τα κυρίαρχα επιτόπια που αναγνωρίζεται από τα T κύτταρα, τα οποία απομονώνονται από το έντερο των ασθενών με κοιλιοκάκη. Τα λεγόμενα τοξικά πεπτίδια, από τα οποία το p31-43 είναι πιθανόν το πληρέστερα μελετημένο, διαμορφώνουν τη βιολογία του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου μέσω ενός έμφυτου ανοσοποιητικού μηχανισμού<sup>25</sup>.

#### 1.4.3. Ανοσολογική απόκριση

Ενώ η κοιλιοκάκη απαιτεί γενετική ευαισθησία (αρχικά HLA-DQ2 ή -DQ8) όπως επίσης και περιβαλλοντικές εκθέσεις (κυρίως κατάποση γλουτένης), αυτές από μόνες τους δεν είναι επαρκείς για να πυροδοτήσουν τη νόσο και δεν εξηγούν την συνεχόμενη εντερική φλεγμονή. Η ανοσοποιητική δυσρύθμιση, ως εκ τούτου, αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της παθογένειας στην κοιλιοκάκη και έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες<sup>32</sup>.

Στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, η ανοσολογική απόκριση στα κλάσματα γλιαδίνης προωθεί μία φλεγμονώδη αντίδραση, αρχικά στο ανώτερο λεπτό έντερο, που χαρακτηρίζεται από διήθηση του χορίου και του επιθηλίου με χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα και ατροφία των λαχνών όπως φαίνεται στην εικόνα 6. Τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό ανοσολογικό σύστημα μεσολαβούν στην απόκριση αυτή. Η προσαρμοστική απόκριση εξυπηρετείται από τα γλιαδινο-αντιδραστικά CD4+ T κύτταρα στο χορίο που αναγνωρίζουν πεπτίδια γλιαδίνης, τα οποία δεσμεύουν μεταλλοπρωτεάσες και άλλους ιστοκαταστροφικούς μεσολαβητές, προκαλώντας υπερπλασία της κρύπτης και τραυματισμό των λαχνών. Τα πεπτίδια γλιαδίνης επίσης ενεργοποιούν μία έμφυτη ανοσολογική απόκριση στο επιθήλιο του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση ιντερλευκίνης- 15 από τα εντεροκύτταρα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση ενδοεπιθηλιακών κυττάρων που εκφράζουν τον

υποδοχέα ενεργοποίησης NK-G2D, έναν φυσικό κύτταρο φονιά (ένα λεμφοκύτταρο ικανό να δεσμεύεται σε συγκεκριμένα κύτταρα όγκου και κύτταρα προσβεβλημένα από ιό χωρίς τη διέγερση των αντιγόνων και τα σκοτώνει εισάγοντας κόκκους που περιέχουν περφορίνη). Τα ενεργοποιημένα κύτταρα γίνονται κυτταροτοξικά και σκοτώνουν εντεροκύτταρα με επιφανειακή έκφραση του μεγάλου ιστοσυμβατότητας συμπλόκου κλάσης I σχετικής αλυσίδας A (MIC-A), ένα αντιγόνο κυτταρικής επιφάνειας που προκαλείται από το στρες, όπως μία λοίμωξη <sup>22</sup>.



**Εικόνα 6.** Έμφυτη ανοσολογική απόκριση<sup>32</sup>.

### 1.5. Κλινική εικόνα

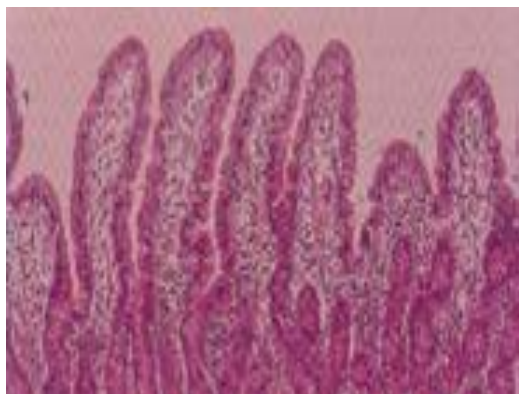
Οι κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό, και παρόλο που ήταν αμιγώς αντιληπτή ως παιδιατρική διαταραχή, η διάγνωση γίνεται ολοένα συχνότερη και στην ενήλικη ζωή, αν και πολλοί ενήλικες εξακολουθούν να διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή άλλα γαστρεντερικά σύνδρομα <sup>34</sup>.

Σε ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου των ασθενών με κοιλιοκάκη παρουσιάζεται πλατύνση των κρυπτών των πτυχών και ατροφία των λαχνών του εντέρου.

Η νόσος επηρεάζει το βλεννογόνο του εγγύς λεπτού εντέρου, με σταδιακή μείωση της βαρύτητας των αλλοιώσεων καθώς κινούμαστε προς το άπω λεπτό έντερο, αν και σε

σοβαρές περιπτώσεις, οι αλλοιώσεις μπορεί να έχουν επεκταθεί και στον ειλεό. Ο βαθμός της αλλοίωσης στο εγγύς λεπτό έντερο ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Η βλάβη στις «σιωπηλές» περιπτώσεις μπορεί να είναι πολύ ήπια, με μικρή ή καθόλου ανωμαλία ή και ανιχνεύσιμη ιστολογικά, με εμφανή αλλαγή της φυσιολογικής δομής του εντέρου στα μέσα της νήστιδας. Ανωμαλίες στο γαστρικό βλεννογόνο ή και στον βλεννογόνο του ορθού μπορούν να παρατηρηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών. Στην εικόνα 7 απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του δωδεκαδακτύλου που λαμβάνουν χώρα στη κοιλιοκάκη<sup>50</sup>.



Φυσιολογικός βλεννογόνος του λεπτού εντέρου



Βλεννογόνος του λεπτού εντέρου σε άτομο με κοιλιοκάκη

**Εικόνα 7.** Όψη του δωδεκαδακτύλου χωρίς και με κοιλιοκάκη<sup>50</sup>.

#### 1.5.1 Κλινική Ταξινόμηση:

Η κλινική ταξινόμηση των τύπων της κοιλιοκάκης έχει τροποποιηθεί πολλάκις κατά την διάρκεια ανάπτυξης και προόδου της ιατρικής επιστήμης. Σήμερα, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν με την ακόλουθη κατάταξη<sup>4</sup>.

#### **Τυπική Κοιλιοκάκη**

Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από ατροφία των λαχνών και τυπικά συμπτώματα εντερικής δυσαπορρόφησης.

Παρουσιάζεται μεταξύ των ηλικιών 6 και 24 μηνών με εξασθενημένη ανάπτυξη, μη φυσιολογικά κόπρανα, κοιλιακή διάταση, απώλεια μυϊκής μάζας και υποτονικότητα, μειωμένη όρεξη και κακή διάθεση. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, συχνά ευρήματα αποτελούν η χρόνια διάρροια, η κοιλιακή διάταση, ο νανισμός (ύψος προς ηλικία χαμηλότερο από 2 τυπικές αποκλίσεις), και η αναιμία είναι συχνά ευρήματα.

#### **Άτυπη Κοιλιοκάκη**

Η άτυπη κοιλιοκάκη παρατηρείται συνήθως σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες και τα χαρακτηριστικά της έκδηλης δυσαπορρόφησης απουσιάζουν. Τα εντερικά



χαρακτηριστικά μπορεί να απουσιάζουν ή να περιλαμβάνουν ασυνήθιστες ενοχλήσεις, όπως επαναλαμβανόμενο κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετό, φούσκωμα, οδοντική υποπλασία του σμάλτου και επαναλαμβανόμενη αφθώδη στοματίτιδα.

Η μειωμένη αύξηση στα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης ορού προκαλούμενη από ήπια, μη προοδευτική φλεγμονή του ήπατος, είναι μία συνήθης παρουσίαση στα παιδιά. Διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου, μόνες τους ή σε συνδυασμό, έχουν περιγραφεί ως τώρα, πιθανώς επηρεάζοντας οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα του σώματος.

### **Σιωπηλή Κοιλιοκάκη**

Από την εισαγωγή των ορολογικών δοκιμών, η σιωπηλή (προφανώς ασυμπτωματική) κοιλιοκάκη αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο λόγω του περιστασιακού ελέγχου. Αυτή είναι συνήθως η περίπτωση σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης, ασθενείς με συσχετιζόμενες αυτοάνοσες (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I) ή γενετικές (Down, Turner ή William σύνδρομο) διαταραχές. Ένα διεξοδικό ιστορικό και μία διεξοδική έρευνα θα αποκαλύψει ωστόσο μία χαμηλού βαθμού ανοσία σε ασθένεια αυτών των ασθενών.

Κοινά χαρακτηριστικά είναι:

- Διαταραχές στην συμπεριφορά, όπως ευερεθιστότητα και μειωμένη σχολική απόδοση,
- Μειωμένη φυσική κατάσταση και χρόνια κόπωση,
- Έλλειψη σιδήρου με ή χωρίς αναιμία, και
- Μειωμένη οστική πυκνότητα.

Βελτίωση της ψυχοσωματικής ευεξίας αναφέρεται συχνά σε παιδιά που πάσχουν από φαινομενικά σιωπηλή κοιλιοκάκη μετά την έναρξη της θεραπείας με ΔΕΓ.

### **Δυνητική Κοιλιοκάκη**

Χαρακτηρίζεται από ένα φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο ή με λεπτές ιστολογικές ανωμαλίες όπως αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (αλλοίωση τύπου I). Αυτοί οι ασθενείς είναι θετικοί για αντι-tTG αντισώματα ή/και EMA ή/και υποεπιθηλιακές αποθέσεις αντι-tTG IgA στη βιοψία. Μπορεί να είναι είτε καλά είτε να έχουν εντερικά συμπτώματα, που μπορεί να ανταποκριθούν σε μία ΔΕΓ. Με τον καιρό, μπορεί να αναπτύξουν έναν επίπεδο βλεννογόνο, παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη διαχείριση αυτών των ασθενών με ΔΕΓ μέχρι να καταγραφεί η χαρακτηριστική «ισοπέδωση» του βλεννογόνου<sup>34</sup>.

**Πίνακας 2:** Κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης<sup>34</sup>.

<i>Τοπική CD</i>	<i>Άτυπη CD</i>	<i>Συνδεδεμένες αυτοάνοσες νόσοι</i>	<i>Συνδεδεμένες γενετικές νόσοι</i>
Χρόνια διάρροια	Αναιμία (Fe, Βιταμίνη B12,	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I	Σύνδρομο Down

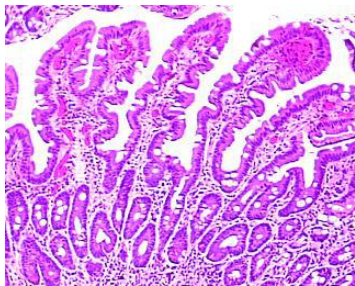
	Έλλειψη φολικού οξέος)		
Αποτυχία ανάπτυξης	Κοντό ανάστημα	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	Σύνδρομο Turner
Κοιλιακή διάταση	Οστεοπενία/Οστεοπόρωση	Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Σύνδρομο Williams
Απώλεια μυϊκής μάζας	Υπερτρανσαμιναιμία	Myasthenia gravis	Ανεπάρκεια IgA
Ανορεξία	Ερπητοειδής δερματίτιδα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	
Αλλαγές στην συμπεριφορά	Οδοντική υποπλασία της αδαμαντίνης	Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	
	Επαναλαμβανόμενη αφθώδης στοματίτιδα	Ψωρίαση	
	Επαναλαμβανόμενο κοιλιακό άλγος	Νόσος Sjogren	
	Εμετός		
	Δυσκοιλιότητα		
	Πονοκέφαλος		
	Πολυνευροπάθεια		
	White matter lesions		
	Παρεγκεφαλιδική αταξία		
	Επιληψία		
	Καθυστερημένη εφηβεία		
	Επαναλαμβανόμενες αποβολές		
	Υπογονιμότητα		

### 1.5.2. Ιστοπαθολογική Ταξινόμηση:

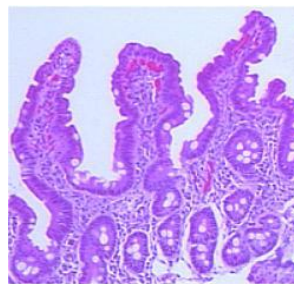
Οι κλασικές ιστοπαθολογικές αλλαγές στο λεπτό έντερο που παρατηρούνται στην κοιλιοκάκη κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την ακόλουθη «ταξινόμηση κατά Marsh» (Εικόνα 8) <sup>39</sup>.

- **Marsh στάδιο 0:** κανονικός βλεννογόνος. Το 5% των ασθενών με DQ γονίδια έχουν μικρο-εντερική βιοψία δειγμάτων που φαίνεται φυσιολογική.
- **Marsh στάδιο 1:** αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs), συνήθως άνω των 20 κυττάρων ανά 100 εντεροκύτταρα.
- **Marsh στάδιο 2:** πολλαπλασιασμός των κρυπτών του Lieberkahun. Εκτός από την αύξηση των IELs, υπάρχει και μία αύξηση στο βάθος των κρυπτών παρά τη μείωση του ύψους των λαχνών.

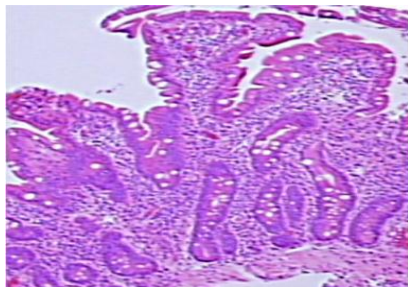
- Marsh στάδιο 3:** μερική ή πλήρης ατροφία των λαχνών. Αυτή είναι η κλασική βλάβη της νόσου. Βρίσκεται στο 40% των ασθενών με DQ γονίδια και στο 10-20% των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών. Παρά τις σημαντικές αλλαγές του βλεννογόνου, πολλά άτομα είναι μη συμπτωματικά και ως εκ τούτου έχουν ταξινομηθεί ως υποκλινικές ή σιωπηλές περιπτώσεις. Αυτή η βλάβη είναι χαρακτηριστική της κοιλιοκάκης, αλλά δεν είναι ειδική για την κοιλιοκάκη. Μπορεί επίσης να συνδεθεί με σοβαρή γιαρδίαση, παιδικές ευαισθησίες έναντι τροφίμων, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή, χρόνια ισχαιμία του λεπτού εντέρου, τροπική κοιλιοκάκη, έλλειψη ανοσοσφαιρίνης, χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα, άλλες ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και απόρριψη αλλομοσχεύματος.
- Marsh στάδιο 4:** υποπλασία της μικρο-αρχιτεκτονικής δομής του εντέρου. Παρά τις αλλαγές της εικόνας που παρατηρούνται όταν η γλουτένη απομακρύνεται από τη διαίτα, πολλές επίσημες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν μία επανάληψη βιοψίας μερικούς μήνες (4-6) μετά την έναρξη της διαίτας αποκλεισμού της γλουτένης. Ωστόσο, αυτό μπορεί να θεωρηθεί το τελικό στάδιο βλάβης σε μία πολύ μικρή ομάδα ασθενών που πλέον και μετά την απόσυρση της γλουτένης από την διατροφή μπορεί να αναπτύξουν κακοήθεις επιπλοκές. Στο στάδιο αυτό, μπορεί να υπάρχει εναπόθεση κολλαγόνου στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο. Οι ασθενείς με βλάβες τύπου IV είναι συνήθως ανεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή χημειοθεραπεία <sup>4</sup>.



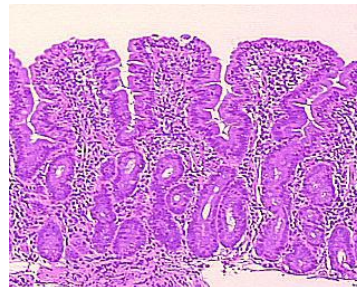
Φυσιολογικό (0)



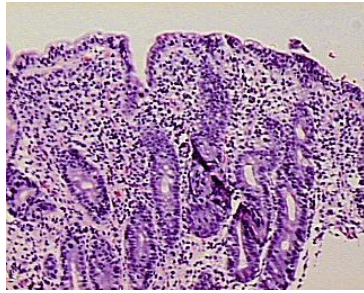
Διήθηση (1)



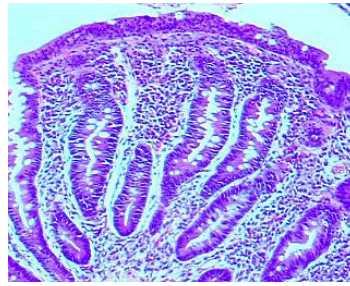
Υπερπλασία (2)



Μερική ατροφία (3a)



Μερικό σύνολο ατροφίας (3b)



Ολική ατροφία (3c)

**Εικόνα 8.** Ιστοπαθολογική ταξινόμηση της κοιλιόκακης κατά Marsh <sup>52</sup>.

### 1.5.3. Συμπτωματολογία

Το κλινικό φάσμα της κοιλιόκακης είναι εξαιρετικά ετερογενές. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική μορφή, μέχρι και βαριά κατάσταση υποθρεψίας (πίνακας 3).

**Πίνακας 3:** Συμπτώματα και σημεία της Κοιλιόκακης <sup>71</sup>.

<u>Βρέφη και παιδιά κάτω των 2 ετών</u>	<u>Παιδική Ηλικία</u>	<u>Ενήλικες</u>
Διάρροια	Διάρροια	Αναιμία
Κοιλιακός μετεωρισμός	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια ή/και δυσκοιλιότητα
Αδυναμία ανάπτυξης	Αναιμία	Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα
Έλλειψη λίπους	Οστεοπόρωση	Δυσπεψία
Απώλεια τριχωτού	Κοντό ανάστημα	Κοιλιακό άλγος
Ανορεξία, εμετοί		Μετεωρισμός
Μυϊκή αδυναμία		Εύκολη κόπωση
		Υπογονιμότητα
		Οστεοπόρωση
		Μυϊκή αδυναμία
		Στρες, κατάθλιψη

Τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας γενικά, παρουσιάζουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό και αδυναμία πρόσληψης βάρους. Δεν είναι σπάνιο η δυσκοιλιότητα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα να οφείλεται στην κοιλιόκακη. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου που δεν σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα όπως, κοντό ανάστημα, νευρολογικά

συμπτώματα και σιδηροπενική αναιμία. Η κλασική συμπτωματολογία των ενήλικων περιλαμβάνει διάρροια, κοιλιακό άλγος, και δυσπεψία <sup>71</sup>.

Η κλασική εικόνα ενός υποτονικού, κυκλοθυμικού παιδιού με ατροφικούς γλουτούς, τεράστια κοιλιά και στεατόρροια μπορεί ακόμα να παρατηρείται, αλλά τα περισσότερα παιδιά παρουσιάζουν ήπια συμπτώματα ή διαγιγνώσκονται απλώς ως αποτέλεσμα του ελέγχου. Η ηλικία διάγνωσης ποικίλλει εξαιρετικά, ξεκινώντας από τη βρεφική ηλικία, λίγο μετά την εισαγωγή της γλουτένης στη διατροφή, μέχρι σε άτομα μεγάλης ηλικίας <sup>34</sup>.

Σιωπηλά συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι η σιδηροπενική αναιμία, η οστεοπόρωση, η δυσκοιλιότητα, η απώλεια βάρους, η υποασβεσταιμία και υποπρωτεϊναιμία, οι διαταραχές των ηπατικών ένζυμων, η δερματίτιδα, τα άτυπα κοιλιακά άλγη, η χρόνια κόπωση και η μειωμένη οστική πυκνότητα. Επίσης, οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν και αλλά αυτοάνοσα νοσήματα (πίνακας 4) <sup>71</sup>.

**Πίνακας 4:** Διαταραχές σχετιζόμενες με την Κοιλιοκάκη <sup>71</sup>.

<u>Κυκλοφορικό Σύστημα</u>	<u>Ενδοκρινικό Σύστημα</u>	<u>Ήπαρ</u>	<u>Κεντρικό Νευρικό Σύστημα</u>
Αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα	Τύπου I σακχαρώδης διαβήτη	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	Παρεγκεφαλιδική αταξία
Ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Περιφερική νευροπάθεια
	Νόσος Addison	Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα	Επιληψία
	Διαταραχές αναπαραγωγής		Ημικρανία
	Αλωπεκία		Crohn's και ελκώδη κολίτιδα
	Αναιμία		Σύνδρομο Turner και Down
	Ανεπάρκεια IgA ανοσοσφαιρίνης		Οστεοπόρωση
	Σύνδρομο Sjogren		

Τα συμπτωματικά παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν εξωεντερικά σημάδια και συμπτώματα που μπορεί να συνδέονται ή όχι με δυσαπορρόφηση, όπως αποτυχία ανάπτυξης, αναιμία, μειωμένη οστική μάζα και ελαττώματα στο οδοντικό σμάλτο. Μια συστηματική ανασκόπηση βρήκε αποδεικτικά στοιχεία για έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο στα παιδιά με κοιλιοκάκη να αναπτύξουν νευρολογικές επιπλοκές, όπως πονοκέφαλο, περιφερική νευροπάθεια και νόσος της λευκής ουσίας. Κατά

συνέπεια, η κοιλιοκάκη θεωρείται προς το παρόν, πρωτίστως μια συστηματική ασθένεια.

Η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση είναι η ερπητοειδής δερματίτιδα, μία παραλλαγή της κοιλιοκάκης («Κοιλιοκάκη του δέρματος»), η οποία αποτελεί μία φυσαλιδώδη δερματική ασθένεια με εξανθήματα στις δερματικές θηλές. Η πρωταρχική αλλοίωση αποτελείται από ερυθρηματώδεις βλατίδες ή φλύκταινες. Μπορεί κάποιες φορές να παρατηρηθεί η ομαδοποίηση αυτών των κυστιδίων σε μία ερπητόμορφη διαμόρφωση. Αυτά τα δερματικά εξανθήματα παρουσιάζονται συνήθως πάνω σε εκτείνοντες περιοχές, ιδιαίτερα στους αγκώνες, τα γόνατα, τους ώμους, το ιερό, τους γλουτούς και την οπίσθια αυχενική περιοχή. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι αλλοιώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο και τη βουβωνική χώρα. Γενικά, οι αλλοιώσεις επουλώνονται χωρίς ουλές εκτός κι αν έχει ξεκινήσει βακτηριακή λοίμωξη ενώ, εμφανίζονται μεταφλεγμονώδεις χρωστικές αλλαγές. Η κατασταλτική θεραπεία και μία ΔΕΓ θα πρέπει να ληφθούν υπόψη να είναι συμπληρωματικές. Η διακοπτόμενη θεραπεία δαψόνης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να καταστείλει περιστασιακά ξεσπάσματα που προκαλούνται από ακυρώσεις της δίαιτας.

Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση σε ένα κατά τα άλλα υγιές παιδί. Έχει διαπιστωθεί πρόσφατα ότι στο 2-8% των παιδιών με κοντό ανάστημα και χωρίς γαστρεντερικά προβλήματα, η κοιλιοκάκη μπορεί να είναι η υποκείμενη αιτία, όντας η πιο κοινή οργανική αιτία της αργής ταχύτητας ανάπτυξης, πολύ πιο κοινή από την έλλειψη αυξητικής ορμόνης (GH).

Η θεραπεία με μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης συχνά οδηγεί σε πλήρη αναπλήρωση της καθυστερημένης ανάπτυξης μέσα σε 2-3 χρόνια. Εάν δεν υπάρξει αναπλήρωση μετά από 12 μήνες εφαρμογής της ΔΕΓ, θα πρέπει να υπάρξουν υποψίες για μία συσχετιζόμενη και παροδική έλλειψη GH.

Η αναιμία είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη και μπορεί να είναι το αρχικό χαρακτηριστικό. Ο επιπολασμός της ποικίλει σημαντικά ανάλογα με τις διάφορες αναφορές και έχει βρεθεί στο 12-69% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με κοιλιοκάκη. Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι συνήθως ανθεκτική στη θεραπευτική χορήγηση σιδήρου από το στόμα και μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση της κοιλιοκάκης, ειδικά σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η θεραπεία της σιδηροπενικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι αρχικά μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και συμπληρώματα σιδήρου μέχρι οι αποθήκες σιδήρου να αποκατασταθούν.

Η αναιμία που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη μπορεί επίσης να προκύψει σαν αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B12 (μία μικρή ποσότητα της οποίας απορροφάται παθητικά κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου) και του φολικού οξέος (που απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο).

Η κοιλιοκάκη επίσης, προδιαθέτει σε χαμηλή οστική πυκνότητα και οστεοπόρωση. Ο καταγεγραμμένος επιπολασμός της κοιλιοκάκης μεταξύ των ατόμων με οστεοπόρωση είναι 3,4%. Οι οστικές αλλοιώσεις πιστεύεται ότι προέρχονται από την έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D, δευτερεύουσα στην εντερική δυσαπορρόφηση της βιταμίνης D. Πρόσφατα, άλλες αιτίες της δυσλειτουργίας του

οστικού μεταβολισμού έχουν υποστηριχθεί, συμπεριλαμβάνοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυτοκινών και των τοπικών/συστημικών παραγόντων που επηρεάζουν τον οστικό σχηματισμό και την επαναρρόφηση. Μία δια βίου ΔΕΓ είναι το μόνο αποτελεσματικό μέτρο για την αποκατάσταση του οστικού μεταβολισμού σε μία προφανή ομαλότητα. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία άμεση εκτέλεση της ΔΕΓ μπορεί να οδηγήσει σε μία ικανοποιητική ανάκαμψη της οστικής μάζας.

Όπως προαναφέρθηκε η κοιλιοκάκη αποτελεί μία πολυσυστημική νόσος. Εκτός των άλλων συστημάτων επηρεάζει και το αναπαραγωγικό σύστημα τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες με κοιλιοκάκη βιώνουν πιο συχνά καθ' εξιν αυθόρμητες αποβολές, πρόωρη εμμηνόπαυση και αμηνόρροια. Προβλήματα γονιμότητας μπορεί ακόμα να παρουσιάζονται σε άνδρες ασθενείς. Ο πραγματικός μηχανισμός με τον οποίο η κοιλιοκάκη παράγει αυτές τις αλλαγές είναι ασαφής, αλλά παράγοντες όπως ο υποσιτισμός και η έλλειψη σιδήρου, φολικού και ψευδαργύρου έχουν όλοι ενοχοποιηθεί <sup>34</sup>.

Ο πίνακας 5 παρουσιάζει μία επισκόπηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Δεν δικαιολογούν όλα από μόνα τους την συμπερίληψη της κοιλιοκάκης στην διαφορική διάγνωση, ωστόσο, ο κοιλιακός πόνος, για παράδειγμα, σπάνια, αν όχι ποτέ, είναι το κύριο σύμπτωμα της κοιλιοκάκης που παρουσιάζεται.

**Πίνακας 5:** Συμπτώματα και καταστάσεις συσχετιζόμενες με την Κοιλιοκάκη <sup>30</sup>.

Κλασική παρουσίαση	Άτυπη παρουσίαση	Άλλα συσχετιζόμενα συμπτώματα και σημάδια:	Συσχετιζόμενες νόσοι και σύνδρομα
Χρόνια διάρροια	Χρόνια διάρροια	Οστεοπόρωση	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Κοιλιακή διάταση	Επίμονη δυσκοιλιότητα	Ανεξήγητα κατάγματα	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
Καθυστέρηση ανάπτυξης	Επίμονος εμετός	Οδοντική υποπλασία σμάλτου	Αυτοάνοση νόσος του ήπατος
Επίπεδους γλουτούς	Ναυτία	Αφθώδης στοματίτιδα	Σύνδρομο Sjögren
Ανορεξία	Επαναλαμβανόμενος κοιλιακός πόνος	Υπερτρανσαμιναμία	Γυροειδής αλωπεκία
Ευερεθιστότητα	Κοιλιακή διάταση	Πολυνευροπάθεια	Έλλειψη IgA
	Ακούσια απώλεια βάρους	Παρεγκεφαλιδική αταξία	Σύνδρομο Down
	Καθυστέρηση ανάπτυξης	White matter lesions	Σύνδρομο Turner
	Καθυστέρηση εφηβείας		Σύνδρομο Williams
	Χρόνια κόπωση		
	Ανεξήγητη αναιμία (σίδηρος, φολικό οξύ)		
	Ερπητοειδής δερματίτιδα		



(Κοιλιακή διάταση)



(Ερπητοειδής δερματίτιδα)

(Απώλεια μυϊκής μάζας)



(Υποπλασία οδοντικού σμάλτου)





Δεν είναι όλα τα παιδιά με κοιλιοκάκη συμπτωματικά και όλα τα παιδιά με θετικά συμπτώματα δεν έχουν κοιλιοκάκη<sup>30</sup>.

**Πίνακας 6:** Ενεργή, Σιωπηλή, Λανθάνουσα και Δυνητική Κοιλιοκάκη<sup>30</sup>.

	DQ2/8	Antibodies	Histology	Symptoms
Ενεργός CD	+	+	+	+
Σιωπηλή CD	+	+	+	-
Λανθάνουσα CD	+	-/+	- (+ in the past)	-/+
Δυνητική CD	+	+	-	-/+

### 1.6. Διάγνωση

Από τη στιγμή που η γλουτένη αναγνωρίστηκε ως ο κύριος ένοχος και η ατροφία των λαχνών ως η κύρια ανωμαλία, τόσο ο ορισμός όσο και η διάγνωση της κοιλιοκάκης έχουν περάσει μέσα από πολυάριθμες αλλαγές. Το 1969, μία ομάδα της ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) διαμόρφωσε τα «κριτήρια Interlaken», απαιτώντας τρεις δωδεκαδακτυλικές βιοψίες: κατά τη διάγνωση, πριν και μετά από μία περίοδο πρόκλησης στην γλουτένη. Αυτές αναθεωρήθηκαν το 1990, όταν η ανάγκη πρόκλησης στην γλουτένη ήταν αυστηρά μόνο για παιδιά κάτω των 2 ετών κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η διαθεσιμότητα των αυξανόμενα διαθέσιμων ορολογικών δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων τύπου 2 της τρανσγλουταμινάσης καθώς και η αντίληψη ότι ακόμα και στα βρέφη μία αξιόπιστη διάγνωση θα μπορούσε να γίνει χωρίς πρόκληση στη γλουτένη, οδήγησε στην ανάγκη για βιοψία αυστηρά σε συγκεκριμένες καταστάσεις<sup>30</sup>.

Η εμφάνιση της κοιλιοκάκης παρουσιάζει μία μεγάλη ποικιλομορφία χωρίς ενδεικτικά για τη νόσο σημάδια και συμπτώματα. Είναι σημαντικό λοιπόν, να γίνεται έλεγχος για διάγνωση κοιλιοκάκης όχι μόνο σε παιδιά με προφανή γαστρεντερικά συμπτώματα, αλλά επίσης σε παιδιά με λιγότερο καθαρή κλινική εικόνα γιατί η νόσος μπορεί να έχει αρνητικές για την υγεία συνέπειες.

Η αύξηση που παρατηρείται στον αριθμό των ασθενών που διαγιγνώσκονται με κοιλιοκάκη σχετίζεται με την δυνατότητα αναγνώρισης της διαταραχής, την ανάπτυξη των δοκιμών ελέγχου με υψηλή ακρίβεια, καθώς επίσης και με μία αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης<sup>4</sup>. Η διαθεσιμότητα των ορολογικών δοκιμασιών με υψηλή ακρίβεια και άλλων διαγνωστικών δοκιμασιών επιτρέπει να γίνει μία σταθερή διάγνωση. Η ερμηνεία και οι συνέπειες των αποτελεσμάτων αυτών των τεστ διαφέρουν μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Η εξέταση για κοιλιοκάκη θα πρέπει να προσφέρεται στις εξής ομάδες:

- Παιδιά και έφηβοι με ανεξήγητα συμπτώματα και σημάδια ή χρόνια ή επίμονη διάρροια, αποτυχία ανάπτυξης, απώλεια βάρους, καχεκτική ανάπτυξη, καθυστέρηση της εφηβείας, αμηνόρροια, σιδηροπενική αναιμία, ναυτία ή

εμετό, χρόνια κοιλιακό άλγος, κράμπες ή φούσκωμα, χρόνια δυσκοιλιότητα, χρόνια κόπωση, υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα (στοματικά έλκη), ερπητοειδή δερματίτιδα, οστεοπενία/οστεοπόρωση και μη φυσιολογική ηπατική βιοχημεία.

