



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

*«Η Γλουτένη στη διατροφή μας και ο ρόλος της στα
αυτοάνοσα νοσήματα»*

ΤΗΣ: Σπανού Μαρίας (Α.Μ 2599)

ΕΠΙΒΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Ταβλαδάκη Θεονύμφη

ΣΗΤΕΙΑ, 2022

Ευχαριστίες

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω, τη επιβλέπουσα καθηγήτρια μου για την πολύτιμη καθοδήγησή της.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η γλουτένη αποτελεί βασικό συστατικό της καθημερινής διατροφής του ανθρώπου. Δεν είναι καινούριο συστατικό αφού καταναλώνεται από την αρχαιότητα. Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια έρχεται στο προσκήνιο με αρνητικό τρόπο καθώς φαίνεται να σχετίζεται με ολοένα και περισσότερες νόσους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συνοψίσει όλες τις πληροφορίες για τη γλουτένη που υπάρχουν στην πρόσφατη βιβλιογραφία και γιατί συσχετίζεται τα τελευταία χρόνια με τόσα νοσήματα δεδομένου ότι αποτελεί βασικό συστατικό της διατροφής του ανθρώπου εδώ και χιλιάδες χρόνια. Επίσης, στην παρούσα μελέτη μελετώνται τα νοσήματα για τα οποία ενοχοποιείται η γλουτένη και τα πλεονεκτήματα της υιοθέτησης μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη είναι μία βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση διεξήχθη μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, ScienceDirect και Google Scholar κατά τη χρονική περίοδο 2000 – 2022, με γλώσσα γραφής κυρίως την Αγγλική, συμπεριλαμβάνοντας συστηματικές ανασκοπήσεις, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και πρωτογενείς έρευνες.

Συμπεράσματα: Η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη συνεχίζει να έχει μία τάση στη popular culture και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και περισσότεροι άνθρωποι περιορίζουν τη γλουτένη από τη δική τους διατροφή. Η ιατρική κοινότητα πρέπει να επιδιώξει να παρέχει μία τεκμηριωμένη προσέγγιση που να οριοθετεί και τα οφέλη και τις πιθανές βλάβες μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη. Αν και υπάρχουν διαθέσιμα τεκμηριωμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τα οφέλη μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη για ορισμένους πληθυσμούς ασθενών με αυτοάνοσες νόσους που σχετίζονται με τη γλουτένη, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και όχι οριστικά.

Λέξεις κλειδιά: Γλουτένη, Αυτοάνοσα Νοσήματα, Δίαιτα, Συμπτώματα, Έκθεση στην γλουτένη, Οφέλη, Συσχέτιση

Abstract

Background: Gluten is a key component of the human daily diet. It is not a new ingredient since it has been consumed since antiquity. However, in recent years it has come to the fore in a negative way as it seems to be associated with more and more diseases.

Purpose: The purpose of this study is to summarize all the information about gluten that exists in the recent literature and why it has been associated in recent years with so many diseases since it has been a key component of the human diet for thousands of years. Also, in the present study, the diseases for which gluten is blamed and the benefits of adopting a gluten-free diet are studied.

Methodology: The present study is a literature review. The search was conducted through electronic databases PubMed, ScienceDirect and Google Scholar during the period 2000 - 2022, with writing language mainly English, including systematic reviews, literature reviews and primary research.

Conclusions: The gluten – free diet continues to have a trend in popular culture and the media and more people are limiting gluten from their own diet. The medical community should seek to provide an informed approach that delimits both the benefits and the potential harms of a gluten – free diet. Although there is evidence to support the benefits of a gluten-free diet for some populations of patients with gluten – related autoimmune diseases, the data are conflicting rather than definitive.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	2
Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
Κατάλογος Εικόνων.....	7
Κατάλογος Πινάκων.....	8
Συνομεύσεις.....	9
Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 1 ^ο : Γλουτένη, αυτοάνοσα και δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη.....	13
1.1 Δομή και εξέλιξη της γλουτένης.....	13
1.2 Δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη σαν θεραπεία και ως τρόπος ζωής.....	16
1.2.1 Τα κίνητρα των καταναλωτών.....	17
1.2.2 Η γνώση και οι στάσεις των καταναλωτών.....	17
1.3 Συσχέτιση γλουτένης και μικροβιώματος.....	18
1.3.1 Εντερική χλωρίδα.....	19
1.3.2 Η γλιαδίνη επάγει άμεσα τη δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας.....	19
1.3.3 Η εντερική χλωρίδα προάγει την υδρόλυση της γλιαδίνης.....	20
1.3.4 Η γλιαδίνη σε συνδυασμό με την εντερική χλωρίδα επάγει φλεγμονή του εντέρου.....	21
1.4 Επίδραση της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη στα αυτοάνοσα νοσήματα.....	23
1.4.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.....	25
1.4.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	26
1.4.3 Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	27
1.4.4 Ψωρίαση.....	28
1.4.5 Αυτοάνοση ηπατίτιδα και ηπατίτιδα από κοιλιοκάκη ²	28
1.4.6 Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.....	29
1.4.7 Νεφροπάθεια ανοσοσφαιρίνης A.....	30
Κεφάλαιο 2 ^ο : Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και γλουτένη.....	30
2.1 Ορισμός.....	30
2.2 Συσχέτιση θυρεοειδίτιδας Hashimoto με τη γλουτένη.....	31
2.3 Πιθανές αιτίες συνύπαρξης της κοιλιοκάκης με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto.....	32
2.4 Διαχείριση ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και άλλες αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς.....	35

2.5 Παρεμβάσεις της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη σε αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου.....	36
Κεφάλαιο 3 ^ο : Νευροεκφυλιστικές παθήσεις και γλουτένη.....	39
3.1 Μηχανισμοί νευροπάθειας προκαλούμενοι από τη γλουτένη.....	40
3.1.1 Πιθανή εμπλοκή της γλουτένης και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης στον νευροεκφυλισμό	40
3.1.2 Πιθανή εμπλοκή της ιστικής και μικροβιακής τρανσγλουταμινάσης στον νευροεκφυλισμό	43
3.1.3 Άξονες εντέρου – εγκεφάλου.....	44
3.2 Ορισμός σκλήρυνσης κατά πλάκας	45
3.3 Συσχέτιση σκλήρυνσης κατά πλάκας και διαίτας ελεύθερη από γλουτένη	46
3.4 Εγκεφαλοπάθεια γλουτένης.....	46
Κεφάλαιο 4 ^ο : Ρευματοπάθειες και γλουτένη	48
4.2 Σχέση ανάμεσα σε ινομυαλγία και γλουτένη.....	49
4.2 Σχέση ανάμεσα σε σπονδυλαρθρίτιδα και γλουτένη	50
4.3 Σχέση ανάμεσα σε ψωρίαση και γλουτένη.....	51
4.3.1 Πρόσληψη γλουτένης και κίνδυνος ψωρίασης	51
4.3.2 Παρεμβάσεις χωρίς γλουτένη στην ψωρίαση	51
Κεφάλαιο 5 ^ο : Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και γλουτένη	52
5.1 Συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και της γλουτένης.....	53
5.2 Συννοσηρότητα μεταξύ της κοιλιοκάκης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I	54
5.2.1 Γενετική και ανοσολογία	54
5.2.2 Μικροβίωμα	55
5.2.3 Ανοσοποιητικό προφίλ και περιβαλλοντικοί παράγοντες	55
5.3 Κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου I σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.....	56
5.3.1 Μελέτες που συσχετίζουν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.....	57
5.3.2 Μηχανισμός και γενετικοί παράγοντες.....	58
5.4 Παρεμβάσεις διαίτας ελεύθερης από γλουτένη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου I	59
Κεφάλαιο 6 ^ο : Γλουτένη και κοιλιακό άλγος στα παιδιά.....	60
6.1 Παθογένεια των λειτουργικών διαταραχών κοιλιακού άλγους και των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών.....	62
6.2 Συσχέτιση γλουτένης με κοιλιακό άλγος.....	63
6.3 Στοιχεία για τη σύσταση διαίτας ελεύθερη από γλουτένη ως θεραπεία σε ασθενείς με λειτουργικές διαταραχές κοιλιακού άλγους.....	65
Συμπέρασμα.....	67
Βιβλιογραφία.....	69

Κατάλογος Εικόνων

ΕΙΚΟΝΑ 1: Η προέλευση της γλουτένης σίτου. Πηγή: Shewry, 2019.....	15
ΕΙΚΟΝΑ 2: Σχέση μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και της γλουτένης στην κοιλιοκάκη. Πηγή: Wu et al., 2021.....	23
ΕΙΚΟΝΑ 3: Αυτοάνοσα νοσήματα που βελτιώνονται μετά την αποχή από τη γλουτένη. Πηγή: Lerner et al., 2017.....	25
ΕΙΚΟΝΑ 4: Πιθανές αιτίες συνύπαρξης κοιλιοκάκης και θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Πηγή: Ilnatowicz et al., 2021	33
ΕΙΚΟΝΑ 5: Μεταθανάτιος εγκεφαλικός ιστός λευκής ουσίας από ασθενή με εγκεφαλοπάθεια γλουτένης που παρουσιάζει διήθηση με φλεγμονώδη λεμφοκύτταρα και περιαγγειακό cuffing (χρώση H&E, μεγέθυνση 100x). Πηγή: Rounroye et al., 2020	48
ΕΙΚΟΝΑ 6: Βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση και άξονας εντέρου – εγκεφάλου. Πηγή: Llanos – Chea and Fasano, 2018	62

Κατάλογος Πινάκων

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Νευρο - ψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθένειες που σχετίζονται με τη γλουτένη. Πηγή: Lerner and Benzvi, 2021	41
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ταξινόμηση Rome IV για λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές σε παιδιά και εφήβους. Πηγή: Hyams et al., 2016.....	61

Συντομεύσεις

AD	Alzheimer Disease
ADs	Autoimmune Diseases
AITDs	Autoimmune Thyroid Disorders
ANA	Antinuclear Antibodies
ANS	Autonomous Nervous System
anti – TG	anti – Thyroglobulin
anti – TPO	anti – Thyroid Peroxidase
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ATDs	Autoimmune Thyroid Disease
CD	Celiac Disease
CD	Crohn’s Disease
CNS	Central Nervous System
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study in the Young
DH	Dermatitis Herpetiformis
EBV	Epstein Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FAP – NOS	Functional Abdominal Pain – Not Otherwise Specified
FAPD	Functional Abdominal Pain Disorders
FDA	Food and Drug Administration
FGIDs	Functional Gastrointestinal Disorders
FM	Fibromyalgia
FODMAPs	Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Mono –saccharides, Polyols
GFD	Gluten Free Diet
GI	Gastrointestinal
GM – CSF	Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor
GRND	Gluten – Related Neurological Disorders
HLA	Human Leukocyte Antigen

HMW	High Molecular Weight
HOMA – IR	Homeostasis Model of Insulin Resistance
HPA	Hypothalamus – Pituitary – Adrenal
HT	Hashimoto’s Thyroiditis
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBS	Irritable Bowel Syndrome
IL – 22	Interleukin – 22
IP – 10	Interferon – gamma – induced Protein – 10
KIR	Killer Immunoglobulin – Like Receptor
LGS	Leaky Gut Syndrome
LMW	Low Molecular Weight
MCP – 1	Monocyte Chemoattractant Protein – 1
MIP – 1 α	Macrophage Inhibitor Potentiator Protein – 1 α
MMP	Matrix Metalloproteinases
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerosis
NCGS	Non – Celiac Gluten Sensitivity
NF – κ b	Nuclear Factor kappa – B
NK	Natural Killer
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PD	Parkinson Disease
PTPN	Protein Tyrosine Phosphatase Non – receptor type
Se	Selenium
SHT	Subclinical Hypothyroidism
sTNFRII	soluble Tumor Factor Receptor 2
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

TRAb	Thyrotropin Receptor
TSH	Thyroid – Stimulating Hormone
UC	Ulcerative Colitis
UVB	Ultraviolet light B
ATI	Amylase / Trypsin Inhibitors

Εισαγωγή

Το σιτάρι είναι ένα σημαντικό συστατικό της δυτικής διατροφής, ωστόσο, η αποχή από τη γλουτένη γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής (Kellyetal., 2015). Η τήρηση μιας δια βίου δίαιτας χωρίς γλουτένη (GlutenFreeDiet, GFD) είναι η τρέχουσα θεραπεία για την κοιλιοκάκη (CeliacDisease, CD) – μιας αυτοάνοσης εντεροπάθειας του λεπτού εντέρου που προκαλείται από την κατανάλωση γλουτένης (ReillyandGrenn, 2012).

Έχει υποτεθεί ότι η γλουτένη μπορεί να συμβάλλει στην επιδείνωση της πορείας και άλλων ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων διαταραχών (Lindforsetal., 2019; VanKalleveenetal., 2018). Στην ερευνητική αυτή προσπάθεια συμμετέχουν ολοένα και περισσότερες ομάδες από διαφορετικές χώρες. Σύμφωνα με μια εθνική έρευνα των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη ήταν η πιο κοινή ειδική δίαιτα που χρησιμοποιούνταν από ασθενείς με ψωρίαση (Cicarellietal., 2003). Ομοίως, μια Αμερικανική έρευνα που μελέτησε τη διατροφή βρήκε ότι το 5,6% των ερωτηθέντων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (MultipleSclerosis, MS) ανέφερε ότι συμμετείχε σε μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη (Nikpour, 2012), ενώ σε μία Αυστραλιανή έρευνα, η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη υιοθετήθηκε από το 16,4% των συμμετεχόντων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Hadjivassiliouetal., 2016). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (Type 1 DiabetesMelitus, T1DM) και τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς (AutoimmuneThyroidDisease, ATDs) επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα. Η συμβολή των διατροφικών παραγόντων στην παθογένεση των αυτοάνοσων ενδοκρινικών διαταραχών είναι επί του παρόντος υπό διερεύνηση (Rounroyeetal., 2020).

Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με πιθανή εμπλοκή της γλουτένης σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως για παράδειγμα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδούς, των νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και η εγκεφαλοπάθεια από γλουτένη, των ρευματοειδών παθήσεων όπως η σπονδυλαρθρίτιδα, η ινομυαλγία και η αρθριτική ψωρίαση, αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Κεφάλαιο 1^ο: Γλουτένη, αυτοάνοσα και διαίτα ελεύθερη από γλουτένη

Η γλουτένη σίτου ήταν μια από τις πρώτες πρωτεΐνες που μελετήθηκαν επιστημονικά, από τον Jacopo Beccari στο άρθρο του «De Frumento» το 1745 (Bailey, 1941; Beccari, 1745). Έκτοτε έχει μελετηθεί λεπτομερώς, λόγω της αφθονίας που συναντάται στο καθημερινό διαιτολόγιο του σύγχρονου ανθρώπου στην παρασκευή ψωμιού, άλλων αρτοποιημάτων, ζυμαρικών νουντλς κτλ. Η γλουτένη υποστηρίζει την παραγωγή βασικών τροφίμων για ένα σημαντικό ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού, ιδιαίτερα αυτών που διαμένουν στις περιοχές του δυτικού κόσμου. Η γλουτένη αναγνωρίστηκε ως το έναυσμα για την κοιλιοκάκη πριν από σχεδόν 70 χρόνια (Dicke, 1950) απασχολούσε την επιστημονική κοινότητα και τους ασθενείς που υποφέρουν από την νόσο. Στις αρχές του 21^{ου} αιώνα μεγάλο ενδιαφέρον που σχετίζεται, με τον προτεινόμενο ρόλο της γλουτένης στην πρόκληση μιας σειράς ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων νοσημάτων. Μεγάλο μέρος του πληθυσμού σε πολλές χώρες επιλέγει να υιοθετήσει μια διαίτα χωρίς γλουτένη ή μία διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε γλουτένη (Shewry, 2019).

1.1 Δομή και εξέλιξη της γλουτένης

Η γλουτένη ορίζεται ως η πλειονότητα της πρωτεϊνικής μάζας που μένει όταν μια ζύμη από αλεύρι σίτου και νερό εκπλένεται με νερό ή αραιό αλατούχο διάλυμα για την απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους του αμύλου και του διαλυτού υλικού (Wrigley and Bietz, 1988). Το εναπομένον υλικό, το οποίο έχει περιγραφεί ως "λαστιχωτό" περιλαμβάνει περίπου 75 – 80% πρωτεΐνες, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της έκπλυσης. Ως εκ τούτου, οι πρωτεΐνες της γλουτένης ορίζονται ως εκείνες που υπάρχουν σε αυτή τη μάζα και, επειδή παρόμοιο υλικό δεν μπορεί να απομονωθεί από ζύμες που παρασκευάζονται με άλευρα από άλλα δημητριακά, οι πρωτεΐνες γλουτένης περιορίζονται στον κόκκο του σιταριού

Πιο σωστά, η γλουτένη και οι σχετικές πρωτεΐνες από άλλα δημητριακά ταξινομούνται ως «προλαμίνες». Με βάση την εκχύλιση τους σε μια σειρά διαλυτών (Osborne, 1924). («κλασματοποίηση Osborne») κατηγοριοποιούνται σε αλβουμίνες (διαλυτές σε νερό), σφαιρίνες (διαλυτές σε αραιό διάλυμα ορού), προλαμίνες (διαλυτές σε 60 – 70% αλκοόλη) και γλουτελίνες (αδιάλυτες σε άλλους διαλύτες, αλλά μπορούν να εκχυλιστούν σε αλκάλια). Τα δύο πρώτα κλάσματα είναι εύκολα διακριτά και τα ονόματα εξακολουθούν να

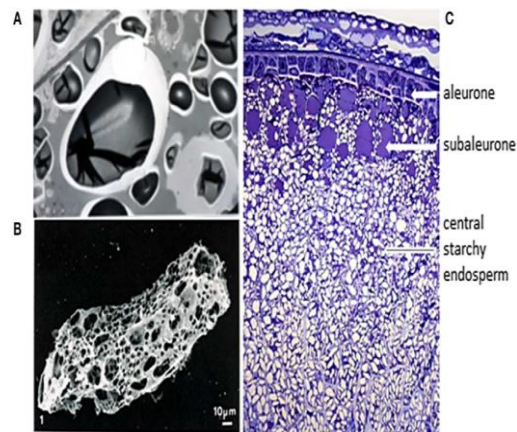
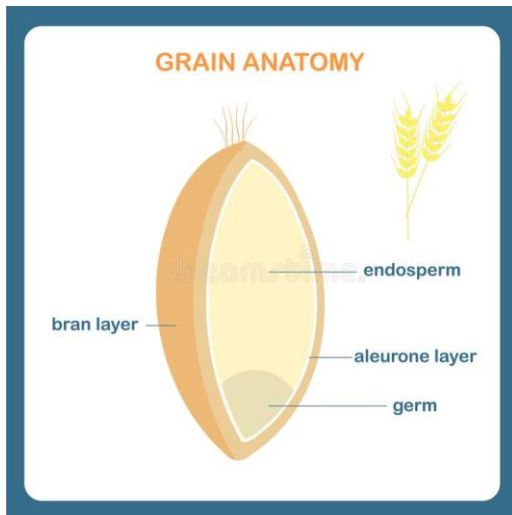
χρησιμοποιούνται, ενώ οι προλαμίνες αναγνωρίστηκαν ως διακριτή ομάδα που υπάρχει μόνο στους κόκκους των δημητριακών, με το όνομά τους να βασίζεται στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε προλίνη και αμιδικό άζωτο (τόρα είναι γνωστό ότι προέρχονται από γλουταμίνη). Αυτό το κλάσμα έχει συγκεκριμένες ονομασίες σε διάφορα είδη δημητριακών: γλιαδίνη στο σιτάρι, ορδεΐνη στο κριθάρι, σεκαλίνη στη σίκαλη, ζεΐνη στον αραβόσιτο, κ.λπ. (Shewry, 2019).

Ωστόσο, το τελικό κλάσμα (γλουτελίνη) είναι πιο δύσκολο να καθοριστεί, καθώς περιλαμβάνει όλες τις πρωτεΐνες που είναι αδιάλυτες στους τρεις προηγούμενους διαλύτες αλλά μπορούν να διαλυτοποιηθούν υπό συνθήκες ακραίου pH. Στην πραγματικότητα, οι γλουτελίνες είναι πλέον γνωστό ότι περιλαμβάνουν ένα μείγμα μη σχετιζόμενων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των αδιάλυτων δομικών και μεταβολικών πρωτεϊνών όπως αυτές που συνδέονται με τις μεμβράνες και τα κυτταρικά τοιχώματα. Ωστόσο, αυτές οι πρωτεΐνες υπάρχουν μόνο σε μικρές ποσότητες και στο σιτάρι (και στα περισσότερα άλλα δημητριακά) τα μείζονα συστατικά της γλουτελίνης είναι στην πραγματικότητα υπομονάδες προλαμίνης που δεν εκχυλίζονται με μείγματα αλκοόλης / νερού λόγω της παρουσίας τους ως πολυμερή υψηλής μοριακής μάζας που σταθεροποιούνται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Στο σιτάρι αυτές οι πρωτεΐνες ονομάζονται γλουτενίνες και υπάρχουν σε περίπου ίσες ποσότητες με τις διαλυτές στην αλκοόλη γλιαδίνες. Οι δύο αυτές ομάδες πρωτεϊνών περιλαμβάνουν τη γλουτένη (Shewry, 2019).



Οι πρωτεΐνες της γλουτένης είναι η κύρια ομάδα πρωτεϊνών που αποθηκεύονται στον κόκκο του σπόρου για την υποστήριξη της βλάστησης και της ανάπτυξης των φιντανιών. Η κατανομή τους είναι περιορισμένη στα κύτταρα του αμυλούχου ενδοσπερμίου, ενώ δεν ανιχνεύονται σε κανέναν άλλο ιστό του κόκκου ή του φυτού. Η πορεία και οι μηχανισμοί της σύνθεσης και της εναπόθεσής τους έχουν μελετηθεί λεπτομερώς, αλλά δύο σημεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά (Tosi, 2012). Πρώτα, εναποτίθενται αρχικά σε διακριτά πρωτεϊνικά σωματίδια, τα οποία συντήκονται κατά τα μεταγενέστερα στάδια της ανάπτυξης των κόκκων για να σχηματίσουν

μα συνεχή μήτρα που περιβάλλει τους κόκκους του αμύλου (Εικόνα 1Α). Έπειτα, αυτή η μήτρα σχηματίζει ένα συνεχές πρωτεϊνικό δίκτυο εντός του κυττάρου, το οποίο μπορεί να αποκαλυφθεί με την αφαίρεση αμύλου από ένα με ενζυμική πέψη (Εικόνα 1Β). Είναι εύκολο να φανταστεί κανείς πώς τα πρωτεϊνικά δίκτυα που υπάρχουν στα μεμονωμένα κύτταρα μπορούν να συγκεντρωθούν κατά την ανάμειξη της ζύμης για να σχηματιστεί το συνεχές δίκτυο γλουτένης στη ζύμη (Shewry, 2019).



ΕΙΚΟΝΑ 1: Η προέλευση της γλουτένης σίτου. Πηγή: Shewry, 2019

Το δεύτερο σημαντικό σημείο είναι ότι οι πρωτεΐνες της γλουτένης δεν κατανέμονται ομοιόμορφα στα κύτταρα του αμυλούχου ενδοσπερμίου, αλλά εμπλουτίζουν τα 2 – 3 εξωτερικά κυτταρικά στρώματα (τα οποία ονομάζονται κύτταρα αλεορρόνης). Αυτό απεικονίζεται στην Εικόνα 1C, η οποία αναπαριστά ένα τμήμα των κυττάρων του αμυλούχου

ενδοσπερμίου και των εξωτερικών στοιβάδων από το λοβό του κόκκου σε όψιμο στάδιο ανάπτυξης που χρωματίζεται μπλε τολουιδίνης. Στην πραγματικότητα, ο Kent (1966) υπολόγισε ότι η περιεκτικότητα των κυττάρων του αμυλούχου ενδοσπερμίου σε πρωτεΐνες ποικίλλει κατά 4 φορές, από 45% στα κύτταρα αλεορρόνης σε 8% στα κύτταρα της κεντρικής περιοχής (Kent, 1966). Επιπλέον, η σύνθεση των πρωτεϊνών της γλουτένης επίσης ποικίλλει, με το ποσοστό των υψηλού μοριακού βάρους υπομονάδων γλουτελίνης (HighMolecularWeight, HMW) να είναι αυξημένο και η αναλογία χαμηλού μοριακού βάρους (LowMolecularWeight, LMW) γλιαδίνες (εκτός από τις ω – γλιαδίνες) να είναι μειωμένο (Heetal., 2013). Αυτές οι κλίσεις στην σύσταση των πρωτεϊνών αντανακλώνται σε κάποιο βαθμό στην ανθρώπινη υγεία (Tosietal., 2018).

1.2 Δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη σαν θεραπεία και ως τρόπος ζωής

Η προέλευση της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη χρονολογείται από το 1941, όταν έκανε το ντεμπούτο της σε μια έκθεση για τη διατροφική θεραπεία της νόσου της κοιλιοκάκης από τον παιδίατρο Willem Karl Dicke (VanBerge – HenegouwenandMulder, 1993). Σήμερα, η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη συνεχίζει να εφαρμόζεται και να διερευνάται για διάφορους πρόσθετους σκοπούς υγείας, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης της μη κοιλιοκακικής ευαισθησίας στη γλουτένη (Non – CeliacGlutenSensitivity, NCGS), του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (IrritableBowelSyndrome, IBS), του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, της ερπητοειδής δερματίτιδας (DermatitisHerpetiformis, DH), της φλεγμονής και της παχυσαρκίας. Το ερευνητικό ενδιαφέρον για τη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, πέρα από τις κλινικές και πρακτικές χρήσεις της, μεγαλώνει εδώ και πολλά χρόνια (Khouryetal., 2018).

1.2.1 Τα κίνητρα των καταναλωτών

Την τελευταία δεκαετία, έχουν διεξαχθεί έρευνες για την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων αιτιών πίσω από τις αυξανόμενες τάσεις στην υιοθέτηση της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (Choungetal., 2017; Golleyetal., 2015; Stevensonetal., 2015). Συμπτωματικές στρατηγικές αυτοδιαχείρισης που περιλαμβάνουν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη έχουν υποστηριχθεί και από ευρήματα εθνογραφικών ερευνών. Ειδικότερα, σε μία μελέτη τους, οι Copelton και Valle (2009) έμαθαν ότι η αυτοεπιβαλλόμενη δίαιτα ελεύθερης γλουτένης ήταν

κοινή μεταξύ των ατόμων που παρουσίαζαν ανεξήγητα γαστρεντερολογικά και μη συμπτώματα για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (CopeltonandValle, 2009).

Τα αναμενόμενα οφέλη για την υγεία από τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης επηρεάζουν επίσης τις διατροφικές αποφάσεις. Αν και τα ευεργετικά αποτελέσματα της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί σε υγιή άτομα (GaesserandAngadi, 2012; Lebwohletal., 2017), στοιχεία μίας έρευνας σχετικά με την αγορά καταναλωτών αποδεικνύει ότι το 33% και το 26% των Καναδών και των Αμερικανών, αντίστοιχα, πιστεύουν ότι τα προϊόντα χωρίς γλουτένη είναι πιο υγιεινά (Khouryetal., 2018). Αυτές οι τάσεις είναι συνεπείς με τα ευρήματα μίας άλλης μελέτης που διερεύνησε τις πεποιθήσεις των καταναλωτών για την υγεία γύρω από τη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του Dunn και των συνεργατών του (2014), το 31% των συμμετεχόντων πίστευε ότι η αποφυγή της γλουτένης θα προάγει τη γενική τους υγεία, ενώ το 37% θεώρησε ότι τα προϊόντα χωρίς γλουτένη ήταν πιο υγιεινά από τα συμβατικά τους ισοδύναμα (Dunnetal., 2014). Η απώλεια σωματικού βάρους αναφέρθηκε ως ένα άλλο κοινό κίνητρο για την υιοθέτηση μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη, ειδικά μεταξύ των νεότερων ενηλίκων. Ωστόσο, στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της στη διαχείριση του σωματικού βάρους είναι περιορισμένα (Khouryetal., 2018).

1.2.2 Η γνώση και οι στάσεις των καταναλωτών

Η έρευνα έχει επίσης διερευνήσει τις πιο κοινές πηγές πληροφοριών σχετικά με τη γλουτένη και τις δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη. Τα δεδομένα που προέρχονται από ερωτηματολόγια επιδεικνύουν ότι δημοφιλείς πηγές πληροφοριών περιλαμβάνουν το διαδίκτυο, τα έντυπα μέσα ενημέρωσης, τα βιβλία μαγειρικής, τις ομάδες υποστήριξης κοιλιοκάκης και την πληροφόρηση από ασθενείς ή άτομα με κοιλιοκάκη (Golleyetal., 2015; Silvesteretal., 2016; Zarkadasetal., 2013). Σε σύγκριση με τους διαιτολόγους – διατροφολόγους, οι οικογενειακοί γιατροί βρέθηκαν να πληροφορούν λιγότερο συχνά θέματα που αφορούν τη γλουτένη (Silvesteretal., 2016) και βαθμολογήθηκαν χαμηλά ή χαμηλότερα σε σχέση με τη χρησιμότητά τους (Silvesteretal., 2016; Zarkadasetal., 2013).

Τα άτομα ακολουθούν τη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη σε διάφορους βαθμούς (Dunnetal., 2014; Silvesteretal., 2016). Αυτό μπορεί να επηρεάζεται από τις στάσεις που μοιράζονται οι άνθρωποι απέναντι στη διατροφή. Για παράδειγμα, η αγορά προϊόντων χωρίς γλουτένη μπορεί να έχει κάποιες αρνητικές οικονομικές συνέπειες, ειδικά για οικογένειες με χαμηλό εισόδημα

(DoNascimentoetal., 2014; O' Donnellletal., 2009; Zarkadasetal., 2013). Σε αντίθεση με τα αντίστοιχα προϊόντα με γλουτένη, τα προϊόντα χωρίς γλουτένη είναι πολύ πιο ακριβά. Στην πραγματικότητα, τα είδη χωρίς γλουτένη αναφέρθηκαν ότι ήταν περίπου 200 – 500% πιο ακριβά από τα ισοδύναμα τυπικά προϊόντα, ποσοστό που ποικίλλει βάσει του προϊόντος και της περιοχής. Επομένως, η προσιτή τιμή και η μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη συνεχίζει να υπόκεινται σε αξιολόγηση (LambertandFicken, 2016; SinghandWhelan, 2011; StevensandRashid, 2008). Η ανεπαρκής διαθεσιμότητα ειδών υψηλής – ποιότητας χωρίς γλουτένη είναι ένα άλλο πρόβλημα, με πολλούς να αναφέρουν προκλήσεις στον εντοπισμό τέτοιων προϊόντων σε τοπικά παντοπωλεία (DoNascimentoetal., 2014; Zarkadasetal., 2006). Άτομα με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, με περιορισμένους διαθέσιμους πόρους, ή όσοι ζουν σε απομακρυσμένες πόλεις είναι σίγουρα σε μειονεκτική θέση (Khouryetal., 2018).

Τέλος, πολλές απόψεις σχετικά με τη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη επικεντρώνονται στις αισθητηριακές πτυχές των προϊόντων χωρίς γλουτένη, καθώς και στον αντίκτυπο που έχει σε πολλούς προσωπικούς και κοινωνικούς τομείς. Ενώ οι καταναλωτές μπορεί να είναι σχετικά ικανοποιημένοι με τη γεύση και την υφή των προϊόντων χωρίς γλουτένη, συνεχείς προσπάθειες για τη βελτίωση της γευστικότητας αυτών των ειδών εξακολουθούν να προτρέπονται (DoNascimentoetal., 2014). Επιπλέον, τα άτομα που αποφεύγουν τη γλουτένη εκφράζουν έλλειψη αυτοπεποίθησης όταν τρώνε έξω από το σπίτι (LeeandNewman, 2003; Zarkadasetal., 2006), ενώ πολλοί βρίσκουν προβληματικό το χρονικό διάστημα που εμπλέκεται στην προετοιμασία των γευμάτων τους στο σπίτι (Silvesteretal., 2016).

1.3 Συσχέτιση γλουτένης και μικροβιώματος

Η κοιλιοκάκη, επίσης γνωστή ως εντεροπάθεια ευαίσθητη στη γλουτένη, είναι μία αυτοάνοση εντερική ασθένεια που προκαλείται από την γλουτένη σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Η γλουτένη είναι ένα κοινό συστατικό στην καθημερινή διατροφή. Η τήρηση μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία της κοιλιοκάκης. Το μικροβίωμα διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας και η διατροφή είναι ο κύριος παράγοντας για τη ρύθμιση της σύνθεσης και της λειτουργίας της μικροχλωρίδας του εντέρου.

1.3.1 Εντερική χλωρίδα

Το έντερο είναι η πιο πυκνο – αποικισμένη θέση της μικροχλωρίδας του πεπτικού συστήματος. Μία εκτίμηση έδειξε ότι η μικροχλωρίδα σε έναν ανθρώπινο οργανισμό αντιπροσωπεύει μία αναλογία 1.3:1 προς ανθρώπινα κύτταρα. Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 1.000 είδη μικροοργανισμών ζουν στο έντερο, με το εντερικό μικροβίωμα ενός υγιούς ατόμου να περιλαμβάνεται κυρίως από Firmicutes, Bacteroides, πρωτεοβακτήρια και ακτινομύκητες. Επίσης, ορισμένοι ερευνητές υπολόγισαν ότι υπάρχουν χιλιάδες είδη βακτηρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα (Gilbertetal., 2018; Tapetal., 2009). Βάσει της αλληλεπίδρασης με τον ξενιστή, η εντερική χλωρίδα χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: τα προβιοτικά (όπως για παράδειγμα, τα Lactobacillus και Bifidobacterium, μεταξύ άλλων), του παθογόνους μικροοργανισμούς (όπως για παράδειγμα, τα Clostridium και Enterococcusfaecalis, μεταξύ άλλων) και τα ευκαιριακά παθογόνα (Wuetal., 2021).

Η εντερική χλωρίδα των υγιών ανθρώπων συμβάλλει στην προστασία και τη διατήρηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, την προαγωγή του μεταβολισμού και της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, τη ρύθμιση της ανοσίας και την πρόληψη ή την καταστολή του καρκίνου, μεταξύ άλλων (SommerandBlackhed, 2013). Υπάρχει μία αμοιβαία συμβιωτική σχέση μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και του ξενιστή, με τον ξενιστή να παρέχει θρεπτικά συστατικά και το μικροπεριβάλλον για την εντερική χλωρίδα, και η εντερική χλωρίδα με τη σειρά της να βοηθάει στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης του οργανισμού συμμετέχοντας σε μία σειρά φυσιολογικών λειτουργιών του ξενιστή. Ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες έχουν δείξει ότι η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του ανθρώπινου οργανισμού, οδηγεί σε πολλαπλές συστηματικές ασθένειες, όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, αθηροσκλήρωση, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και κοιλιοκάκη μέσω του μεταβολισμού των χολικών οξέων, του άξονα εγκεφάλου – εντέρου, του εντερικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος και ούτω καθεξής (Zhangetal., 2016).

1.3.2 Η γλιαδίνη επάγει άμεσα τη δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας

Για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη, η ισορροπία μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του ανθρώπινου οργανισμού θα μπορούσε να διαταραχθεί από τη γλιαδίνη. Από το στόμα και το στομάχι, μεγάλη ποσότητα μη – αποικοδομημένης γλιαδίνης ωθείται εντός του λεπτού και παχέος εντέρου, παρέχοντας άφθονα υποστρώματα για διαφορετικά βακτήρια στην κοιλότητα του εντέρου, προάγοντας την αναπαραγωγή των βακτηρίων που διασπών τη γλιαδίνη και

διαταράσσοντας έτσι τη σταθερή κατάσταση της εντερικής χλωρίδας (Bernardoetal., 2009; Davilaetal., 2013). Επί του παρόντος, η σύσταση και η δομή της χλωρίδας του λεπτού εντέρου αξιολογείται κυρίως με την ανίχνευση της αφθονίας και της ποικιλομορφίας της χλωρίδας του δωδεκαδακτύλου. Ο D'Argenio και οι συνεργάτες του (2016) εξέτασαν τη χλωρίδα του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου ασθενών με ενεργή κοιλιοκάκη και διαπιστώθηκε ότι η αφθονία των πρωτεοβακτηρίων αυξήθηκε, ενώ η αφθονία των Firmicutes και των Actinobacteria μειώθηκε. Σε σύγκριση με ασθενείς που ακολουθούσαν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη και υγιών ατόμων, μέλη του γένους *Neisseria* (και ιδιαίτερα των *Neisseria flavescens*) ήταν σημαντικά πιο άφθονα σε ασθενείς με ενεργή κοιλιοκάκη (D'Argenioetal., 2016). Ο Sanchez και οι συνεργάτες του (2013) διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με παιδιά που ακολουθούσαν μια δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη και υγιή παιδιά, τα βακτήρια του βλεννογόνου του δωδεκαδάκτυλου των παιδιών με ενεργή κοιλιοκάκη (φυσιολογική διατροφή που περιέχει γλουτένη) ήταν αυξημένα σε πρωτεοβακτήρια και μειωμένα σε Firmicutes. Επίσης, η αφθονία των εντεροβακτηριδίων και τα σταφυλόκοκκων αυξήθηκε, ενώ των Streptococcaceae μειώθηκε (Sanchezetal., 2013).

1.3.3 Η εντερική χλωρίδα προάγει την υδρόλυση της γλιαδίνης

Το ανθρώπινο σώμα στερείται πρωτεάσες, οι οποίες είναι σε θέση να αφομοιώσουν πλήρως τη γλουτένη. Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στη διαδικασία του μεταβολισμού των πρωτεϊνών δεν μπορεί να αγνοηθεί. Η μη αποικοδομημένη γλιαδίνη μεταφέρεται από το λεπτό έντερο στο παχύ έντερο. Μόλις εισέλθει στο παχύ έντερο, βρίσκεται σε στενή επαφή με έναν μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών του εντέρου. Εξαιτίας της ποικιλίας των βακτηριακών γονιδίων στο παχύ έντερο και των διαφορετικών βιοχημικών οδών τους, σε σύγκριση με τον ανθρώπινο οργανισμό, κάνει ορισμένους μικροοργανισμούς του εντέρου να έχουν την ικανότητα μεταβολισμού της γλιαδίνης (Macfarlaneetal., 1988).

Οι ερευνητές έχουν διαπιστώσει την παρουσία χλωρίδας που σχετίζεται με το μεταβολισμό της γλιαδίνης στο ανθρώπινο έντερο (όπως τα γένη *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* και *Bifidobacterium*) (Caminteroetal., 2014). Αυτοί οι μικροοργανισμοί όχι μόνο υπάρχουν στο παχύ έντερο, αλλά και στο λεπτό έντερο για το μεταβολισμό της γλουτένης. Ο Camintero και οι συνεργάτες (2019) του έδειξαν ότι, σε σύγκριση με την υγιή ομάδα, η χλωρίδα του βλεννογόνου του δωδεκαδάκτυλου σε ποντικούς με κοιλιοκάκη που τους χορηγήθηκε παράλληλη δίαιτα που περιείχε γλουτένη παρουσίαζαν

υψηλότερη πρωτεολυτική δράση έναντι της γλουτένης που σχετίζονταν με την αφθονία των πρωτεοβακτηρίων (συμπεριλαμβανομένης της *Pseudomonas*) (Camineroetal., 2019). Επιπλέον, ο Herran και οι συνεργάτες του (2017) μελέτησαν τη χλωρίδα του λεπτού εντέρου που αποσυνθέτει τη γλιαδίνη σε υγιή άτομα και ασθενείς κοιλιοκάκη και απομόνωσαν 114 βακτηριακά στελέχη που ανήκαν σε 32 διαφορετικά είδη από τον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου, εκ των οποίων, τα 85 στελέχη μπόρεσαν να αναπτυχθούν σε ένα μέσο που περιείχε γλουτένη ως μοναδική πηγή αζώτου. Από τα 85 στελέχη τα 31 στελέχη έδειξαν εξωκυτταρική πρωτεολυτική δράση έναντι των πρωτεϊνών της γλουτένης και τα 27 στελέχη έδειξαν πεπτιδολυτική δράση προς το 33μερές πεπτίδιο, ένα ανοσογονικό πεπτίδιο για ασθενείς με κοιλιοκάκη (Herranetal., 2017).