- Ασυμπτωματικά παιδιά και έφηβοι με έναν αυξημένο κίνδυνο για κοιλιοκάκη όπως με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, σύνδρομο Down, αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδή, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Williams, επιλεκτική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης A (IgA), αυτοάνοση νόσος του ήπατος και εκείνοι που έχουν πρώτου βαθμού συγγενείς με κοιλιοκάκη <sup>28</sup>.

### **Κλινική Εξέταση**

Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν μία σιωπηλή μορφή της νόσου, και δεν έχουν ευρήματα από την εξέταση. Ωστόσο, οι ασθενείς κατά καιρούς μπορεί να αντιμετωπίσουν σοβαρή δυσαπορρόφηση σε συνδυασμό με διάφορα σχετιζόμενα κλινικά ευρήματα, όπως απώλεια βάρους και απώλεια μυϊκής μάζας, ωχρότητα, στοματίτιδα, ή εύκολη δημιουργία μωλώπων. Το πιο ενδεικτικό εύρημα από την κλινική εξέταση είναι η ερπητοειδής δερματίτιδα <sup>46</sup>.

### **Διαγνωστικά Κριτήρια**

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης γίνεται με τη χρήση ενός συνδυασμού από ορολογικές δοκιμασίες, βιοψία του λεπτού εντέρου και απόκριση στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (ΔΕΓ), (Σχήμα 1). Διάφορες ορολογικές δοκιμασίες αντισωμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχική δοκιμασία σε ασθενείς με κλινική υποψία κοιλιοκάκης.

Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, τα αντιγλοιαδινικά αντισώματα δεν συστήνονται πλέον ως κύρια δοκιμασία. Η δοκιμασία για τα αντισώματα ενδομυσίου έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά είναι επίσης και πιο ακριβή.

Η δοκιμασία της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG) έχει ομοίως υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά δεν είναι τόσο ακριβή. Έτσι, η IgA tTG είναι η δοκιμασία επιλογής για την ορολογική διάγνωση και παρακολούθηση της κοιλιοκάκης. Το απαμινωμένο γλιαδινικό πεπτιδίο είναι η νεότερη δοκιμασία για ασθενείς που έχουν επίσης έλλειψη IgA, η οποία είναι 10 με 15 φορές πιο συχνή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη παρά στον γενικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, συστήνεται ότι το συνολικό επίπεδο IgA θα πρέπει να ελέγχεται με το αρχικό IgA tTG.

Η δοκιμασία απαμινωμένου γλιαδινικού πεπτιδίου IgG μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς κανέναν περιορισμό σε άτομα με ανεπαρκή παρουσία IgA. Πολλά άτομα με κοιλιοκάκη, έχουν ανιχνεύσιμα αλλά χαμηλά επίπεδα IgA αντισωμάτων, και για αυτά τα άτομα, η ακρίβεια των ορολογιών που βασίζονται στα IgA θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται. Πρέπει να σημειωθεί, ότι ο ορολογικός έλεγχος μπορεί να μην είναι ακριβής σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και να είναι λιγότερο ακριβής σε εκείνα που είναι μικρότερα των 2 ετών.

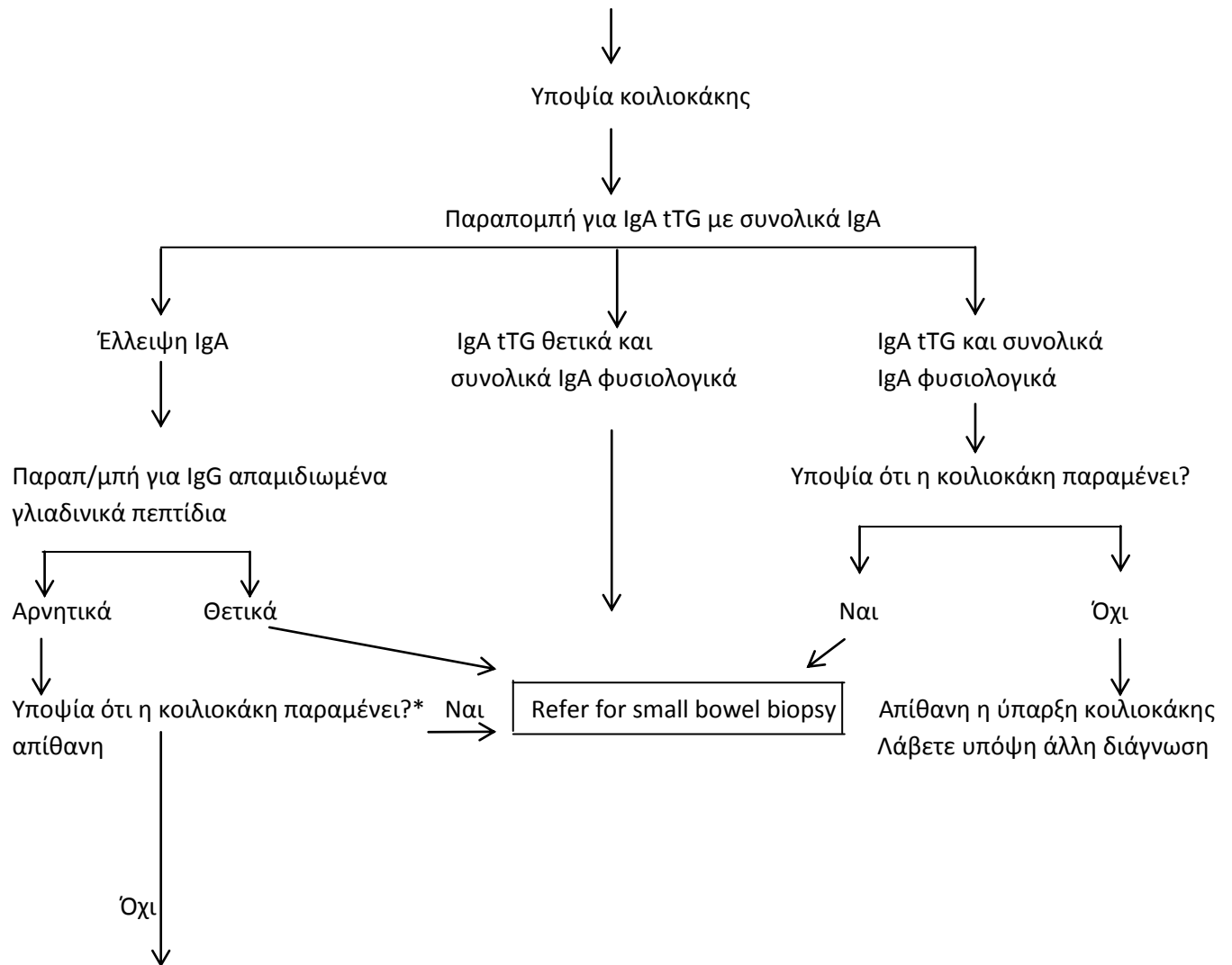
Οι ορολογικές δοκιμασίες από μόνες τους δεν είναι επαρκείς για την διάγνωση της κοιλιοκάκης. Απαιτείται μία βιοψία του λεπτού εντέρου και τα άτομα

με ένα θετικό ορολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να παραπέμπονται για οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση, όπως και εκείνοι με αρχικά αρνητικά αποτελέσματα στους οποίους υπάρχει μεγάλη υποψία. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, η βιοψία πρέπει να δείξει τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα (ποικίλοι βαθμοί ατροφίας των λαχνών) που σχετίζονται με δυσαπορρόφηση του λεπτού εντέρου.

Μία εξαίρεση στην ανάγκη για εντερική βιοψία με σκοπό την επιβεβαίωση της παρουσίας κοιλιοκάκης, είναι τα άτομα που έχουν μία βιοψία δέρματος με την τυπική ιστοπαθολογία της ερπητοειδούς δερματίτιδας, καθώς το 80% αυτών των ασθενών έχουν μία φυσιολογική βιοψία. Επιπλέον, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής έχουν σημειώσει ότι τα βρέφη ή τα παιδιά με σημάρια ή συμπτώματα κοιλιοκάκης και επίπεδα IgA tTG υψηλότερα κατά 10 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό, μπορούν να λάβουν μία διάγνωση κοιλιοκάκης χωρίς βιοψία του λεπτού εντέρου.

Εξαιτίας της πιθανότητας ψευδώς-αρνητικών αποτελεσμάτων, αυτές οι δοκιμασίες πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη του αποκλεισμού της γλουτένης. Πολλοί ασθενείς ξεκινούν μία ΔΕΓ από μόνοι τους, πριν να γίνει μία οριστική διάγνωση για κοιλιοκάκη. Στην σοβαρή μορφή κοιλιοκάκης, αν η δοκιμασία γίνει εντός 2 μηνών από την έναρξη μίας ΔΕΓ, υπάρχει πιθανώς ελάχιστη επίδραση στα ορολογικά αποτελέσματα και στα ευρήματα της βιοψίας. Ωστόσο, η επίδραση εξαρτάται από τη διάρκεια της δίαιτας και κατά πόσο αυστηρά την ακολουθεί ο ασθενής. Τα άτομα με θετικά ορολογικά αποτελέσματα που έχουν μία διάγνωση κοιλιοκάκης στην εντερική βιοψία, τυπικά έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα έξι με δώδεκα μήνες μετά την εισαγωγή μίας ΔΕΓ. Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών μπορούν επίσης να καλυφθούν όταν τα άτομα παίρνουν ανοσοκατασταλτικά<sup>46</sup>.

### Προσέγγιση στη διάγνωση της κοιλιοκάκης



Απίθανη η ύπαρξη κοιλιοκάκης  
Λάβετε υπόψη άλλη διάγνωση

\*— Η υποψία μπορεί να παραμένει λόγω κλινικών χαρακτηριστικών, όπως το οικογενειακό κοιλιοκάκης, ανεξήγητης σιδηροπενικής αναιμίας ή αποτυχία ανάπτυξης στα βρέφη. Η υποψία μπορεί επίσης να παραμένει λόγω πραγματοποίησης δοκιμασίας ενώ βρίσκονταν σε δίαιτα περιορισμένης γλουτένης.

**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος για την διάγνωση της κοιλιοκάκης. (Ig = ανοσογλοβουλίνη; tTG = ιστική τρανσγλουταμινάση) <sup>46</sup>.

## HLA Τυποποίηση

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με κοιλιοκάκη (95%) φέρουν το ετεροδιμερές HLA DQ2 σε cis ή trans δομή, με το DQ8 να είναι παρόν στους περισσότερους από τους απομείναντες ασθενείς. Στους δυτικούς πληθυσμούς, ωστόσο, η επικράτηση των DQ2 και DQ8 είναι υψηλή (έως και 40% του γενικού πληθυσμού φέρουν είτε το DQ2 ή το DQ8 , ή και τα δύο). Σαν αποτέλεσμα, η θετική προγνωστική αξία της παρουσίας του DQ2 είναι πολύ χαμηλή και εκείνη του DQ8 ακόμα χαμηλότερη, αλλά η αρνητική προγνωστική αξία της απουσίας τόσο του DQ2 όσο και του DQ8 είναι εξαιρετικά υψηλή, στο σημείο που σχεδόν αποκλείει την κοιλιοκάκη.

Η αξία της HLA τυποποίησης, ως εκ τούτου, είναι διπλή: από τη μία πλευρά, μπορεί να χρησιμεύει στην ταυτοποίηση εκείνων των παιδιών από τις ομάδες κινδύνου που μπορεί να αναπτύξουν κοιλιοκάκη στο μέλλον, από την άλλη πλευρά, επιτρέπει τον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης σε ένα μέρος των ασθενών που βρίσκονται σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης χωρίς σωστή διάγνωση. Με τις νέες κατευθυντήριες γραμμές της ESPGHAN, η HLA τυποποίηση έχει κερδίσει έναν τρίτο ρόλο, δηλαδή ως ένα από τα κριτήρια για την κοιλιοκάκη στον διαγνωστικό αλγόριθμο<sup>30</sup>.

## Ορολογία

Η ορολογική δοκιμασία είναι το πρώτο βήμα στην διάγνωση της κοιλιοκάκης στους συμπτωματικούς ασθενείς. Έως και τα μέσα του 1990, μία διάγνωση έπρεπε να βασίζεται στα αντισώματα ενάντια στην γλιαδίνη (IgA-AGA, IgG-AGA) και τη ρετικουλίνη (IgA-ARA). Εκείνες ήταν ωστόσο, ούτε ειδικές ούτε ευαίσθητες αρκετά για να είναι χρήσιμες στην διαγνωστική διαδικασία των ασθενών που υποψιάζονταν για κοιλιοκάκη. Στα πρόσφατα χρόνια έχουν αντικατασταθεί από δοκιμασίες για αντιενδομύσιου (EmA) και αντι- TG2 (TG2A) αντισώματα. Τα δύο τελευταία είναι εξαιρετικά ειδικά και ευαίσθητα και ως εκ τούτου, έχουν θετικές και αρνητικές προγνωστικές αξίες που τείνουν στο 100%. Η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο αντισωμάτων είναι σχετική, που βασίζεται κυρίως στις διαφορετικές τεχνικές αξιολόγησης. Στην πραγματικότητα, η τρανσγλουταμινάση τύπου 2 έχει αναγνωριστεί ως το αυτοαντιγόνο έναντι ενδομύιου στην κοιλιοκάκη<sup>30</sup>.

Τα AGA – IgA και IgG κατευθύνονται εναντίον των συνθετικών γλιαδινικών πεπτιδικών μορίων, τα EMA εναντίον των στοιχείων του συνδετικού ιστού (κυρίως της ιστικής τρανσγλουταμινάσης) και τα TG-2 εναντίον της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την απαμίνωση της γλιαδίνης στον υμένα.

Ποιο από αυτά τα αντισώματα θα πρέπει να επιλεγθεί για να εξεταστεί ένα παιδί για κοιλιοκάκη, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό, είναι θέμα προς συζήτηση. Όταν συνδυάζεται με άλλες μεθόδους εξέτασης, το DGP (αποαμιδιωμένα γλιαδινικά πεπτίδια) φαίνεται να είναι χρήσιμο σαν μία συμπληρωματική μέθοδος στην εγκαθίδρυση μίας διάγνωσης για κοιλιοκάκη καθώς και ως θεραπεία παρακολούθησης. Μία συνδυασμένη σύζευξη IgA και IgG DGP και TG-2 ήταν 100% ειδική στη διάγνωση κοιλιοκάκης σε 119 παιδιά με αποδεδειγμένη με βιοψία νόσο.

Το DGP φάνηκε πρόσφατα να είναι ανώτερο του EMA και της TG-2 στην παρακολούθηση της διαιτητικής συμμόρφωσης σε μία ομάδα παιδιών από την Ιταλία μετά τη διάγνωση, αν και δεν ξεπέρασε εκείνες τις ορολογίες στον έλεγχο. Ωστόσο, σε μία ομάδα νεαρών παιδιών, το DGP μόνο του, έδειξε φτωχή ειδικότητα σε σχέση με το EMA και την TG-2, αν και είχε καλή ευαισθησία. Ένας συνδυασμός TG-2 και DGP έχει άριστη ευαισθησία και ειδικότητα στον εντοπισμό παιδιών που χρειάζονται βιοψία δωδεκαδακτύλου να αξιολογηθούν για κοιλιοκάκη, αν και μπορεί να υπάρχουν άλλοι συνδυασμοί με ίση απόδοση (Πίνακας 7).

Τόσο τα IgA όσο και τα IgG κλάσης AGA έχουν χαμηλή ακρίβεια τόσο για τον έλεγχο όσο και για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης, και θα πρέπει να αποφεύγονται. Μία εξαίρεση σε αυτό υπάρχει σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 24 μηνών, στα οποία τα AGA μπορεί να είναι χρήσιμα στη διάγνωση, αν και οι συγγραφείς πρόσφατων ιταλικών και σουηδικών μελετών πάνω στο θέμα συνιστούν έναν συνδυασμό από AGA, TG-2 και EMA για αυτούς τους ασθενείς. Για μικρά παιδιά στα οποία μόνο τα AGA είναι αυξημένα, το DGP μπορεί να διαφοροποιείται μεταξύ εκείνων με πραγματική κοιλιοκάκη και εκείνα με άλλες παθολογικές αιτίες που ευθύνονται για τα συμπτώματα τους και την παθολογία του δωδεκαδακτύλου.

Άλλη ειδική περίπτωση υπάρχει στην περίπτωση των παιδιών με έλλειψη IgA. Σε αυτούς τους ασθενείς οι ορολογικές μέθοδοι που βασίζονται στα IgA είναι αναξιόπιστοι και θα πρέπει να χρησιμοποιείται η εξέταση IgG κλάσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται τα DGP ή TG-2<sup>50</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζεται σε άλλες τρανσγλουταμινάσες που μπορεί να παίζουν ένα ρόλο στην εξωεντερική κοιλιοκάκη. Πιο συγκεκριμένα, το TG3, που εκφράζεται στα κύτταρα του δέρματος και βρίσκεται σε σχέση με την ερπητοειδή δερματίτιδα και το TG6, εκφράζεται από τους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος και πιθανόν σχετίζεται με την αταξία της γλουτένης, την επιληψία και τις ενδοεγκεφαλικές αποτιτανώσεις.

Στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN, αν τα TG2A επίπεδα υπερβαίνουν κατά 10 φορές το ανώτατο όριο, επιβεβαιωμένο και σε ένα ανεξάρτητο δείγμα αίματος από δοκιμασία EmA, αυτό είναι η πρώτη προϋπόθεση για μία διάγνωση κοιλιοκάκης χωρίς δωδεκαδακτυλική βιοψία σε συμπτωματικά παιδιά. Στους ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, ο προσδιορισμός των IgG-EmA και IgG-TG2A, καθώς και η εκτίμηση των IgG αντισωμάτων ενάντια στα απαμινωμένα γλιαδινικά πεπτίδια (DGPA), μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντ' αυτού.

Μετά την έναρξη μία δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, όλοι οι ορολογικοί δείκτες θα εξαφανιστούν, αν και ειδικά για το EmA μπορεί να χρειαστεί αρκετά χρόνια πριν εξαφανιστεί πλήρως. Στα παιδιά που είναι κάτω των 2 ετών, αν και τα αντιγλιαδινικά αντισώματα φαίνεται να ενεργούν ελαφρώς καλύτερα από ότι τα EmA και TG2A, οι νέες κατευθυντήριες γραμμές της ESPGHAN αποθαρρύνουν τη χρήση αυτών των δοκιμασιών και συνιστούν τη χρήση του IgG-DGPA αντίθετα. Η ευαισθησία του DGPA σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με εκείνη των TG2A και EmA<sup>30</sup>.

**Πίνακας 7:** Ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας για τις ορολογικές δοκιμασίες για την κοιλιοκάκη, σύμφωνα με συστηματικές ανασκοπήσεις και μελέτες σε πληθυσμούς χαμηλού και υψηλού κινδύνου <sup>4</sup>.

	Ευαισθησία(%)	Ειδικότητα(%)
IgA AGA *	<70–91	80–95
IgG AGA *	17–100	80–95
IgA EMA *	75–100	98–100
IgA tTG *†	75–95	91–99
IgA DGP *†	82–96	93–96
IgG DGP †	70–95	99–100
IgA και IgG DGP †	76–97	96–99
IgA και IgG DGP και tTG †	83–100	88–93

Σημείωση: Υπάρχει μία ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Καταγεγραμμένα δεδομένα συλέχτηκαν από συστηματικές αναφορές (\*) [31,50,51] και από μία πληθυσμιακή μελέτη βασισμένη που συμπεριελάμβανε υψηλού και χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς (†) [48,52,53].

AGA: αντιγλιαδινικά αντισώματα

DGP: αποαμιδιωμένα γλιαδινικά πεπτίδια

EMA: αντισώματα ενδομύιου

IgA: ανοσοσφαιρίνη A

IgG: ανοσοσφαιρίνη G

tTG: ιστική τρανσγλουταμινάση.

## Βιοψία

Ο κεντρικός ρόλος της ιστολογικής εξέτασης στην κοιλιοκάκη έχει τονιστεί ξανά και ξανά στο παρελθόν. Η κοιλιοκάκη ήταν βασισμένη στην παρουσία της ατροφίας των λαχνών σε συνδυασμό με την υπερπλασία της κρύπτης. Ένα μεγάλο βήμα μπροστά έγινε με την εισαγωγή των κριτηρίων Marsh , τα οποία ελαφρώς αναθεωρημένα παραμένουν η βάση της ιστολογικής ερμηνείας των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του λεπτού εντέρου. Η ερμηνεία της ιστολογίας του λεπτού εντέρου παραμένει να είναι μία πρόκληση, και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ένα έμπειρο εργαστήριο. Επιπλέον, η διάγνωση της κοιλιοκάκης δεν θα πρέπει ποτέ να βασίζεται μόνο στην ιστολογία. Η κλινική εικόνα, η ορολογία και οι επιδράσεις και των δύο σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη.

Οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες απαιτούσαν πρόκληση γλουτένης κάποια χρόνια μετά την εισαγωγή σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ώστε να αποδειχθεί η επίμονη ευαισθησία στη γλουτένη του λεπτού εντέρου. Αφότου φάνηκε ότι η (προσωρινή) ατροφία των λαχνών λόγω άλλων αιτιών βρίσκεται μόνο στα βρέφη, στις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες, η απαίτηση για πρόκληση στη γλουτένη περιορίστηκε στα παιδιά μικρότερα των 2 ετών κατά την ηλικία της διάγνωσης. Οι μεταγενέστερες εξελίξεις στην ορολογική δοκιμασία καθώς επίσης και περισσότερα

πρόσφατα δεδομένα, ωστόσο, ώθησαν τους περισσότερους ερευνητές να καταργήσουν την απαίτηση για πρόκληση στη γλουτένη στα παιδιά μικρότερης ηλικίας επίσης.

Το επόμενο βήμα ήταν η πρόκληση ανάγκης για βιοψία στο λεπτό έντερο. Φάνηκε σε αρκετές μελέτες, ότι υψηλά επίπεδα TG2A (>10 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) είχαν θετική προγνωστική αξία για την παρουσία ατροφίας των λαχνών σε παιδιά με συμπτώματα που υποδηλώνουν κοιλιοκάκη. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε ενήλικες. Αυτό οδήγησε την ομάδα της ESPGHAN να αναπτύξει νέους αλγόριθμους για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Εκτιμάται ότι αυτές οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες οδηγούν στην μείωση της ανάγκης για εντερικές βιοψίες κατά 20 – 30%.

Στο παρελθόν θεωρείτο απαραίτητο η απόκτηση δωδεκαδακτυλικών βιοψιών, οι οποίες απαιτούσαν τη χρήση κάψουλων αναρρόφησης. Αν και ήδη από τη δεκαετία του 1980, δημοσιεύτηκαν εκθέσεις που επιβεβαίωναν τη χρησιμότητα των δωδεκαδακτυλικών βιοψιών κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, ήταν μόνο κατά το τέλος της τελευταίας δεκαετίας που οι βιοψίες με λαβίδα θεωρούνταν γενικά επαρκείς. Επί του παρόντος, οι δωδεκαδακτυλικές βιοψίες αποκτώνται κυρίως κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης υπό ολική αναισθησία, η οποία είναι μία γρήγορη και ασφαλής διαδικασία<sup>30</sup>.

Μία δωδεκαδακτυλική βιοψία θα πρέπει να συλλέγεται από κάθε ασθενή που υπάρχει υποψία για κοιλιοκάκη πριν την έναρξη της διαιτητικής θεραπείας. Αυτό δίνει τη δυνατότητα η διάγνωση αυτής της δια βίου κατάστασης, να εγκαθιδρύεται με βεβαιότητα και για τον κίνδυνο των ασθενών για συνοδά νοσήματα να είναι πλήρως διαστρωματωμένη. Επιπλέον, οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με βάση ορολογικές δοκιμασίες και μόνο, που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην διαιτητική θεραπεία μπορεί τελικά να υποβληθούν σε βιοψία, τα αποτελέσματα της οποίας θέτουν ένα διαγνωστικό δίλημμα αν είναι φυσιολογική σε αυτό το σημείο. Ωστόσο, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN πάνω στο θέμα δηλώνουν, ότι σε περιπτώσεις στις οποίες ένα παιδί εκδηλώνει σαφή συμπτώματα κοιλιοκάκης, επιδεικνύοντας πολύ υψηλά επίπεδα TG-2 και έχοντας θετική δοκιμασία HLA, ο γιατρός μπορεί να προβεί στην εξέταση διάγνωσης παραλείποντας μια βιοψία δωδεκαδακτύλου.

Ο αριθμός των δωδεκαδακτυλικών βιοψιών που λαμβάνονται και η θέση τους αποτελούν κρίσιμους παράγοντες στην επίτευξη του κατάλληλου επιπέδου εμπιστοσύνης που γίνεται μία διάγνωση. Η τρέχουσα σύσταση από τη βιβλιογραφία ενηλίκων είναι ότι ένας αριθμός τουλάχιστον 4 δωδεκαδακτυλικών βιοψιών θα πρέπει να λαμβάνεται. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε παιδιά. Επιπλέον, τόσο μελέτες ενηλίκων όσο και παιδιατρικές έχουν δείξει ότι τουλάχιστον μία βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται από το δωδεκαδακτυλικό βολβό, εξαιτίας της ανομοιομορφής φύσης της νόσου και της πιθανότητας τα σχετιζόμενα με την κοιλιοκάκη ευρήματα να βρίσκονται μόνο σε κάποιους ασθενείς.

Η τυπική ιστολογική βλάβη της κοιλιοκάκης επιδεικνύει ατροφία των λαχνών, υπερπλασία της κρύπτης και ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση. Ωστόσο, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ιστοπαθολογίας που μπορεί να είναι συμβατό με την κοιλιοκάκη, που κυμαίνεται από ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση μέχρι ολική ατροφία των λαχνών.



Επιπλέον, πολλές άλλες παθήσεις της παιδικής ηλικίας μπορούν να προκαλέσουν ατροφία των λαχνών του λεπτού εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης εντεροπάθειας, της ανοσολογικής ανεπάρκειας, της εντεροπάθειας που προκαλείται από διαιτητική πρωτεΐνη, τις ιογενείς, βακτηριακές και παρασιτικές λοιμώξεις, από την ιοσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, καθώς και από τη νόσο του Crohn. Για τη διάκριση της κοιλιοκάκη μεταξύ αυτών των άλλων πιθανών αιτιολογιών, απαιτείται ένας έμπειρος παθολόγος και επιπλέον αποδείξεις που παρέχονται από την ορολογία και την HLA τυποποίηση και ανοσοαπόκριση στη θεραπεία με ΔΕΓ.

Κάποια παιδιά με αυξημένη ορολογία μπορεί να μην παρουσιάζουν τις αναμενόμενες βλάβες στην βιοψία του λεπτού εντέρου. Τέτοιοι ασθενείς συχνά λέγεται ότι έχουν δυνητική κοιλιοκάκη. Το αποτέλεσμα των παιδιών με δυνητική κοιλιοκάκη δεν είναι γνωστό, αν και πάνω από το 1/3 μπορεί να εκδηλώσει ιστολογικά ευρήματα κοιλιοκάκης μετά από 3 χρόνια. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και μπορεί να χρειάζονται επιπλέον ορολογική και ιστολογική εκτίμηση για να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί η διάγνωση<sup>50</sup>.

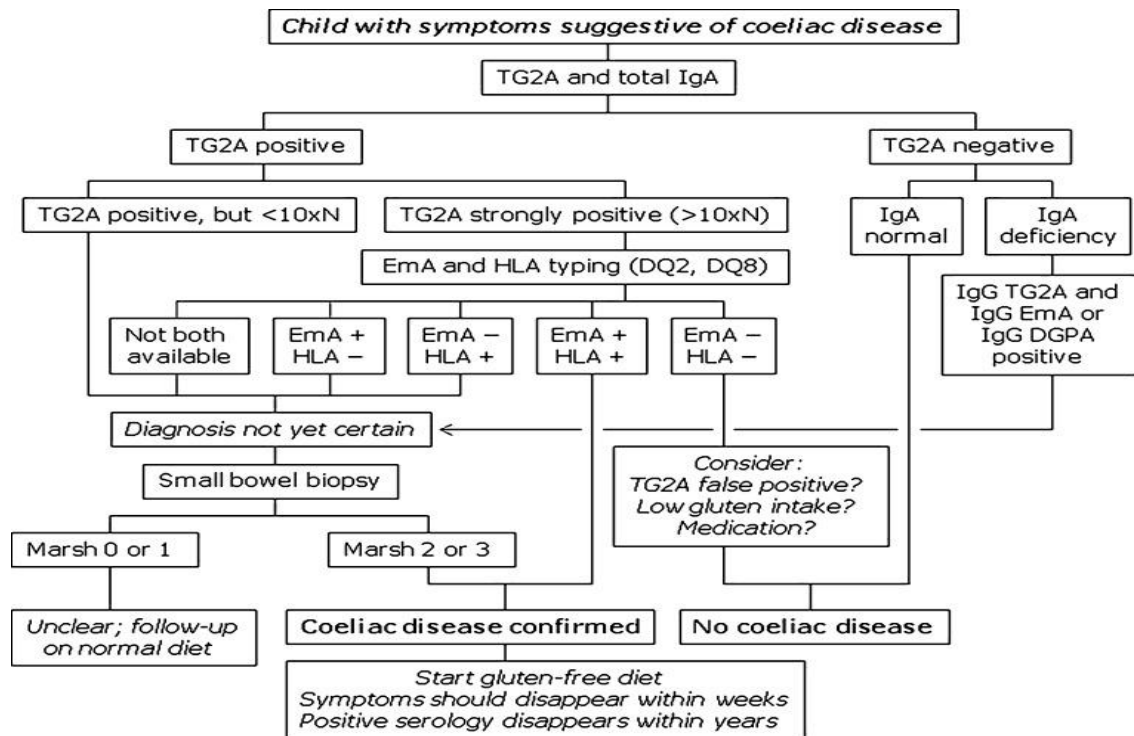
Συνοψίζοντας, οι παράγοντες κλειδί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την διαβεβαίωση μίας έμπιστης ιστολογικής διάγνωσης είναι, ο αριθμός των βιοψιών που λαμβάνονται, η ποιότητα των δειγμάτων από τις βιοψίες, ο χειρισμός αυτών των δειγμάτων, η επούλωση των βλαβών του βλεννογόνου, οι διαφορετικές βαθμίδες αλλοίωσης και η υποκειμενική ιστολογική ερμηνεία<sup>4</sup>.

### **Αλγόριθμοι**

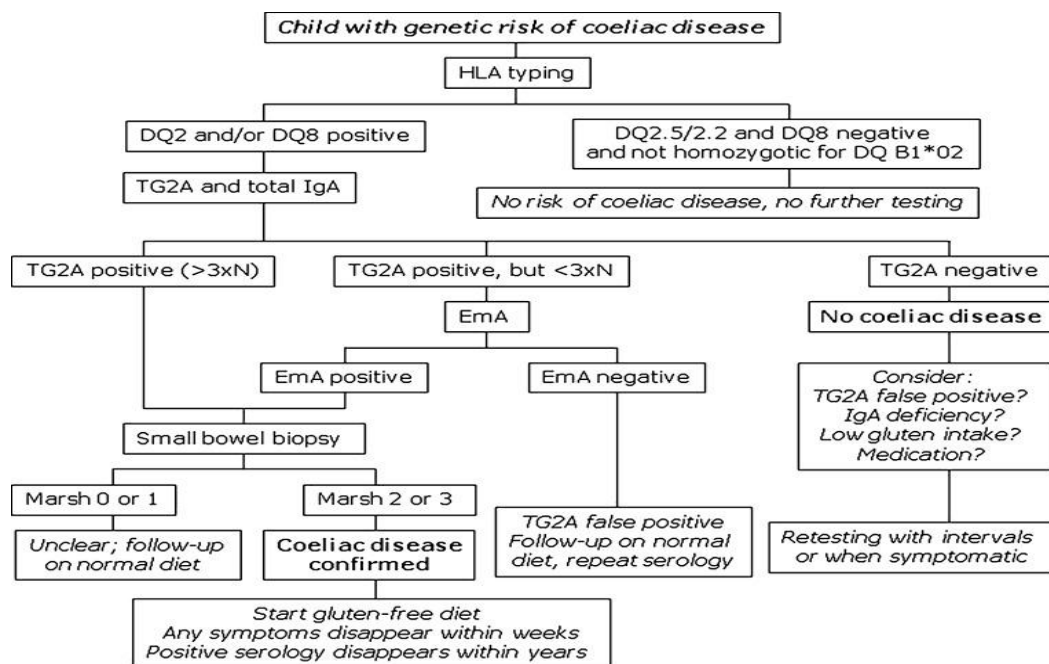
Με βάση τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με την παθοφυσιολογία και τη διαγνωστική απόδοση, η ομάδα της ESPGHAN έχει αναπτύξει δύο αλγόριθμους για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης σε συμπτωματικά παιδιά και παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για κοιλιοκάκη (Εικόνα 9 και 10).

Σημαντικά σημεία είναι ο κρίσιμος ρόλος για την HLA τυποποίηση και η σημασία των υψηλών επιπέδων TG2A σε συνδυασμό με θετικό EmA ως ένα μέσο εξάλειψης της ανάγκης για βιοψία σε ένα υποσύνολο παιδιών.

Διαφορετικά από τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN, ωστόσο, προτιμάται η λήψη όλων των απαραίτητων δειγμάτων αίματος κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης, το οποίο είναι πιο αποδεκτό από το παιδί και τους γονείς. Εξαρτώμενοι από τα αποτελέσματα της TG2A δοκιμασίας, συνεχίζουν με άλλες δοκιμασίες ακολουθώντας τους αλγορίθμους. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο αλλά χωρίς τυπικά συμπτώματα, η δωδεκαδακτυλική βιοψία είναι πάντα απαραίτητη<sup>29</sup>.



Εικόνα 9: Αλγόριθμος για την διάγνωση της κοιλιοκάκης σε συμπτωματικά παιδιά <sup>30</sup>.



Εικόνα 10: Αλγόριθμος για την διάγνωση της κοιλιοκάκης σε παιδιά με αυξημένο γενετικό κίνδυνο και με συσχετιζόμενες αυτοάνοσες διαταραχές <sup>30</sup>.

## **Γενετική Δοκιμασία**

Περισσότεροι από το 99% των ασθενών με κοιλιόκακη έχουν το ανθρώπινο λευκοκυττάριο αντιγόνο DQ2, DQ8 ή και τα δύο. Η κοιλιόκακη είναι απίθανη αν κανένας από αυτούς τους απλότυπους δεν είναι παρόν, με την αρνητική προγνωστική αξία τους να προσεγγίζει το 100%. Η γενετική δοκιμασία χρησιμοποιείται σπάνια, αλλά περιστασιακά μπορεί να είναι χρήσιμη στον αποκλεισμό της ασθένειας όταν άλλα αποτελέσματα δοκιμασιών δεν είναι σαφή. Τα ανθρώπινα λευκοκυττάρια αντιγόνα DQ2 και DQ8 αλληλόμορφα είναι παρόντα στο 25% - 30% του γενικού πληθυσμού χωρίς κοιλιόκακη, αλλά μόνο περίπου το 4% αυτών των ασθενών αναπτύσσουν κοιλιόκακη. Ως εκ τούτου, αυτή η δοκιμασία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση τυχαίας γενετικής προδιάθεσης στην ασθένεια <sup>46</sup>.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που χρειάζεται να υποβληθούν σε δοκιμασία HLA γονιδίων θα πρέπει να αξιολογούνται σε ατομική βάση.

Για τα παιδιά με ευρήματα βιοψίας και ορολογίας συμβατά με την κοιλιόκακη, καθώς και θετική απόκριση σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η δοκιμασία HLA δεν είναι απαραίτητη. Κατά το χρόνο παρουσίασης στον γαστρεντερολόγο, κάποια παιδιά μπορεί να έχουν ήδη υποβληθεί σε δοκιμασία για τα HLA - DQ2 ή DQ8 αλληλόμορφα αν αυτό είχε ζητηθεί από άλλον επιβλέποντα μετά τη διάγνωση ενός γονέα ή αδερφού/-ής με κοιλιόκακη.

Σε ασθενείς για τους οποίους η HLA τυποποίηση έχει γίνει ή έχει ληφθεί υπόψη, οι οικογένειες θα πρέπει να συμβουλευούνται λόγω της πολύ μικρής ειδικότητας της, με το αν φέρουν έναν από εκείνους τους απλότυπους.

Ωστόσο, τα παιδιά που δεν έχουν κανένα από τα δύο αλληλόμορφα είναι πολύ απίθανο να έχουν κοιλιόκακη, και σε αυτούς τους ασθενείς αυτή η διάγνωση μπορεί να αποκλείεται χωρίς να είναι απαραίτητη περεταίρω ορολογική δοκιμασία.

Για τα παιδιά με την παρουσία ενός ή και των δύο απλότυπων με κλινική ανησυχία για κοιλιόκακη, ή με συγγενή πρώτου βαθμού διαγνωσμένο με κοιλιόκακη, ο ορολογικός έλεγχος θα πρέπει να εφαρμόζεται και ο ασθενής θα πρέπει έπειτα να υποβληθεί σε ενδοσκοπική βιοψία εάν ενδείκνυται.

Η γνώση της παρουσίας των HLA-DQ2, DQ8 μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις διαφορούμενων ευρημάτων βιοψίας και χαμηλού τίτλου ή αρνητικών ορολογικών αποτελεσμάτων <sup>50</sup>.

## **Ενδοσκόπηση με Ασύρματη Κάψουλα**

Στα παιδιά για τα οποία υπάρχει ένας υψηλός δείκτης υποψίας για κοιλιόκακη αλλά τους λείπουν ενδοσκοπικά ευρήματα, ή δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για ενδοσκοπική βιοψία (όπως υποψήφιοι που δεν είναι ανεκτικοί στην αναισθησία ή παιδιά με αιμορραγικές διαταραχές), η ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα (WCE) μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

Η ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα είναι γενικά καλά ανεκτή στα παιδιά, αλλά σε εκείνα που είναι πολύ μικρά ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν την κάψουλα, απαιτείται αναισθησία για την τοποθέτηση της ενδοσκόπησης.

Στους ενήλικες ασθενείς, η ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα είχε 70-93% ευαισθησία και 100% ειδικότητα στην ανίχνευση βλάβης της ατροφίας των λαχνών. Τέτοια δεδομένα δεν είναι ακόμα διαθέσιμα στα παιδιά.

Η ποσοτική ανάλυση της εικόνας μπορεί να μειώσει τα στοιχεία της μεροληψίας στην ερμηνεία της ενδοσκόπησης με ασύρματη κάψουλα και μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία αυτής της τεχνολογίας στη διάγνωση της κοιλιοκάκης.

Οι ασθενείς χωρίς αξιοσημείωτα συμπτώματα ή πολύ αυξημένη ορολογία θα πρέπει να διαγιγνώσκονται με προσοχή μέσω της ενδοσκόπησης με ασύρματη κάψουλα. Ωστόσο, επιπλέον μέτρα όπως η δοκιμασία HLA τυποποίησης και η πρόκληση με γλουτένη μετά την απόσυρση της, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να παγιωθεί μία διάγνωση κοιλιοκάκης<sup>50</sup>.

### **Πρόκληση με γλουτένη**

Με τις νέες γνώσεις στην κοιλιοκάκη, δεν υπάρχει ανάγκη για πρόκληση με γλουτένη εκτός και αν υπάρχει σοβαρή αμφιβολία σχετικά με τη διάγνωση της κοιλιοκάκης.

Η πρόκληση με γλουτένη θα πρέπει να συνεχίσει να εφαρμόζεται σε παιδιά με ατροφία των λαχνών συμβατή με την κοιλιοκάκη, αλλά χωρίς θετική ορολογία, καθώς υπάρχουν άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε ατροφία των λαχνών. Η πρόκληση με γλουτένη είναι επίσης αναπόφευκτη σε παιδιά που έχουν τεθεί σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης χωρίς σωστή διαγνωστική διαδικασία. Μία τρίτη ομάδα προσέλευσης για την πρόκληση με γλουτένη, είναι τα μεγαλύτερα παιδιά που αρνούνται τη διάγνωση, επειδή δεν βιώνουν κάποια δυσμενή επίπτωση όταν καταναλώνουν τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη. Με τη σωστή κατανόηση, μπορεί να δεχτούν τη δίαιτά τους όταν έρχονται αντιμέτωποι με τα επίσημα αποτελέσματα της κατανάλωσης γλουτένης.

Η πρόκληση με γλουτένη δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται πριν την ηλικία των 5 ετών και κατά τη διάρκεια της εφηβείας<sup>30</sup>.

### **Διαφορική Διάγνωση**

Τα ευρήματα της ατροφίας των λαχνών στην βιοψία δεν είναι ειδικά για την κοιλιοκάκη. Ως εκ τούτου, αν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η διάγνωση της κοιλιοκάκης πρέπει να επανεξεταστεί. Ο πίνακας 9 δείχνει μία λίστα κάποιων πιθανών εναλλακτικών διαγνώσεων. Μία παραπομπή σε έναν γαστρεντερολόγο μπορεί να είναι δικαιολογημένη σε τέτοιες περιπτώσεις<sup>46</sup>.

Εκτός από την κοιλιοκάκη και άλλες νόσοι συνοδεύονται με τη δυσαπορρόφηση. Η χρόνια παγκρεατίτιδα και η δυσαπορρόφηση που προκαλεί, διαφέρει από την κοιλιοκάκη στη συχνή παρουσία κοιλιακού άλγους, στην ακτινολογική εικόνα αποτιάνωσης του παγκρέατος και στην φυσιολογική αρχιτεκτονική του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου.

Η κλινική εικόνα της τροπικής στεατόρροιας (νόσος του λεπτού εντέρου που προκαλεί δυσαπορρόφηση της τροφής) μοιάζει με την κοιλιοκάκη, αλλά συνοδεύεται από ιστορικό επίσκεψης ή διαμονής σε χώρες στις οποίες ενδημεί η νόσος αυτή.

Επίσης, σε άλλες νόσους υπάρχει εικόνα ιστολογικών αλλοιώσεων του επιθηλίου του λεπτού εντέρου παρόμοια με αυτή της κοιλιοκάκης. Πρόκειται, συνήθως για περιπτώσεις διάχυτου λεμφώματος του λεπτού εντέρου, γαστρινώματος και ιοσινόφιλης γαστρεντερίτιδας.

Η δυσανεξία στις πρωτεΐνες του γάλακτος προκαλεί παρόμοια ιστολογική εικόνα στο λεπτό έντερο. Η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη, καθώς πολλά παιδιά με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν και δυσανεξία στο γάλα. Όμως, η δίαιτα ελεύθερη γάλακτος σε άτομα με δυσανεξία στο γάλα, προκαλεί ύφεση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του εντέρου.

Τέλος, η παρουσία στο έντερο του πρωτόζωου *Giardia lamblia* προκαλεί φαινόμενα δυσαπορρόφησης και αλλαγές στο επιθήλιο της νήστιδας παρόμοιες με της κοιλιοκάκης. Η εξόντωση του παρασίτου συνοδεύεται από βελτίωση της κλινικής εικόνας και από ομαλοποίηση της αρχιτεκτονικής του εντερικού επιθηλίου<sup>72</sup>.

**Πίνακας 9:** Διαφορική διάγνωση της ατροφίας των λαχνών διαφορετική από αυτή στην κοιλιοκάκη<sup>46</sup>.

Αυτοάνοση εντεροπάθεια	Γιαρδίαση
Λέμφωμα εντέρου	Ανρώπινη ανοσοανεπάρκεια
Κολλαγόνος στεατόρροια	Ιογενής εντεροπάθεια
Δυσανεξία σε τρόφιμα εκτός της γλουτένης (π.χ.: γάλα, σόγια, κοτόπουλο, τόνος)	Εντερίτιδα ακτινοβολίας
Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια	Τροπική στεατόρροια
Νόσος Crohn	Φυματίωση
Ιοσινοφιλική γαστρεντερίτιδα	Νόσος του Whipple
	Σύνδρομο Zollinger-Ellison

### 1.7. Επιπλοκές

Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο για έναν αριθμό από επιπλοκές στην υγεία των ασθενών. Η τήρηση της δίαιτας ελεύθερη γλουτένης μπορεί να εμποδίσει και να βοηθήσει στον έλεγχο αυτών των επιπλοκών.

#### Αύξηση Βάρους

Η κύρια προτεραιότητα μετά τη διάγνωση είναι η διατήρηση της ΔΕΓ, για να επιτρέψει τη βλάβη του βλεννογόνου να θεραπευτεί. Ωστόσο, η συμμόρφωση σε μία ισορροπημένη διατροφή παραμένει ένας σημαντικός μακροπρόθεσμος στόχος για τα άτομα με κοιλιοκάκη για να αυξηθεί στο μέγιστο βαθμό η υγεία, να προαχθεί η καλή υγεία και να προληφθούν από τα προβλήματα υγείας. Η αύξηση του βάρους που οδηγεί σε παχυσαρκία μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, είναι πλέον αναγνωρισμένη και μπορεί μακροπρόθεσμα να συμβάλλει στη νοσηρότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για έναν αριθμό

από ιατρικές παθήσεις, περιλαμβάνοντας τη στεφανιαία νόσο και τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, έτσι η κατάλληλη παρακολούθηση είναι σημαντική για να προσδιοριστούν ζητήματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διαιτητική πρόσληψη<sup>53</sup>.

### **Δυσασπορρόφηση**

Μία από τις πιο κρίσιμες μακροπρόθεσμες συνέπειες της κοιλιοκάκης είναι μία αυξημένη πιθανότητα έλλειψης σε θρεπτικά συστατικά σε όλη τη ζωή σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς αυτή την κατάσταση. Φαίνεται ότι όσο η βλάβη από τη φλεγμονή στο έντερο επιμένει, η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών θα είναι σε κίνδυνο.

Σε μία μελέτη που εξετάζει τα επίπεδα των βιταμινών Β6, Β12 και φολικού οξέος στο πλάσμα, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το μισό των ενηλίκων ασθενών με κοιλιοκάκη που έλαβαν προσεκτικά θεραπεία με μία ΔΕΓ για αρκετά χρόνια, είχαν σημάδια μίας κακής κατάστασης βιταμινών, συμπεραίνοντας ότι τα επίπεδα βιταμινών σε ενήλικες με κοιλιοκάκη πρέπει να αξιολογούνται.

Αυτό που αποτελεί μία λογική πρόσληψη από θρεπτικά συστατικά για ένα υγιές άτομο, μπορεί να μην είναι επαρκές ή βέλτιστο για ένα άτομο με κοιλιοκάκη. Η Αμερικάνικη Διαιτητική Ένωση δηλώνει ότι η λήψη βιταμινών και ανόργανων συστατικών μπορεί να είναι ευεργετική “εάν ακολουθείται μία ειδική διατροφή που έχει περιορισμένη ποικιλία, λόγω των αλλεργικών τροφίμων ή συστατικών εξαιτίας μίας ασθένειας του εντέρου”<sup>36</sup>.

### **Υποθρεψία**

Σαν αποτέλεσμα της δυσασπορρόφησης σε θρεπτικά συστατικά καθώς επίσης και της θερμιδικής ανεπάρκειας, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη, και κυρίως εκείνοι με αθεράπευτη κοιλιοκάκη, εμφανίζουν υποθρεψία.

Ως κακή θρέψη ορίζεται η ελάττωση της καθαρής σωματικής μάζας σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, το ύψος και τη δραστηριότητα του ατόμου.

Η πρωτεϊνική και θερμιδική υποθρεψία οδηγεί σταδιακά σε απώλεια μυϊκής μάζας, απώλεια βάρους, καθυστέρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης, αδυναμία, απάθεια και μεταβολικές διαταραχές που επιπροστίθενται στην υποκείμενη νόσο<sup>69</sup>.

Η καθυστερημένη εφηβεία ή το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι τα κύρια συμπτώματα στην εκδήλωση της νόσου. Ο κίνδυνος κοιλιοκάκης σε ασθενείς που έχουν καχεκτική ανάπτυξη ή χαμηλό ανάστημα έχει υπολογιστεί ότι είναι 10 – 40%. Η μειωμένη ανάπτυξη στα παιδιά με κοιλιοκάκη προκύπτει κυρίως από τις διατροφικές ελλείψεις, ενώ ο αποκλεισμός της γλουτένης από τη διατροφή συχνά συνδέεται με μία σημαντική βελτίωση της γραμμικής ανάπτυξης μέσα σε δύο χρόνια. Όταν δεν επιτυγχάνεται catch-up growth, αυτό μπορεί να οφείλεται σε μία συσχετιζόμενη έλλειψη αυξητικής ορμόνης (GH).

Η παθογένεια του κοντού αναστήματος που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη δεν είναι ακόμα σαφής. Οι βλάβες στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, με κατά συνέπεια ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά, είναι υπεύθυνες για τη μειωμένη ανάπτυξη. Οι πιθανές αιτίες κοντού αναστήματος σε παιδιά με κοιλιοκάκη είναι η κακή θρέψη, η

σιδηροπενική αναιμία, η ανεπαρκής συμμόρφωση στη διαίτα ελεύθερη γλουτένης και η έλλειψη αυξητικής ορμόνης<sup>6</sup>.

Η ανίχνευση διαταραγμένης ανάπτυξης στα παιδιά (στασιμότητας) βασίζεται στη σύγκριση παραμέτρων όπως του βάρους και του ύψους με εκείνες παιδιών της ίδιας ηλικίας και φύλου. Για τον σκοπό αυτό οι τιμές των μετρήσεων μεταφέρονται σε διαγράμματα ανάπτυξης όπου οι τιμές των παραμέτρων εκφράζονται σε εκατοστιαίες θέσεις ανθρωπομετρικών παραμέτρων σε σχέση με την ηλικία.

Για τη σύγκριση του παιδιού με τον εαυτό του και για την εκτίμηση των επιπτώσεων ή της αποτελεσματικότητας κάποιας παρέμβασης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ο ρυθμός αύξησης ή ταχύτητα αύξησης (growth velocity) σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (z-scores βάρος – ύψος).

Τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των μετρήσεων που είναι απαραίτητα για τη λήψη αξιόπιστων στοιχείων για την ανάπτυξη ναφέρονται στον πίνακα 10.

**Πίνακας 10.** Χρονικά διαστήματα μεταξύ των μετρήσεων των παραμέτρων ανάπτυξης στα παιδιά <sup>69</sup>.

Μέτρηση	Χρονικό διάστημα
Βάρος	7 ημέρες
Μήκος	4 εβδομάδες
Ανάστημα	8 εβδομάδες
Περίμετρος κεφαλής	7 ημέρες (νεογνά)
	4 εβδομάδες (ηλικία <4 έτη)
Περίμετρος μεσοβραχιονίου	4 εβδομάδες

Η αξιολόγηση θρέψης στους παιδιατρικού ασθενείς βασίζεται στη σύγκριση των σωματομετρικών τους δεικτών με τις αντίστοιχες καμπύλες αναφοράς που παριστούν εκατοστιαίες θέσεις ανάπτυξης κατά ηλικία. Απόκλιση κατά 2 εκατοστιαίες θέσεις ή οποιαδήποτε δυσαναλογία στις σχέσεις των σωματομετρικών δεικτών μεταξύ τους αποτελεί ένδειξη κακής θρέψης. Για τα πρόωρα νεογνά η αξιολόγηση γίνεται με βάση ειδικές καμπύλες ανάπτυξης.

Το σημείο αναφοράς για όλες τις παραμέτρους σε κάθε καμπύλη ανάπτυξης είναι η 50<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση.

Όσον αφορά τα διαγράμματα βάρους/φύλο, ηλικία, μία απότομη πτώση της θέσης στις καμπύλες ανάπτυξης, αποτελεί αιτία ανησυχίας ακόμα και αν το παιδί αρχίσει μία πρόσληψη βάρους. Το βάρος το οποίο χάθηκε καθώς και το χρονικό διάστημα στο οποίο χάθηκε αποτελούν σημαντικές παραμέτρους<sup>69</sup>.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας:

- Το διάγραμμα Μήκος/Ύψος για την ηλικία αντανακλά σε επιτευγμένη ανάπτυξη στο ύψος.

Ο νανισμός (stunting) (μήκος/ύψος για την ηλικία <-2) δηλώνει ότι για μία μεγάλη χρονική περίοδο το παιδί δεν λάμβανε επαρκώς τα απαραίτητα για την ανάπτυξη θρεπτικά συστατικά για να υποστηρίξει την φυσιολογική ανάπτυξη ή/και ότι το παιδί έχει πληγεί από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις. Ένα τέτοιο

παιδί μπορεί να έχει φυσιολογικό βάρος για το ύψος αλλά να έχει χαμηλό βάρος για την ηλικία λόγω του χαμηλού αναστήματος.

- Το διάγραμμα Βάρος για Μήκος/Ύψος είναι ένας αξιόπιστος δείκτης ανάπτυξης ακόμα κι όταν η ηλικία δεν είναι γνωστή. Wasting, δηλαδή απώλεια βάρους (βάρος για το μήκος/ύψος <-2) συνήθως επέρχεται από ένα πρόσφατο σοβαρό γεγονός όπως μία δραστικά μειωμένη πρόσληψη τροφής ή/και ασθένειας που προκάλεσε σοβαρή απώλεια βάρους.
- Το διάγραμμα BMI για την Ηλικία κατατάσσει τα παιδιά σε ένα παρόμοιο τρόπο με το Βάρος για Μήκος/Ύψος. Και οι δύο δείκτες βοηθούν στον προσδιορισμό αν ένα έχει υπερβολικό ή πολύ χαμηλό βάρος σε σχέση με το μήκος/ύψος<sup>66</sup>.

**Πίνακας 11.** Ερμηνεία ανθρωπομετρικών δεικτών σύμφωνα με τις τιμές σταθερής απόκλισης βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)<sup>68</sup>.

Υποθρεψία (Underweight)	<-2 WAZ (z –score Βάρος/Ύψος)
Στασιμότητα (Stunting)	<-2 HAZ (z – score Ύψος/Ηλικία)
Ελλειποβαρής (Wasting)	<-2 BMIZ (z –score BMI/Ηλικία)

Εκτός από τα σύστημα του WHO υπάρχουν και άλλα εργαλεία/συστήματα για την αξιολόγηση και κατάταξη της ανάπτυξης και θρέψης των παιδιατρικών ασθενών, τα οποία παρουσιάζονται στον πίνακα 12<sup>69</sup>.

**Πίνακας 12.** Εργαλεία/Συστήματα αξιολόγησης σε παιδιατρικούς ασθενείς<sup>69</sup>.

Μέθοδοι αξιολόγησης	Μετρήσεις
Gomez et al.	Τρέχον ΒΣ παιδιού/ Μέσο ΒΣ παιδιού για την ίδια Ηλικία
Waterlow (1973)	Τρέχον ΒΣ παιδιού/ Μέσο ΒΣ παιδιού για το ίδιο Ύψος
McLaren/Read	Τρέχον ΒΣ παιδιού// Τρέχον ΥΣ παιδιού προς Μέσο Βάρος και Μέσο Ύψος για την ηλικία
Body Mass Index	Τρέχον ΒΣ/ΥΣ <sup>2</sup>
Thrive Index	Σταθερή απόκλιση βάρους (SD) – (Σταθερή Απόκλιση Βάρους Γέννησης επί τον συντελεστή 0,4)

### Αυτοάνοσα Νοσήματα

Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν πριν, μετά ή ταυτόχρονα με τη διάγνωση της. Σε συγκεκριμένες ομάδες, η διάγνωση της κοιλιοκάκης μπορεί να είναι ευθέως ωφέλιμη στην διαχείριση τους. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να προτείνουν ότι η ΔΕΓ μπορεί να βελτιώσει το



γλυκαιμικό έλεγχο ή να μειώσει τη χορήγηση θυροξίνης σε αυτούς με συνυπάρχον Σακχαρώδη Διαβήτη ή υποθυρεοειδισμό αντίστοιχα.

Υπάρχει κάποια απόδειξη που προτείνει ότι ακολουθώντας μία ΔΕΓ θα μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων. Ωστόσο, αυτός ο ισχυρισμός δεν είναι ομόφωνος έχοντας δημοσιευθεί αντικρουόμενα δεδομένα. Μία μελέτη έδειξε ότι η επικράτηση αυτοάνοσου νοσήματος ήταν συναφής με τη διάρκεια έκθεσης στη γλουτένη, υπαινίσσοντας μία προστατευτική επίδραση της ΔΕΓ. Επίσης, τα επίπεδα ειδικών οργανικών αντισωμάτων πέφτουν με μία ΔΕΓ, το οποίο μπορεί να υποδηλώνει ένα ρόλο στη μείωση της αυτοανοσίας<sup>17</sup>.

### **Αναιμία**

Η αναιμία έχει συχνά αναφερθεί ως η μόνη εκδήλωση ή το πιο συχνό επιπλέον εντερικό σύμπτωμα της κοιλιοκάκης. Αν και η έλλειψη φολικού οξέος και κοβαλαμίνης είναι γνωστή επιπλοκή της κοιλιοκάκης, η πιο κοινή διατροφική αναιμία που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι η σιδηροπενική. Η σιδηροπενική αναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 46% στους ασθενείς με υποκλινική κοιλιοκάκη σε μία μελέτη, και ο επιπολασμός της ήταν υψηλότερος σε ενήλικες παρά σε παιδιά.

Ο σίδηρος απορροφάται στο εγγύς λεπτό έντερο και η απορρόφηση του εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι η άθικτη επιφάνεια του βλεννογόνου και η εντερική οξύτητα. Η έλλειψη σιδήρου στην κοιλιοκάκη προκύπτει κυρίως από την εξασθενημένη απορρόφηση του ως αποτέλεσμα της ατροφίας των λαχνών στον εντερικό βλεννογόνο. Κατά συνέπεια, αναπτύσσεται σιδηροπενική αναιμία. Η έννοια της ανώμαλης απορρόφησης του σιδήρου υποστηρίζεται από την αποτυχία να αυξηθεί ο σίδηρος ορού ακολουθώντας από του στόματος αγωγή συμπληρώματος σιδήρου.

Η απόκρυφη γαστρεντερική αιμορραγία έχει περιγραφεί στην κοιλιοκάκη σε σχέση με τη σοβαρότητα της ατροφίας των λαχνών. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ωστόσο, ότι το ποσοστό των θετικών απόκρυφων εξετάσεων αίματος στην κοιλιοκάκη, είναι χαμηλό και δεν υπερβαίνει εκείνο του γενικού πληθυσμού.

Η αναιμία χρόνιας νόσου έχει επίσης περιγραφεί στην κοιλιοκάκη. Είναι καλά γνωστό ότι οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες διαδραματίζουν έναν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια της κοιλιοκάκης. Από την άλλη άποψη, τόσο η ιντερφερόνη-γ όσο και η ιντερλευκίνη-6 είναι ισχυροί μεσολαβητές της έλλειψης σιδήρου σε φλεγμονή, οδηγώντας σε ανωμαλίες στην ομοίωση του σιδήρου που συνδέονται με την αναιμία χρόνιας νόσου. Οι Harper et al., περιέγραψαν ότι στην πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από κοιλιοκάκη με αναιμία, τα μειωμένα επίπεδα φερριτίνης ορού ήταν αυξημένα, όπου τέτοιες ανωμαλίες επανέρχονται στο φυσιολογικό, μετά από μία ΔΕΓ.

Σε μία πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν εκλεπτυσμένης εργαστηριακής ακρίβειας μέθοδοι για να εντοπίσουν αναιμία φλεγμονής. Μεταξύ των 65 αναιμικών ασθενών με κοιλιοκάκη, οι 45 είχαν σιδηροπενική αναιμία, οι 2 είχαν έλλειψη κοβαλαμίνης ή φολικού οξέος και οι 11 είχαν αναιμία χρόνιας νόσου, μόνη της ή σε συνδυασμό με έλλειψη σιδήρου, πράγμα που συνεπάγει μία επικράτηση του 17%.

Μετά από μία δωδεκάμηνη ΔΕΓ η απόκριση ήταν εξίσου ευνοϊκή σε ασθενείς είτε με σιδηροπενική αναιμία ή αναιμία χρόνιας νόσου, υποδεικνύοντας ότι η καταστολή των φλεγμονωδών εντερικών αλλαγών από τη διαίτα, βελτιώνει την αναιμία τόσο διορθώνοντας την απορρόφηση σιδήρου όσο και αμβλύνοντας την φλεγμονώδη ανταπόκριση.

Η κοιλιοκάκη διαγιγνώσκεται συχνά σε ασθενείς που παραπέμπονται για την αξιολόγηση αναιμίας, και η υποκλινική κοιλιοκάκη φαίνεται να είναι μία σχετικά συχνή αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας. Μελέτες χρησιμοποιώντας ορολογικά τεστ και βιοψίες του λεπτού εντέρου σε ασθενείς που παραπέμπονται για την αξιολόγηση της σιδηροπενικής αναιμίας, έχουν αναφέρει κοιλιοκάκη σε ποσοστό 1,8% έως 14,6% των ασθενών. Οι υψηλότερες συχνότητες κοιλιοκάκης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με άγνωστη σιδηροπενική αναιμία.

Η συχνότητα κοιλιοκάκης σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία είναι υψηλότερη απ' ό,τι σ' άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου της κοιλιοκάκης, με μία αναλογία γυναικών προς τους άνδρες 2 : 1. Αρκετές μελέτες επίσης, έχουν αναφέρει ότι 73% - 100% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, ήταν ενήλικες προ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες σαν αποτέλεσμα της έμμηνης απώλειας σε μία κατάσταση χρόνιας δυσαπορρόφησης σιδήρου που αναλογεί σε κοιλιοκάκη.

Οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν την κοιλιοκάκη σαν μία πιθανή αιτία της αναιμίας σε όλα τα άτομα με σιδηροπενική αναιμία άγνωστης προέλευσης, ακόμα και σε γυναίκες με έμμηνο ρύση. Πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές από την Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας συνιστούν ότι πρέπει να λαμβάνονται δωδεκαδακτυλικές βιοψίες κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης αν βρεθεί μη προφανής περίπτωση έλλειψης σιδήρου.

Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι πρωτίστως μία ΔΕΓ με συμπληρώματα σιδήρου μέχρι να αποκατασταθούν οι αποθήκες σιδήρου.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι πολλοί ασθενείς άνευ αγωγής με κοιλιοκάκη, έχουν έλλειψη φολικού οξέος.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 είναι επίσης κοινή στην κοιλιοκάκη και συχνά οδηγεί σε αναιμία. Το κύριο μέρος απορρόφησης της B12 είναι ο ειλεός, ενώ ένα μικρό μέρος απορροφάται επίσης παθητικά κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Τα αίτια της έλλειψης της βιταμίνης B12 στην κοιλιοκάκη μπορεί να περιλαμβάνουν, συσχετιζόμενη αυτοάνοση γαστρίτιδα, βακτηριακή υπερανάπτυξη και μειωμένο γαστρικό οξύ ή μειωμένη αποτελεσματικότητα ανάμιξης του παράγοντα μεταφοράς στο έντερο <sup>17</sup>.

## **Γονιμότητα**

Υπάρχει μία απόδειξη που αναπτύσσεται αποδεικνύοντας ότι η κοιλιοκάκη μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγή σε ποικίλους βαθμούς τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες. Σε μία μελέτη από 28 άντρες ασθενείς με κοιλιοκάκη, βρέθηκε ότι η σεξουαλική δραστηριότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι στην ομάδα

ελέγχου, αλλά έγινε πιο συχνή μετά την έναρξη μίας ΔΕΓ. Αυτό το πρώιμο εύρημα επιβεβαιώθηκε από μία ιταλική μελέτη με 51 ασθενείς με κοιλιοκάκη που μελετήθηκαν πριν και μετά την έναρξη μίας ΔΕΓ. Άντρες και γυναίκες, συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί, όλοι είχαν μία σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα σεξουαλικής επαφής και χαμηλότερο επιπολασμό σεξουαλικής ικανοποίησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τα οποία διορθώθηκαν μετά από ένα χρόνο ΔΕΓ.