1.3.4 Η γλιαδίνη σε συνδυασμό με την εντερική χλωρίδα επάγει φλεγμονή του εντέρου

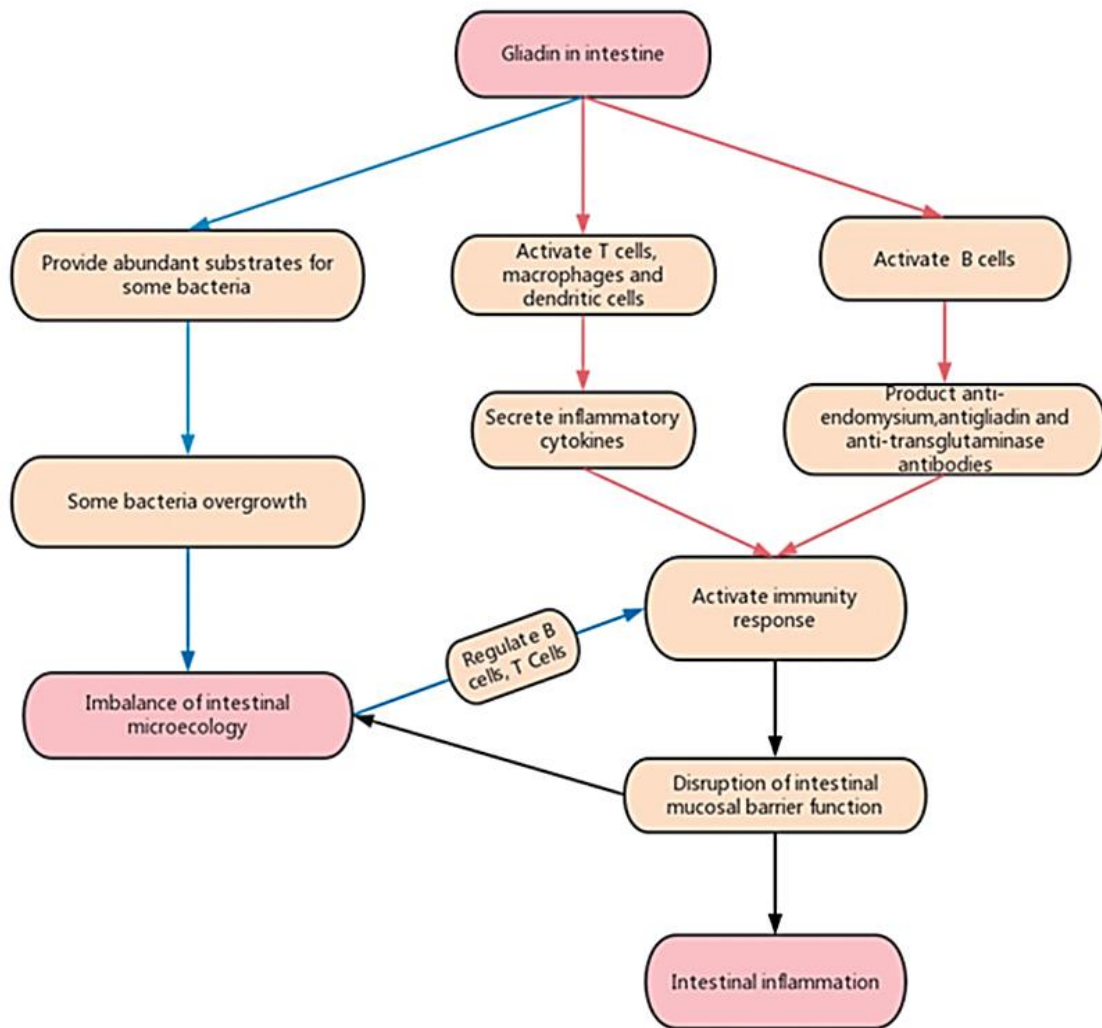
Προφανώς, οι ερευνητές δεν μπορούν να προσδιορίσουν εάν η εντερική δυσβίωση της χλωρίδας είναι αποτέλεσμα των δενδριτικών κυττάρων και της έκκρισης φλεγμονωδών κυτοκινών. Η δυσβίωση ακολουθεί την ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης μέσω της παραγωγής αντισωμάτων έναντι του ενδομυίου, της γλιαδίνης και της τρανσγλουταμινάσης από Β κύτταρα που αυξάνουν την εντερική διαπερατότητα (Reddeletal., 2019). Εκτός από τη γλιαδίνη, η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει επίσης απαραίτητο ρόλο στην πρόκληση φλεγμονής στον εντερικό βλεννογόνο σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Όπως είναι γνωστό, οι ανοσολογικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν μία από τις αιτίες της κοιλιοκάκης, και η προσαρμοστική ανοσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της. Έρευνες έχουν δείξει ότι η εντερική χλωρίδα είναι στενά συνδεδεμένη με την προσαρμοστική ανοσία και έχει σημαντικές ρυθμιστικές επιδράσεις στις δύο σκέλη της προσαρμοστικής ανοσίας του ξενιστή· της κοιλιοκάκης των Β κυττάρων ή / και ενός περιβαλλοντικού παράγοντα για κοιλιοκάκη (Wuetal., 2021).

Συμβατικά, η γλιαδίνη θεωρήθηκε ότι ενεργοποιεί την έμφυτη και την προσαρμοστική ανοσία και τη φλεγμονή του εντέρου μέσω της παραγωγής κυτοκινών και χημειοκινών. Συγκεκριμένα, η γλιαδίνη απαμινώνεται από την ιστική τρανσγλουταμινάση στο χόριο του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου και συνδέεται με μόρια DQ2/8 της κατηγορίας HLA II κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο, ενεργοποιώντας τα Τ κύτταρα, τα Β κύτταρα και τα μακροφάγα. Επίσης μπορεί να διατηρήσει την ισορροπία μεταξύ της φλεγμονής του εντέρου και της

ανοσιακής ανοχής προκαλώντας τη διαφοροποίηση των εντερικών κυττάρων Th17 και Treg (Hao – NanandZhi – Hua, 2019).

Η γλιαδίνη προκαλεί δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, η οποία οδηγεί σε υπερβολική ανάπτυξη και μετατόπιση των εντερικών παθογόνων βακτηρίων, με αποτέλεσμα την ανισορροπία της χλωρίδας του εντέρου. Η ανισορροπία της χλωρίδας του εντέρου ενεργοποιεί, με τη σειρά της, την ανοσολογική φλεγμονώδη απόκριση μέσω ρύθμισης των B και T κυττάρων. Φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω τη διαπερατότητα του βλεννογόνου του εντέρου καταστρέφοντας τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και επιδεινώνοντας την κοιλιοκάκη (Yueetal., 2019). Η ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου του εντέρου στην κοιλιοκάκη μπορεί να καταστρέψει άμεσα το βιολογικό φραγμό, επηρεάζοντας έτσι την μικροβιακή ομοιοστάση. Η ανισορροπία της χλωρίδας ή δυσβίωση δρα ως παθογόνος και αντιδραστικός παράγοντας στη κοιλιοκάκη, σχηματίζοντας έτσι έναν φαύλο κύκλο και συνεχίζοντας τη φλεγμονή (Wueta., 2021).

Στην κοιλιοκάκη, η εντερική χλωρίδα και η γλουτένη έχουν μία σύνθετη σχέση (Εικόνα 2). Υπάρχουν δύο βασικές διακριτές καταστάσεις, η μία είναι η ανισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας που προκαλείται από την κοιλιοκάκη και η άλλη είναι η μη – φυσιολογική εντερική χλωρίδα, η οποία αποτελεί έναν συμπαράγοντα της γλιαδίνης στην πρόκληση κοιλιοκάκης. Σε ασθενείς με νόσο κοιλιοκάκη, η αφθονία των Firmicutes και των ακτινοβακτηρίων είναι μειωμένη, ενώ η αφθονία των πρωτεοβακτηρίων είναι αυξημένη. Ως εκ τούτου, η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί μερικές φορές να είναι η αιτία και μερικές φορές το αποτέλεσμα (Wueta., 2021).



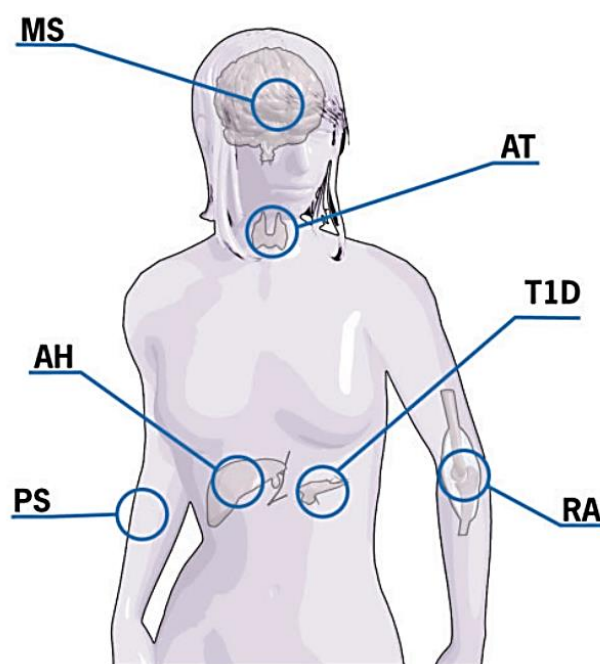
ΕΙΚΟΝΑ 2: Σχέση μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και της γλουτένης στην κοιλιοκάκη. Πηγή: Wu et al., 2021

1.4 Επίδραση της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη στα αυτοάνοσα νοσήματα

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα (Autoimmune Diseases, ADs) έχουν δύο κύρια αιτιολογικά υπόβαθρα, το γενετικό και το περιβαλλοντικό (Lerner, 2011; Lerner et al., 2016). Λόγω του γεγονότος ότι η συχνότητα εμφάνισης των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι αξιοσημείωτα αυξημένη στις δυτικές χώρες τις τελευταίες δεκαετίες, είναι λογικό να υποτεθεί ότι η αύξηση οφείλεται περισσότερο στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον, παρά στις γενετικές τροποποιήσεις ή προσαρμογές. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η παγκόσμια κατανάλωση σιταριού και η πρόσληψη γλουτένης αυξάνονται επίσης τις τελευταίες δεκαετίες, είναι λογικό να υποτεθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της κατανάλωσης γλουτένης και των αυτοάνοσων νοσημάτων (Lerner et al., 2015).

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι, τουλάχιστον για τη κοιλιοκάκη, η αύξηση του επιπολασμού της συνδέεται στενά με την αυξημένη κατανάλωση σιταριού σε όλο τον κόσμο (Catassietal., 2015; Lerneretal., 2015). Δεδομένου ότι η κοιλιοκάκη σχετίζεται με πολλαπλά αυτοάνοσα νοσήματα, τίθεται το ερώτημα εάν η κατανάλωση γλουτένης συμβάλλει στην αύξηση των αυτοάνοσων καταστάσεων απουσία κοιλιοκάκης, και εάν ναι, εάν η αποχή από τη γλουτένη μπορεί να ωφελήσει τους πληθυσμούς που επηρεάζονται. Υποψίες για τα οφέλη της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη ως συμπληρωματική θεραπεία, είτε ως αιτιολογικός παράγοντας στην παθογένεση, είτε στη βελτίωση των συμπτωμάτων τέθηκαν και αναθεωρήθηκαν πρόσφατα (El – ChammasandDanner, 2011; SanMauroetal., 2014). Το γεγονός ότι η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη έχει προστατευτικά αποτελέσματα στο σωρευτικό επιπολασμό των αυτοάνοσων νοσημάτων ανοίγει ένα παράθυρο ευκαιριών για τη διερεύνηση του θέματος της γλουτένης ως οδηγού αυτοανοσίας και της θέσης της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη στη διατροφική θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων (Cosnesetal., 2008; Ferrettietal., 2012).

Δεδομένου ότι η κοιλιοκάκη και πολλά αυτοάνοσα νοσήματα μοιράζονται ορισμένα γονίδια αντιγόνων ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HumanLeukocyteAntigen, HLA) και πολλαπλά γονίδια αντιγόνων μη ανθρώπινων λευκοκυττάρων, είναι κατανοητό ότι αυτό το γενετικό φορτίο μεταφέρει κάποια εξαρτώμενη – από τη γλουτένη – τοξικότητα σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα πέρα από τη κοιλιοκάκη (Fortuneetal., 2015; Gutierrez – Achuryetal., 2011; Koning, 2015; Richard – MiceliandCriswell, 2012; Zhengetal., 2014; Zhernakovaetal., 2011). Καθώς η κοιλιοκάκη και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν κοινές γενετικές, περιβαλλοντικές και ανοσολογικές οδούς, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθούν οι πιθανές θεραπευτικές επιδράσεις της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα αλλά χωρίς κοιλιοκάκη. Είναι γνωστό ότι στην κοιλιοκάκη, ο πρόσθετος κίνδυνος επακόλουθων αυτοάνοσων νοσημάτων είναι μειωμένος σε ασθενείς που τηρούν μια δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη (Cosnesetal., 2008). Η προστατευτική επίδραση της αποφυγής της γλουτένης έχει παρατηρηθεί σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα (Εικόνα 3). Επιπλέον, η κατανάλωση γλουτένης φαίνεται να σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου. Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι οι εικασίες για τα οφέλη μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό κλινικών δοκιμών που έχουν διερευνήσει τις δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη είτε ως αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεση της νόσου ή σε συσχέτιση με τη βελτίωση των συμπτωμάτων (Lerneretal., 2017).



ΕΙΚΟΝΑ 3: Αυτοάνοσα νοσήματα που βελτιώνονται μετά την αποχή από τη γλουτένη. Πηγή: Lerneretal., 2017

1.4.1 Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Πολλαπλά ευρήματα υποδηλώνουν μια σύνδεση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της γλουτένης ή της κοιλιοκάκης, με την παρουσία κοινών γονιδίων, την συνύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της κοιλιοκάκης σε ορισμένους ασθενείς, την αυξημένη επίπτωση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, την αυξημένη εκλεκτική απόκριση των T κυττάρων και την υψηλή συγκέντρωση αντισωμάτων σίτου τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, και την ταυτοποίηση πρωτεϊνών στο σιτάρι που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, και υποδεικνύουν ότι οι cDNA κλώνοι διαφορετικών σφαιρινών στο σιτάρι συσχετίζονται με βλάβη στα νησίδια του Langerhans (Loitetal., 2009; MacFarlaneetal., 2003). Επιπλέον, η μερική εξάντληση των ρυθμιστικών T κύτταρων πριν από την ευαισθητοποίηση της γλιαδίνης προκάλεσε σοβαρή ινσουλίτιδα σε μοντέλο ποντικών. Στους παγκρεατικούς λεμφαδένες των ποντικών που αναπτύσσουν ινσουλίτιδα, η παρουσία T – λεμφοκυττάρων που ανταποκρίνονται στη γλοιαδίνη υποδηλώνει ότι οι ειδικοί για τη γλιαδίνη κλώνοι T κυττάρων έχουν ρόλο στην πρόκληση ινσουλίτιδας σε αυτό το ζωικό μοντέλο (Galipeauetal., 2011).

Κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, η ποσότητα, ο χρόνος και ο τρόπος εισαγωγής της γλουτένης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει το διαβητογόνο δυναμικό της γλουτένης, και

προτείνεται ότι μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη μπορεί να διατηρήσει τη λειτουργία των βήτα κυττάρων. Σε μία μελέτη του Antvorskov και των συνεργατών του (2014), ένα υποσύνολο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρουσίαζε μια ανώμαλη ανοσολογική αντίδραση στη γλουτένη, που εκδηλωνόταν με θετική αντίδραση στην πρόκληση γλουτένης και οδηγούσε σε λεμφοκυτταρική διήθηση του βλεννογόνου του ορθού, αυξημένη πολλαπλασιαστική απόκριση των T – κυττάρων στις πρωτεΐνες σίτου, παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και αυξημένη απόκριση T – κυττάρων στη γλουτένη στο ένα τέταρτο των ασθενών με πρόσφατα διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Antvorskovetal., 2014).

Συγκεκριμένα, τα οφέλη μιας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη σε ασθενείς με συμπτωματική κοιλιοκάκη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία, αν και δεν είναι σαφές εάν αυτά τα οφέλη εμφανίζονται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε μία μελέτη, η υιοθέτηση δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη, σε χρονικό διάστημα των 6 μηνών, σε άτομα με υψηλό επίπεδο κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έδειξε ότι τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων δεν άλλαξαν, αλλά η έκκριση ινσουλίνης μειώθηκε (Pastoreetal., 2003). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι άλλες μελέτες δεν τεκμηρίωσαν το όφελος από τις δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη (Hummeletal., 2002; Fuchtenbuschetal., 2004). Λαμβάνοντας από κοινού υπόψη, ότι η κατανάλωση γλουτένης μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αλλά πρόσθετες μελέτες είναι απαραίτητο να διενεργηθούν για να διερευνηθεί εάν η αποφυγή κατανάλωσης γλουτένης θα μπορούσε να αποτρέψει την νόσο σε ευπαθή άτομα ή να εφαρμοστεί σε νέο – διαγνωσμένους ασθενείς με στόχο την αναχαίτηση ή εξασθένηση της προόδου της νόσου (Lerneretal., 2017).

1.4.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Πολλαπλές μελέτες έχουν περιγράψει κοινούς τομείς μεταξύ της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της κοιλιοκάκης (LernerandMatthias, 2015). Ως εκ τούτου, η μερική απόκριση των ρευματικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη σε δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη είναι λογική. Επιπρόσθετα, υπάρχει προστατευτική επίδραση της αποχής από τη γλουτένη στη αθροιστική επίπτωση επιπρόσθετων αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (Cosnesetal., 2008; Ferrettietal., 2012). Στην πραγματικότητα, οι διατροφικές τροποποιήσεις, όπως οι δίαιτες vegan χωρίς γλουτένη, είχαν κλινικά οφέλη σε ορισμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γεγονός που μπορεί να προκύψει από την μειωμένη

ανοσοαντιδραστικότητα σε αντιγόνα τροφίμων που εξαλείφονται με την περιοριστική διαίτα (Hafstrometal., 2001). Μια vegan διαίτα ελεύθερη από γλουτένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οδηγεί σε αλλαγές που είναι δυνητικά αθηροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις (Elkanetal., 2008). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι, τα HLA-DQ2/8 T κύτταρα μεταναστεύουν από τον εντερικό βλεννογόνο στο περιφερικό αίμα κατά την πρόκληση γλουτένης, υποδεικνύοντας έτσι έναν πρόσθετο μηχανισμό αρθρικής παθολογίας στην κοιλιοκάκη και προτείνοντας μια βάση για τα οφέλη της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη (Lerneretal., 2017).

1.4.3 Σκλήρυνση κατά πλάκας

Πολυάριθμες νευρολογικές εκδηλώσεις που μιμούνται τη σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (Lerneretal., 2012; Zelniketal., 2004). Ορισμένο ποσοστό ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας επιδεικνύει υψηλά επίπεδα IgA αυτοαντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Shoretal., 2009). Έχει προταθεί ότι οι δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη μπορούν να ληφθούν υπόψη σε ασθενείς που είναι θετικοί για αντισώματα έναντι της γλιαδίνης. Πιο πρόσφατα, ο επιπολασμός των αντισωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη βρέθηκε αυξημένος σε πληθυσμό ασθενών με υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (OR, 5,33) (Ροδριγο et al., 2011) και το 11% αυτού του πληθυσμού διαγνώστηκε ως έχοντας κοιλιοκάκη. Αυτός ο επιπολασμός είναι 5 έως 10 φορές υψηλότερος από τον επιπολασμό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Επί πλέον, το 32% των συγγενών πρώτου – βαθμού αυτού του πληθυσμού είχαν θετική ορολογία για κοιλιοκάκη. Αρκετές μικρές σειρές και αναφορές περιπτώσεων παρατήρησαν κλινική βελτίωση σε ασθενείς που υιοθέτησαν δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση της απόκρισης των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας στις διατροφικές αλλαγές (FinstererandLeutmezer, 2014; vonGeldernandMowry, 2012).

Πολλά ανοσοπαθογόνα μονοπάτια και διάφορα αντισώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη έχουν περιγραφεί. Αυτά τα αντισώματα μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να εναποτεθούν στο επίπεδο των κυττάρων Purkinje, παράγοντας αξιοσημείωτη φλεγμονώδη αντίδραση ακολουθούμενη από νευρωνική βλάβη και παρεγκεφαλιδική ατροφία (Rodrigoetal., 2011). Το τύπου – 6 ισοένζυμο της ιστικής τρανσγλουταμινάσης ανιχνεύθηκε στην παρεγκεφαλίδα ασθενών με κοιλιοκάκη και συνυπάρχουσα αταξία. Διατροφικοί παράγοντες και θετικά αυτοαντισώματα έναντι του

ισοενζύμου της ιστικής τρανσγλουταμινάσης μπορούν να εξηγήσουν την παθογένεια του άξονα εντέρου – εγκεφάλου (McKeonetal., 2014).

1.4.4 Ψωρίαση

Η ψωρίαση και η κοιλιοκάκη έχουν κοινά γενετικά και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά. Η σύνδεση μεταξύ της ψωρίασης και της κοιλιοκάκης έχει εξεταστεί σε μια ανασκόπηση μελετών που αφορούσαν δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη σε ασθενείς με ψωρίαση (Bhatiaetal., 2014). Από τους 33 ασθενείς με ψωρίαση που ήταν θετικοί σε αντισώματα έναντι της γλιαδίνης και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, οι 24 παρουσίασαν μείωση του δείκτη βαρύτητας της ψωρίασης σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν ψωρίαση και ήταν αρνητικοί για αντισώματα έναντι της γλιαδίνης (Michaelssonetal., 2000). Σε μία άλλη μελέτη, σε 28 ασθενείς, η αποχή από την κατανάλωση γλουτένης αποδείχθηκε ότι μειώνει την έκφραση της ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε ασθενείς με ψωρίαση που ήταν θετικοί για αντισώματα έναντι της γλιαδίνης (Michaelssonetal., 2003). Εντούτοις, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο περιορισμός της γλουτένης μπορεί να ωφελήσει ορισμένους ασθενείς με ψωρίαση, και ως εκ τούτου πρέπει να διενεργηθούν πρόσθετες ελεγχόμενες μελέτες σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών (Lerneretal., 2017).

1.4.5 Αυτοάνοση ηπατίτιδα και ηπατίτιδα από κοιλιοκάκη

Σαράντα τοις εκατό των ατόμων παρουσιάζονται με μη φυσιολογικές εξετάσεις του ήπατος μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, με την πλειονότητα των ασθενών να επιδεικνύουν ομαδοποίηση ή υλοποίηση με την τήρηση μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (Castilloetal., 2015). Η κοιλιοκάκη είναι δύο φορές πιο συχνή σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε σύγκριση με το γενικό υγιή πληθυσμό, και η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη είναι γνωστό ότι βελτιώνει τις εξετάσεις της λειτουργίας του ήπατος. Ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα αντιενδομυσιακών αντισωμάτων και υψηλά επίπεδα ιστικής τρανσγλουταμινάσης αυξάνουν την υποψία κοιλιοκάκης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και μπορεί να ωθήσουν τους γιατρούς να συστήσουν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη (Wakim – Flemingetal., 2014). Αρκετές ασθένειες του ήπατος και των χοληφόρων σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, συμπεριλαμβανομένων της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Αυτές οι ηπατικές παθήσεις είναι

λιγότερο διαδεδομένες από την ηπατίτιδα από κοιλιοκάκη και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, γεγονός που απαιτεί αντιμετώπιση με κατάλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία και όχι απλώς με δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη (Ananiaetal., 2015). Ωστόσο, ένα σημαντικά αυξημένο ποσοστό ασθενών με συνυπάρχουσα αυτοάνοση ηπατίτιδα και κοιλιοκάκη επιδεικνύουν παρατεταμένη ύφεση σε σύγκριση με ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα χωρίς κοιλιοκάκη. Η βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας μετά από διατροφική παρέμβαση προτείνει μία πιθανή μακροπρόθεσμη ευεργετική επίδραση της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (Colecchiaetal., 2011; Nastasioetal., 2013).

1.4.6 Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Σε μια Ιταλική πολυκεντρική μελέτη, η λειτουργία του θυρεοειδούς μελετήθηκε σε 241 ασθενείς με κοιλιοκάκη και 212 υγιείς – μάρτυρες. Η νόσος του θυρεοειδούς ήταν 3 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη από ό,τι στους υγιείς – μάρτυρες. Στους περισσότερους ασθενείς που ακολουθούσαν δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη για χρονικό διάστημα του ενός έτος, παρατηρήθηκε ομαλοποίηση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, υποδηλώνοντας ότι, σε ορισμένους ασθενείς, η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη μπορεί από μόνη της να αναστρέψει τη μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδή (Sategna – Guidettietal., 2001). Πρόσφατα, ωστόσο, μια πρόσθετη μελέτη δεν μπορούσε να επαναλάβει αυτά τα αποτελέσματα (Metsoetal., 2012). Στη σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή οφθαλμοπάθεια, η κοιλιοκάκη είναι η μόνη αυτοάνοση νόσος στην οποία τα συμπτώματα και τα επίπεδα της ιστικής τρανσγλουταμινάσης βελτιώνονται εάν οι ασθενείς τηρήσουν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη (Pontoetal., 2014).

Σε μια μελέτη του ρόλου της γλουτένης στην επαγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των ενδοκρινών αδένων και στη δυσλειτουργία των οργάνων σε έφηβους ασθενείς με κοιλιοκάκη, τουλάχιστον 1 αντίσωμα ήταν θετικό σε 10 από τους 19 ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, αλλά μόνο 5 από τους 25 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δίαιτες ελεύθερες από γλουτένη (Toscanoetal., 2000). Μία πρόσφατη ανασκόπηση περιέγραψε τις ομοιότητες και τις διαφορές μεταξύ της κοιλιοκάκης και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto καθώς και τα πιθανά αλληλένδετα μονοπάτια εντέρου – θυρεοειδή. Η έννοια της σχέσης μεταξύ εντέρου και θυρεοειδούς υποστηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, τα οποία δεσμεύονται στα θυλάκια και την εξωκυτταρική μήτρα του θυρεοειδούς σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, οι τίτλοι αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης

συσχετίζονται με τίτλους αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη θα μπορούσαν να συμβάλουν στην πρόοδο της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς παρουσία κοιλιοκάκης, δημιουργώντας έτσι κάποια λογική βάση για τα ευεργετικά αποτελέσματα της αποφυγής κατανάλωσης γλουτένης σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς (Lerneretal., 2017).

1.4.7 Νεφροπάθεια ανοσοσφαιρίνης A

Όπως και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, η νεφροπάθεια IgA μοιράζεται πολλαπλά χαρακτηριστικά με την κοιλιοκάκη (Lerneretal., 2017) και αρκετές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν τεκμηριώσει την ευεργετική επίδραση της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη στη νόσο αυτή (Papistaetal., 2015; Koivuniitaetal., 2009).

Κεφάλαιο 2^ο: Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και γλουτένη

Υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για μία διαίτα ελεύθερη από γλουτένη στη διαχείριση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων (Ihnatowiczetal., 2021). Τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς επηρεάζουν το 2-5% του πληθυσμού, με επικράτηση στο γυναικείο φύλο. Τα πιο κοινά αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Hashimoto'sThyroiditis, HT) και η νόσος του Graves, που οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό, αντίστοιχα (Passalietaal., 2020). Ακόμη και επαγγελματίες του ιατρικού τομέα ισχυρίζονται ότι η εξάλειψη της γλουτένης μπορεί να βελτιώσει τη διαχείριση αυτής της υποομάδας ασθενών, με ορισμένες μελέτες να προτείνουν μία σχέση μεταξύ της πρόσληψης γλουτένης και της ανάπτυξης ή της πρόοδου των αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδούς (Ihnatowiczetal., 2021).