Οι γυναίκες με κοιλιοκάκη μπορεί επίσης να παρουσιάσουν σοβαρά προβλήματα με την έμμηνο ρύση. Μία αναφορά από την Ιταλία με 34 νεοδιαγνωσθείσες γυναίκες με κοιλιοκάκη, βρήκε σημαντικά καθυστερημένη εμμηναρχή (12,1-13,5 χρονών), πιο συχνά αμηνόρροια, αλλά και πρόιμη εμμηνόπαυση (45-50 χρονών). Ωστόσο, τα ιστορικά των γυναικών αυτών με κοιλιοκάκη που υιοθέτησαν μία αυστηρή διατροφή ελεύθερη γλουτένης, έγιναν ταυτόσημα με την ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, από τη στιγμή που θα μείνει έγκυος μία γυναίκα με κοιλιοκάκη, μπορεί να έχει υψηλό ποσοστό επιπλοκών. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθ' έξιν αποβολών στους ασθενείς με μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες. Στην μελέτη των Smecuol et al, 81 ασθενείς με κοιλιοκάκη διπλασίασαν τον αριθμό των αποβολών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, και στην μελέτη του Molteni η συχνότητα των αποβολών ήταν επίσης υψηλότερη. Σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 125 εγκύους, ο σχετικός κίνδυνος αποβολής ήταν κατά 8,9 φορές μεγαλύτερος στην μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη. Σε μία άλλη μελέτη από την Ιταλία, η αδιάγνωστη κοιλιοκάκη ήταν παρούσα στο 8% των 40 γυναικών με καθ' έξιν αποβολές, ενώ παρατηρήθηκε ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης.

Η συχνότητα εμφάνισης χαμηλού βάρους σε νεογέννητα μωρά είναι πολύ υψηλότερη σε ασθενείς με μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου. Ανησυχητικά, υπάρχει μία αυξανόμενη απόδειξη που δείχνει ότι το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση σχετίζεται με χρόνιες νόσους όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 αργότερα στην ενήλικη ζωή. Από τη στιγμή της γέννησης, η διάρκεια του θηλασμού είναι 2,5 φορές μικρότερη στους ασθενείς με μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, η συχνότητα αυτών των σοβαρών επιπλοκών δεν σχετιζόταν με τη σοβαρότητα της κοιλιοκάκης, αλλά με μόνο με το αν τηρείται μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Δεν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με το αν η μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη επηρεάζει την αναπαραγωγή τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Φαίνεται επίσης, ότι οι ασθενείς με ελάχιστα συμπτώματα έχουν έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο προβλημάτων. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη δυσφορία στα ζευγάρια και μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά στο μέλλον την υγεία των απογόνων τους. Ωστόσο, υπάρχουν θετικά αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ΔΕΓ στην αναπαραγωγικότητα, η οποία επιστρέφει στο φυσιολογικό<sup>21</sup>.

### **Κίνδυνος για πνευμονιοκοκκική σήψη**

Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες, υπάρχουν μερικές αναφορές περιστατικών που καταδεικνύουν την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονιοκοκκικής σήψης λόγω υποσπληνισμού. Το τμήμα των κατευθυντήριων γραμμών σε θέματα υγείας συνιστά ότι όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη θα πρέπει να λαμβάνουν τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου <sup>9</sup>.

### **Ηπατική και Παγκρεατική Νόσος**

Συστήνεται έλεγχος για ηπατικές επιπλοκές σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που παρουσιάζουν επίμονες ηπατικές διαταραχές ή κλινικά συμπτώματα ηπατικής νόσου. Φινλανδικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κοιλιοκάκη μπορεί να συμβάλλει στην ηπατική ανεπάρκεια σε άτομα με αποδεδειγμένη ηπατική νόσο.

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη βρίσκονται επίσης, σε αυξημένο κίνδυνο για διάφορες παγκρεατικές διαταραχές, περιλαμβάνοντας παγκρεατική ανεπάρκεια, καρκίνο του παγκρέατος και θάνατο από παγκρεατικές διαταραχές. Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ κοιλιοκάκης και οξείας αλλά και χρόνιας παγκρεατίτιδας <sup>36</sup>.

### **Οστεοπόρωση**

Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Σε μία μελέτη, περίπου το ήμισυ των ατόμων με κοιλιοκάκη υπό θεραπεία είχαν ενδείξεις οστεοπόρωσης, η οποία ορίζεται ως η μείωση της τιμής οστικής πυκνότητας μεγαλύτερη από δύο τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη μέγιστη οστική μάζα (T score). Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς θεραπεία, έως και το 70% έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα και η επικράτηση της αυξάνεται σε σχέση με την ηλικία και την παρουσία συμπτωμάτων.

Υπάρχουν ξεχωριστές κατευθυντήριες γραμμές που συζητούν το θέμα της οστεοπόρωσης στην κοιλιοκάκη αλλά τα κύρια μηνύματα συνοψίζονται στο παρόν τμήμα.

Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το σκορ οστικής πυκνότητας βελτιώνεται στους ενήλικες με μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης με ανιχνεύσιμο όφελος σε ένα χρόνο. Σε αυτούς που διαγνώστηκαν κατά την παιδική ηλικία και ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η οστική πυκνομετρία φαίνεται να είναι φυσιολογική στην ενήλικη ζωή. Ως εκ τούτου, υπάρχει σαφής ένδειξη ότι μία ΔΕΓ θα πρέπει να συστήνεται ως πυρήνας της στρατηγικής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, όπως επίσης είναι σημαντικό να λαμβάνονται συντηρητικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση άλλων παραγόντων κινδύνου. Επομένως συνιστώνται, η διακοπή του καπνίσματος, η αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης αλκοόλ και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.

Πριν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, είναι βέβαιο ότι οι ασθενείς αυτοί θα βρίσκονταν σε μία σημαντική λανθάνουσα περίοδο δυσασπορρόφησης ασβεστίου. Η πρόσληψη ασβεστίου επηρεάζει την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη με ημερήσια πρόσληψη 1500mg, παρέχοντας μέγιστο όφελος. Αν η διαιτητική πρόσληψη είναι ανεπαρκής, τότε συστήνεται η πρόσληψη συμπληρωμάτων. Υπάρχει

ένας μεγάλος αριθμός αθενών με κοιλιοκάκη οι οποίοι μπορεί να αποφεύγουν την πρόσληψη γάλακτος λόγω της δευτερογενούς δυσανεξίας στη λακτόζη, έτσι θα πρέπει να κατευθύνονται σε εναλλακτικές πηγές.

Η κοιλιοκάκη είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση ακόμα κι όταν ακολουθείται μία ΔΕΓ. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες με κοιλιοκάκη υπό θεραπεία διατρέχουν επιπρόσθετο κίνδυνο ακόμα κι όταν βρίσκονται στην προ-εμμηνόπαυση. Οι άντρες μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καθώς τα επίπεδα τεστοστερόνης μπορούν να μειωθούν με μία αρνητική επίδραση στην οστική μάζα.

Για την διάγνωση τυχόν οστεοπόρωσης, η απορροφησιμετρία ακτινών –Χ διπλής ενέργειας (DXA) είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας. Αν η εξέταση DXA δείξει ανωμαλία αλλά είναι ανεπαρκής για να αρχίσει η θεραπεία, τότε θα πρέπει να επαναληφθεί μετά από τρία χρόνια. Αν η DXA είναι φυσιολογική τότε θα πρέπει να επαναληφθεί στην ηλικία των 55 ετών στους άντρες και κατά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η χρήση στεροειδών, τα επεισόδια μη τήρησης της ΔΕΓ ή μη ανταπόκρισης της κοιλιοκάκης στη διαίτα, θα πρέπει να εγγυώνται την περιοδική επαναξιολόγηση αν διαπιστώνεται οστεοπενία και να χορηγείται θεραπεία όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες γραμμές (διφωσφορικά, καλσιτονίνη, HRT) και οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται στην κατάλληλη κλινική μεταβολισμού των οστών.

Τέλος, η οστεοπόρωση έχει μία αναστρέψιμη και μία μη αναστρέψιμη συνιστώσα και η έγκαιρη διάγνωση της οστεοπενίας είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση της περεταίρω οστικής απώλειας<sup>35</sup>.

### **Νευρολογικές Διαταραχές**

Ανάμεσα στις πολυάριθμες εξωεντερικές εκδηλώσεις ή/και διαταραχές της κοιλιοκάκης, το ευρύ φάσμα των νευρολογικών και ψυχιατρικών καταστάσεων που αναφέρονται, περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία, μυελοπάθεια, μυοπάθεια, εγκεφαλίτιδα του στελέχους, επιληψία, πονοκέφαλο και αυτισμό.

Η επικράτηση των νευρολογικών επιπλοκών στους ενήλικες με τη νόσο έχει εκτιμηθεί να είναι υψηλή σε ποσοστό 26%. Περεταίρω έρευνα δηλώνει ότι τα αντισώματα που σχετίζονται με τη νόσο εμφανίζονται στο 16% - 57% των ατόμων με νευρολογική δυσλειτουργία. Μία συστηματική επισκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι τα άτομα με κοιλιοκάκη έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης (τουλάχιστον κάποια) νευρολογικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (π.χ. πονοκέφαλος, περιφερική νευροπάθεια και νόσος της λευκής ουσίας). Η νόσος χαρακτηρίζεται από δυσαπορρόφηση, ως εκ τούτου κάποιες νευρολογικές επιπλοκές μπορεί να είναι δευτερεύουσες στην έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ. μυελοπάθεια και νευροπάθεια), στην δυσαπορρόφηση βιταμίνης D (π.χ.: μυοπάθεια), ή στην έλλειψη βιταμίνης E (π.χ. παρεγκεφαλιδική αταξία και μυοπάθεια). Ωστόσο, νευρολογικές επιπλοκές αναφέρονται συχνά και σε άτομα χωρίς δυσαπορρόφηση, οδηγώντας στην

υπόθεση ότι άλλοι παράγοντες μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεια των νευρολογικών βλαβών.

Ο συνολικός επιπολασμός της νευρολογικής συμμετοχής στα παιδιά είναι χαμηλότερος από ότι στους ενήλικες. Μία τέτοια διαφορά μπορεί να έχει διαφορετικές εξηγήσεις: (1) η σχετικά μικρή διάρκεια της ασθένειας λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και έναρξης της θεραπείας στα παιδιά μπορεί να μην είναι επαρκής για να καθορίζουν τη συμμετοχή του νευρικού συστήματος, (2) ο πρόωρος περιορισμός της γλουτένης από τη διατροφή μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη νευρολογικών εκδηλώσεων, (3) η αυστηρή προσκόλληση σε μία ΔΕΓ μπορεί να παίζει προληπτικό ρόλο (η διατροφική συμμόρφωση είναι υψηλότερη στην παιδική ηλικία από ότι στην εφηβεία ή κατά την ενήλικη ζωή), (4) οι δύο πληθυσμοί μπορεί να διαφέρουν στην ευαισθησία σε ανοσιακές διαταραχές, για παράδειγμα τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή σε φυσικά αυτοάνοσα φαινόμενα, και τα T κύτταρα στα παιδιά με κοιλιοκάκη να αναγνωρίζουν ένα ευρύτερο φάσμα πεπτιδίων γλιαδίνης και γλουτένης από ότι στους ενήλικες<sup>35</sup>.

### **Κακοήθεια**

Πολύ έρευνα έχει επικεντρωθεί στην έγκαιρη παρατήρηση της αυξημένης επίπτωσης του καρκίνου στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι ο κίνδυνος δεν είναι τόσο σημαντικός όπως είχε αρχικά εκτιμηθεί. Η πιο συχνή σχέση είναι μία αυξημένη επίπτωση εντερικού λεμφώματος, αν και πάλι πρώιμες μελέτες υπερεκτίμησαν τον κίνδυνο με εισηγμένο λόγο πιθανοτήτων (OR) 100. Ο κίνδυνος εκτιμήθηκε σε έναν πληθυσμό της Βόρειας Ιρλανδίας χρησιμοποιώντας εκθέσεις παθολογίας του λεμφώματος του λεπτού εντέρου. Ένας συνολικός OR 27,98 (11,88 – 65,81) δίνεται για τον κίνδυνο λεμφώματος σε σύγκριση με τους μάρτυρες της ίδιας ηλικίας. Αυτό αναλύθηκε σε 12 προηγούμενες μη διαγνωσμένες περιπτώσεις κοιλιοκάκης και 1 περίπτωση διαγνωσμένης κοιλιοκάκης. Η συνολική επίπτωση ήταν 1 στις 1000 περιπτώσεις με μία διαφορά μεταξύ αδιάγνωστης (1/952) και διαγνωσμένης κοιλιοκάκης (1/1756).

Μία ευρωπαϊκή πολύκεντρη μελέτη, μελέτησε την επικράτηση της κοιλιοκάκης σε 1446 ασθενείς με λέμφωμα σε κάθε σημείο και τη σύγκρισε με την επίπτωση της κοιλιοκάκης σε μία ομάδα ελέγχου. Βρέθηκαν 17 περιπτώσεις NHL (μη Hodgkin's λέμφωμα) και κοιλιοκάκης, από τις οποίες μόνο 8 επρόκειτο για εντεροπάθεια συσχετιζόμενη με T-κυτταρικό λέμφωμα (EATL), δίνοντας ένα OR 2,6 (1,4 – 4,9) για τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Όλοι εκτός από 2 είχαν ακολουθήσει μία ΔΕΓ, 13/17 των ασθενών με κοιλιοκάκη είχαν ήδη διαγνωσθεί και 11/13 είχαν προσκολληθεί σε μία ΔΕΓ για 9,6 χρόνια κατά μέσο όρο. Δεδομένου ότι η σιωπηλή κοιλιοκάκη είναι συχνή και ότι η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος στο έντερο είναι μικρή (0,5 – 1,2% μεταξύ όλων των περιπτώσεων μη-Hodgkin's λεμφώματος), ο κίνδυνος είναι πιθανότατα πολύ χαμηλός.

Ο κίνδυνος για άλλες γαστρεντερολογικές κακοήθειες έχει αναφερθεί να είναι αυξημένος. Πρώιμη μελέτη έδειξε μία αύξηση του κινδύνου όλων των κακοηθειών αλλά κυρίως του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι μία αυστηρή ΔΕΓ μπορεί να είναι προστατευτική και να μειώνει τον κίνδυνο κακοήθειας με εκείνο του γενικού πληθυσμού (μετά από τουλάχιστον 5 χρόνια τήρησης μίας ΔΕΓ).

### **Θνησιμότητα στην κοιλιοκάκη**

Πρώιμες μελέτες, πριν από την ευρεία εφαρμογή της θεραπείας με ΔΕΓ, ανέφεραν αυξημένη θνησιμότητα, με το 20% των ασθενών με κοιλιοκάκη να πεθαίνουν κυρίως από υποσιτισμό. Σε αυτή την εποχή αναγνωρίζεται, ότι η κοιλιοκάκη έχει συνήθως μία πολύ πιο καλοήγη πορεία. Αρκετές μελέτες κοόρτης έχουν δείξει 2-3 φορές αυξημένο ποσοστό της πάγιας θνησιμότητας (SMR). Μελέτες με βάση πιο πρόσφατο πληθυσμό έχουν εκτιμήσει μόνο μία μικρή ή όχι σημαντική αύξηση στην θνησιμότητα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη.

Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τους σχετικούς κινδύνους της “σιωπηλής” κοιλιοκάκης. Μελέτες ως σήμερα έχουν εμπλέξει ασθενείς που διαγνώστηκαν με συμπτώματα και δεν έχουν περιλάβει πολλά άτομα που είχαν την ασυμπτωματική μορφή της νόσου. Δεδομένου ότι είναι πιθανό να υπάρχουν πολλά άτομα με κοιλιοκάκη απαρατήρητα, θα ήταν κατατοπιστικό να θεσπιστεί η σημασία διάγνωσης τέτοιων περιπτώσεων. Ασθενείς που δεν αναφέρουν συμπτώματα είναι λιγότερο πιθανό να εμμείνουν σε μία ΔΕΓ.

### **1.8. Πρόληψη**

Η πρόταση ότι οι πρακτικές σίτισης των βρεφών μπορεί να έχουν έναν ρόλο στην επιδημιολογία της κοιλιοκάκης, μπορεί να βρεθεί σε επιστολές προς το επιστημονικό περιοδικό *Lancet* από το 1980. Οι συγγραφείς ανέφεραν μία μείωση στις «κλασικές» περιπτώσεις κοιλιοκάκης μετά από την εισήγηση της μετέπειτα εισαγωγής των δημητριακών και την ενθάρρυνση του μητρικού θηλασμού. Αν και στη συνέχεια προτάθηκε να είναι απλή αναβολή των συμπτωμάτων, η ανάλυση μία επιδημίας της κοιλιοκάκης στα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών σε σουηδικές μελέτες γέννησης από το 1984 έως το 1996, επιβεβαίωσε την επίδραση των πρακτικών σίτισης στα βρέφη στην συχνότητα της κοιλιοκάκης. Μία μετα-ανάλυση αυτών και άλλων μελετών επιβεβαίωσε ότι τόσο η διάρκεια του μητρικού θηλασμού όσο και ο μητρικός θηλασμός κατά τη στιγμή εισαγωγής της γλουτένης προσφέρουν προστασία έναντι της κοιλιοκάκης. Επιπλέον, η χρονική στιγμή εισαγωγής της γλουτένης φαίνεται να παίζει ρόλο, στον μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκης που αποκτάται με την σταδιακή εισαγωγή γλουτένης μεταξύ των 4 και 6 μηνών<sup>30</sup>.

Το κύριο εύρημα από μελέτη που έγινε σε 89 βρέφη (59 κορίτσια και 30 αγόρια, με μέσο όρο ηλικίας 14,2 μηνών) που διαγνώστηκαν με κλασική κοιλιοκάκη στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο παιδών στο Βελιγράδι από το 2000 μέχρι το 2008, ήταν ότι ο μητρικός θηλασμός καθυστέρησε την έναρξη της κοιλιοκάκης και ότι ο μητρικός θηλασμός κατά τη στιγμή εισαγωγής της γλουτένης είχε μία σημαντικά προστατευτική επίδραση έναντι της νόσου.

Η γρήγορη εισαγωγή της γλουτένης, πριν τον 4ο μήνα, δεν είχε αποτέλεσμα στην πρόωμη έναρξη της νόσου. Ούτε ο μητρικός θηλασμός ούτε η χρονική στιγμή

εισαγωγής της γλουτένης επηρέασαν την σοβαρότητα της νόσου. Βρέθηκε επίσης ότι ο μητρικός θηλασμός, αν και γενικά μικρής διάρκειας, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης της κοιλιοκάκης στον πρώτο χρόνο ζωής.

Κάποιες άλλες μελέτες παρατήρησης ισχυρίστηκαν ότι ο μητρικός θηλασμός κατά τη στιγμή εισαγωγής της γλουτένης και ο παρατεταμένος μητρικός θηλασμός, σχετίστηκαν με την καθυστέρηση και την πρόληψη της νόσου.

Ωστόσο, οι Norris et al, σε μία μελέτη συμπεριλαμβάνοντας παιδιά με υψηλό κίνδυνο για αυτοάνοσες νόσους, δεν βρήκαν καμία προστατευτική επίδραση του μητρικού θηλασμού.

Οι D'Amico et al έδειξαν ότι τα παιδιά με κοιλιοκάκη που είχαν τραφεί αποκλειστικά με μητρικό θηλασμό είχαν μία καθυστέρηση στην έναρξη και λιγότερο σοβαρά συμπτώματα της νόσου από εκείνα που δεν είχαν τραφεί αποκλειστικά με μητρικό θηλασμό. Όλες αυτές οι μελέτες, συμπεριλαμβανομένου αυτής με τα 89 βρέφη από το Βελιγράδι, τονίζουν σαφώς την σημασία του μητρικού θηλασμού για την καθυστέρηση της κοιλιοκάκης στα βρέφη.

Ένας άλλος σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας εκτός από την χρονική στιγμή της εισαγωγής της γλουτένης, είναι και η ποσότητα γλουτένης στα τρόφιμα μετά τον απογαλακτισμό. Δεν είναι σαφές όμως αν ο επικρατέστερος παράγοντας κινδύνου για την κοιλιοκάκη είναι η ηλικία του βρέφους κατά τη χρονική στιγμή εισαγωγής της γλουτένης ή η ποσότητα γλουτένης που καταναλώνεται. Στην ίδια μελέτη, η εισαγωγή γλουτένης πριν τον τέταρτο μήνα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με μία πρόιμη έναρξη της κοιλιοκάκης, αλλά η εισαγωγή μετά τον έκτο μήνα καθυστέρησε τη νόσο. Αυτά τα μεγαλύτερα σε ηλικία βρέφη, είχαν τραφεί επίσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με μητρικό θηλασμό.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η βέλτιστη περίοδος στην οποία τα αντιγόνα τροφής, όπως η γλουτένη, θα πρέπει να εισάγονται με σκοπό να μεγιστοποιηθεί η ανεκτικότητα, είναι μεταξύ του τέταρτου και του έκτου μήνα.

Κάποιες μελέτες υπογραμμίζουν την σημαντικότητα του συνεχόμενου μητρικού θηλασμού κατά την στιγμή εισαγωγής της γλουτένης. Δεν είναι σαφές ούτε από αυτή τη μελέτη αν η χρονική στιγμή εισαγωγής της γλουτένης είναι η μόνη ερμηνευτική μεταβλητή που προβλέπει την ηλικία κατά την έναρξη της κοιλιοκάκης. Παρ' όλα αυτά, είναι ασφαλές το συμπέρασμα ότι ο συνεχόμενος μητρικός θηλασμός κατά την στιγμή εισαγωγής της γλουτένης είναι σημαντικός για την προστασία εναντίον της νόσου. Σύμφωνα με την έρευνα αυτή, ο παρατεταμένος μητρικός θηλασμός, ιδίως ο μητρικός θηλασμός κατά την εισαγωγή της γλουτένης καθυστερεί την έναρξη της νόσου. Αυτή η επίδραση προκύπτει μέσω διαφόρων μηχανισμών. Μία μικρή ποσότητα γλουτένης στο βρεφικό γάλα επάγει την εκ του στόματος ανοχή, όπως και στην περίπτωση με όλα τα άλλα αλλεργιογόνα τροφίμων. Λόγω των προστατευτικών παραγόντων στο ανθρώπινο γάλα, οι γαστρεντερικές λοιμώξεις είναι σπάνιες και λιγότερο σοβαρές στα βρέφη που θήλασαν, σε αντίθεση με αυτά που δεν θήλασαν. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό σημείο γιατί οι γαστρεντερικές λοιμώξεις μπορούν να αυξήσουν επιπλέον την διαπερατότητα του εντέρου προκαλώντας φλεγμονή. Με αυτό τον τρόπο, οι γαστρεντερικές λοιμώξεις επιτρέπουν μεγάλες ποσότητες από θραύσματα γλουτένης να διασχίσουν το εντερικό τοίχωμα,



υπερβαίνοντας την ικανότητα της από του στόματος ανοχής. Επίσης, το ανθρώπινο γάλα παρέχει πολλούς βιοδραστικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου αντιμικροβιακού και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, ένζυμα, ορμόνες και παράγοντες ανάπτυξης, πολλοί από τους οποίους εμπλέκονται στην ωρίμανση του εντέρου και την ανάπτυξη της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας του βρέφους.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών προτείνουν ότι ο μητρικός θηλασμός καθυστερεί έμμεσα την ηλικία διάγνωσης της κοιλιοκάκης, καθυστερώντας την εισαγωγή της γλουτένης. Το ένα τέταρτο των βρεφών στις μελέτες αυτές, είχε θηλάσει κατά την στιγμή εισαγωγής της γλουτένης και ανέπτυξε την νόσο αργότερα σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν θηλάσει κατά την εισαγωγή της γλουτένης, το οποίο συνηγορεί στην προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης μητρικού γάλακτος ενώ εισάγονται άλλα αντιγόνα τροφίμων.

Ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην έκφραση της κοιλιοκάκης, ιδίως των πρώιμων πρακτικών σίτισης, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Υπό το φως των τρεχουσών συστάσεων για την βρεφική σίτιση, είναι σημαντικό να τονιστεί ο ευνοϊκός ρόλος του μητρικού θηλασμού κατά τη στιγμή εισαγωγής των νέων τροφικών αντιγόνων, συμπεριλαμβανομένου της γλουτένης, βοηθώντας στην εγκαθίδρυση της από του στόματος ανοχής<sup>49</sup>.

## **Κεφάλαιο 2: Γνωριμία με την Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης (ΔΕΓ)**

### **2.1. Θεραπεία**

Προς το παρόν, η μόνη επιστημονικά αποδεδειγμένη θεραπεία για την κοιλιοκάκη, είναι μία αυστηρή εφ' όρου ζωής προσκόλληση σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Πολλές προσπάθειες γίνονται βέβαια, στην έρευνα και δημιουργία νέων οδών προσέγγισης στην θεραπεία της κοιλιοκάκης<sup>40</sup>.

#### **2.1.1. Υποψήφιοι για θεραπεία**

Κατά γενική ομολογία όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη θα πρέπει να ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων.

Η θεραπεία με μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης συνιστάται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς, με τις χαρακτηριστικές της νόσου εντερικές ιστοπαθολογικές ανωμαλίες, καθώς επίσης και για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, που είναι θετικοί στις ορολογικές δοκιμασίες αντισωμάτων και ιδανικά έχουν πραγματοποιήσει βιοψία του λεπτού εντέρου στην οποία παρουσιάζονται ιστολογικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου.

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ανάγκη για μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για άτομα με δυνητική κοιλιοκάκη, δηλαδή ασθενείς με θετική ορολογία αλλά φυσιολογικό βλεννογόνο του εντέρου κατά την βιοψία, ενώ επίσης υπάρχουν λίγα στοιχεία από μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η ΔΕΓ έχει

μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία και δεν επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Κάποιοι έχουν συστήσει μία ΔΕΓ, ιδιαίτερα αν η κοιλιοκάκη είναι συμπτωματική η κοιλιοκάκη και απουσιάζουν οι ιστολογικοί δείκτες της ζημιάς. Ωστόσο, δεν είναι πάντοτε εύκολο να αξιολογηθούν οι συνέπειες του αποκλεισμού της γλουτένης από τη διατροφή. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν μείνει στη διατροφή που περιέχει γλουτένη και ελέγχονται αυστηρά για την εμφάνιση επιπλοκών. Κάτι ανάλογο ισχύει και για άτομα με ασυμπτωματική κοιλιοκάκη προσδιορισμένη από έλεγχο, όπως στους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με κοιλιοκάκη ή σε άτομα με σύνδρομο Down ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I, καθώς τα μακροπρόθεσμα οφέλη για την φροντίδα και την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών με την δίαιτα, δεν είναι γνωστά <sup>63</sup>.

### 2.1.2. Στόχοι διατροφικής παρέμβασης

Ο πρώτος και βασικός στόχος της διατροφικής παρέμβασης για τα άτομα που πάσχουν από κοιλιοκάκη, είναι ο αποκλεισμός όλων των φανερών ή κρυφών πηγών γλουτένης από τη διατροφή τους. Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για διατροφικές ελλείψεις (για παράδειγμα σιδηροπενική αναιμία) και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών, και να υποβληθούν σε έλεγχο για οστεοπόρωση, νευρολογικά συμπτώματα, αυτοάνοσο θυρεοειδή και ηπατική νόσο, ενώ τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται για τα προβλήματα της ανάπτυξης και της καθυστερημένης εφηβείας. Οι ασθενείς, όταν βρίσκονται σε θέση, πρέπει να έχουν μία βασική κατανόηση της παθογένειας της κοιλιοκάκης. Πρέπει να είναι ενήμεροι των τυπικών και άτυπων συμπτωμάτων των σχετιζόμενων καταστάσεων και των πιθανών επιπλοκών της κοιλιοκάκης.

Ο επόμενος στόχος που απαιτείται όταν ακολουθείται η ΔΕΓ, είναι η προσέγγιση του ασθενούς και της οικογένειας του με έναν θετικό και καθησυχαστικό τρόπο, και η εκπαίδευση τους (οι γονείς οφείλουν να εκπαιδευτούν σωστά και να εκπαιδεύσουν τα παιδιά τους), η οποία πρέπει να παρέχεται από έναν διαιτολόγο με εμπειρία στην κοιλιοκάκη. Η εκπαίδευση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία απλή εξήγηση των αρχών της διατροφής χωρίς γλουτένη και την παροχή γραπτών πληροφοριών για τα τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη, πώς να αποκτήσουν προϊόντα χωρίς γλουτένη και πώς να έχουν πρόσβαση και να χρησιμοποιούν τις σχετικές πηγές ενημέρωσης. Θα πρέπει να υπάρχουν δύο τουλάχιστον ξεχωριστές συναντήσεις με διαιτολόγο, καθώς είναι πιθανό να προκύψουν ερωτήσεις κατά τους πρώτους μήνες εφαρμογής της δίαιτας ελεύθερη γλουτένης. Μετά από αυτές τις συναντήσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ιδανικά πρόσβαση σε διαιτολόγο, ανεξάρτητα, όπου είναι δυνατό είτε μέσω πρωτοβάθμιας ή δευτεροβάθμιας φροντίδας γιατρό. Όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε τοπικές υποστηρικτικές ομάδες και ενώσεις, προκειμένου να αποκτούν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ΔΕΓ μαζί με πρακτικές προτάσεις και συνεχή συναισθηματική υποστήριξη <sup>9</sup>.

### 2.1.3 Ο Ρόλος του διαιτολόγου

Μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι η θεραπεία για την κοιλιοκάκη, αλλά λόγω της πολυπλοκότητας της, συστήνεται η παραπομπή σε έναν διαιτολόγο<sup>58</sup>. Κατά γενική ομολογία, τα παιδιά που ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση. Σε αυτό θα πρέπει να εμπλέκεται τόσο ο παιδίατρος όσο και ο διαιτολόγος<sup>31</sup>. Η εμπλοκή ενός διαιτολόγου έχει συσταθεί στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) για την κοιλιοκάκη από το 2004<sup>37</sup>.

Αν και απλή στην αρχή, η αυστηρή απόσυρση της γλουτένης στην πράξη αποτελεί πρόκληση. Τα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη είναι πανταχού παρόντα και έτσι η επιμόλυνση μπορεί να συμβεί τόσο συνειδητά όσο και ακούσια. Η κακή επισήμανση μπορεί να κάνει δύσκολο τον καθορισμό του ποια τρόφιμα είναι ελεύθερα γλουτένης, και οι επιλογές μπορεί να είναι περιορισμένες όταν δειπνούν έξω ή όταν ταξιδεύουν. Επίσης, μία ΔΕΓ είναι σημαντικά ακριβότερη και μπορεί να είναι ανεπαρκής σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, συγκρίνοντας την με μία κανονική δίαιτα. Δεδομένου της πολυπλοκότητας ακολουθώντας μία αυστηρή ΔΕΓ, πολλαπλές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν διαιτητική παραπομπή για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι όταν οι ασθενείς ρωτούνται να επιλέξουν μεταξύ αρκετών επιλογών παραπομπής, οι ασθενείς από μόνοι τους εκφράζουν την προτίμηση για παρακολούθηση από διαιτολόγο. Παρ' όλα αυτά, η διαθεσιμότητα εμπειρών συμβούλων διατροφής είναι περιορισμένη και μπορεί να επηρεάσει την έκβαση των ασθενών<sup>38</sup>.

Ο διαιτολόγος είναι εξοικειωμένος με όλες τις πρακτικές πτυχές της δίαιτας, συμπεριλαμβανομένου του πώς να διαβάζονται οι ετικέτες των τροφίμων, πώς να διατηρείται η μεριά της κουζίνας καθαρή από γλουτένη και πώς να προληφθεί η επιμόλυνση με γλουτένη κατά το μαγείρεμα για όλη την οικογένεια<sup>30</sup>. Είναι σημαντικό να έχουμε τα στοιχεία επικοινωνίας ενός έμπειρου διαιτολόγου. Μπορεί να χρειαστούν αρκετές συνεδρίες με έναν διαιτολόγο πριν να νιώσει ο ασθενής αυτοπεποίθηση στο πώς να διαχειριστεί μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Περιοδικές επισκέψεις σε έναν διαιτολόγο απαιτούνται, ειδικά αν η επανάληψη των ορολογικών δοκιμασιών είναι ενδεικτικές κατάποσης γλουτένης<sup>8</sup>.

Η συμμετοχή σε ομάδες υποστήριξης για την κοιλιοκάκη και η τακτική παρακολούθηση, έχει αναφερθεί να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης στην ΔΕΓ<sup>58</sup>, (π.χ. Ελληνική Εταιρεία για την Κοιλιοκάκη) οι οποίοι παρέχουν πληροφορίες και υποστήριξη στους νεοδιαγνωσθέντες με κοιλιοκάκη ασθενείς<sup>9</sup>.

### 2.1.4 Μελλοντική Θεραπεία

Από τη στιγμή που η γλουτένη είναι πανταχού παρούσα και χρησιμοποιείται εκτενώς στη βιομηχανία τροφίμων, πολλά προϊόντα τροφίμων μπορεί να έχουν επιμολυνθεί με γλουτένη. Ακόμα και το σπιτικό φαγητό μπορεί να επιμολυνθεί με πολύ μικρές

ποσότητες ή ακόμα και με μέτρια ποσότητα γλουτένης. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι ακόμα και μία μικρή ποσότητα γλουτένης είναι ανοσογόνος στον ευαίσθητο ξενιστή.

Η τήρηση της ΔΕΓ είναι αρκετά απαιτητική και απαιτεί σημαντικό βαθμό κινητοποίησης από τον ασθενή και την οικογένεια. Δημιουργείται έτσι η ανάγκη για την ανάπτυξη εναλλακτικής ή ανοσοενισχυτικής θεραπείας για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη.

Η κατανάλωση γλουτένης ποικίλει από πληθυσμό σε πληθυσμό. Ενώ πολλοί άνθρωποι στην Δύση καταναλώνουν περίπου 13-15γρ γλουτένης την ημέρα, η κατανάλωση γλουτένης είναι υψηλότερη ιδιαίτερα στο βορειότερο μέρος της Ινδίας με μέσο όρο περίπου 20 – 30γρ την ημέρα. Τέτοια μεγάλη δόση γλουτένης σε μία κανονική διαίτα είναι λιγότερο πιθανό να εξουδετερωθεί από οποιαδήποτε μορφή εναλλακτικής θεραπείας (εικόνα 11). Ως εκ τούτου, πρέπει κανείς να συνειδητοποιήσει ότι η ΔΕΓ είναι η καλύτερη και ιδανικότερη για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη.

Οι πιθανοί εναλλακτικοί στόχοι, οι οποίοι επί του παρόντος διερευνώνται, αναμένεται να εξουδετερώσουν μόνο μία μικρή ποσότητα έκθεσης στη γλουτένη (για παράδειγμα 1-3γρ την ημέρα) από ότι 10 – 30γρ γλουτένης. Τέτοιοι παράγοντες θα προστατέψουν τους ασθενείς από μηδαμινή κατάποση ή αναπόφευκτη κατανάλωση γλουτένης σε σχέση με την πλήρη εξουδετέρωση της συνολικής πρόσληψης γλουτένης ενός φυσιολογικού ατόμου.

Προσπάθειες βρίσκονται σε εξέλιξη για την ανάπτυξη αποτελεσματικής υποστηρικτικής φαρμακοθεραπείας για τα άτομα που βρίσκονται σε αυστηρή διαίτα ελεύθερη γλουτένης διότι, η συμμόρφωση των ασθενών σε αυτήν δεν είναι συχνά ικανοποιητική (ιδιαίτερα στους ολιγοσυμπτωματικούς ασθενείς) και κάποιοι ασθενείς αντιδρούν σε πολύ μικρές ποσότητες γλουτένης (τόσο μικρές όσο 50mg την ημέρα, το ισοδύναμο ενός noodle). Πιθανές προσεγγίσεις για την φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνουν:

1. Γλουταμινάσες για την αποικοδόμηση των ανοσο-κυρίαρχων πεπτιδίων γλουτένης που διαφορετικά δεν θα υφίστανται πρωτεολυτική αποικοδόμηση στον εντερικό αυλό.
2. Φάρμακα για την μείωση της διαπερατότητας του εντέρου.
3. «Εμβόλιο γλουτένης» για να προκαλέσει από του στόματος ανοχή.
4. Αναστολή της εντερικής TG2 με ειδικούς TG2 αναστολείς.
5. Αποκλεισμός του αντιγονο-παρουσιαστικού HLA-DQ2 (-DQ8)
6. Διαμόρφωση των προφλεγμονωδών εντερικών κυτοκινών με βιολογικούς παράγοντες.

Οι δοκιμές των προσεγγίσεων που αναφέρονται από το 1 μέχρι το 3, έχουν δείξει οφέλη από τη χρήση ενός συνδυασμού από γλουταμινάσες για ασθενείς σε ύφεση μετά τη χορήγηση μικρών ποσοτήτων γλουτένης. Ωστόσο, είναι αμφίβολο αν οι γλουτενάσες μπορούν να υποβαθμίσουν τα αντιγονικά πεπτίδια γλουτένης αρκετά γρήγορα για να εμποδίσουν να φτάσουν στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Ο εμβολιασμός με ανοσο-κυρίαρχα πεπτίδια γλουτένης για να προκληθεί ανοχή παραμένει μία θεωρητική μορφή θεραπείας. Η πρόσφατη ανάπτυξη ενός ειδικού TG2

αναστολέα φέρει την κλινική υπόσχεση <sup>56</sup>. Καμία από αυτές τις νέες στρατηγικές, ωστόσο, δεν μπορεί να καταργήσει την ανάγκη της συμμόρφωσης σε μία διαίτα ελεύθερη γλουτένης <sup>30</sup>.

Target	Therapeutic agent	Mechanism of action	
Gluten peptides	Prolyl endopeptidases (PEP)	Cleavage of proline-rich and glutamine-rich gliadin peptides in safer sequences	
Zonulin	Zonulin receptor antagonist (AT-1001)	Prevention of epithelial translocation of gluten peptides into the lamina propria	
Interleukin 15	Anti-interleukin 15 antibody (AMG714)	Reduced cytolytic activity of intraepithelial lymphocytes against epithelial cells with consequent decrease of enterocyte apoptosis	
Tissue transglutaminase	Tissue transglutaminase inhibitors	Blockade of deamidation and subsequent immunological potentiation of gluten peptides	
HLA-DQ2/DQ8 molecules	DQ2/DQ8 inhibitors	Blockade of presentation of gluten peptides with consequent silencing of gluten-reactive T cells	
Dendritic cells	Peptide vaccines	Manipulation of dendritic cells in order to make them a vehicle for peptide vaccines	
Interferon $\gamma$	Anti-interferon $\gamma$ antibody (fontolizumab)	Down-regulation of the Th1-mediated inflammatory response	
T cells	Anti CD3 antibody (visilizumab), anti CD4 antibody (cM-T412), anti CD25 antibody (daclizumab)	Silencing of gluten-reactive T cells	
Type 1 regulatory T cells (Tr)	Human recombinant interleukin 10 (Tenovil)	The interleukin-10-mediated expansion of type 1 regulatory T cells may suppress the immune response to gliadin	
Adhesion molecules	Anti-integrin $\alpha_4$ antibody (natalizumab); anti-integrin $\alpha_4/\beta_7$ antibody (MLN-02); integrin $\alpha_4$ antagonist (T-0047)	Blocking the cognate interaction between integrin $\alpha_4/\beta_7$ , expressed on lymphocytes and MAdCAM-1 expressed on mucosal endothelial cells may decrease lymphocyte recruitment in the gut	

**Εικόνα 11:** Μελλοντικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της κοιλιοκάκης <sup>14</sup>.

## 2.2. Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης

Η μόνη θεραπεία για την κοιλιοκάκη είναι μία αυστηρή δια βίου διαίτα ελεύθερη γλουτένης. Κανένα τρόφιμο ή φάρμακο που περιέχει γλουτένη από σιτάρι, σίκαλη και κριθάρι ή τα παράγωγα τους μπορεί να ληφθεί, καθώς ακόμα και μικρές ποσότητες γλουτένης μπορεί να είναι ζημιογόνες.

Ένα υποσύνολο των ασθενών με κοιλιοκάκη που έχουν παροδική δυσανεξία στη λακτόζη, θα πρέπει επίσης να περιορίσει τα τρόφιμα που περιέχουν λακτόζη <sup>40</sup>.

Μία ΔΕΓ απαιτεί την αφαίρεση των δημητριακών και των προερχόμενων συστατικών που περιέχουν τοξικά συστατικά (όπως σιτάλευρο, άμυλο σίτου, αλεύρι κριθαριού, βύνη κριθαριού, κλπ). Οι πιο εμφανείς πηγές γλουτένης στα τρόφιμα είναι το ψωμί, τα ζυμαρικά, τα δημητριακά πρωινού, το αλεύρι, η πίτσα, το κέικ, τα γλυκά και τα μπισκότα. Τα δημητριακά που περιέχουν γλουτένη μπορεί επίσης να χρησιμοποιούνται σαν συστατικά σε σούπες, σως, έτοιμα γεύματα και άλλα μεταποιημένα τρόφιμα (όπως τα λουκάνικα). Τα φυσικά ελεύθερα γλουτένης τρόφιμα είναι το ρύζι, οι πατάτες, το καλαμπόκι, το κρέας, τα ψάρια, το τυρί, τα αυγά, το γάλα, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, και τα κατεργασμένα τρόφιμα τα οποία δεν έχουν δημητριακά που περιέχουν γλουτένη σαν συστατικό και που μπορούν να καταναλωθούν σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Η πλήρης αφαίρεση της γλουτένης από την δίαιτα των ασθενών με κοιλιοκάκη θα οδηγήσει σε συμπτωματική, ορολογική και ιστολογική ύφεση στους περισσότερους ασθενείς. Η ανάπτυξη και το ύψος των παιδιών επιστρέφει στο φυσιολογικό με την συμμόρφωση σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και πολλές επιπλοκές της νόσου στους ενήλικες αποφεύγονται. Περίπου το 70% των ασθενών αναφέρουν μία βελτίωση στα συμπτώματα μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Με αυστηρό διαιτητικό έλεγχο, τα επίπεδα των αντισωμάτων μπορεί να μειωθούν πολύ σύντομα μετά τη σύσταση της δίαιτας. Σε αντίθεση, η πλήρης ιστολογική αποκατάσταση δεν επιτυγχάνεται πάντα, ή μπορεί να πάρει χρόνια.

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μία ταχεία κλινική απόκριση σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, το ποσοστό της απόκρισης ποικίλει. Οι ασθενείς που είναι εξαιρετικά άρρωστοι μπορεί να χρειαστούν εισαγωγή στο νοσοκομείο, αναπλήρωση των υγρών, ενδοφλέβια διατροφή και, περιστασιακά, στεροειδή. Οι ασθενείς με σοβαρές περιπτώσεις που χρειάζονται εισαγωγή στον νοσοκομείο περιγράφονται να έχουν σαν μία κρίση κοιλιοκάκης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τρώνε τρόφιμα φυσικά πλούσια σε σίδηρο και φολικό οξύ, ιδίως αν δηλώνεται μία έλλειψη σε αυτά τα μικροθρεπτικά στοιχεία. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται έναν διαιτολόγο που είναι ενήμερος για την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, καθώς δεν είναι όλοι οι διαιτολόγοι εξοικειωμένοι με την πολυπλοκότητα της <sup>4</sup>.

Υπάρχει ένα ελάχιστο ποσό γλουτένης που φαίνεται να είναι ανεκτό χωρίς φλεγμονώδη αντίδραση, αλλά πιθανώς υπάρχει μία μεταβλητότητα στην ευαισθησία σε μικρές ποσότητες. Στην Φιλανδία, όπου η δίαιτα «ελεύθερη γλουτένης» περιέχει μικρές ποσότητες γλουτένης, οι περισσότεροι ασθενείς τα πάνε καλά. Οι βιοψίες ομαλοποιούνται, και συνολικά οι ασθενείς που ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δεν έχουν αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας <sup>62</sup>.

### 2.2.1 Νομοθεσία

Μία τυπική καθημερινή διατροφή περιέχει κατά προσέγγιση 10-20 gr γλουτένης, που προέρχονται από πολλαπλές πηγές και ως εκ τούτου, μία ΔΕΓ απαιτεί μία υπολογισμένη αποφυγή πολλών τροφίμων.

Σύμφωνα με την αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων, ένα τρόφιμο που φέρει τον ισχυρισμό ελεύθερο γλουτένης, δεν θα πρέπει να περιέχει κανένα από τα ακόλουθα:

Α) Ένα συστατικό που είναι ένα απαγορευμένο δημητριακό το οποίο αναφέρεται σε οποιοδήποτε είδος σιταριού (όπως, σκληρός σίτος, ολύρας, ή Καμούτ), σίκαλης, κριθαριού, ή τα διασταυρωμένα υβρίδιά τους.

Β) Ένα συστατικό (όπως αλεύρι σίτου) που προέρχεται από ένα «απαγορευμένο δημητριακό» και δεν έχει επεξεργαστεί για να αφαιρεθεί η γλουτένη.

Γ) Ένα συστατικό (όπως άμυλο σίτου) που προέρχεται από ένα «απαγορευμένο δημητριακό» το οποίο έχει υποστεί επεξεργασία για να αφαιρεθεί η γλουτένη, και η χρήση αυτού του συστατικού οδηγεί στην παρουσία των 20 ppm (6mg ισοδύναμο) ή περισσότερης ποσότητας γλουτένης στο τρόφιμο.

Επειδή δεν υπάρχουν ομοσπονδιακά πρότυπα, η Ομάδα Δυσανεξίας στη Γλουτένη έχει αναπτύξει ένα εθελοντικό πρόγραμμα δοκιμών και παρακολούθησης των προϊόντων διατροφής χωρίς γλουτένη. Η Οργάνωση Πιστοποίησης Ελεύθερου Γλουτένης δημιουργήθηκε τον Αύγουστο του 2005 και προσδιορίζει ειδικά τρόφιμα με σήμα πιστοποίησης «ελεύθερο γλουτένης». Η Οργάνωση Πιστοποίησης Ελεύθερου Γλουτένης χρησιμοποιεί αυστηρά πρότυπα για την πιστοποίηση ότι ένα τρόφιμο είναι ελεύθερο γλουτένης και ότι περιέχει 10 ppm γλουτένης (3mg ισοδύναμο) ενώ, δίνει τη δυνατότητα στους ανθρώπους να αναγνωρίζουν εύκολα τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης με εμπιστοσύνη<sup>43</sup>.

Βάσει της τελευταίας Ευρωπαϊκής νομοθεσίας Codex standard οι κατασκευαστές τροφίμων είναι υποχρεωμένοι από τον Ιούνιο του 2008 να αναγράφουν εάν ένα προϊόν περιέχει γλουτένη. Σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 41/2009 για τα προϊόντα «χωρίς γλουτένη», μόνο τα προϊόντα με λιγότερο από 20 ppm γλουτένης θα μπορούν να επισημαίνονται με τον όρο «χωρίς γλουτένη» ενώ τα προϊόντα με επίπεδο 21-100ppm, θα χαρακτηρίζονται «πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε γλουτένη», με ημερομηνία καθολικής εφαρμογής του εν λόγω Κανονισμού την 1η Ιανουαρίου 2012. Τα ειδικά τρόφιμα είναι πλέον πολλά, είναι εύγευστα και φέρουν την ένδειξη ελεύθερο γλουτένης (Gluten Free) ή το σήμα (το οποίο είναι το διεθνές σήμα αναγνώρισης τροφών ελεύθερων γλουτένης). Κάποια σούπερ μάρκετ ή και καταστήματα υγιεινής διατροφής έχουν πολύ καλή σήμανση για να εντοπίζονται τα προϊόντα χωρίς γλουτένη, ενώ άλλα διαθέτουν ειδικό χώρο για τα τρόφιμα χωρίς γλουτένη. Επίσης, υπάρχουν πολλά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι εγγυημένα να μην περιέχουν γλουτένη και φέρουν την αντίστοιχη σήμανση. Στην Ελλάδα, τα άτομα που έχουν ιατρική γνωμάτευση ότι πάσχουν από κοιλιοκάκη, έχουν το δικαίωμα να έχουν πρόσβαση σε σταθερά υποκατάστατα προϊόντα με συνταγή γιατρού<sup>69</sup>.

Ένα τρόφιμο που φέρει τον ισχυρισμό ελεύθερο γλουτένης ή παρόμοιο ισχυρισμό (π.χ. free of gluten, without gluten, no gluten) στην ταμπέλα του και αδυνατεί να ανταποκριθεί στις προϋποθέσεις που ορίζονται στον προτεινόμενο ορισμό του ελεύθερου γλουτένης, θα πρέπει να θεωρείται παραπλανητικό. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων πιστεύει ότι εδραιώνοντας έναν ορισμό για το ελεύθερο γλουτένης, μαζί με ομοιόμορφες προϋποθέσεις για τη χρήση του στις διατροφικές ετικέτες, θα εξασφαλίσει ότι οι άνθρωποι με κοιλιοκάκη δεν παραπλανούνται και ότι τους παρέχονται αληθείς και ακριβείς πληροφορίες.

### 2.2.2 Κατανάλωση βρώμης και τοξικότητα

Η βρώμη, όπως και οι άλλες ποικιλίες σπόρων, ανήκει στην οικογένεια των Αγροστοδών. Αποτελούν είδος πρώτης ανάγκης στην Γερμανία, την Ιρλανδία, την Σκωτία και τις Σκανδιναβικές χώρες. Η *Avena sativa* L (η κοινή βρώμη) είναι η πιο σημαντική μεταξύ των καλλιεργήσιμων ειδών βρώμης. Όπως και το σιτάρι, η βρώμη είναι ένα ετήσιο φυτό που πιστεύεται να έχει ασιατική καταγωγή. Η μοντέρνα έκδοση βρώμης, πιθανώς προέρχεται από την ασιατική άγρια κόκκινη βρώμη, η οποία αναπτύχθηκε ως ζιζάνιο σε άλλες καλλιέργειες. Αν και οι πρωτεΐνες στη βρώμη είναι παρόμοιες με αυτές στο σιτάρι, τη σικάλη και το κριθάρι, οι προλαμίνες της βρώμης (αβανίνη) έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα προλίνης.

Η βρώμη πρόκειται για μία ετήσια καλλιέργεια που χρησιμοποιείται τόσο για τη διατροφή των ανθρώπων όσο και των ζώων. Πριν χρησιμοποιηθεί ως τρόφιμο, χρησιμοποιείται για ιατρικούς σκοπούς. Αν και η βρώμη δεν είναι κατάλληλη για την παρασκευή ψωμιού, βρίσκεται σε μία ευρεία ποικιλία τροφίμων και μορφών καθώς επίσης σερβίρεται και ως χυλός. Έτσι, η συμπερίληψη της μέσα σε μία διαίτα ελεύθερη γλουτένης θα επεκτείνει σημαντικά τη λίστα των τροφίμων που ένα άτομο με κοιλιοκάκη μπορεί να καταναλώσει με ασφάλεια. Υπάρχει μία ευρεία ποικιλία από ποικιλίες βρώμης που χαρακτηρίζονται από τη σχετική συγκέντρωσή τους σε πρωτεΐνη<sup>51</sup>.

Η συμπερίληψη της βρώμης στην ΔΕΓ υπήρξε για πολλά χρόνια και εξακολουθεί να υπάρχει ακόμα σαν θέμα προς συζήτηση, επειδή θεωρείτο ότι η αβανίνη (η πρωτεΐνη αποθήκευσης που βρίσκεται στην βρώμη) ήταν επίσης τοξική στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν επικεντρώσει την προσοχή τους στο ζήτημα της συχνής επιμόλυνσης της βρώμης με δημητριακά που περιέχουν γλουτένη.

Υπό την θρεπτική πλευρά, η βρώμη είναι ιδιαίτερη μεταξύ των άλλων δημητριακών για τα πολυλειτουργικά χαρακτηριστικά της και το διατροφικό της προφίλ. Αποτελεί μία καλή πηγή σιδήρου, φυτικών ινών, θειαμίνης και ψευδαργύρου και επιπλέον είναι γευστική. Μία μελέτη που έγινε από τους Størsund et al σε παιδιά δείχνει ότι η βρώμη μπορεί να βελτιώσει την διατροφική αξία της ΔΕΓ και εν όψει της γευστικότητας, μπορεί να βοηθήσει στην διατήρηση της συμμόρφωσης σε αυτήν. Πρόσφατα, οι Lee et al απέδειξαν ότι προσθέτοντας τρεις μερίδες εναλλακτικών δημητριακών ελεύθερων γλουτένης, συμπεριλαμβανομένου και της βρώμης, έχει θετικό αντίκτυπο στο διατροφικό προφίλ σε μικροθρεπτικά συστατικά (φυτικές ίνες,



θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νιασίνη, φολικό οξύ και σίδηρος) σε άτομα με κοιλιοκάκη <sup>47</sup>. Οι φυτικές ίνες που περιέχει η βρώμη είναι κυρίως στην μορφή της διαλυτής β-γλυκάνης. Η β-γλυκάνη μειώνει την μεταγευματική γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος και εξασθενεί τις αποκρίσεις ινσουλίνης. Επιπλέον, αυξάνει την έκκριση και μεταφορά χολικών οξέων με αποτέλεσμα την μείωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας. Η βρώμη περιέχει περίπου τη διπλάσια πρωτεΐνη όπως το ρύζι. Η αμυλόζη και η αμυλοπηκτίνη είναι τα κύρια συστατικά του αμύλου βρώμης και διασπώνται εύκολα από τα εντερικά ένζυμα. Η βρώμη περιέχει 6-8% έλαια με μία υψηλή αναλογία ακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ είναι πλούσια και σε αντιοξειδωτικά (αβενανθραμίδες) <sup>18</sup>.

Μελέτες έχουν δημοσιεύσει ότι όταν η βρώμη που δεν έχει μολυνθεί, καταναλώνεται με μέτρο, είναι καλά ανεκτή από τα περισσότερα παιδιά <sup>47</sup>. Ενώ στο παρελθόν υπήρχε ανησυχία ότι η βρώμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εντερικό βλεννογόνο στα άτομα με κοιλιοκάκη, πρόσφατα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι η βρώμη που είναι καθαρή και μη επιμολυσμένη από άλλους σπόρους που περιέχουν γλουτένη, μπορεί να καταναλωθεί ασφαλώς από τα περισσότερα άτομα με κοιλιοκάκη, με την προϋπόθεση ότι λαμβάνεται σε μικρές ποσότητες. Ωστόσο, υπάρχει ακόμα η ανάγκη για προσοχή όταν εισάγεται η βρώμη στην διαίτα των ατόμων με κοιλιοκάκη, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, η βρώμη του εμπορίου να έχει μολυνθεί με γλουτένη από άλλα δημητριακά. Υπάρχει επίσης απόδειξη, ότι ένας μικρός αριθμός ατόμων με κοιλιοκάκη μπορεί να είναι ανεκτικοί σε καθαρή βρώμη, αλλά μπορεί να αναπτύξουν ανοσολογική απόκριση στις αβενίνες της βρώμης. Με βάση *in vitro* μελέτες, αυτό μπορεί εν μέρει να συνδέεται με ένα εύρος στην τοξικότητα των ποικιλιών της βρώμης. Η εμπορική βρώμη θα πρέπει να εισάγεται μόνο στην διαίτα των ατόμων με κοιλιοκάκη με την προϋπόθεση ότι η βρώμη είναι εγγυημένα καθαρή και μη μολυσμένη από άλλα δημητριακά που περιέχουν γλουτένη. Ακόμα και αν είναι επιβεβαιωμένα καθαρή, αν η βρώμη εισαχθεί στην διαίτα των ατόμων με κοιλιοκάκη, θα πρέπει να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση για υποτροπή τόσο στα κλινικά συμπτώματα όσο και στα ορολογικά <sup>55</sup>.

### 2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη ΔΕΓ

Εκτός από την πανταχού παρουσία της γλουτένης στα τρόφιμα, άλλο ένα κρίσιμο όριο στην διαίτα ελεύθερη γλουτένης ενός ασθενή είναι και η συμμόρφωση σε αυτήν, η οποία είναι μικρή, ειδικά στους εφήβους, τους ενήλικες και σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί σε προγράμματα ελέγχου. Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με φτωχή συμμόρφωση είναι εκείνοι που ουσιαστικά μειώνουν την ποιότητα ζωής <sup>13</sup>. Παρά το υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία σε χρόνιες γαστρεντερικές ασθένειες (μέσος όρος 80,4%), η συμμόρφωση σε μία Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης έχει φανεί να ποικίλει, κυμαίνοντας από 36% έως 96% <sup>3</sup>, με το 20-80% των ασθενών να παραδέχονται ότι κάνουν καταπίπτουν σε παραπτώματα εκτός διαίτας είτε περιστασιακά είτε παρατεταμένα.

Ένας από αυτούς τους λόγους για αυτό, είναι μάλλον η αντίληψη ότι η διαίτα είναι άβολη, περιοριστική και άγευστη <sup>9</sup>. Σε μελέτη που έγινε το 2008 στην Αθήνα

στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», εκτιμήθηκαν 73 παιδιά με μέση ηλικίας 9,4 ετών. Συμμόρφωση στη δίαιτα αναφέρθηκε από το 58% των παιδιών. Οι λόγοι για την μη συμμόρφωση ήταν: η φτωχή γευστικότητα (32%), το δείπνο εκτός σπιτιού (17%), η φτωχή διαθεσιμότητα των προϊόντων (11%) και η ασυμπτωματική νόσος διαγνωσμένη μέσω ελέγχου (11%) (Εικόνα 1) <sup>54</sup>. Επιπλέον, μελέτες έχουν εξετάσει ένα εύρος από πρόσθετους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την συμμόρφωση σε μία ΔΕΓ, συμπεριλαμβανομένου της κοινωνικο-δημογραφικής κατάστασης, των συμπτωμάτων του ασθενή, καθώς και της ψυχολογικής και πολιτιστικής κατάστασης. Μία εκτεταμένη και συστηματική έρευνα όλων αυτών των μελετών προσδιόρισε τη συμμόρφωση σε μία ΔΕΓ να είναι χαμηλότερη μεταξύ εθνοτικών μειονοτήτων και εκείνων που διαγνώστηκαν κατά την παιδική ηλικία, ενώ μεγαλύτερη συμμόρφωση, μεταξύ εκείνων με γνωστικές, συναισθηματικές και κοινωνικο-πολιτισμικές επιρροές. Η ένταξη σε μία ομάδα υποστήριξης και μία τακτική διαιτητική παρακολούθηση έχουν επίσης μία θετική επίδραση στα ποσοστά συμμόρφωσης <sup>3</sup>. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να μειώσουν την συμμόρφωση είναι η έλλειψη διαθέσιμων πληροφοριών για τη σύνθεση των τροφίμων και του τι περιέχουν, το κοινωνικό στίγμα (ψυχοκοινωνικά θέματα) και το κόστος των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης. Η αδυναμία ανάγνωσης των ετικετών τροφίμων (στα Αγγλικά ή σε οποιαδήποτε γλώσσα) μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στα άτομα που έχουν χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, αναλφαβητισμό ή διαταραχές όρασης. Η ταυτόχρονη ψυχιατρική ασθένεια, η ανικανότητα να μαγειρέψουν ή η ανάμειξη άλλων στην προετοιμασία του φαγητού που καταναλώνεται (όπως σε ένα ίδρυμα φροντίδας) μπορούν όλα να επηρεάσουν την συμμόρφωση. Τέλος, τα άτομα που δεν έχουν πολλά συμπτώματα μπορεί να πιστεύουν ότι η συμμόρφωση δεν είναι απαραίτητη. Συγκεκριμένα, αν τα παραπτώματα δεν προκαλούν δυσμενείς επιδράσεις, τότε περαιτέρω ασυναισίες μπορεί να συμβούν. Αντίθετα εκείνοι που εμφανίζουν εύκολα συμπτώματα όταν καταναλώνουν γλουτένη, είναι πιο πιθανό να συμμορφωθούν με τη δίαιτα. Είναι σημαντικό λοιπόν, οι διατροφικές συμβουλές να επικεντρώνονται σε εναλλακτικά και υποκατάστατα προϊόντων, από ότι να μένουν στην απαγόρευση τροφίμων <sup>9</sup>.

### **Κόστος και διαθεσιμότητα**

Το κόστος των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης διαφέρει από χώρα σε χώρα, αλλά η δίαιτα είναι συνήθως ακριβή, κάνοντας τη διατροφική θεραπεία πρόβλημα για τους ασθενείς με περιορισμένους οικονομικούς πόρους. Τα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης είναι ιδίως ακριβά και δύσκολο να βρεθούν στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ σε άλλες χώρες (συμπεριλαμβανομένου της Ολλανδίας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της Νέας Ζηλανδίας, της Ιταλίας, της Σουηδίας και της Φιλανδίας και άλλων ευρωπαϊκών χωρών), η κυβέρνηση παρέχει επιχορήγηση για αυτά τα προϊόντα <sup>22</sup>.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες εκείνοι που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη αντιμετωπίζουν τρομακτικές δυσκολίες στην απόκτηση μίας ΔΕΓ, καθώς πέρα από το αυξημένο κόστος των προϊόντων χωρίς γλουτένη, υπάρχει και φτωχή διαθεσιμότητα στα προϊόντα αυτά <sup>23</sup>.

## **Πληροφόρηση**

Ένας ακόμα παράγοντας είναι και η ανεπαρκής πληροφόρηση για το περιεχόμενο γλουτένης σε τρόφιμα και φάρμακα <sup>22</sup>. Η προσκόλληση σε μία αυστηρή ΔΕΓ είναι ένα δύσκολο έργο λόγω της πανταχού παρουσίας του σιταριού και των προϊόντων που βασίζονται στο σιτάρι στη δίαιτα του δυτικού πολιτισμού, μαζί με τις κρυμμένες πηγές γλουτένης που βρίσκονται σε πολλά προϊόντα, όπως πρόσθετα τροφίμων, κραγιόν, φάκελοι επιστολής με κόλλα και φάρμακα <sup>40</sup>. Πέρα από αυτό, πολλά άτομα καταναλώνουν ακούσια γλουτένη τρώγοντας ένα τρόφιμο που υποτίθεται ότι είναι ελεύθερο γλουτένης ή λόγω επιμόλυνσης μέσα στο σπίτι (π.χ.; τηγανίζοντας φαγητά ελεύθερα γλουτένης σε ελαιόλαδο που είχε χρησιμοποιηθεί προηγουμένως για το μαγείρεμα ενός προϊόντος με στρώση αλευριού, ή χρησιμοποιώντας την ίδια σανίδα κοπής ψωμιού χωρίς γλουτένη και ψωμιού που περιέχει γλουτένη) <sup>60</sup>.

## **Ηλικία**

Ένας ακόμα πολύ σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την συμμόρφωση των ασθενών με κοιλιοκάκη στην ΔΕΓ, είναι η ηλικία κατά την οποία διαγνώστηκαν. Τα υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης καταγράφονται σε ασθενείς που διαγνώστηκαν κατά την παιδική τους ηλικία <sup>22</sup> αν και η επίδραση της ηλικίας διάγνωσης είναι λιγότερο σαφής από άλλους παράγοντες. Κάποιες μελέτες αναφέρουν συσχέτιση, ενώ άλλες έχουν δείξει ότι η διάγνωση σε νεαρότερη ηλικία σχετίζεται με χαμηλότερη συμμόρφωση. Μία μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο σε ασθενείς που διαγνώστηκαν στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους δείχνει, ότι η συμμόρφωση είναι σχετικά υψηλή σε ασθενείς που διαγνώστηκαν αργότερα στη ζωή τους. Απέναντι σε όλες τις μελέτες που ταυτοποιήθηκαν, υπάρχει μία τάση για τα ποσοστά αυτών που δεν συμμορφώνονται να είναι υψηλότερα ανάμεσα σε ενήλικες που διαγνώστηκαν κατά την παιδική τους ηλικία σε σχέση με αυτούς που διαγνώστηκαν στην ενήλικη ζωή τους <sup>26</sup>. Νεαροί ενήλικες που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη πριν την ηλικία των 4 ετών ήταν πολύ πιθανότερο να προσκολληθούν στην ΔΕΓ από τους νεαρούς ενήλικες που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη μετά την ηλικία των 4 ετών, προτείνοντας ότι η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να προβλέψει μεγαλύτερη προσκόλληση στην ΔΕΓ <sup>40</sup>.