2.1 Ορισμός

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, επίσης γνωστή ως χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα στην οποία τα κύτταρα του θυρεοειδούς καταστρέφονται μέσω κυτταρικών και μεσολαβούμενων από αντισώματα ανοσοδιεργασιών. Είναι η πιο κοινή αιτία υποθυρεοειδισμού στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ αντίθετα, παγκοσμίως, η πιο κοινή αιτία υποθυρεοειδισμού είναι η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη ιωδίου. Η παθοφυσιολογία της θυρεοειδίτιδας Hashimoto περιλαμβάνει τον

σηματισμό αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς αδένα, τα οποία επιτίθενται στον θυρεοειδή ιστό, προκαλώντας προοδευτική ίνωση (MincerandJialal, 2021). Ειδικότερα, παρατηρείται διείσδυση των λεμφοκυττάρων στον θυρεοειδή αδένα και παραγωγή αντισωμάτων που στρέφονται έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti ThyroidPeroxidase, anti TPO), της θυρεοσφαιρίνης (antiThyroglobulin, anti TG) και του υποδοχέα της θυρεοτροπίνης (ThyrotropinReceptor, TRAb, σε περίπου 10% των ασθενών) (Szostak – Wegiereketal., 2018).

2.2 Συσχέτιση θυρεοειδίτιδας Hashimoto με τη γλουτένη

Σε αντίθεση με την κοιλιοκάκη, δεν υπάρχει διατροφική ένωση που με την κατανάλωσή της να πυροδοτείται μία ανοσολογική απόκριση στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Μεταξύ των διατροφικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι η ανεπάρκεια και η περίσσεια ιωδίου, η ανεπάρκεια σεληνίου και βιταμίνης D, αλλά όχι η πρόσληψη γλουτένης (Ihnatowiczetal., 2020). Το σελήνιο (Selenium, Se) φαίνεται να είναι ένας από τους σημαντικότερους διατροφικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό στον θυρεοειδή και τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοανοσίας. Παρόλα αυτά, ο θυρεοειδής αδένας είναι καλά εφοδιασμένος με σελήνιο, ακόμη και σε κατάσταση ανεπάρκειας (Schomburg, 2011), με ακόμη και χαμηλή πρόσληψη να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto (Wuetal., 2015). Ο λόγος είναι ότι το σελήνιο είναι μέρος των σεληνοπρωτεϊνών που σχετίζονται με την ανοσοποιητική λειτουργία και τον θυρεοειδή αδένα. Είναι αποϊωδινάσες της ιωδοθυρονίνης, υπεύθυνες για την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης που εμπλέκονται στην αντιοξειδωτική προστασία των θυροκυττάρων από το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το τελευταίο παράγεται φυσικά ως υποπροϊόν κατά τη διάρκεια της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών και μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη και κυτταρικό θάνατο. Η περιεκτικότητα σεληνίου σε τρόφιμα αντανακλά την περιεκτικότητα σεληνίου στο έδαφος. Ως εκ τούτου, οι καλλιέργειες, τα δημητριακά και τα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη μπορεί να είναι είτε μία σημαντική πηγή σεληνίου ή αιτία ανεπάρκειάς του. Ως εκ τούτου, η πρόσληψη γλουτένης μπορεί να σχετίζεται με την συχνότητα εμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto, η οποία εξαρτάται από το περιεχόμενο σεληνίου και στα διατροφικά προϊόντα που περιλαμβάνονται στη διατροφή (Schomburg, 2011).

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ είναι επίσης προστατευτικός παράγοντας για τον υποθυρεοειδισμό χωρίς να παρατηρείται διαφορά μεταξύ του κρασιού και της μπίρας. Αν και ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι ακόμη γνωστός και οι μελέτες επιδεικνύουν μόνο μία μικρή

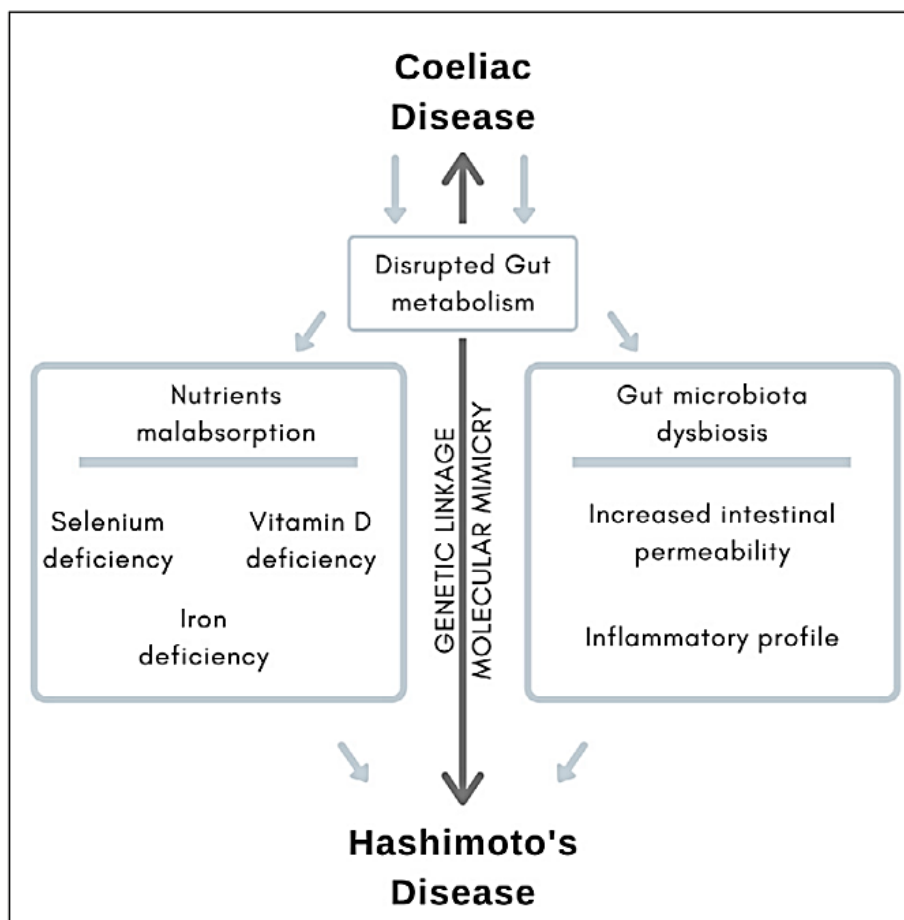
συσχέτιση, ένα τέτοιο εύρημα υποστηρίζεται από διάφορες μελέτες. Το αλκοόλ τροποποιεί τη λειτουργία είτε των φυσικών κυττάρων δολοφόνων είτε την μεσολαβούμενη από Th1 και Th2 ανοσία (Carleetal., 2012; Laurbergetal., 2013). Υπάρχει όμως και η πιθανότητα να προκαλείται από την αυξημένη πρόσληψη σεληνίου από τα αλκοολούχα προϊόντα. Επιπλέον, η μαγιά ζυθοποιίας αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του σεληνίου καθώς βιομετατρέπει το ανόργανο σεληνικό νάτριο στη βιοδραστική οργανική του μορφή (Adadietal., 2019). Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η έκθεση σε διατροφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα υπερβολική πρόσληψη ή ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών, στρες, κάπνισμα, λοιμώξεις και φαρμακευτική αγωγή, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Τόσο η κοιλιοκάκη όσο και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, με το γενετικό υπόβαθρο να έχει αποδειχθεί σημαντικό (Ihnatowiczetal., 2020).

Ένας ενδιαφέρον μηχανισμός δράσης που συνδέει την πρόσληψη γλουτένης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοανοσίας του θυρεοειδούς είναι ο μοριακός μιμητισμός μεταξύ της ιστικής τρανσγλουταμινάσης του εντέρου και του θυρεοειδούς. Στην κοιλιοκάκη, αυτή η πρωτεΐνη είναι ένα αυτοαντίσωμα που σχετίζεται με τη κοιλιοκάκη (Naiyeretal., 2008). Άλλες πιθανές αιτίες συσχέτισης είναι οι ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά που προκαλείται από τη διαταραγμένη υγεία του γαστρεντερικού συστήματος ή ανεπαρκή δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη. Ορισμένα από τα θρεπτικά συστατικά είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και έτσι μπορεί να είναι αιτία υψηλότερης συχνότητας θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (Ihnatowiczetal., 2021).

2.3 Πιθανές αιτίες συνύπαρξης της κοιλιοκάκης με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Υπάρχουν άμεσες και έμμεσες πιθανές αιτίες για την συνύπαρξη της κοιλιοκάκης και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (Εικόνα 4), με την σημαντικότερη από τις οποίες είναι το γενετικό υπόβαθρο. Αν και ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται είναι άγνωστος, δύο μηχανισμοί που εμπλέκουν το σύστημα HLA συζητούνται. Μία από τις λειτουργία των μορίων HLA είναι η δέσμευση αντιγόνων και η παρουσίασή τους στην κυτταρική επιφάνεια για αναγνώριση από τα T κύτταρα. Προτείνεται ότι διαφορετικά αλληλόμορφα HLA διαφέρουν ως προς την συγγενειά τους για πεπτίδια αυτοαντιγόνων, και επομένως όταν παρουσιάζονται μπορεί να αναγνωριστούν από τα T κύτταρα που έχουν ξεφύγει από την ανοσιακή ανοχή (Ihnatowiczetal., 2021). Υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την

ευαισθησία τόσο στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto όσο στη κοιλιοκάκη στην κατηγορία HLAII. Ο τρόπος αναφέρεται στην δομή δέσμωσης των DR3 και DQB1 μορίων, η οποία παρουσιάζει αστάθεια σύνδεσης. Η δεύτερη πρόταση είναι ότι μπορούν να εκφραστούν διαφορετικές δομές δέσμωσης αντιγόνου. Μερικές μελέτες έχουν δείξει συνυπάρχουσα ευαισθησία τόσο για τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και την κοιλιοκάκη σε Καυκάσιου και Ασιάτες. Εκτός από τα γονίδια HLA, η συνύπαρξη διαφορετικών αυτοάνοσων νοσημάτων θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί από παρεκκλίνουσα ανοσολογική ρύθμιση ευαίσθητων γονιδίων, όπως για παράδειγμα αυτά που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των κυττάρων Treg (Kahalyetal., 2018).



ΕΙΚΟΝΑ 4: Πιθανές αιτίες συνύπαρξης κοιλιοκάκης και θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Πηγή: *Ihnatowiczetal., 2021*

Μεταξύ άλλων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι τα ακόλουθα (Ihnatowiczetal., 2021):

- *Σελήνιο*: δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου του σεληνίου, παρατηρείται στην κοιλιοκάκη (Ambroziaket al., 2017; StaziandTrinti, 2010). Το σελήνιο, ως ένα από αυτά, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και

εξέλιξης της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (Ihnatowiczetal., 2019). Η ανεπάρκεια σεληνίου παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Schomburg, 2011)

- *Βιταμίνη D*: παρόμοια με το σελήνιο στην κοιλιοκάκη, η απορρόφηση της βιταμίνης D από τα τρόφιμα μπορεί να μειωθεί (Markiewicz – Zukowskaetal., 2011). Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και σε αυτοάνοσες διεργασίες, για παράδειγμα, μέσω της αύξησης της ανοσιακής ανοχής και των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της (Ihnatowiczetal., 2019). Μεταξύ των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, και των δύο φύλων, παρατηρείται πολύ χαμηλή πρόσληψη (Krysiaket., 2019; Lizis – Kolus, 2015) και πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα (Krysiaket., 2018; Krysiaket., 2019)
- *Σίδηρος*: ένα συστατικό του οποίου η απορρόφηση μπορεί να μειωθεί λόγω της κοιλιοκάκης (Markiewicz – Zukowskaetal., 2011), με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αναιμίας σε έως και το 70% των ασθενών (Assaetal., 2017). Ο σίδηρος συμμετέχει στην σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών (Hessaetal., 2002) και η ανεπάρκειά του μπορεί να μειώσει τη λειτουργία του θυρεοειδούς (Dahiyaetal., 2016; Wopereiset., 2018). Στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, τα ανεπαρκή επίπεδα σιδήρου παρατηρούνται τόσο σε παιδιά (Khatiwadaetal., 2016) όσο και σε ενήλικες (Shuklaetal., 2017)
- *Μικροβίωμα του εντέρου*: είναι μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχές του μπορεί να διεγείρουν αυτοάνοσες διεργασίες (RooksandGarrett, 2016), δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (Zhangetal., 2019) και ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας Hashimoto (Ishaqetal., 2017; Virilietal., 2018)
- *Διαπερατότητα του εντέρου*: η αυξημένη εντερική διαπερατότητα σχετίζεται με την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων (Fasano, 2011), συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (Kucukemreetal., 2020). Αυτό συνεπάγεται με την μεταφορά φλεγμονωδών μορίων, για παράδειγμα βακτηριακών τοξινών, από το έντερο στο αίμα (Fasano, 2012; VancamelbekeandVermeire, 2017)
- *Μοριακός μιμητισμός*: λόγω της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης στο θυρεοειδή αδένα, αυτός ο αδένας μπορεί να καταστραφεί ως αποτέλεσμα της διαστραυτούμενης αντίδρασης στην κοιλιοκάκη (Naiyeretal., 2008). Ασθενείς με αυτοάνοση του θυρεοειδούς θα πρέπει να ελεγχθούν για αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Twitoetal., 2018). Όταν η δοκιμή είναι

θετική, η εξάλειψη της γλουτένης από τη διατροφή μπορεί να είναι ευεργετική για την αυτοανοσία του θυρεοειδούς (Lizis – Kolus, 2015)

2.4 Διαχείριση ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και άλλες αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς

Η κύρια θεραπεία για τον υποθυρεοειδισμό είναι η αντικατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών που στοχεύει στην εξουδετέρωση των συμπτωμάτων, αλλά όχι στη θεραπεία της νόσου. Το φάρμακο εκλογής είναι η τιτλοδοτημένη νατριούχος λεβοθυροξίνη (συνθετική L-T 4) που χορηγείται από το στόμα καθημερινά και δια βίου σε δόσεις 1,5 – 1,7 μg ανά kg ανά ημέρα (Caturegli et al., 2014) συνήθως νωρίς το πρωί με άδειο στομάχι για βέλτιστη απορρόφηση (Mincer and Jialal, 2021; Ragusa et al., 2019).