## **Συμπτώματα**

Εκτός από την ηλικία διάγνωσης, φαίνεται ότι και η παρουσίαση συμπτωμάτων παίζει ρόλο στην συμμόρφωση των ασθενών στην ΔΕΓ, με τα ποσοστά συμμόρφωσης να είναι πολύ υψηλά σε εκείνους που εμφάνιζαν σοβαρά συμπτώματα κατά την παρουσίαση της νόσου <sup>21</sup>. Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που δείχνουν ότι η προσκόλληση στην ΔΕΓ των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Όσο πιο συμπτωματικός είναι ο ασθενής τόσο μεγαλύτερη θα είναι η προσκόλληση του σε αυτή <sup>41</sup>.

Ακόμα, μπορεί να είναι συνδεδεμένη με χαμηλή συμμόρφωση σε εκείνους που δεν παρακινούνται και δεν έχουν εμπειρία συμπτωμάτων μετά την κατάποση γλουτένης. Επιπλέον, η σχέση με τη συμμόρφωση μπορεί να είναι πολύπλοκη από το ευρύ φάσμα και τη διαφορικότητα των συμπτωμάτων που αντιμετωπίζουν τα άτομα με κοιλιοκάκη <sup>26</sup>. Η συμμόρφωση μπορεί να είναι πρόβλημα ειδικά σε άτομα που έχει

βρεθεί να έχουν σιωπηλή κοιλιοκάκη, όπου τα οφέλη από την αποφυγή της γλουτένης είναι ακόμα λιγότερο εμφανή<sup>59</sup>. Οι συμπτωματικοί ασθενείς είναι πολύ πιθανότερο να συμμορφώνονται σε μία ΔΕΓ από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ευρήματα να δείχνουν ότι οι συμπτωματικοί ασθενείς αναφέρουν υψηλότερη ποιότητα ζωής μετά την έναρξη μίας ΔΕΓ<sup>40</sup>.

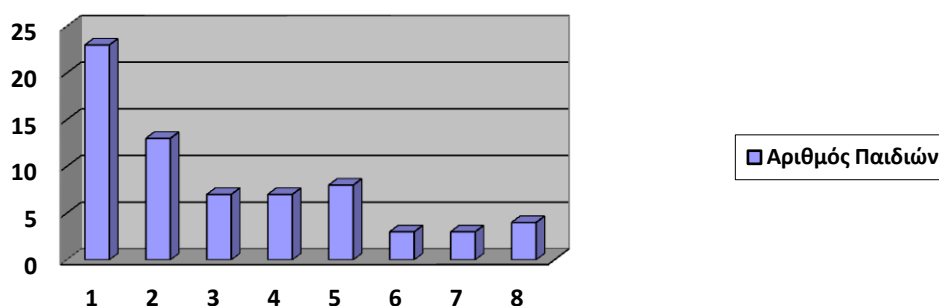
### Ποιότητα ζωής

Λόγω των φραγμών που συναντώνται με την προσκόλληση σε μία ΔΕΓ, η ποιότητα ζωής είναι ένα σημαντικό ζήτημα. Πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει την επιρροή της κοιλιοκάκης και την τήρηση μίας ΔΕΓ στην ποιότητα ζωής σε ενήλικες και παιδιά, με ποικίλα αποτελέσματα. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ένα αρνητικό αποτέλεσμα στις απόψεις για την ποιότητα ζωής.

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η επίδραση της νόσου και της διαίτας στην ποιότητα ζωής, ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και σε εκείνους με γαστρεντερικά συμπτώματα με αποτέλεσμα, χαμηλότερη συμμόρφωση όπως επίσης και σε άτομα με συνυπάρχουσες νόσους.

Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει συγκεκριμένα θέματα του τρόπου ζωής και το αποτέλεσμα τους στην ικανότητα των ασθενών να ακολουθήσουν την ΔΕΓ σε παιδιά και ενήλικες με κοιλιοκάκη. Η Καναδική Οργάνωση Υγείας για την Κοιλιοκάκη μελέτησε 2618 ενήλικες και 168 παιδιά με επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη με βιοψία και ταυτοποίησε έναν αριθμό ανησυχιών στην συμμόρφωση σε μία διαίτα ελεύθερη γλουτένης. Τα παιδιά και οι οικογένειες τους είχαν δυσκολία να προσδιορίσουν αν τα τρόφιμα ήταν ελεύθερα γλουτένης σε ποσοστό 92% και να βρουν τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης σε ποσοστό 90% καθώς επίσης απέφευγαν να δειπνήσουν εκτός σπιτιού σε ποσοστό 95%, ενώ να ταξιδεύουν σε ποσοστό 46%, όλες ή κάποιες φορές. Τα παιδιά με κοιλιοκάκη ένιωθαν θυμό για το ότι έπρεπε να ακολουθούν μία συγκεκριμένη διαίτα σε ποσοστό 72%, διαφορετικά από τα άλλα παιδιά σε ποσοστό 69%, ενώ το 61% των παιδιών έμενε έξω από δραστηριότητες στο σχολείο ή από επισκέψεις σε σπίτια φίλων και ένιωθαν ντροπή να παίρνουν μαζί τους τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης σε ποσοστό 53%, όλες ή κάποιες φορές<sup>26</sup>.

Ποσοστά συμμόρφωσης σε μία ΔΕΓ στους διαφόρους παράγοντες σε παιδιά με κοιλιοκάκη.



Εικόνα 12: Λόγοι φτωχής συμμόρφωσης<sup>54</sup>.

(Στην οριζόντια στήλη από το 1 έως το 8 απεικονίζονται οι παράγοντες συμμόρφωσης σε μία ΔΕΓ από παιδιά με κοιλιοκάκη που καταγράφηκαν στην μελέτη. 1)Φτωχή γευστικότητα 2)δείπνο εκτός σπιτιού 3)φτωχή διαθεσιμότητα των προϊόντων 4)απουσία συμπτωμάτων 5)Κοινωνική πίεση 6)Ανεπαρκής σήμανση των προϊόντων 7)Ανεπαρκής πληροφόρηση 8)Μετάβαση στην εφηβεία.

Στην κάθετη στήλη απεικονίζονται τα ποσοστά συμμόρφωσης σε παιδιά που ακολουθούσαν μία ΔΕΓ σε κάθε παράγοντα.)

### **Φύλο**

Αν και το φύλο έχει φανεί να επηρεάζει την ποιότητα ζωής, το φορτίο της ασθένειας και την παρουσία επίμονων συμπτωμάτων της κοιλιοκάκης, δεν υπάρχει σταθερή σχέση μεταξύ φύλου και συμμόρφωσης<sup>26</sup>.

### **Επαγγελματίες υγείας**

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν εμπιστοσύνη στη συμβουλή που δίνεται από τους επαγγελματίες υγείας και θεωρούν πολύ σημαντικές τις πληροφορίες που τους υποδεικνύουν οι διαιτολόγοι. Η έλλειψη εμπιστοσύνης στις πληροφορίες για τη θεραπεία από τον γαστρεντερολόγο και το διαιτολόγο, σχετίζεται με δυσκολία στη συμμόρφωση στη ΔΕΓ, αν και κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η ικανοποίηση με την πληροφόρηση και την υποστήριξη που παρέχεται από τους επαγγελματίες υγείας, δεν έχει σχέση με τη συμμόρφωση.

Ένας δημοσιευμένος κλινικός έλεγχος συμπέρανε ότι η ετήσια ανασκόπηση μέσα στα πλαίσια μίας κοιλιοκάκης οδηγούμενη από διαιτολόγο μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη συμμόρφωση όπως και άλλα διατροφικά σημάδια. Η τακτική διαιτητική παρακολούθηση και η λεπτομερής συζήτηση για τη νόσο από το γιατρό έχει επίσης βρεθεί να σχετίζονται με τη συμμόρφωση.

Οι διαιτολόγοι θα πρέπει να υπενθυμίζουν στους ασθενείς τους λόγους για τη συμμόρφωση σε μία ΔΕΓ, όπως επίσης και να βοηθούν στην ανατροφή μία θετικής διαιτητικής πρόβλεψης δίνοντας έμφαση στο πόσα πολλά τρόφιμα που μπορούν να φάνε, ενθαρρύνοντας την κατάλληλη χρήση των συνταγογραφούμενων ελεύθερων γλουτένης τροφίμων και προτείνοντας τρόπους πως συγκεκριμένες δυσκολίες μπορούν να ξεπεραστούν<sup>60</sup>.

Τέλος, η ένταξη των ασθενών με κοιλιοκάκη σε υποστηρικτικές ομάδες ασθενών με τη νόσο φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη συμμόρφωση στη δίαιτα. Γενικά, μελέτες που έχουν προσληφθεί από ομάδες υποστήριξης ασθενών έχουν δείξει μία τάση προς υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης (69-90% αυστηρή συμμόρφωση) σε σχέση με κλινικά δείγματα (42 – 91% αυστηρή συμμόρφωση)<sup>26</sup>.

### **Συναισθηματικές διαταραχές**

Τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης είναι αυξημένα στην κοιλιοκάκη, αν και υπάρχει συζήτηση για το αν είναι στα πλαίσια παρουσίας της νόσου ή αν εμφανίζονται σαν αποτέλεσμα της αντιμετώπισης μίας χρόνιας νόσου. Καμία σχέση μεταξύ αυτό-

αναφερόμενης συμμόρφωσης και συμπτωμάτων κατάθλιψης δεν βρέθηκε σε μία έρευνα ερωτηματολογίου και σε μία μεγάλη περίπτωση ελέγχου μελέτης κοόρτης. Ωστόσο, μία τυχαίοποιημένη δοκιμή ελέγχου έδειξε, ότι αν τα συμπτώματα κατάθλιψης βελτιωθούν αυτό γίνεται με τη συμμόρφωση. Ο θυμός και η ικανότητα που αναφέρεται να ακολουθούν τη δίαιτα παρά τις αλλαγές στη διάθεση ή το άγχος, έχει βρεθεί επίσης να συνδέονται με τη συμμόρφωση <sup>26</sup>.

#### 2.4. Πιθανά προβλήματα από τη συμμόρφωση σε μία Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης

Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για την κοιλιοκάκη. Η ΔΕΓ συνεπάγεται έναν αυστηρό και δια βίου αποκλεισμό της γλουτένης από τη διατροφή, την πρωτεΐνη αποθήκευσης που βρίσκεται στο σιτάρι, το κριθάρι, τη σίκαλη και τα υβρίδια των δημητριακών αυτών, όπως το καμούτ και το τρικάλε. Η απουσία της γλουτένης στα φυσικά και επεξεργασμένα τρόφιμα, παρά το γεγονός ότι είναι η βασική πτυχή της ΔΕΓ, μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές συνέπειες, όπως ελλείψεις και ανισορροπίες. Η διατροφική επάρκεια της ΔΕΓ είναι συγκεκριμένα σημαντική στα παιδιά, καθώς σε αυτή την ηλικία απαιτείται μεγίστη περιεκτικότητα σε ενέργεια και θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη και τις δραστηριότητες τους. Τα τελευταία χρόνια έχει επικεντρωθεί πολύ προσοχή στην θρεπτική ποιότητα των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης που είναι διαθέσιμα στην αγορά. Είναι αναγνωρισμένο ότι τα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης θεωρούνται χαμηλότερης ποιότητας με χαμηλότερη διατροφική αξία, σε σχέση με τα ομόλογα τους που περιέχουν γλουτένη.

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες και παιδιά δείχνουν ότι σχεδόν το 20-38% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν διατροφικές επιπλοκές, όπως ανισορροπία στις θερμίδες ή την πρωτεΐνη και ελλείψεις στις φυτικές ίνες, τα μέταλλα και τις βιταμίνες. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να προκύψουν τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά την παρακολούθηση ακολουθώντας μία ΔΕΓ. Κατά τη διάγνωση, οι ελλείψεις είναι συχνά δευτερεύουσες στην θρεπτική δυσαπορρόφηση λόγω της βλάβης του βλεννογόνου. Μελέτες δείχνουν ότι όσο πιο έντονη είναι η ατροφία των λαχνών, τόσο μεγαλύτερες είναι οι ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά, με χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου, χαλκού, φολικού οξέος, βιταμίνης Β12 και ψευδαργύρου. Για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη που ακολουθούν μία ΔΕΓ, οι διατροφικές επιπλοκές είναι πιθανό να οφείλονται στη φτωχή διατροφική ποιότητα των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης και στις εσφαλμένες θρεπτικές επιλογές των ασθενών με κοιλιοκάκη. Οι πιο κοινές διατροφικές ελλείψεις που συναντώνται στα άτομα με κοιλιοκάκη, κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια που ακολουθούν μία ΔΕΓ αναφέρονται στον πίνακα 13 <sup>47</sup>.

**Πίνακας 13:** Συχνές διατροφικές ελλείψεις στα άτομα με κοιλιοκάκη, κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια που ακολουθούν μία ΔΕΓ <sup>47</sup>.

Κατά τη διάγνωση	ΔΕΓ	Προϊόντα ελεύθερα γλουτένης	Μακροπρόθεσμη ΔΕΓ
Θερμίδες/Πρωτεΐνη			

Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες
Σίδηρος	Σίδηρος		
Ασβέστιο	Ασβέστιο		
Βιταμίνη D	Βιταμίνη D		
Μαγνήσιο	Μαγνήσιο		
Ψευδάργυρος			
Φολικό οξύ, Νιασίνη	Φολικό οξύ, Νιασίνη	Φολικό οξύ, Νιασίνη	Φολικό οξύ, Νιασίνη
Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12
Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη

### **Μακροθρεπτικά συστατικά**

Μελέτες δείχνουν ότι τα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης, συχνά έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και λίπος, σε σχέση με τα αντίστοιχα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη. Οι Segura et al., ανέλυσαν τη διατροφική σύνθεση μίας ποικιλίας από ψωμιά ελεύθερα γλουτένης και βρήκαν ότι είναι αμυλούχα τρόφιμα με ένα υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Σχετικά με την περιεκτικότητά τους σε λίπους και τη σύνθεσή τους, οι Caronio et al., έδειξαν ότι τα εμπορικά διαθέσιμα μπισκότα ελεύθερα γλουτένης είναι πιο πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα σε σχέση με τα ισοδύναμα τους που περιέχουν γλουτένη. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν αρνητική επίδραση στην υγεία και αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη γιατί η περιορισμένη επιλογή τροφίμων στην δίαιτα των παιδιών με κοιλιοκάκη, προκαλεί μία υψηλή κατανάλωση τυποποιημένων προϊόντων ελεύθερων γλουτένης, όπως σνακ και μπισκότα.

### **Μικροθρεπτικά συστατικά και Μέταλλα**

Έχει φανεί ότι κάποια εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα ελεύθερα σε γλουτένη έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε φολικό οξύ, σίδηρο και βιταμίνες του συμπλέγματος B ή δεν εμπλουτίζονται/ενισχύονται συνεχώς συγκριτικά με τα ομολόγα τους που περιέχουν γλουτένη. Οι Thompson et al., πραγματοποίησαν δύο μελέτες στα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης των Ηνωμένων Πολιτειών. Ανέλυσαν τη σύνθεση αυτών των προϊόντων σε φολικό οξύ, σίδηρο και βιταμίνες του συμπλέγματος B (θειαμίνη, ριβοφλαβίνη και νιασίνη) σε σχέση με τα ομολόγα τους που περιείχαν γλουτένη, βρίσκοντας ότι τα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης ήταν σημαντικά φτωχότερα σε αυτά τα θρεπτικά συστατικά.

### **Φυτικές ίνες**

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ΔΕΓ σχετίζεται με χαμηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών σε σχέση με μία κανονική δίαιτα που περιέχει γλουτένη. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σε ενήλικες έδειξε, ότι η δίαιτα των ασθενών με κοιλιοκάκη ελεύθερη γλουτένης ήταν φτωχή σε φυτικές ίνες. Αυτό το φαινόμενο πιθανόν να συνδέεται με την σύνθεση πολλών τροφίμων ελεύθερων γλουτένης που παρασκευάζονται με άμυλα ή/και εξευγενισμένα αλεύρα

με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες. Στην πραγματικότητα, κατά την επεξεργασία εξευγενισμού, η εξωτερική στοιβάδα του σπόρου που περιέχει την μεγαλύτερη ποσότητα σε φυτικές ίνες φεύγει, αφήνοντας μόνο το αμυλούχο εσωτερικό στρώμα.

### **Επιδράσεις της ΔΕΓ στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους**

Η επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους στα παιδιά με κοιλιοκάκη που ακολουθούν μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, παρέχει αντικρουόμενα δεδομένα.

Από τη μία πλευρά υπάρχουν αποδείξεις ότι η καλή συμμόρφωση σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σχετίζεται με μία θετική επίδραση στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου τη μείωση του λίπους και την ανάκτηση της άλιπης μάζας σώματος, την ομαλοποίηση του δείκτη μάζα σώματος (ΔΜΣ) τόσο σε ελλιποβαρή όσο και σε υπέρβαρα άτομα και την επιτάχυνση της ανάπτυξης του ύψους. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με κοιλιοκάκη και παχυσαρκία κατά τη διάγνωση, έδειξε μία σημαντική μείωση του ΔΜΣ μετά από 12 μήνες ακολουθώντας μία ΔΕΓ. Μία άλλη μελέτη που έγινε από τους Brambilla et al., βρήκε μία χαμηλότερη συχνότητα υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα παιδιά με κοιλιοκάκη τόσο κατά τη διάγνωση όσο και ακολουθώντας μία ΔΕΓ, σε σχέση με υγιή άτομα. Ακόμα κι αν το υπέρβαρο και η παχυσαρκία στην ομάδα με κοιλιοκάκη αυξήθηκε σε μία ΔΕΓ, παρέμειναν χαμηλότερα από ότι παρατηρήθηκαν στον γενικό πληθυσμό.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η ΔΕΓ μπορεί να έχει μία αρνητική επίδραση στην σύνθεση του σώματος και τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους στα άτομα με κοιλιοκάκη. Οι Mariani et al., ανέφεραν αρχικά τον υψηλό επιπολασμό του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε εφήβους με κοιλιοκάκη που ακολουθούσαν μία ΔΕΓ. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι πάνω από το 50% των εφήβων με κοιλιοκάκη ήταν υπέρβαροι ακολουθώντας μία ΔΕΓ. Επίσης, μία μελέτη που έγινε από τους Valletta et al., έδειξε ότι η συχνότητα του υπέρβαρου βάρους σε παιδιά με κοιλιοκάκη ήταν σχεδόν διπλάσια μετά από 1 χρόνο τήρησης μίας ΔΕΓ. Οι πιθανές εξηγήσεις για τη μη επιθυμητή αύξηση του βάρους και την παχυσαρκία που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες είναι, η πιθανή υπερβολική σίτιση για να θεραπευτεί ο εντερικός βλεννογόνος, η κατανάλωση λιγότερων σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών και περισσότερων απλών υδατανθράκων και ζάχαρης, πρωτεϊνών και κορεσμένων λιπαρών οξέων στην ΔΕΓ.

Τα αντικρουόμενα δεδομένα μπορεί εν μέρει να προκαλούνται λόγω των διαφορών στο χρονοδιάγραμμα που γίνονται οι εκτιμήσεις των ανθρωπομετρικών παραμέτρων. Πολλά παιδιά με κοιλιοκάκη, μετά την εισαγωγή της ΔΕΓ, μπορεί αρχικά να παίρνουν υπερβολικό βάρος και στην συνέχεια να αρχίζουν να κερδίζουν το χαμένο ύψος και να ομαλοποιείται το βάρος. Ακόμα κι αν η επίδραση της ΔΕΓ στο βάρος σώματος και τον ΔΜΣ παραμένει ένα θέμα αντιπαράθεσης, συνεχίζει να είναι ένα θεμελιώδες ζήτημα για τους παιδιάτρους και τους διαιτολόγους οι οποίοι θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις πιθανές διατροφικές συνέπειες της ΔΕΓ, για τις οποίες η έγκαιρη αναγνώριση τους μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη των επιπλοκών που συνδέονται με την παχυσαρκία <sup>47</sup>.

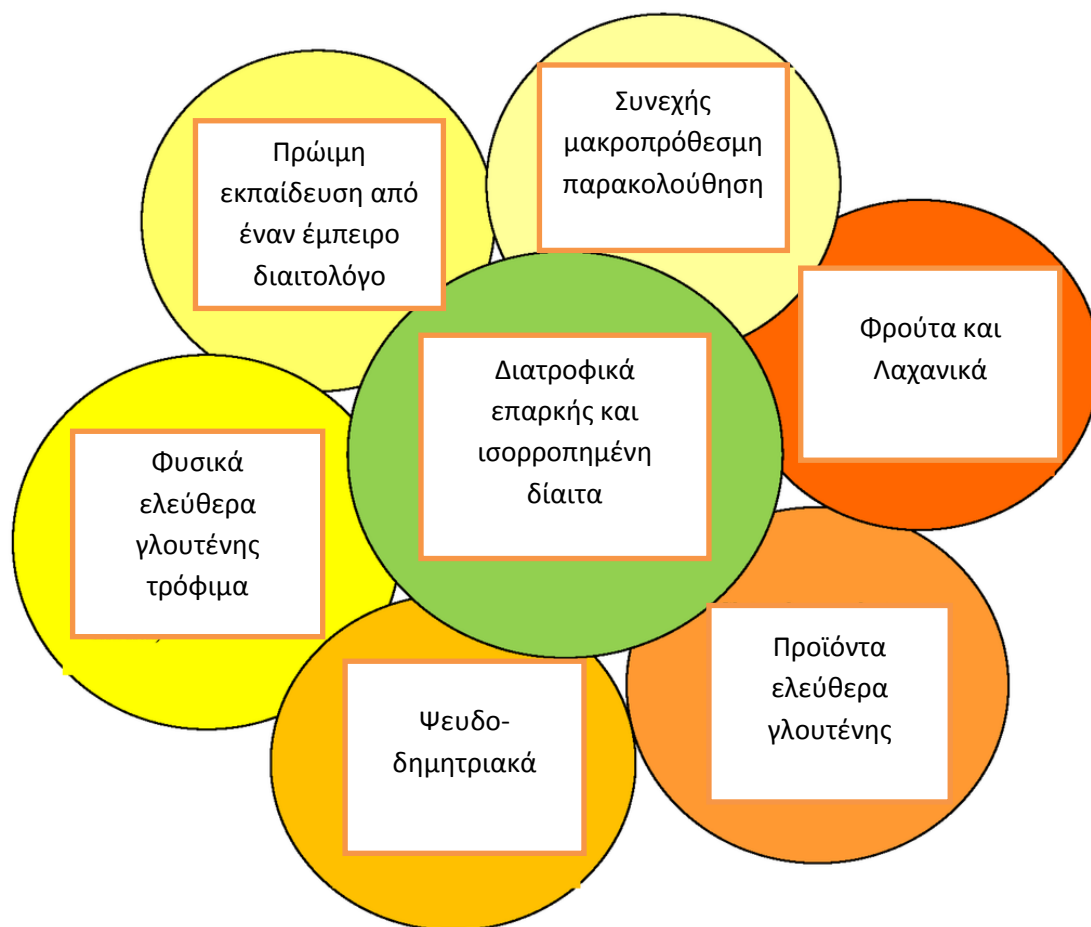


## 2.5. Διατροφική επάρκεια και ισορροπημένη διαίτα ελεύθερη γλουτένης

### Εκπαίδευση και συμμόρφωση

Το πρώτο βήμα για μία ισορροπημένη διαίτα ξεκινάει από την πρώιμη εκπαίδευση πάνω στην κοιλιοκάκη και την διαίτα ελεύθερη γλουτένης, πιθανόν προερχόμενη από ένα έμπειρο διαιτολόγο ή/και ένα γιατρό με έμπειρη γνώση για την κοιλιοκάκη. Η διαίτα είναι περίπλοκη και μπορεί είναι αφόρητη αν δεν χρησιμοποιηθεί μία διεξοδική και προληπτική προσέγγιση.

Η πρώιμη εκπαίδευση είναι θεμελιώδης στην προώθηση της συμμόρφωσης στην ΔΕΓ. Στην πραγματικότητα, μελέτες που επικεντρώνονται στην συμμόρφωση στην ΔΕΓ δείχνουν ότι η συμμόρφωση διακυβεύεται από έναν αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου της έλλειψης εκπαίδευσης και συνεχόμενης υποστήριξης από τον γιατρό ή το διαιτολόγο. Σε μία μελέτη που έγινε από τους Charalampopoulos et al., σχετικά με τους κύριους παράγοντες συμμόρφωσης στην ΔΕΓ σε παιδιά με κοιλιοκάκη, η βασική εκπαίδευση ήταν έναν από τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση, δείχνοντας την σημασία της συχνής ενίσχυσης και ακριβούς εξήγησης για τις διατροφικές συστάσεις.



**Εικόνα 13:** Συστάσεις για μία επαρκή και ισορροπημένη ΔΕΓ <sup>47</sup>.

### **Τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης**

Συστήνεται να προτιμάται η κατανάλωση τροφίμων που είναι φυσικά ελεύθερα γλουτένης, αφού έχει φανεί να είναι πιο ισορροπημένα και πλήρη τόσο σε μακροθρεπτικά όσο και σε μικροθρεπτικά συστατικά. Στην πραγματικότητα, αυτά τα τρόφιμα θεωρείται ότι έχουν υψηλότερη διατροφική αξία από την άποψη παροχής ενέργειας, σύνθεσης των λιπιδίων και περιεκτικότητας σε βιταμίνες, σε αντίθεση με τα εμπορικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης.

Μέσα στο εύρος των φυσικά ελεύθερων γλουτένης τροφίμων, είναι προτιμότερο να καταναλώνονται εκείνα που είναι πλούσια σε σίδηρο και φολικό οξύ, όπως τα φυλλώδη λαχανικά, τα όσπρια, το ψάρι και το κρέας. Κατά την επεξήγηση των τροφίμων που είναι φυσικά ελεύθερα γλουτένης στους ασθενείς, είναι μία καλή προσέγγιση για τους επαγγελματίες υγείας να έχουνε κατά νου τις τοπικές διατροφικές συνήθειες και τις συνταγές της κάθε χώρας. Επιπλέον, η αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τη διαθεσιμότητα των τοπικών φυσικά ελεύθερων σε γλουτένη τροφών μπορεί να βοηθήσει στην προώθηση της κατανάλωσης τους, με αποτέλεσμα μια πιο ισορροπημένη και οικονομικά συμφέρουσα διατροφή. Πράγματι, αυτές οι πτυχές θα πρέπει πάντα να εξετάζονται κατά τη διάρκεια των διατροφικών συμβουλών.

Όσον αφορά τα εμπορικά προϊόντα ελεύθερα σε γλουτένη, συνιστάται να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη σύνθεση της επισήμανσης τους και στα χημικά που περιέχουν.

### **Ψευδό-δημητριακά και μικρο-δημητριακά**

Τα ψευδό-δημητριακά, όπως ο αμάρανθος, η κινόα και το φαγόπυρο και άλλα μικρο-δημητριακά αντιπροσωπεύουν μία υγιεινή εναλλακτική στα συχνά χρησιμοποιούμενα συστατικά στα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης.

Αποτελούν καλή πηγή υδατανθράκων, πρωτεϊνών, φυτικών ινών, βιταμινών και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Στην πραγματικότητα, η περιεκτικότητα των δημητριακών αυτών σε φυτικές ίνες ποικίλει από 7-10γρ/100γρ, η οποία είναι υψηλότερη σε σχέση με εκείνη άλλων φυτικών τροφίμων και δημητριακών και σχεδόν η ίδια με την περιεκτικότητα του σιταριού (φυτικές ίνες 9,5γρ/100γρ). Επιπλέον, αποτελούν καλή πηγή πρωτεϊνών, καθώς η περιεκτικότητά τους είναι ανώτερη από αυτή του σιταριού από την άποψη της ποσότητας και της ποιότητας τους. Συγκεκριμένα, η λυσίνη, η αργινίνη, η ιστιδίνη, η μεθειονίνη και η κυστεΐνη μπορούν να βρεθούν σε μεγάλες ποσότητες. Αν και η περιεκτικότητα των ψευδο-δημητριακών σε λίπος είναι υψηλότερη σε σχέση με άλλα φυτικά τρόφιμα, χαρακτηρίζονται ως πλουσιότερα σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα σε αλινολενικό οξύ, ευεργετικό για την προστασία από καρδιαγγειακές νόσους. Επιπλέον, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις φολικού οξέος έχουν βρεθεί στην κινόα (78,1μγρ/100γρ) και στον αμάρανθο (102μγρ/100γρ) σε σχέση με το σιτάρι (40μγρ/100γρ). Επίσης, τόσο ο αμάρανθος όσο και η κινόα είναι καλές πηγές ριβοφλαβίνης, βιταμίνης C και βιταμίνης E (πίνακας 14).

Ακόμα, τα ψευδο-δημητριακά επιτρέπουν μία ευρύτερη ποικιλία τροφίμων, ευρύνοντας την επιλογή για τα παιδιά με κοιλιοκάκη να επιλέξουν τρόφιμα.

Υπό την οικονομική άποψη, αυτά τα δημητριακά προσφέρουν πιο οικονομικές επιλογές σε σχέση με τα τυπικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης. Η άποψη αυτή βοηθάει επίσης στην διαιτητική συμμόρφωση μειώνοντας το οικονομικό βάρος της δίαιτας <sup>47</sup>.

**Πίνακας 14:** Χημική σύνθεση (% ξηρή μάζα) του αμάρανθου, της κινόα, της βρώμης και του φαγόπυρου σε σχέση με το σιτάρι <sup>56</sup>.

Σύνθεση	Αμάρανθος	Κινόα	Φαγόπυρο	Βρώμη	Σιτάρι
Άμυλο	67,3	69	67,2	μ.α	61
Πρωτεΐνη	15,2	13,3	10,9	13	11,7
Λίπος	8	7,5	2,7	7,5	2
Μέταλλα	3,2	2,6	1,59	3,1	1,8

### Διατροφική πρόσληψη

Στα παιδιά με κοιλιοκάκη που ακολουθούν μία ΔΕΓ, η συνιστώμενη διανομή της καθημερινή πρόσληψης θερμίδων για μία υγιεινή και ισορροπημένη διαίτα δεν διαφέρει από αυτή που συστήνεται για τον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τη διατροφική αναφορά πρόσληψης (DRI), η συνολική ημερήσια θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει ιδανικά να αποκτάται από σύνθετους και απλούς υδατάνθρακες σε ποσοστό 55%, το 15% από τη διαιτητική πρωτεΐνη και το 25%-30% ή λιγότερο από το λίπος. Η πρόσληψη των ακόρεστων λιπαρών οξέων (μονοακόρεστων και πολυακόρεστων) θα πρέπει να προτιμάται. Τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θα πρέπει να παρέχουν παραπάνω από το 15% και 10% των συνολικών θερμίδων, αντίστοιχα. Το είδος αυτό των λιπαρών αοξέων βρίσκεται σε τρόφιμα όπως, τα έλαια των λαχανικών, τους ξηρούς καρπούς, τις ρίζες και ψάρια πλούσια σε λιπαρά, όπως ο σολομός, η πέστροφα και η ρέγγα. Έτσι, είναι σημαντικό τα παιδιά με κοιλιοκάκη να πληροφορούνται και να τους συστήνεται η ιδανική κατανομή των ημερήσιων θερμίδων <sup>47</sup>.

### Υδατάνθρακες

Η πρόσληψη των σύνθετων και απλών υδατανθράκων θα πρέπει να αντιπροσωπεύει το 55% των συνολικών ημερησίων θερμίδων. Ακόμα κι αν οι πηγές των υδατανθράκων από τα δημητριακά είναι περιορισμένες σε μία ΔΕΓ, τα όσπρια και μία ευρεία ποικιλία δημητριακών και ριζών επιτρέπονται. Τα τελευταία χρόνια, η θρεπτική σύνθεση των ψευδο-δημητριακών έχει χαρακτηριστεί και έχει αποδειχθεί ότι αντιπροσωπεύει μία καλή πηγή υδατανθράκων, φυτικών ινών, μετάλλων, βιταμινών και φαινολών.

### Φυτικές ίνες

Οι φυτικές ίνες είναι ένα σύνθετο μείγμα από φυτικά υλικά και μόρια που είναι ανθεκτικά στη διάσπαση (πέψη). Κάποια συστατικά των φυτικών ινών ασκούν φυσιολογικούς ρόλους και μεταβολίζονται από τα βακτήρια του εντέρου. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες προλαμβάνουν από πολλές νόσους, καρκίνο του παχέος εντέρου, στεφανιαία νόσο και διαβήτη. Μία επαρκής πρόσληψη (20-35γρ/ημέρα) φυτικών ινών πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Κάποιες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ΔΕΓ σχετίζεται με μία χαμηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών. Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες στα μικρο-δημητριακά και ψευδο-δημητριακά κυμαίνονται από 7-10γρ/100γρ (πίνακας 15). Τα επίπεδα αυτά είναι υψηλότερα σε σχέση με άλλων φυτικών τροφίμων, όπως τα φρούτα, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια και τα δημητριακά όπως καλαμπόκι και ρύζι. Ως εκ τούτου, η χρήση τους στην ΔΕΓ μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών στους ασθενείς με κοιλιοκάκη<sup>56</sup>.

**Πίνακας 15:** Περιεκτικότητα φυτικών ινών σε διάφορα φυτικά τρόφιμα<sup>56</sup>.

Δημητριακά	Φυτικές ίνες (g/100g)
Βρώμη	10,3
Σιτάρι	9,5
Κριθάρι	9,2
Καλαμπόκι	7,3
Ρύζι	2,8
Ψευδοδημητριακά	
Φαγόπυρο	10
Κινόα	7
Αμάρανθος	6,7
Φρούτα & Λαχανικά	0,5-5,0
Φυστίκια	4,0-12,0
Όσπρια	5,0-18,0

### Πρωτεΐνες

Η πρόσληψη των διαιτητικών πρωτεϊνών θα πρέπει να αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των συνολικών θερμίδων. Στην ΔΕΓ η κύρια διαιτητική πηγή πρωτεΐνης είναι τα ζωικά τρόφιμα όπως το κρέας, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και το ψάρι. Τα φυτικά τρόφιμα τα οποία είναι χρήσιμες πηγές πρωτεϊνών περιλαμβάνουν τα όσπρια, τους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους και τα δημητριακά που δεν περιέχουν γλουτένη. Τα τελευταία χρόνια, τα ψευδο-δημητριακά και τα μικρο-δημητριακά που περιέχουν πρωτεΐνες έχουν εξεταστεί και έχει αποδειχθεί ότι είναι πλουσιότερα από ότι το σιτάρι, ενώ η ποιότητα των πρωτεϊνών είναι πολύ καλύτερη. Συγκεκριμένα, η λυσίνη, το περιοριστικό αμινοξύ στα δημητριακά μπορεί να βρεθεί σε μεγάλες ποσότητες. Η υψηλή περιεκτικότητα αργινίνης και ιστιδίνης, σημαντικές τόσο στα

βρέφη όσο και στα παιδιά, κάνει τον αμάρανθο και την κινόα ενδιαφέροντα για τη διατροφή των παιδιών με κοιλιοκάκη.

Επιπλέον, τα ψευδο-δημητριακά και τα μικρο-δημητριακά περιέχουν αμινοξέα όπως η μεθειονίνη και η κυστεΐνη τα οποία είναι απαραίτητα για την ανθρώπινη υγεία. Η ποιότητα των πρωτεϊνών δεν εξαρτάται μόνο στην σύνθεση των αμινοξέων, αλλά επίσης από τη βιοδιαθεσιμότητα ή την καλή πέψη. Η εύκολη πέψη των πρωτεϊνών, η διαθέσιμη λυσίνη, η καθαρή πρωτεϊνική χρήση (NPU) ή ο δείκτης αποτελεσματικότητας πρωτεΐνης (PER) χρησιμοποιούνται ευρέως σαν δείκτες για την θρεπτική ποιότητα των πρωτεϊνών. Από την άποψη αυτή, η αξία των πρωτεϊνών των ψευδο-δημητριακών είναι σίγουρα υψηλότερη όταν συγκρίνεται με δημητριακά και είναι κοντά σε εκείνα της καζείνης.

### **Λίπος**

Η ολική πρόσληψη λίπους θα πρέπει να αντιπροσωπεύει περίπου το 25%-30% ή λιγότερο των συνολικών θερμίδων. Η πρόσληψη των ακόρεστων λιπαρών οξέων (μονοακόρεστων και πολυακόρεστων) θα πρέπει να προτιμάται. Τα μονοακόρεστα και το πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θα πρέπει να παρέχουν παραπάνω από 15% και 10% των συνολικών θερμίδων, αντίστοιχα (50% και 25% του ολικού λίπους). Στην πραγματικότητα, η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα λιπαρά αυτά οξέα βρίσκονται σε τρόφιμα όπως τα φυτικά έλαια, τους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους και τα λιπαρά ψάρια συμπεριλαμβανομένου του σολομού, της πέστροφας και της ρέγγας. Αντίθετα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, που βρίσκονται κυρίως στα ζωικά τρόφιμα (κρέας, πουλερικά, πλήρες γάλα και γαλακτοκομικά) και σε τροπικά έλαια, θα πρέπει να περιορίζονται (8%-10% των συνολικών θερμίδων). Επίσης τα trans λιπαρά οξέα έχουν αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, ως εκ τούτου, η πρόσληψη τους θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 1% των συνολικών θερμίδων. Τα επίπεδα των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων στα επεξεργασμένα προϊόντα ελεύθερων γλουτένης είναι υψηλότερα σε σχέση με τα συμβατικά τρόφιμα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα άτομα με κοιλιοκάκη να δίνουν προσοχή στην ετικέτα τροφίμων και την περιεκτικότητα τους σε υδρογονωμένα λιπαρά.

Αν και η περιεκτικότητα λίπους στα ψευδο-δημητριακά είναι υψηλότερη σε σύγκριση με άλλα φυτικά τρόφιμα, χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα ακόρεστων λιπαρών οξέων ιδίως λινολεϊκού οξέος, ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ σημαντικό για όλα τα θηλαστικά. Η κατανάλωση α-λινολενικού οξέος (2 -3 γρ/ημέρα) έχει θεωρηθεί απαραίτητη για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου. Ο αμάρανθος περιέχει μεγάλη ποσότητα σκουαλενίου, ένα ακόρεστο ανοιχτής αλυσίδας τριτερπένιο, το οποίο βρίσκεται συνήθως στο συκώτι των ψαριών βαθιάς θάλασσας και άλλως θαλάσσιων ειδών.

### **Μικροθρεπτικά συστατικά**

Για την αποφυγή ελλείψεων μικροθρεπτικών συστατικών στα άτομα με κοιλιοκάκη, η κατανάλωση των φρούτων και των λαχανικών θα πρέπει να αυξηθεί. Μία πρόσληψη

τουλάχιστον πέντε μερίδων από φρούτα και λαχανικά την ημέρα έχει προταθεί να βοηθάει στη μείωση του κινδύνου για κάποιες νόσους (καρκίνος, καρδιαγγειακές νόσοι). Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι χαμηλά σε ενέργεια και πλούσια σε βιταμίνες και μέταλλα. Επιπλέον, περιέχουν φυτοχημικά και αντιοξειδωτικές ενώσεις οι οποίες ασκούν προστατευτική δράση ενάντια σε νόσους που σχετίζονται με οξειδωτική βλάβη.

### Μέταλλα

Τα μέταλλα αποτελούν απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Περιλαμβάνουν κύρια μέταλλα (ασβέστιο, φώσφορο, νάτριο, κάλιο, και μαγνήσιο) και ιχνοστοιχεία (σίδηρο, ψευδάργυρο, σελήνιο). Εκτός από τα ζωικά προϊόντα, τα φυτικά τρόφιμα επίσης περιέχουν σημαντική ποσότητα μετάλλων. Η συνολική περιεκτικότητα μετάλλων στον αμάρανθο, την κινόα και τη βρώμη είναι περίπου διπλάσια από ότι σε άλλα δημητριακά. Στο teff, η περιεκτικότητα σε σίδηρο και ασβέστιο (11-33 mg και 100-150 mg, αντίστοιχα) είναι υψηλότερη από ότι στο σιτάρι, το κριθάρι ή το σόργο και το ρύζι. Στην Αιθιοπία, η απουσία αναιμίας φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα της κατανάλωσης teff και της υψηλής περιεκτικότητας των κόκκων αυτών σε σίδηρο. Η περιεκτικότητα του φαγόπυρου σε μέταλλα είναι χαμηλότερη από ότι στο σιτάρι. Ωστόσο, εκτός από το ασβέστιο, το φαγόπυρο είναι πλουσιότερη πηγή σημαντικών θρεπτικών συστατικών από πολλά δημητριακά όπως το ρύζι, το σόργο, το κεχρί και το αραβόσιτο.

### Βιταμίνες

Μία επαρκής πρόσληψη βιταμινών είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη για να αποφευχθεί η ανεπάρκεια. Το φολικό οξύ βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το σπυράκι και τα δημητριακά. Υψηλή συγκέντρωση φολικού οξέος έχει βρεθεί σε δημητριακά ελεύθερα γλουτένης όπως το κινόα (78,1 μg/100g) και ο αμάρανθος (102 μg/100g) σε σχέση με το σιτάρι (40μg/100g). Τόσο ο αμάρανθος όσο και το κινόα και η βρώμη είναι καλές πηγές ριβοφλαβίνης, βιταμίνης C και βιταμίνης E. Οι βιταμίνες B2 και B6 βρίσκονται επίσης στο φαγόπυρο. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένας αυξανόμενος αριθμός από ειδικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης εμπλουτίζονται με βιταμίνες και μέταλλα.

Όσον αφορά τα συμπληρώματα βιταμινών, ένα συμπλήρωμα βιταμινών ή μετάλλων μπορεί να είναι απαραίτητο κατά τη διάγνωση του παιδιού για πρώτη φορά. Η βλάβη που έχει προκληθεί στην εντερική επένδυση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου, ασβεστίου, φολικού οξέος και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος B. Επιπλέον, πολλά τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη (ψωμί, δημητριακά, ζυμαρικά) είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνες του συμπλέγματος B και σίδηρο ενώ πολλά τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης δεν είναι, και αυτό μπορεί επίσης να συμβάλλει στην έλλειψη βιταμινών και μετάλλων. Είναι σημαντικό να επιλέγονται συμπληρώματα βιταμινών ή μετάλλων που είναι ελεύθερα γλουτένης και συναντούν 100% τις συνιστώμενες καθημερινές προσλήψεις (RDA ή DRI). Μία καλά ισορροπημένη διαίτα μπορεί συνήθως να παρέχει επαρκείς ποσότητες από τα περισσότερα θρεπτικά συστατικά<sup>38</sup>.

### Φυτοχημικά

Όλα τα φυτικά τρόφιμα περιέχουν φυτοχημικά όπως πολυφαινόλες οι οποίες επηρεάζουν τις οργανοληπτικές και θρεπτικές ιδιότητες των τροφίμων. Η συνειδητοποίηση της σημαντικότητας τους στην ανθρώπινη διατροφή έχει επαγρυπνηστεί λόγω των πιθανών ευεργετικών επιδράσεων τους στην ανθρώπινη υγεία (στην πραγματικότητα είναι ικανά να μειώσουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, μεταβολικό σύνδρομο και γαστρεντερικό καρκίνο). Επιπλέον, έχει αναφερθεί να έχουν αντική, αντιαλλεργική, αντιαιμοπεταλιακή, αντιφλεγμονώδη, αντιογκική και αντιοξειδωτική δράση. Οι κύριες πηγές τροφίμων αυτών των συστατικών είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, το κρασί και το τσάι. Ωστόσο, πιο πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι τα δημητριακά και τα ψευδο-δημητριακά θα μπορούσαν να αποτελούν μία καλή πηγή πολυφαινολών. Τα επίπεδα των συνολικών πολυφαινολικών οξέων σε κάποια δημητριακά και ελεύθερα γλουτένης προϊόντα συγκεντρώνονται στον πίνακα 16. Τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινολικές ενώσεις (φλαβονόλες, φλαβόνες, ισοφλαβόνες, κατεχίνες, ανθοκυανίνες και χαλκόνες) υπάρχουν στα φρούτα, τα λαχανικά και αφεψήματα και ποτά (τσάι, καφές, μύρα, κρασί και τα φρουτοποτά) συμβάλλοντας στο χρώμα διαφόρων φρούτων και λαχανικών. Τα φλαβονοειδή έχουν αναφερθεί στο περικάρπιο των ποικιλιών πηγμάτων του κριθαριού, του καλαμποκιού, του ρυζιού, της σίκαλης και του σιταριού. Άλλα φλαβονοειδή που βρίσκονται κυρίως στα φρούτα και τα λαχανικά αναφέρονται επίσης στα δημητριακά <sup>56</sup>.

**Πίνακας 16:** Περιεκτικότητα φαινολικού οξέος σε διάφορα φυτικά τρόφιμα και τα παράγωγα τους <sup>56</sup>.

<b>Δημητριακά ολικής άλεσης</b>	<b>Δείγμα φαινολικού οξέος (mg/100g)</b>
Foxtail κεχρί	390,7
Pearl κεχρί	147,8
Σίκαλη	136,8
Σιτάρι	134,2
Κριθάρι	45-134,6
Ζαχαρόχορτο	38.5-74.6
Finger κεχρί	61,2
Αραβόσιτος	60,1
Βρώμη	47,2
Ρύζι	19,7-37,6
Πίτουρα	
<b>Φρούτα &amp; Αναψυκτικά</b>	
Blueberry	85
Καφές	97
Πράσινο & μαύρο τσάι σκούρο δαμάσκηνο	28

## 2.6. Επιμονή των συμπτωμάτων

Η πλειοψηφία των ατόμων με κοιλιοκάκη αναφέρουν μία ταχεία κλινική βελτίωση μετά την έναρξη μίας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε διάστημα μερικών εβδομάδων, το οποίο προηγείται της ιστολογικής ανάκαμψης, η οποία μπορεί να πάρει 12-24 μήνες ή να παραμείνει ελλιπής. Το 5% -30% των ασθενών δεν αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας και κάποιοι από αυτούς εξακολουθούν να έχουν επίμονα συμπτώματα μετά από 6-12 μήνες.

Αυτά τα άτομα έχουν περιγραφεί ως έχοντες μη-ανταποκρινόμενης κοιλιοκάκης (ανθεκτική κοιλιοκάκη). Ο ορισμός αυτός περιλαμβάνει επίσης εκείνους με συνεχόμενες κλινικές εκδηλώσεις όπως αναιμία και εκείνους με ανώμαλη δωδεκαδακτυλική ιστολογία.

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη ορίζεται σε εκείνους οι οποίοι παρά την αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλουτένης εξακολουθούν να έχουν κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αξιωσημείωτες ιστολογικές ανωμαλίες (Marsh III) μετά από ένα χρόνο. Ένας χρόνος βέβαια, είναι ένα αυθαίρετο χρονικό διάστημα ώστε να αντικατοπτρίζει την αργή ιστολογική ανάκτηση που φαίνεται σε πολλούς ασθενείς.

Η επιμονή των συμπτωμάτων προκαλείται σχεδόν πάντα από την συνεχόμενη κατάποση γλουτένης<sup>4</sup>. Προφανώς, μία δίαιτα ολοκληρωτικά ελεύθερη γλουτένης δεν είναι ρεαλιστική<sup>10</sup>. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη εκτίθενται σε προϊόντα που περιέχουν ισχνές ποσότητες γλουτένης, ακόμα κι αν τα προϊόντα πωλούνται ως φυσικά ελεύθερα γλουτένης. Η γλουτένη μπορεί να είναι κρυφό συστατικό, γι' αυτό είναι φρόνιμο για τους ασθενείς να ελέγχουν πάντα τη λίστα με τα συστατικά πριν αγοράσουν κάποιο προϊόν. Η ορολογία μπορεί να ανιχνεύσει μεγάλα και συνεχή λάθη στην διαιτητική συμμόρφωση<sup>4</sup>.

Στο παρελθόν αυτή η κατάσταση ήταν υπέρ-διαγνωσμένη, κυρίως σε άτομα που συνεχίζουν να καταναλώνουν γλουτένη. Η πραγματική ανθεκτική κοιλιοκάκη δεν είναι συχνή, επηρεάζοντας το 1-2% των ασθενών με κοιλιοκάκη<sup>55</sup>, αλλά και πάλι τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Υπάρχει ένας αριθμός από σπάνιες διαταραχές, οι οποίες μιμούνται την ανθεκτική κοιλιοκάκη<sup>4</sup>.

Οι λόγοι για την επιμονή των συμπτωμάτων περιλαμβάνουν:

- Ακούσια κατάποση γλουτένης (αυτή είναι η πιο συχνή αιτία)
- Λάθος διάγνωση
- Δυσανεξία στη λακτόζη ή τη φρουκτόζη
- Άλλες τροφικές δυσανεξίες
- Παγκρεατική ανεπάρκεια
- Μικροσκοπική κολίτιδα
- Βακτηριακή υπερανάπτυξη
- Κολλαγονούχου Κολίτιδα ή Άφθες Κολλαγόνου
- Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
- Δωδεκαδακτυλικό έλκος
- Εντεροπάθεια που σχετίζεται με T- κυτταρικό λέμφωμα



- Ανθεκτική κοιλιόκακη

Τα τρία τελευταία μπορούν επίσης να θεωρηθούν ως επιπλοκές της μακροχρόνιας κοιλιόκακης.

Μία διάγνωση ανθεκτικής κοιλιόκακης γίνεται όταν τα συμπτώματα επιμένουν και όταν υπάρχει ατροφία των λαχνών και αποτυχία ανταπόκρισης σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Αυτό μπορεί να συμβεί κατά την παρουσίαση της νόσου (πρωταρχικό), ή μετά από την έναρξη μίας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης (δευτερεύον). Η ανθεκτική κοιλιόκακη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα στους ασθενείς που διαγνώστηκαν πάνω από την ηλικία των 50.

Υπάρχουν δύο υποομάδες ανθεκτικής κοιλιόκακης:

- Τύπος I, με φυσιολογικά ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα
- Τύπος II, με κλωνική επέκταση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και έναν αποκλίνον φαινότυπο που του λείπουν οι CD3, CD8, και οι T-κυτταρικοί υποδοχείς.

Η νόσος Τύπου II θεωρείται να είναι μία μορφή χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακού λεμφώματος, που αποκαλύπτεται από σοβαρή δυσαπορρόφηση που δεν ανταποκρίνεται σε μία ΔΕΓ. Αυτή είναι η πιο σοβαρή μορφή και σχετίζεται με ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας<sup>4</sup>.

Η διαχείριση της ανθεκτικής κοιλιόκακης τύπου I, περιλαμβάνει τον αποκλεισμό της ακούσιας έκθεσης στην γλουτένη σαν μία αιτία της συνεχόμενης δραστηριότητας της νόσου και εκτίμηση και θεραπεία των διατροφικών ελλείψεων που μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της εντεροπάθειας με δυσαπορρόφηση. Συχνά απαιτείται συμπτωματική θεραπεία για να μειωθεί η διάρροια. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές θεραπείας για την ανθεκτική κοιλιόκακη τύπου I. Η παραδοσιακή φαρμακευτική θεραπεία σε σοβαρές περιπτώσεις περιλαμβάνει συστηματική στεροειδή θεραπεία με πρεδνιζόνη ή παρόμοιο μέσο. Σε ασθενείς με μία ατελή απόκριση στη θεραπεία με στεροειδή ή εκείνοι που ξανακυλούν όταν η δόση στεροειδών μειώνεται, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι η βουσενοδίνη ή η μεσαλαμίνη που ελευθερώνεται από το λεπτό έντερο μπορεί να είναι αποτελεσματικές και να φέρουν πιθανά πλεονεκτήματα στην πρόκληση λιγότερων παρενεργειών.

Η γενική προσέγγιση στη διαχείριση της ανθεκτικής κοιλιόκακης τύπου II είναι η ίδια με αυτή της τύπου I. Ωστόσο, τα συμπτώματα και τα σημάδια είναι πιο σοβαρά στην ανθεκτική κοιλιόκακη τύπου II και υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθεί στην θεραπεία. Η δυσθρεψία στην ανθεκτική κοιλιόκακη τύπου II μπορεί να είναι σοβαρή και να απαιτεί παρεντερική υποστήριξη σίτισης. Οι αιτίες θανάτου περιλαμβάνουν λέμφωμα, δυσθρεψία και σήψη<sup>55</sup>.

Β' Μέρος.

Διατροφή χωρίς γλουτένη: Ενημερωτικός οδηγός για γονείς και παιδιά με κοιλιοκάκη.

- **Τι είναι η Κοιλιοκάκη;**

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση ασθένεια (για πολλούς κατάσταση) του λεπτού εντέρου που εμφανίζεται σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα όλων των ηλικιών από τη βρεφική μέχρι την τρίτη ηλικία. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη ανοσολογική απόκριση στην από του στόματος κατανάλωση σπόρων που περιέχουν γλουτένη συμπεριλαμβανομένου του σιταριού, της σίκαλης, του κριθαριού και όλων των παραγώγων τους.

- **Τι είναι η γλουτένη;**

Η γλουτένη είναι ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα (γλιαδίνη, γλουτενίνη) που βρίσκεται στο σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι και δίνει στη ζύμη τις επιθυμητές ιδιότητες ψησίματος. Χρησιμοποιείται ευρέως σαν συστατικό στην επεξεργασία τροφίμων. Η έκθεση στη γλουτένη μπορεί να οδηγήσει σε νοσογόνους καταστάσεις, με πιο γνωστή την κοιλιοκάκη.

- **Πόσο συχνά εμφανίζεται;**

Υπολογίζεται στο 0,5- 1% του πληθυσμού και ότι 2,2 εκατομμύρια παιδιά πάσχουν παγκόσμια ενώ κάθε χρόνο 42.000 πεθαίνουν από αυτήν. Για κάθε διαγνωσμένη περίπτωση κοιλιοκάκης υπολογίζεται ότι υπάρχουν 53 αδιάγνωστες.

Στην Ευρώπη και στην Αμερική η συχνότητα σε παιδιά ηλικίας 2,5-15 ετών είναι στο γενικό πληθυσμό 1:300 μέχρι 1 : 80 παιδιά. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός αυτής της νόσου αυξάνεται.

- **Πως προκαλείται;**

Κατά την έκθεση του οργανισμού στη πρωτεΐνη γλιαδίνη, αυτή τροποποιείται από το ένζυμο τρανσγλουταμινάση, και το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά προκαλώντας μία φλεγμονώδη αντίδραση η οποία προκαλεί την περικοπή των λαχνών του λεπτού εντέρου (που ονομάζεται ατροφία των λαχνών). Αυτό παρεμποδίζει την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, διότι οι εντερικές λάχνες είναι υπεύθυνες για την απορρόφηση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν χρόνια διάρροια, αδυναμία ανάπτυξης (σε παιδιά), και κόπωση, αλλά αυτά μπορεί να απουσιάζουν, ενώ έχουν περιγραφεί συμπτώματα και σε άλλα συστήματα οργάνων.

- **Διάγνωση**

Η έγκαιρη διάγνωση και διαιτητική θεραπεία μπορεί να προστατέψει από σοβαρές, μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Οι επί του παρόντος κατευθυντήριες οδηγίες από ιατρικές κοινότητες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής για τη

διάγνωση της κοιλιοκάκης στα παιδιά, περιλαμβάνουν ορολογική δοκιμασία και την απαίτηση ιστολογικής επιβεβαίωσης από βιοψίες του λεπτού εντέρου.

- **Θεραπεία**

Η μόνη γνωστή αποτελεσματική θεραπεία είναι μία δια βίου δίαιτα χωρίς γλουτένη.

- **Ποια τρόφιμα περιέχουν γλουτένη και ποια όχι?**

<b>Τρόφιμα Ελεύθερα Γλουτένης</b>	<b>Τρόφιμα που πιθανόν περιέχουν γλουτένη</b>	<b>Τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη</b>
<b>Δημητριακά και Άλευρα:</b>		
Ρύζι, ρυζάλευρο, πίτουρο ρυζιού Καλαμπόκι (αραβόσιτος), καλαμποκάλευρο Σόγια, αλεύρι σόγιας Πατάτα, άμυλο και αλεύρι πατάτας Σησάμι Ταπιόκα Αμάρανθος Όσπρια (όλα και τα άλευρα τους) Φαγόπυρο Λιναρόσπορος Ξηροί καρποί και τα άλευρα τους Κινόα Αλεύρι όλυρας (αγριοσίταρο) Κεχρί Χαρούπι	Νιφάδες καλαμποκιού Διογκωμένο ρύζι σε δημητριακά πρωϊνού, Βρώμη Δημητριακά πρωϊνού που έχουν ως βάση το ρύζι και το καλαμπόκι)	Κριθάρι, σιτάρι, σίκαλη, μη καθαρή βρώμη και τα άλευρα τους Σιμιγδάλι Κουσκούς Πίτουρο και σπέρμα σιταριού Βύνη (εκχυλίσματα- αρώματα βύνης, σιρόπι) Πλιγούρι Φαρίνα Φύτρο σιταριού Δημητριακά πρωϊνού που έχουν ως βάση το σιτάρι Μούσλι Προτηγανισμένες πατάτες
<b>Ψωμί, Κέικ Μπισκότα</b>		
Ειδικά σκευάσματα ΕΓ (όπως ειδικά ψωμιά, ζύμες κέικ, μπισκότα, κουλούρια, μίγματα αλεύρων) Μαρέγκα Σαντιγί Αμυγδαλωτά Ταχίι		Όλα τα κανονικά ψωμιά, τσουρέκια, κέικ, κουλούρια, μπισκότα, κρουασάν, κράκερ, πάστες, πουτίγκες, πίτσες, φύλλο για πίτες, πίτες για σουβλάκια, αραβικές πίτες, κλπ Μπάρες δημητριακών Κρέπες

<b>Ζυμαρικά</b>		
Ζυμαρικά από καλαμπόκι, ρύζι και ειδικά ζυμαρικά ελεύθερα γλουτένης		Όλα τα φρέσκα, αποξηραμένα, κονσερβοποιημένα
<b>Κρέας και Πουλερικά</b>		
Όλα τα φρέσκα κρέατα και πουλερικά Τα κονσερβοποιημένα/συσκευασμένα που περιέχουν μόνο τα φυσικά υγρά τους Τα λουκάνικα και τα αλλαντικά που περιέχουν μόνο κρέας ή με την σήμανση ΕΓ	Λουκάνικα Κονσέρβες κρέατος	Λουκάνικα και κρεατοσκευάσματα που δεν είναι 100% κρέας Γεύματα που συνοδεύονται από σάλτσες, μαρινάτα κρέατος και αρτύματα (μπορεί να περιέχουν υδρολυμένο σιτάρι ή πρωτεΐνη σιταριού ή σάλτσα σόγιας με βάση το σιτάρι) Γαλοπούλα (νωπή/κατεψυγμένη) όταν ραντίζεται με ζωμό (μπορεί να περιέχει υδρολυμένη πρωτεΐνη σιταριού) Υποκατάστατα κρέατος για χορτοφάγους Χοτ ντοκ
<b>Ψάρι και Θαλασσινά</b>		
Όλα τα φρέσκα, κατεψυγμένα, κονσερβοποιημένα που δεν προετοιμάζονται με αλεύρι ή έτοιμες σάλτσες		Όλα όσα προετοιμάζονται με αλεύρι (τηγανητά) ή έτοιμες σάλτσες, κροκέτες, πανέ (fish sticks, fish fingers) θαλασσινά προϊόντα απομιμήσεις
<b>Γαλακτοκομικά και Αυγά</b>		
Γάλα, γιαούρτι, αφρόγαλα, τυρί (αγελαδινό, κατσικίσιο, σόγιας) Βούτυρο γάλακτος Μαργαρίνη Κρέμα γάλακτος Καθαρό τυρί σόγιας Αυγά	Τετηγμένα τυριά Τυριά σε φέτες Τυριά με επικάλυψη μούχλας (μπρι, ροκφόρ) Γιαούρτι με φρούτα Κρέμα σαντιγί	Γιαούρτι με μούσλι ή άλλα δημητριακά Γάλα με βύνη Τυριά σε μορφή κρέμας (cheese spread) Τυροκροκέτες
<b>Λαχανικά</b>		
Όλα τα λαχανικά, ωμά, κατεψυγμένα, σε κονσέρβες	Έτοιμα φαγητά με πυκνωτικά μέσα	Κροκέτες ή αλευρωμένα μίγματα λαχανικών με σιτάρι ή σιτάρι
<b>Φρούτα</b>		
Όλα τα φρούτα φρέσκα, αποξηραμένα, κατεψυγμένα, σε σιρόπι	Σακχαρόπηκτα φρούτα	Ξηρά φρούτα με επικάλυψη αλεύρου
<b>Διάφορα</b>		
Σπιτικές σούπες και ζωμοί Ζάχαρη, Μαρμελάδα, Μέλι Ζελέ, Σορμπέ, Σαντιγί Αλάτι, Πιπέρι, Μπαχαρικά Απλά τουρσιά, Ελιές Τοματοπολτός, Κέτσαπ, Μουστάρδα Αγνά βότανα	Σιρόπι για ποτά Χυμοί φρούτων με φυτικές ίνες Μίγμα για ρόφημα σοκολάτας Μπέικιν πάουντερ Μαγιά	Σούπες και ζωμοί του εμπορίου Κύβοι και ενισχυτικά/βελτιωτικά γεύσης Προϊόντα που περιέχουν βύνη Ψημένοι ξηροί καρποί Σοκολάτες με γεύσεις Τσάι με γεύσεις Καφές με γεύσεις

Ξύδι (βαλσάμικο, μηλόξυδο, άσπρο από κρασί) Κοινά βοηθητικά ψησίματος Όξινο γλουταμινικό νάτριο (MSG) Όξινο τρυγικό οξύ Σόδα Ασπαρτάμη, Βανίλια, Τσάι, Καφές, Κακάο Χυμοί φρούτων Αποξηραμένα μυρωδικά (ρίγανη κλπ) αναψυκτικά	Μαγιά μύρας Καρυκεύματα Άχνη ζάχαρη Γλειφιτζούρια, Παγωτά Επιδόρπια του εμπορίου (μπορεί να περιέχουν υδρολυμένη πρωτεΐνη σίτου ή άμυλο σιταριού)	Στιγμαίος καφές Καφές από κριθάρι Σάλτσα σόγιας Σάλτσα Teriyaki Worcestershire sauce Έτοιμες σως και dressings του εμπορίου (είναι κατασκευασμένες συνήθως από συστατικά και βελτιωτικά που περιέχουν σιτάρι) Προζύμι
---	--	---

- **Άλλες πηγές γλουτένης.**

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη που απαιτείται να ακολουθήσουν μία ΔΕΓ, πρέπει να είναι ενήμεροι για τις πιθανές πηγές γλουτένης.

Στον τομέα της **φαρμακευτικής**, οι πιθανές πηγές μόλυνσης με γλουτένη προέρχονται αρχικά από την προσθήκη έκδοχων (πληρωτικών) συστατικών που προστίθενται στο ενεργό φάρμακο με σκοπό να φτιαχτεί μία συγκεκριμένη φόρμα δοσολογίας. Τα έκδοχα αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του προϊόντος και είναι σχεδιασμένα να εκτελούν διάφορες λειτουργίες. Medications are the most common way that people accidentally eat gluten because gluten is often used as a filler or binder. This tiny amount of gluten matters and can keep you from being healthy and gluten-free. It is important to check every medication that you take by mouth for gluten.