Σπάνια σε ασθενείς με αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές (Autoimmune Thyroid Disorders, AITDs) συνιστάται θυρεοειδεκτομή. Οι λόγοι για μία θυρεοειδεκτομή είναι πολλαπλοί: σοβαρά σημεία ή συμπτώματα τοπικής συμπίεσης ή οξώδους νόσου με «ύποπτη» κυτταρολογία για κακοήθεια ή μερικές φορές για κοσμητικούς λόγους λόγω βρογχοκήλης (Ragusa et al., 2019).

Υπάρχουν λιγότερα στοιχεία που υποστηρίζουν την υιοθέτηση μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη. Η θεωρία πίσω από τη φλεγμονή έχει να κάνει με το σύνδρομο του διαρρέοντος εντέρου (Leaky Gut Syndrome, LGS), όπου παρατηρείται προσβολή του βλεννογόνου του εντέρου, η οποία επιτρέπει τη διείσδυση πρωτεϊνών στην κυκλοφορία του αίματος μέσω μεταφορέων που εντοπίζονται συνήθως στο βλεννογόνο του εντέρου. Θεωρείται ότι εμφανίζεται μια απόκριση παρόμοια με τον μοριακό μιμητισμό και παράγονται αντισώματα έναντι των αντιγόνων. Δυστυχώς, το αντιγόνο μπορεί να είναι πολύ δομικά παρόμοιο με την θυρεοειδική υπεροξειδάση, οδηγώντας σε σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αυτού του ενζύμου. Η έννοια μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη βασίζεται στην επούλωση του εντέρου και στη μείωση της σοβαρότητας της αυτοάνοσης απόκρισης. Εντούτοις, απαιτείται περισσότερη έρευνα για αυτό το θέμα προτού καταστεί μέρος των κατευθυντήριων γραμμών (Mincer and Jialal, 2021).

2.5 Παρεμβάσεις της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη σε αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει εάν μία διαίτα ελεύθερη από γλουτένη μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της παθολογίας του θυρεοειδή αδένου μεταξύ ασθενών με συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη, αλλά υπάρχει έλλειψη δημοσιευμένων στοιχείων που διερευνούν την επίδραση μίας διαίτας ελεύθερης από γλουτένη σε αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς απουσία κοιλιοκάκης ή αντισωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη (Ihnatowiczetal., 2021). Η ελεγχόμενη δοκιμή από τους Krysiak και τους συνεργάτες του (2019) διερεύνησε την επίδραση της αποφυγής κατανάλωσης γλουτένης σε επίπεδο αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδή αδένου σε γυναίκες με αυτοανοσία σε κατάσταση ευθυρεοειδισμού. Όλοι οι ασθενείς ήταν θετικοί σε αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης χωρίς κλινικά συμπτώματα κοιλιοκάκης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδα – παρέμβασης (n =16) που υποβλήθηκε διαίτα ελεύθερη από γλουτένη για έξι μήνες και σε ομάδα – ελέγχου (n = 18). Οι θετικοί τίτλοι των αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης μειώθηκαν μόνο σε ασθενείς που απέκλεισαν τη γλουτένη κατά 62% (10 / 16) και οι συγκεντρώσεις των anti – TPO και anti – TG μειώθηκαν κατά 24%. Επίσης, η βιταμίνη D αυξήθηκε κατά 25% (από 20 σε 25 ng / mL) και η εκκριτική ικανότητα του θυρεοειδούς αδένου μετρούμενη με το δείκτη SPINA – GT ήταν αυξημένη κατά 15%. Αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, η αποχή από τη γλουτένη δεν οδήγησε σε αλλαγές σε άλλους μετρούμενους δείκτες. Στην αρχή της μελέτης, η συγκέντρωση των anti – TPO συσχετίστηκε με αυτή των αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, και συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη συγκέντρωση της βιταμίνης D του πλάσματος και τον δείκτη SPINA – GT. Ωστόσο, στο τέλος της μελέτης, οι τιμές αυτών των παραμέτρων βελτιώθηκαν και η αυτοανοσία μειώθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, η μείωση των επιπέδων αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδή συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Krysiak etal., 2019).

Η πιο πιθανή εξήγηση για τα αποτελέσματα είναι μια αύξηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης D στον ορό, που μπορεί να επηρεάσει τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς (Ihnatowiczetal., 2019; Krysiaket al., 2016). Ωστόσο, οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι η αύξηση του επιπέδου της βιταμίνης D ήταν πολύ χαμηλή για να είναι πλήρως υπεύθυνη για τα παραπάνω αποτελέσματα (Krysiaket al., 2019). Μια άλλη πιθανή αιτία των παρατηρούμενων αλλαγών είναι μια βελτίωση στην πρόσληψη σεληνίου

(KrysiakandOkopien, 2011). Η πρόσληψη σεληνίου βρέθηκε ότι ενισχύει την επίδραση της βιταμίνης D στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς όταν λαμβάνονταν μαζί. Οι συμμετέχοντες της μελέτης προέρχονταν από μία περιοχή με χαμηλή πρόσληψη σεληνίου, και επομένως παρουσίαζαν ανεπάρκεια σεληνίου. Αυτό μπορεί να επιβεβαιωθεί από τη χαμηλή δραστηριότητα της δεϊωδινάσης στην αρχή της μελέτης· ωστόσο η έλλειψη σημαντικών διαφορών στο τέλος της μελέτης μάλλον επιδεικνύει ότι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι μηχανισμοί (Krysiak et al., 2019).

Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από μελέτες σε ποντίκια (Antvorskovetal., 2013) και σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (Streetetal., 2008) για να εξηγήσουν το πιθανό μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για τη βελτίωση των παραμέτρων. Στις μελέτες, η αποφυγή πρόσληψης γλουτένης οδήγησε σε βελτίωση του προφίλ έκκρισης κυτοκινών και αντιφλεγμονώδη οφέλη. Αν και υπάρχουν μερικές πιθανές εξηγήσεις για τα ληφθέντα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να τα υποστηρίξουν. Ο Krysiak και οι συνεργάτες του (2019) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη μπορεί να αναστείλει την αυτοανοσία του θυρεοειδή και να βελτιώσει την εκκριτική του ικανότητα (Krysiak et al., 2019).

Λόγω της συσχέτισης των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων με την ανάπτυξη υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (SubclinicalHypothyroidism, SHT) και θυρεοειδίτιδας Hashimoto, μπορεί να προταθεί ότι η αποφυγή κατανάλωσης γλουτένης μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού στην ομάδα ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή σε κατάσταση ευθυρεοειδισμού, με παράλληλα θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Arrigoetal., 2008; Chakeretal., 2017). Αξίζει να αναφερθεί ότι η πιο σημαντική επίδραση παρατηρήθηκε σε εκείνους των οποίων το επίπεδο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ήταν υψηλότερο, με αποτέλεσμα αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από μία δίαιτα ελεύθερης από γλουτένη. Έλλειψη αλλαγών στους δείκτες Jostel και SPINA – GD δεν υποδεικνύει καμία επίδραση της γλουτένης στα θυρεοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης που παράγουν θυρεοτροπίνη και στη δραστηριότητα της αποϊωδινάσης του σεληνίου στις θυρεοειδικές ορμόνες (Ihnatowiczetal., 2021).

Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη σε 98 γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, επίπεδα θυρεοτροπίνης μεταξύ 4 και 8 μIU / ml και φυσιολογικές τιμές fT4 και ελεύθερης fT3, ο αποκλεισμός της γλουτένης με παράλληλη πρόσληψη σεληνομεθειονίνης (200 μg Se) βελτίωσε τη λειτουργία του θυρεοειδούς και την αυτοανοσία μετά από έξι μήνες. Οι

συμμετέχοντες της μελέτης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία έλαβε σελήνιο με δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, και η δεύτερη, μόνο συμπλήρωμα σεληνίου χωρίς πρόσθετη διατροφική παρέμβαση. Στο τέλος της μελέτης, 37 / 50 (74%) συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης (που υιοθέτησαν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη) πέτυχαν ευθυρεοειδισμό, σε σύγκριση με 28 / 48 (58,3%) συμμετέχοντες από την ομάδα – ελέγχου (μόνο συμπλήρωμα σεληνίου). Επιπλέον, τα επίπεδα των anti – TPO στον ορό μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα – παρέμβασης (κατά 49%) από ό, τι στην ομάδα – ελέγχου (34%). Τέλος, και στις δύο ομάδες, τα επίπεδα θυρεοτροπίνης και anti – TG ήταν μειωμένα. Ωστόσο, ο αποκλεισμός της γλουτένης είχε μία πρόσθετη επίδραση στα επίπεδα των anti – TPO. Οι συγγραφείς μέτρησαν επίσης τις ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες, αλλά τα επίπεδά τους πιθανότατα δεν τροποποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης καθώς δεν αναφέρθηκαν στην περίληψη της μελέτης (Asimietal., 2020).

Σε μία Ιταλική πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε τη λειτουργία του θυρεοειδούς 128 ασθενών με πρόσφατα διαγνωσμένη κοιλιοκάκη, πριν και μετά από ένα χρόνο μετά την εισαγωγή δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη, ανέφερε ότι, σε ορισμένους ασθενείς η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη μπορεί να αντιστρέψει τις ανωμαλίες του θυρεοειδούς (Sategna – Guidettietal., 2001). Ο Valentino και οι συνεργάτες του (1999) σημείωσαν επίσης μία βελτίωση στα συμπτώματα που σχετίζονταν με τον υποθυρεοειδισμό και τη δοσολογία θυροξίνης σε τρεις ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς με συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη που ακολούθησαν δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη για έξι μήνες. Ωστόσο, τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης και των antiTPO άλλαξαν μόνο για έναν ασθενή, ο οποίος παρακολούθηθηκε περαιτέρω για 18 μήνες (Valentinoetal., 1999). Αντίθετα, ο Mainardi και οι συνεργάτες του (2002) ανέφεραν ότι μια δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη δεν φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των αντισωμάτων μεταξύ δύο περιπτώσεων με αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς με συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη (Mainardiatal., 2002) Ομοίως, μια πιο πρόσφατη μελέτη δε βρήκε επίδραση μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (διάρκεια ενός έτους) στα επίπεδα των antiTPO σε 10 (37%) ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη κοιλιοκάκη [155]. Αντίθετα, ο όγκος του θυρεοειδούς μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών χωρίς νόσο κοιλιοκάκη, υποδεικνύοντας ότι η θυρεοειδίτιδα προχωρούσε συνεχώς ακόμη και μετά την σύσταση για δίαιτα ελεύθερης γλουτένης (Metsoetal., 2012). Όπως είναι λογικό, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης για να αποκαλυφθεί η επίδραση της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη, καθώς τα anti – TPO παρουσιάστηκαν μόνο στο 76,9% (10/13), 46,1% (6/13) και 15,3% (2/13) των

ασθενών με κοιλιοκάκη με συνυπάρχον αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς, κατά την παρακολούθηση 6 – , 12 – και 24 μηνών σε δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, αντίστοιχα (Venturaetal., 2000).

Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον ότι μια μελέτη διαπίστωσε ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη και συνυπάρχουσα θυρεοειδίτιδα Hashimoto (n = 14) χρειαζόνταν σχεδόν 50% υψηλότερη δόση λεβοθυροξίνης για την επίτευξη των τιμών στόχου της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (Thyroid – StimulatingHormone, TSH) σε σύγκριση με ασθενείς με μόνο θυρεοειδίτιδα Hashimoto (n = 68). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγηθεί από τη μειωμένη απορρόφηση της λεβοθυροξίνης σε περιπτώσεις έλλειψης θεραπείας για τη κοιλιοκάκη, καθώς αυξημένη ανάγκη για λεβοθυροξίνη αποτρέπεται με την εισαγωγή μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (n = 21). Ωστόσο, η μειωμένη ικανότητα απορρόφησης δεν μπορεί να εξηγήσει γιατί οι ασθενείς με κοιλιοκάκη και συνυπάρχουσα θυρεοειδίτιδα Hashimoto είχαν σημαντικά υψηλότερη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (5,7 έναντι 7,26, p = 0,0099) και σημαντικά χαμηλότερη ελεύθερη T4 (1,12 έναντι 0,01, p < 0,0001) σε σύγκριση με ασθενείς με μόνο θυρεοειδίτιδα Hashimoto πριν από την έναρξη της θεραπείας με λεβοθυροξίνη (Virilietal., 2012). Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο Zubarik και οι συνεργάτες του (2014) ανέφεραν ότι οι ασθενείς που χρειάζονται υψηλές δόσεις λεβοθυροξίνης για να διατηρήσουν μία κατάσταση ευθυρεοειδισμού ήταν πιο πιθανό να νοσούν από κοιλιοκάκη (Zubarik etal., 2014), αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τον Sharma και τους συνεργάτες του (Sharmaetal., 2016).

Κεφάλαιο 3^ο: Νευροεκφυλιστικές παθήσεις και γλουτένη

Οι νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τη γλουτένη (Gluten – RelatedNeurologicalDisorders, GRND) αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων που προκαλούνται από τη γλουτένη. Στην κοιλιοκάκη, η μεσολαβούμενη από T κύτταρα εντεροπάθεια προκαλείται από τη γλουτένη σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Ωστόσο, ο υποκείμενος παθολογικός μηχανισμός της νευρολογικής δυσλειτουργίας δεν είναι ακόμη σαφής. Οι κυριότερες νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τη γλουτένη είναι η αταξία, η νευροπάθεια των μικρών και μεγάλων ινών, η μυοπάθεια, η πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, η εγκεφαλοπάθεια και η επιληψία, μεταξύ άλλων (Rounroyeetal., 2020).