**Φάρμακα Ελεύθερα Γλουτένης**

Actifed	and 12 mg extend tabs	Morphine Sulfate Ext
Advil Cold and Sinus	Chlortrimeton liquid	Release Tab (Endo)
Alavert (all forms)	Codclear DH (sugar and dye free)	Motrin (Children's) oral susp
Aleve	Comtrex	Motrin Cold DF Berry
Alka Seltzer Gold	(tabs/caplets/liquid)	Motrin DF Oral Susp
Aspirin Enteric Coated 325mg (Leiner, code #44/227, Watson)	Comtrex Deep Chest	Berry
Aspirin 81mg chewable (Watson)	Cold Comtrex Non Drowsy Freeda's	Motrin IB caplets
Babyaspirin (Walgreens, Perrigo)	Vitamins Ibuprofen (manufact. is Pharm Formulations) Kirkman	Motrin IB tabs
Bugs Bunny	(all products are GF)	Mucinex (all forms)
Chewables	Motrin Childrens DF	Nature Made brand multivitamins
Chlortrimeton 4 mg tabs	Conc. Drops	Natures Plus Animal Parade
Chlortrimeton 8mg	Mobic	Pepto Bismol

Robitussin Cold & Congestion Caplet	Robitussin Multi Symptom Cold & Flu Caplets	Sudafed Plus
Robitussin Cold & Cough Liqui-Gels	Robitussin Night Time liqui-gels	Twin Lab Animal Friends Multivit wafers
Robitussin Cold Severe Congestion liqui-gels	Sesame Street Complete Vitamins & Minerals	Twin Lab Animal Parade Cherry
Robitussin Cold, Cough & Flu Liqui-Gels	Slo-Mag Sudafed	Ultramega Gold (GNC)
Robitussin line	Sudafed Cold & Sinus Liquid Caps	Viaactiv
		VitaminShoppe brand all GF

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ποια φάρμακα είναι ελεύθερα γλουτένης επισκεφθείτε τις σελίδες:

- Glutenfree Drugs <http://www.glutenfreedrugs.com>
- Stokes Pharmacy <http://www.stokesrx.com>
- Clan Thompson <http://www.clanthompson.com>
- Celiac Sprue A Guide Through the Medicine
- Cabinet, by Marcia Milazzo
- <http://www.celiacmeds.com>
- Wheaton Gluten Free <http://homepage.mac.com/>
- Support Group [sholland/ceciac/GFmedlist.pdf](http://sholland/ceciac/GFmedlist.pdf)

ή μπορείτε να επικοινωνείτε με την κατασκευαστική εταιρεία του φαρμάκου.

Σχετικά με τα **καλλυντικά** και τη γλουτένη που μπορεί κάποια να περιέχουν, πρέπει να τονιστεί ότι η γλουτένη δεν απορροφάται μέσω του δέρματος, αλλά μόνο μέσω της λήψης από το στόμα.

Για τα παιδιά ηλικίας 0 έως 4 ετών απαιτείται προσοχή, καθώς είναι η περίοδος που εξερευνούν τα πάντα βάζοντας τα στο στόμα τους. Για τις υπόλοιπες ηλικίες απαιτείται προσοχή από τα άτομα με κοιλιοκάκη στην κατανάλωση προϊόντων που μπορεί να περιέχουν γλουτένη και είναι κυρίως για το πρόσωπο και το στόμα (κρέμα προσώπου, οδοντόκρεμα, κραγιόν, κλπ).

Μία ακόμα κρυφή πηγή γλουτένης για τα παιδιά με κοιλιοκάκη είναι και τα **παιχνίδια**. Το πρόβλημα εντοπίζεται κυρίως στα παιδιά μικρότερης ηλικίας που έχουν την τάση να βάζουν στο στόμα τους οποιοδήποτε αντικείμενο. Το συνηθέστερο παιχνίδι που μπορεί να έχει γλουτένη και να «φάνε» τα παιδιά είναι η πλαστελίνη. Στο εμπόριο κυκλοφορούν πλαστελίνες χωρίς γλουτένη όπως η «playtive junior».

- **Δραστηριότητες εκτός σπιτιού**

Τα παιδιά με κοιλιοκάκη και οι γονείς, χρειάζεται να είναι προετοιμασμένοι να αντιμετωπίσουν την πρόκληση να φάνε εκτός σπιτιού.

### Σχολείο

Ο παιδικός σταθμός, το νηπιαγωγείο, το σχολείο και αργότερα το πανεπιστήμιο αποτελούν ευκαιρίες επιμόλυνσης, στο να “κλέψουν” από τη διαίτα τους και να υπάρξει έκθεση στη γλουτένη κατά λάθος. Οι περισσότερες οικογένειες το βρίσκουν ευκολότερο να ετοιμάζουν το κολατσιό από το σπίτι. Υπάρχουν πολλά τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης που μπορούν να παίρνουν μαζί τους τα παιδιά για κολατσιό στο σχολείο όπως φρούτα, γιαούρτι, τوست με υλικά από το σπίτι, κ.α.

### Εξοσχολικές δραστηριότητες

Τα παιδιά και οι γονείς μπορούν να συνεργαστούν στο να βρουν στρατηγικές για να φέρουν εις πέρας πολλές δραστηριότητες στις οποίες συμμετέχουν (όπως πάρτι γενεθλίων, αθλήματα, γεύμα στο σχολείο, κατασκήνωση, διακοπές, πικνίκ, μπάμπεκιου, κλπ.).

Για παράδειγμα, η κατασκήνωση το καλοκαίρι για μία ή δύο εβδομάδες είναι μεγάλη πρόκληση.

Κάποιες οικογένειες φτιάχνουν πακέτα με το φαγητό των παιδιών για μία βδομάδα δίνοντας τα στον κατασκηνωτή αφού έχουν μιλήσει μαζί του με τον διευθυντή της κατασκήνωσης και τον υπεύθυνο εστιατορίου. Οι οικογενειακές διακοπές απαιτούν προηγμένο σχεδιασμό που θα πρέπει να περιλαμβάνει ψυγεία με προμήθεια τροφίμων, ξενοδοχεία με ψυγεία και έλεγχο με όποιον βρίσκεται στον τελικό προσδιορισμό σχετικά με τη διαθεσιμότητα τροφίμων ελεύθερων γλουτένης.

### Τρώγοντας Έξω

Η ΔΕΓ τρώγοντας έξω είναι πάντα μία πρόκληση για τις οικογένειες καθώς και για τα μεγαλύτερα παιδιά που θέλουν να βγουν έξω με τους φίλους τους.

Θα πρέπει τόσο οι γονείς όσο και τα μεγαλύτερα παιδιά να είναι προσεκτικοί όταν δειπνούν έξω. Μπορείτε να ρωτήσετε το προσωπικό του εστιατορίου εάν υπάρχουν επιλογές στο μενού τους που είναι ελεύθερα γλουτένης, αλλά και να είστε προετοιμασμένοι ώστε να αποφύγετε την επιμόλυνση <sup>11</sup>.

#### • **Ενθαρρύνοντας το παιδί με κοιλιόκακη**

Τα παιδιά όλων των ηλικιών θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ασθένεια τους και την διαίτα με τη βοήθεια της οικογένειας ή άλλων ατόμων φροντίδας.

#### ➤ **Ξεκινήστε να διαβάζετε τις ετικέτες μαζί.**

Δείξτε στα παιδιά τη λέξη «σιτάρι» στις ετικέτες για να τα βοηθήσετε να αναγνωρίζουν τη λέξη πριν καν τη διαβάσουν. Καθώς οι ικανότητες διαβάσματος του παιδιού αναπτύσσονται/βελτιώνονται, μπορούν να ψάχνουν για τα άλλα συστατικά που περιέχουν γλουτένη (σίκαλη, κριθάρι, βύνη) που πρέπει να αποφεύγουν. Θα δώσει αργότερα την αυτοπεποίθηση στο παιδί να περνάει ώρες εκτός σπιτιού και να μπορεί να βρει ασφαλείς τροφές να καταναλώσει.

#### ➤ **Συμπεριλάβετε και το παιδί στον σχεδιασμό των γευμάτων και την προετοιμασία τους.**

Τα παιδιά θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν στον σχεδιασμό των γευμάτων, στην αγορά των προϊόντων και την προετοιμασία του γεύματος. Τα μικρά παιδιά μπορούν να επιλέξουν τα προϊόντα από το κατάστημα, να στρώσουν το τραπέζι και να βοηθήσουν στο πλύσιμο των φρούτων και των λαχανικών. Τα μεγαλύτερα παιδιά μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή του μενού, των πραγμάτων από το κατάστημα και να κάνουν όλα ή κάποιο από τα μέρη ενός γεύματος διαβάζοντας τη συνταγή ή τη λίστα των συστατικών. Όλες αυτές οι δραστηριότητες μαθαίνουν στο παιδί να τρώει υγιεινά και παρέχει στην οικογένεια ποιοτικό χρόνο που περνάνε όλοι μαζί.

#### ➤ Παιχνίδι ρόλων

Εξασκώντας τι θα πει ένα παιδί σε έναν ενήλικα όταν του προσφέρεται ένα αμφισβητήσιμο τρόφιμο σχετικά με την περιεκτικότητά του σε γλουτένη είναι πολύ σημαντικό. Θα πρέπει το παιδί να μάθει να ρωτάει όταν του προσφέρεται ένα τέτοιο τρόφιμο, από τι είναι φτιαγμένο ή αν περιέχει γλουτένη. Εξασκηθείτε παρέχοντας ένα κατάλληλο για την ηλικία και με σεβασμό σενάριο για το παιδί σας και μετά βάλτε το παιδί ή κάποιο άλλο μέλος της οικογένειας προσποιούμενοι ότι είναι ο ενήλικας.

#### ➤ Τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης που μοιάζουν με τα κανονικά.

Είναι πολύ κοινό για τις οικογένειες να βρίσκουν τα τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης που μοιάζουν με τα κανονικά για τα παιδιά με κοιλιοκάκη. Παράλληλα, αυτό βοηθάει το παιδί να αισθάνεται λιγότερο αποκομμένο όταν τρώει με τους φίλους του, ή στα πάρτι και είναι σημαντικό να βοηθήσουμε το παιδί να καταλάβει ότι τα τρόφιμα τους είναι διαφορετικά. Κατανοώντας ότι τα τρόφιμα τους που μοιάζουν με τα κανονικά δεν είναι τα ίδια (π.χ.: ψωμί), το παιδί μπορεί καλύτερα να κάνει ασφαλείς επιλογές όταν ο γονέας δεν είναι διαθέσιμος να το βοηθήσει.

#### ➤ Οι γονείς μπορούν να θέσουν το παράδειγμα διατηρώντας μία θετική στάση.

Είναι σημαντικό για τους γονείς να είναι θετικοί, ακόμα κι αν χρειάζεται να προσποιηθούν. Οι γονείς θα πρέπει να διατηρούν την ψυχραιμία τους σε ένα εστιατόριο ή όταν προκύπτει ένα πάρτι γενεθλίων ξαφνικά βλέποντας τη θετική πλευρά και δείχνοντας στο παιδί τους ότι η ΔΕΓ δεν πρέπει να εμποδίζει τις κοινωνικές τους εξόδους. Οι στρατηγικές αυτές μπορεί να βοηθήσουν το παιδί να γίνει περισσότερο ανεξάρτητο και με αυτοπεποίθηση στην διαχείριση της ΔΕΓ.

#### ➤ Σπίτι χωρίς γλουτένη?

Κάποιες οικογένειες επιλέγουν να μετατρέψουν όλο το νοικοκυριό τους ελεύθερο γλουτένης. Αυτό έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν τον μειωμένο κίνδυνο επιμόλυνσης, τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας χωρίς κοιλιοκάκη δεν κάνουν το παιδί να νιώθει ότι στερείται τρώγοντας κανονικά τρόφιμα μπροστά του. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα διατηρώντας όλο το σπίτι ελεύθερο γλουτένης, είναι το κόστος των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης. Οι



γονείς που επιλέγουν να διατηρήσουν όλο το σπίτι χωρίς γλουτένη, θα πρέπει να συνειδητοποιήσουν ότι ένα παιδί θα χρειαστεί να μάθει πώς να επιβιώσει σε ένα κόσμο με σιτάρι, ξεκινώντας αυτές τις ικανότητες επιβίωσης σε ένα ελεγχόμενο και επιβλεπόμενο περιβάλλον όπως το σπίτι ωφελώντας το παιδί μακροπρόθεσμα.

### **Συμπεράσματα**

Η κοιλιοκάκη όπως φαίνεται δεν είναι μία τόσο σπάνια νόσος και πρόκειται για ένα σύνδρομο δυσαπορρόφησης που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Πυροδοτείται από την κατάποση γλουτένης και των πρωτεϊνών από δημητριακά όπως το σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα, επηρεάζοντας σύμφωνα με μελέτες περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού. Η πρόληψη της εμφάνισης ή η πρόωμη διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι εφικτή, σε ειδικές ομάδες ασθενών, με βάση τις σύγχρονες γνώσεις μας για την παθογένεια της νόσου και τα σύγχρονα εργαλεία διάγνωσης. Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο για έναν αριθμό από επιπλοκές στην υγεία των ασθενών. Η μόνη επί του παρόντος θεραπεία για τη νόσο είναι μία αυστηρή εφ' όρου ζωής δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η οποία είναι σημαντική για την πρόληψη των υποτροπών και των περισσότερων επιπλοκών της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, η έναρξη μίας τέτοιας δίαιτας θα πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον έχει γίνει μία σωστή διάγνωση κοιλιοκάκης. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η πρόληψη στην εμφάνιση της κοιλιοκάκης στηρίζεται στην διατήρηση του μητρικού θηλασμού για τουλάχιστον ένα έτος και στην χρονική στιγμή εισαγωγής της γλουτένης, η οποία θα πρέπει να γίνεται μεταξύ του 4<sup>ου</sup> και 6<sup>ου</sup> μήνα ζωής του βρέφους. Δεν θα πρέπει να γίνεται πριν τον τέταρτο μήνα γιατί δεν έχει ωριμάσει αρκετά το ανοσοποιητικό του σύστημα, και όχι μετά τον έκτο μήνα γιατί έχει καθυστερήσει.

Οι ασθενείς με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη που ακολουθούν μία ΔΕΓ θα πρέπει να δίνουν μεγάλη προσοχή στις κρυφές πηγές γλουτένης (φάρμακα, καλλυντικά, παιχνίδια) διαβάζοντας πολύ καλά τις διατροφικές ετικέτες των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης και μη, αλλά και προσέχοντας την πιθανή επιμόλυνση των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης εντός και εκτός σπιτιού. Όσον αφορά την βρώμη, μπορεί η κατανάλωση της να αποτελεί ακόμα αμφιλεγόμενο ζήτημα, ωστόσο, οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες συμφωνούν ότι μία μη υπερβολική κατανάλωση, εγγυημένα μη μολυσμένης με γλουτένη βρώμης, σε μικρές ποσότητες, μπορεί να γίνεται χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο, αρκεί να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση για πιθανή υποτροπή των ασθενών.

Λόγω των δυσμενών παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στην ΔΕΓ (μεγάλο κόστος ειδικών τροφίμων, φτώχη γευστικότητα ειδικών τροφίμων, περιοριστική δίαιτα), πολλοί ασθενείς υποκείπτον σε διατροφικές υποτροπές με κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικής κοιλιοκάκης. Για όλους αυτούς τους λόγους, οι επιστήμονες βρίσκονται σε συνεχή έρευνα νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στηρίζεται σε φάρμακα, με αυτή των ειδικών TG2 αναστολέων να είναι η προσέγγιση που φέρει την κλινική υπόσχεση. Επιπροσθέτως, για την μέγιστη δυνατή συμμόρφωση των ασθενών με κοιλιοκάκη στην ΔΕΓ είναι σημαντικό να γίνεται

τακτική παρακολούθηση, κατάλληλη και έγκαιρη εκπαίδευση των ασθενών καθώς και των οικογενειών τους από ένα έμπειρο στην κοιλιοκάκη διαιτολόγο, καθώς και ενθάρρυνση για την ένταξη των ασθενών σε ομάδες υποστήριξης.

Τέλος, η κοιλιοκάκη μπορεί είναι μία χρόνια, πολύπλοκη, αυτοάνοση ασθένεια του λεπτού εντέρου που δημιουργεί πολλές διαταραχές τόσο στην υγεία των ασθενών όσο και στον τρόπο ζωής τους παρ' όλα αυτά, ακολουθώντας προσεκτικά μία ΔΕΓ, προσέχοντας για τις κρυφές πηγές γλουτένης, επιλέγοντας κυρίως τα φυσικά ελεύθερα γλουτένης τρόφιμα, (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψευδοδημητριακά), λαμβάνοντας εκπαίδευση από έναν έμπειρο διαιτολόγο, κάνοντας συχνά έλεγχο, συμμετέχοντας σε ομάδες υποστήριξης ασθενών με κοιλιοκάκη αλλά και κάνοντας το παιδί ή τον έφηβο να αισθανθεί ότι δεν είναι διαφορετικός διατηρώντας μία θετική στάση, οδηγεί την νόσο σε μία καλοήγη πορεία και αποκτάται μία καλύτερη ποιότητα ζωής.

## **Βιβλιογραφία:**

1. Abadie V, Solid M, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annual Review of Immunology*. [Internet]. 2011[cited 2015 Jan 5];29:493–525. DOI:10.1146/annurev-immunol-040210-092915. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219178>
2. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood*. [Internet]. 2006[cited 2015 Jan 30]; 91(1): 39–43. DOI: 10.1136/adc.2005.082016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083075/>
3. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are Patients with Coeliac Disease Seeking Alternative Therapies to a Gluten-free Diet?. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;20(1), 27-31
4. Bai JC, Fried M, Roberto G, Schuppan D, Farthiny M, Catassi C, et al. Celiac disease (long version). *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2012;1-25
5. Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions. *Advances in Pediatrics*. 2008; 55:349-365. DOI: 10.1016/j.yapd.2008.07.001
6. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini A, Frey MCG, Celi A. Celiac disease, short stature and growth hormone deficiency. *Translational Gastrointestinal Cancer*. [Internet]. 2014[cited 2015 Aug 25];4(1):69-75. Available from: [www.amepc.org/tgc/article/view/4668/5766](http://www.amepc.org/tgc/article/view/4668/5766)
7. Horvath K, Cureton P. Gluten-Free Diet Guide for Families. *Celiac Health, CDFN, NASPGHAN*. [Internet]. 2005[cited 2014 Oct 7];1-8
8. Cianci R, Pagliari D, Landolfi R, Frosali S, Colagiovanni A, Cammarota G, et al. New insights on the role of T cells in the pathogenesis of celiac disease.

- Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. [Internet]. 2012[cited 2015 Feb 2]; 26(2):171-179. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824744>
9. Ciclitira PJ, Dewar DH, McLaughlin SD, Sanders DS. The management of adults with coeliac disease. British Society of Gastroenterology. [Internet]. 2010[cited 2014 Nov 10]; 1-44. Available from: <http://www.oxfordmedicaleducation.com/wp-content/uploads/2014/12/BSG-coeliac-disease.pdf>
  10. Collin P, Thoreli L, Kaukinen K, Maki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products.Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease?. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. 2004[cited 2015 Jan 22]; 19(12): 1277-1283. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191509>
  11. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Complications of celiac disease. *Pathologie-biologie*. [Internet]. 2013[cited 2015 Feb 11]; 61(2):21-26. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/21621350>
  12. Cureton P, Fasano A. The Increasing Incidence of Celiac Disease and the Range of Gluten-Free Products in the Marketplace. In: Gallagher E, editor. *Gluten-Free Food Science and Technology*. West Sussex. Wiley Blackwell; 2009.p.1-15. [cited 2014 Sept 15]. Available from:<http://samples.sainsburysebooks.co>
  13. Cureton P. Gluten-Free Dining Out: Is it Safe?. *Practical Gastroenterology*. 2006; 3:61-68
  14. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2009; 373(9673):1480-1493. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
  15. Ensari A. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): Controversies in Diagnosis and Classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. [Internet]. 2010[cited 2014 Dec 8]; 134(6):826–836. Available from: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
  16. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *The New England Journal of Medicine*. [Internet]. 2012[cited 2014 Nov 20]; 367:2419-2426. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1113994>
  17. Fernandez-Banares F, Monzon H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. *World Journal of Gastroenterology*. [Internet]. 2009[cited 2015 Jan 29]; 15(37): 4644-4652. DOI: 10.3748/wjq.15.4644. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i37/4644.htm>
  18. Fric P, Gabrovská D, Nevorál J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutrition Reviews*. [Internet]. 2011[cited 2015 Feb 5]; 69(2):107–115. DOI: 10.1111/j.1753.4887.2010.00368.x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294744>
  19. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and*

- Nutrition. [Internet]. 2012[cited 2014 Oct 21]; 54(2):229-241. DOI:10.1097/MPG.0b013e318216f2e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0041258/>
20. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk?. *Postgraduate Medical Journal*. [Internet]. 2006[cited 2014 Nov 1]; 82(973): 705–712. DOI:10.1136/pqmj.2006.048876. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660494/>
  21. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *The New England Journal Of Medicine*. 2007; 357:1731-1743. DOI: 10.1056/NEJMra071600
  22. Green PHR, Jabri B. Celiac Disease. *Annual Reviews in Advance*. 2005; 57:14.1-14.15
  23. Guandalini S. Exploring the Iceberg. Impact, University of Chicago Celiac Disease Center. [Internet]. 2009[cited 2014 Dec 15]; 8(4):2-4. Available from: [http://www.cureceliacdisease.org/wp-content/uploads/2011/09/1208CeliacCtrNews\\_v4final2.pdf](http://www.cureceliacdisease.org/wp-content/uploads/2011/09/1208CeliacCtrNews_v4final2.pdf)
  24. Gujral N, Freeman HJ, Thompson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. [Internet]. 2012[cited 2014 Dec 8]; 18(42):6036-6059. DOI: 10.3748/wjq.v18.j42.6036. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>
  25. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Annals of Internal Medicine*. [Internet]. 2007[cited 2014 Oct 30]; 147(5):294-302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785484>
  26. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic Review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. 2009[cited 2014 Nov 6]; 30(4):315-330. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485977>
  27. Husby S, Klotz S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. [Internet]. 2012[cited 2014 Sept 20]; 54(1):136-160. DOI: 10.1097/MPJ.0b013e31821a23d0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197856>
  28. Jones HJ, Warner JT. NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood*. [Internet]. 2010[cited 2014 Oct 1]; 95:312-313. DOI: 10.1136/adc.2009.173849. Available from: <http://adc.bmj.com/content/95/4/312.2.extract>
  29. Kneepkens CMF, von Blomberg BME. Clinical practice Coeliac Disease. *European Journal of Paediatrics*. [Internet]. 2012[cited 2014 Sept 25]; 171(7):1011-1021. DOI: 10.1007/s00431-012-1714-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378840/>

30. Koning F. Pathophysiology of Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. [Internet]. 2014[cited 2014 Oct 9]; 59:1-4. Available from: [http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/07001/Pathophysiology\\_of\\_Celiac\\_Disease.3.aspx?WT.mc\\_id=HPxADx20100319xMP](http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/07001/Pathophysiology_of_Celiac_Disease.3.aspx?WT.mc_id=HPxADx20100319xMP)
31. Kupfer SS, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. [Internet]. 2012[cited 2014 Nov 3]; 22(4). DOI: 10.1016/j.qiec.2012.07.003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872820/>
32. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46(12):1057-1063. DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.002
33. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews of Immunology*. [Internet]. 2011[cited 2014 Nov 27]; 30(4):219-231. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.3109/08830185.2011.602443>
34. Lionetti E, Ruggiero F, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Polvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. [Internet]. 2010[cited 2014 Oct 18]; 52(8):700-707. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x/full>
35. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of celiac disease. *Journal of International Medicine*. [Internet]. 2011[cited 2014 Sept 29]; 269(6):560-571. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02379.x/full>
36. Lynch JP, Metz DC. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137(6):1912-1933
37. Mahadev S, Simpson S, Ledwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green PHR. Is Dietitian Use Associated with Celiac Disease Outcomes?. *Nutrients*. [Internet]. 2013[cited 2015 Jan 8]; 5(5):1585-1594. DOI: 10.3390/nu5051585. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708338/>
38. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. [Internet]. 1992[cited 2014 Dec 5]; 102(1):330-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727768>
39. Martin S. Against the grain: An overview of celiac disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2008; 20(5): 243-250. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2008.00314.x
40. McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proceeding of the Nutrition Society*. [Internet]. 2005[cited 2014 Nov 28]; 64:434-450. DOI: 10.1079/PNS2005461. Available from:

- <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=813648&fileId=S0029665105000534>
41. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *British Medical Journal*. [Internet]. 2014[cited 2015 Feb 1]; 348:1561. Available from: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1561>
  42. Niewinski, M.M. Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet. *Journal of the American Dietetic Association*. [Internet]. 2008[cited 2015 Jan 23]; 108(4):661-672. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375224>
  43. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg MSPH, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *The Journal of American Medical Association*. [Internet]. 2005[cited 2015 Feb 6]; 293(19):2343-2351. DOI: 10.1001/jama.293.19.2343. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200903>
  44. Parrish CR. (2007). The Gluten-Free Diet: An Update for Health Professionals. *Practical Gastroenterology*, 67-92 [<http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/medicine/divisions/digestive-health/nutrition-support-team/nutrition-articles/Sept0601.pdf>].
  45. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. [Internet]. 2014[cited 2014 Dec 12]; 89(2):99-105. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2014/0115/p99.html>
  46. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-Free Diet in Children: An Approach to a Nutritionally Adequate and Balanced Diet. *Nutrients*. [Internet]. 2013[cited 2014 Dec 2]; 5(11): 4553-4565. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/11/4553>
  47. Poole J, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M et al. Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics*. [Internet]. 2006[cited 2015 Jan 8]; 117(6): 2175-2182. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740862>
  48. Radlović NP, Mladenović MM, Leković ZM, Stojšić ZM, Radlović VN. Influence of Early Feeding Practices on Celiac Disease in Infants. *Croatian medical journal*. [Internet]. 2010[cited 2015 Jan 24]; 51(5): 417-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2969136/>
  49. Reily NR, Dixit R, Simpson S, Green PH. Celiac disease in children: an old disease with new features. *Minerva Pediatrics*. [Internet]. 2012[cited 2015 Feb 17]; 64(1):71-81. Available from: <http://www.celiacdiseasecenter.columbia.edu/sites/default/files/Celiac-disease-in-children-an-old-disease-with-new-features.pdf>
  50. Richman E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. [Internet]. 2012[cited 2015 Feb 5]; 71:534-537. Available from: [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS71\\_04%2FS0029665112000791a.pdf&code=2d932877825b70eb83c2e95bce65491e](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS71_04%2FS0029665112000791a.pdf&code=2d932877825b70eb83c2e95bce65491e)

51. Riley MR. Challenges with Celiac Disease and Gluten Intolerances. *Northwest Pediatric Gastroenterology*. [Internet]. Portland, OR. 2013[cited 2014 Aug 25]. Available from: <http://oafp.org/assets/OAFP-Celiac-Talk-Riley.pdf>
52. Robins G, Akobeng A, McGough N, Merrikin E, Kirk E. A systematic literature review on the nutritional adequacy of a typical gluten-free diet with particular reference to iron, calcium, folate and B vitamins. *Food Standards Agency*. [Internet]. 2009[cited 2014 Aug 2]; 1-44
53. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. [Internet]. 2010[cited 2014 Aug 10]; 80(3):185-191. DOI:10.1159/000227275. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/22727>.
54. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. [Internet]. 2013[cited 2014 Nov 28]; 108:656-676. DOI:10.1038/ajg.2013.79. Available from: <http://www.nature.com/ajg/journal/v108/n5/full/ajg201379a.html>
55. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients*. [Internet]. 2010[cited 2015 Feb 11]; 2(1): 16-34. DOI: 10.3390/nu20100016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257612/>
56. Schuppan D, Zimmer KP. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. [Internet]. 2013[cited 2014 Dec 3]; 110(49): 835-846. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884535/>
57. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. [Internet]. 2009[cited 2014 Oct 23]; 137(6):1912-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)01600-X/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)01600-X/fulltext)
58. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*. [Internet]. 2006[cited 2014 Jul 29]; 101(10):2333-40. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x. Available from: <http://www.nature.com/ajg/journal/v101/n10/full/ajg2006431a.html>
59. Thomas B, Bishop J. Coeliac Disease. *Manual of Dietetic Practice*, 4th Edition. The British Dietetic Association. 2007; 4.8461-474
60. Tjon JML, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get?. *Immunogenetics*. [Internet]. 2010[cited 2014 Aug 18]; 62(10): 641–651. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00251-010-0465-9>
61. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *Journal of Internal Medicine*. [Internet]. 2011[cited 2014 Nov 7]; 269(6):582–590. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02385.x. Available from:

- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02385.x/abstract;jsessionid=9EEF72192A1D210EAC417461FD931B59.f01t02>
62. Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. [Internet]. 2008[cited 2015 Jan 5]; 11(3):329-33. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f795f8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403932>
  63. Van Heel D, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. [Internet]. 2006[cited 2015 Jan 14]; 55(7):1037-1046. DOI:10.1136/gut.2005.075119. Available from: <http://gut.bmj.com/content/55/7/1037.full>
  64. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. [Internet]. 2011[cited 2015 Jan 6]; 43:385–S395. Available from: <http://coeliac.flexweb.eu/library/downloads/Docs/Documents/Histology%20Report.pdf>
  65. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. [Internet]. 2010[cited 2014 Aug 29]; 59(2):166-179. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03680.x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054494>
  66. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment- WHO Child Growth Standards – C Interpreting Growth Indicators. 2008. WHO, Department of Nutrition for Health and Development. p:1-58
  67. Zipser RD, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. [Internet]. 2005[cited 2015 Feb 9]. Physician awareness of coeliac disease: a need for further education. *Journal of International Medicine*, 20(7):644-646. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.0107.x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490146/>
  68. Εταιρεία Νόσου Κοιλιοκάκης, [online] [cited 06/02/2015] <http://www.coeliac.gr/Contents.aspx?CatId=17>
  69. Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θ. Αξιολόγηση θρέψης σε παιδιά. Κλινική Διατροφή Ι, Βασικές Έννοιες. [Internet]. Τμήμα Διατροφής – Διαιτολογίας Α-ΤΕΙ Θεσσαλονίκης. 2009. p.42 [cited 2015 Aug 25]. Available from: [www.nutr.teithe.gr/users/lampoudi/public\\_html/clinical1/clinical1book.pdf](http://www.nutr.teithe.gr/users/lampoudi/public_html/clinical1/clinical1book.pdf)
  70. Πατεράκη Μ. Πηγές Γλουτένης. Ελληνική Εταιρεία για την Κοιλιοκάκη. Κατάλογος Προϊόντων 2012. 2012. 3-23
  71. Τζιούβας Κ, Δαμιανάκη-Ουρανού Δ. Κοιλιοκάκη. Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια, τις κλινικές μορφές, την επιδημιολογία και την αντιμετώπιση της. *Ι.Ανασκοπήσεις*. [Internet]. 2010[cited 2015 Jan 2]; 61-65. Available from: <http://www.tzaneio.gr/epistimoniko/p08-2-2.pdf>
  72. Φώτος Ν, Μπροκαλάκη Η. Κοιλιοκάκη. Το Βήμα του Ασκληπιού. [Internet]. 2008[cited 2014 Dec 28]; 7(3):166-179 Available from: [http://www.coeliac.gr/library/downloads/Docs/0908\\_%CE%A4%CE%BF%20](http://www.coeliac.gr/library/downloads/Docs/0908_%CE%A4%CE%BF%20)



%CE%92%CE%97%CE%9C%CE%91%20%CF%84%CE%BF%CF%85%20  
%CE%91%CE%A3%CE%9A%CE%9B%CE%97%CE%A0%CE%99%CE%  
9F%CE%A5.pdf