3.1 Μηχανισμοί νευροπάθειας προκαλούμενοι από τη γλουτένη

Οι άξονες εντέρου – εγκεφάλου υποδηλώνουν ένα πολύ περίπλοκο και προκλητικό ζήτημα που προσπαθεί να αποσαφηνίσει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο λειτουργικά εξαρτώμενων διαμερισμάτων. Η κύρια ανοσοποιητική λειτουργία του εντέρου είναι η πρόκληση ανοσιακής ανοχής και η διαταραχή της ομοιόστασης. Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες χαρακτηρίζονται από προοδευτική απώλεια της δομής ή της λειτουργίας των νευρώνων, με αποτέλεσμα τον θάνατό τους. Οι πιο συχνές είναι η νόσος του Parkinson (ParkinsonDisease, PD) και η νόσος Alzheimer (AlzheimerDisease, AD). Μεσολαβούνται γενετικά αλλά, ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων ξετυλίγεται συνεχώς. Πιο συγκεκριμένα, η θέση των θρεπτικών συστατικών, της δυσβίωσης, της ενζυματικής τροποποίησης των πρωτογενών πρωτεϊνών του αυλού, της αυξημένης διαπερατότητας και του προκύπτοντος διαρρέοντος εντέρου αποκτά γνώση (Ghaisasetal., 2016; Hirschbergetal., 2019). Παράλληλα, τα διασταυρούμενα αντιδραστικά αντισώματα εγκεφάλου – γλουτένης και η αναγνώριση των πεπτιδικών αλληλουχιών μεταξύ των πεπτιδίων γλιαδίνης και εγκεφαλικών αντιγόνων αναφέρονται συνεχώς, με την ενίσχυση των στοιχείων που υποστηρίζουν την ύπαρξη του μοριακού μιμητισμού σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις (Jiangetal., 2018).

3.1.1 Πιθανή εμπλοκή της γλουτένης και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης στον νευροεκφυλισμό

Ο πιθανός ρόλος της γλουτένης στην εξωεντερική εκδήλωση παθολογιών της κοιλιοκάκης και των παθολογιών των απομακρυσμένων οργάνων αναφέρεται σε πολλές μελέτες (LernerandMatthias, 2016; Lerneretal., 2019). Επιπλέον, η θέση της στα συμβάντα της εντερικής μικροχλωρίδας στην πορεία του άξονα εντέρου – εγκεφάλου περιγράφηκε πρόσφατα (Lerneretal., 2017). Πιο πρόσφατα, ο πιθανός ρόλος της γλουτένης στον νευροεκφυλισμό προτάθηκε από τον Mohan και τους συνεργάτες του (Mohanetal., 2020). Πιο συγκεκριμένα, οι συγγραφείς περιέγραψαν με κατανοητό τρόπο και πρότειναν ότι η απορρύθμιση του μικροβιώματος, τα αντισώματα έναντι του ισοενζύμου της ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε αταξία προκαλούμενη από κοιλιοκάκη ή εξωκυτταρικά μικροβιακά κυστίδια μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στη νευροεκφυλιστική εξέλιξη. Επιπλέον, οι συγγραφείς αναφέρθηκαν σε διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη ή τη θεραπεία αυτών των παθήσεων του εγκεφάλου. Όχι μόνο η στέρηση / αποχή της γλουτένης, αλλά και τα προβιοτικά και ορισμένα θρεπτικά συστατικά, όπως τα φυτικά και τα συνθετικά κανναβινοειδή, προτάθηκαν

για τον μετριασμό του διατροφικού νευροεκφυλισμού που προκαλείται από τη γλουτένη (Mohanetal., 2020). Η κλινική βάση για ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (CentralNervousSystem, CNS) που σχετίζονται με τη γλουτένη προέρχεται από πολυάριθμες νευρολογικές, ψυχιατρικές και συμπεριφορικές εκδηλώσεις, περιγράφονται εκτενώς σε συνθήκες που προκαλούνται από τη γλουτένη στον Πίνακα 1 (Lerneretal., 2019; Lerneretal., 2021).

Δεδομένα για τον άξονα γλουτένης – εγκεφάλου προέρχονται από επιδημιολογικές, βιοχημικές, παθοφυσιολογικές και διατροφικές επιστημονικές πηγές. Επιδημιολογικά, η επίπτωση της κατανάλωσης γλουτένης, και των νευροεκφυλιστικών / νευροφλεγμονωδών νόσων αυξάνονται, τουλάχιστον τις τελευταίες δεκαετίες (LernerandMatthias, 2015; LernerandMatthias, 2019; Niuetal., 2017). Περιέργως, το αυτοαντιγόνο της κοιλιοκάκης, η ιστική τρανσγλουταμινάση, είναι ένα πλειοτροπικό ένζυμο που εκφράζεται παντού και σε αφθονία, σε όλους τους ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπινου εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του εγκεφάλου (Lerneretal., 2015; Schrodletal., 2004). Είναι ενδιαφέρον ότι μπορεί να καταλαμβάνει μία κυτταροπλασματική, διαμεμβρανική ή εξωκυτταρική θέση και πρόσφατα ειδικοί αναστολείς προτάθηκαν ως νέα θεραπευτική στρατηγική για τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών καταστάσεων (MinandChung, 2018).

Disease	Neuro/Psychiatric Manifestations
Celiac disease	peripheral neuropathy, inflammatory myopathies, myoclonus, myelopathies, headache, migraine, and gluten encephalopathy, epilepsy and seizure disorders, restless legs syndrome. Anxiety, depressive and mood disorders, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, schizophrenia
Non-celiac wheat sensitivity	foggy mind', headache, leg or arm numbness, epilepsy and seizure disorders, gluten ataxia, gluten neuropathy and gluten encephalopathy. depression, anxiety psychosis, schizophrenia, autism, and hallucinations
Dermatitis herpetiformis	Rarely essential tremor, chorea, migraine.
Gluten ataxia	Mainly gait and limb ataxia. rarely, myoclonus, palatal tremor, opsoclonus, chorea, Gaze-evoked nystagmus and other ocular marks of cerebellar dysfunction.
Gluten allergy	None

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Νευρο - ψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθένειες που σχετίζονται με τη γλουτένη. Πηγή: LernerandBenzvi, 2021

Η γλουτένη /γλιαδίνες, που είναι το προτιμώμενο υπόστρωμα της ιστικής τρανσγλουταμινάσης μπορεί να υποστεί αποαμιδίωση ή τρανσαμίνωση (Lerneretal., 2016; Lerneretal., 2017). Αυτή η μετά μεταφραστική τροποποίηση των πρωτογενών πρωτεϊνών, τις μετατρέπει σε ανοσογόνα μόρια, που συνοδεύονται από απώλεια ανοσιακής ανοχής. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι τα πεπτίδια γλουτένης και γλιαδίνης διασπείρονται εξωαυλικά για να φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος (Severanceetal., 2012) και εκκρίνονται ακόμη και στα ούρα (Costaetal., 2019). Υποτίθεται ότι αυτά τα πεπτίδια γλιαδίνης στα ούρα φιλτράρονται από τη συστηματική κυκλοφορία. Σε πολλές χρόνιες ασθένειες του ανθρώπου, το έντερο παρουσιάζει διαρροή και τα πεπτίδια γλουτένης/γλιαδίνης μπορούν να φτάσουν στο υποεπιθηλιακό διαμέρισμα και έπειτα στην συστηματική κυκλοφορία. Πολύ πρόσφατα, αποδείχθηκε η trans επιθηλιακή μεταφορά γλουτένης, και η ενεργοποίηση του τοπικού υποεπιθηλιακού ανοσοποιητικού συστήματος (Strickeretal., 2019).

Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα των αντισωμάτων μεταξύ των πεπτιδίων γλιαδίνης και των πρωτεϊνών του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας μπορεί να αναφέρονται έμμεσα στην αντιγονική μίμηση μεταξύ των πεπτιδίων γλουτένης / γλιαδίνης και των συστατικών του ανθρώπινου εγκεφάλου σε εγκεφαλικές παθήσεις (Diamondetal., 2013; RudzkiandSzulc, 2018). Οι άξονες εντέρου – εγκεφάλου είναι επίσης ενδιαφέροντες (Lerneretal., 2017; Lerneretal., 2019). Η κατανάλωσης γλουτένης / γλιαδινών διαδραματίζει ρόλο στις παθολογίες του εγκεφάλου. Από συστηματική άποψη, η γλουτένη είναι προφλεγμονώδης και προαποπτωτική και επηρεάζει την επιγενετική (Lerneretal., 2017). Σε επίπεδο εντέρου, ενισχύει την εντερική διαπερατότητα θέτοντας σε κίνδυνο την ακεραιότητα με αποτέλεσμα την πρόκληση διαρρέοντος εντέρου (Lerneretal., 2017; Lerneretal., 2019).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, η αυξημένη εντερική διαπερατότητα έχει αναφερθεί, όχι μόνο σε ενεργή κοιλιοκάκη ή σε κοιλιοκάκη που βρίσκεται σε ύφεση (Hollonetal., 2015), αλλά και σε άλλες εξαρτώμενες από τη γλουτένη καταστάσεις, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις ερπητοειδούς δερματίτιδας (Smecuoletal., 2005), μη – κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη, μη – κοιλιοκακική ευαισθησία στο σίτο, και αλλεργία στο σιτάρι (Cardoso – Silvaetal., 2019). Ασθενείς που εκτέθηκαν σε γλιαδίνη / γλουτένη, οι βιοψίες ασθενών χωρίς κοιλιοκάκη υπέδειξαν μία χαμηλότερη, περιορισμένη, παροδική απελευθέρωση ζωνουλίνης, παράλληλα με μία ενισχυμένη εντερική διαπερατότητα, που όμως δεν αγγίζει τα επίπεδα της αυξημένης διαπερατότητας που παρατηρείται σε μη – θεραπεύσιμη κοιλιοκάκη (Cardoso – Silvaetal., 2019; Hollonetal., 2015; Smecuoletal., 2005). Παραδόξως, η γλιαδίνη επηρέασε την εντερική ακεραιότητα και διαπερατότητα και σε φυσιολογικά άτομα – ελέγχου (Hollonetal., 2015).

Η κατανάλωση γλουτένης επηρεάζει τη σύνθεση και την ποικιλομορφία του μικροβιώματος και τη δυσβίωση (Lerneretal., 2016; Lerneretal., 2017; Sanz, 2015). Η μείωση της ποικιλομορφίας με σημαντική αύξηση των πρωτεοβακτηρίων και των *Neisseria*, παρουσιάστηκε σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό νόσο, ενώ ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για την κοιλιοκάκη επιδείκνυαν ένα ενδιάμεσο προφίλ μεταξύ της ασθενών με ενεργή νόσο και ατόμων – ελέγχου (Panellietal., 2020). Η αναλογία μεταξύ των αντιφλεγμονωδών βακτηρίων όπως *Lactobacillus* – *Bifidobacterium* προς προ – φλεγμονωδών βακτηρίων όπως *Bacteroides* – *Enterobacteriaceae* είναι μειωμένη σε παιδιά με κοιλιοκάκη που δεν επιδέχονται θεραπεία. Επίσης, παρατηρήθηκαν τροποποιημένα επίπεδα ελεύθερων αμινοξέων και πτητικών οργανικών συστατικών (DeAngelisetal., 2016).

Εξ όσων είναι γνωστά, οι επιδράσεις της γλουτένης / γλιαδίνης στην εντερική μικροχλωρίδα, στις μεταβολικές επιδράσεις και στις σχέσεις εγκεφάλου – εντέρου σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις εξακολουθούν να εκλείπουν. Όσον αφορά το κυτταρικό επίπεδο, η γλουτένη μειώνει τη βιωσιμότητα και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, προάγει την απόπτωση και καταστέλλει την σύνθεση του DNA, του RNA και των γλυκοπρωτεϊνών. Επιπλέον, η γλουτένη έχει ουσιαστικές επιδράσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ειδικότερα, αυξάνει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων, τη δραστηριότητα των κυττάρων Th17, την έκφραση NKG2D και το μονοπάτι σηματοδότησης TLR. Επηρεάζει το προσαρμοστικό και έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και τις λειτουργίες των κυττάρων Treg. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή, καθώς οι περισσότερες από αυτές τις παρενέργειες περιγράφονται σε *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους (Lerneretal., 2017). Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν καθορισμένες συστάσεις για την έναρξη δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη σε μη – κοιλιοκακική σχετιζόμενη από γλουτένη νόσο, ούτε σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ή νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, εκτός εάν επέλθει σωστή διάγνωση (Lerneretal., 2017; Lerneretal., 2018). Από την άλλη πλευρά, πριν από την εφαρμογή μίας παρέμβασης απόσυρσης από τη γλουτένη, πρέπει κανείς να λάβει υπόψη τις δυσκολίες στη συμμόρφωση και τις διάφορες παρενέργειες της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (Lerneretal., 2021).

3.1.2 Πιθανή εμπλοκή της ιστικής και μικροβιακής τρανσγλουταμινάσης στον νευροεκφυλισμό

Μια εντελώς νέα πτυχή που μπορεί να εφαρμοστεί στο παρόν θέμα είναι το βακτηριακό μέλος της οικογένειας των τρανσγλουταμινασών, δηλαδή της μικροβιακής τρανσγλουταμινάσης.

Παρά το ότι έχει χαμηλή ομολογία αλληλουχίας, ο μιμητισμός με την ιστική τρανσγλουταμινάση, για την τροποποίηση των πεπτιδίων γλουτένης / γλιαδίνης, είναι παρόμοια (Lerneretal., 2015), δηλαδή έχουν την ικανότητα αποαμιδίωσης ή τρανσαμίωσης αυτών των μορίων (Lerneretal., 2016; Lerneretal., 2017). Ως παράγοντας που εκκρίνεται από διάφορους προκαρυώτες συμπεριλαμβανομένου του μικροβιώματος του αυλού χρησιμοποιείται ευρέως ως πρόσθετο στην επεξεργασία των τροφίμων. Στις βιομηχανίες τροφίμων, η ικανότητά του να τροποποιεί το ένζυμο της γλουτένης και στο εντερικό διαμέρισμα αναφέρθηκε εκτενώς (LernerandMatthias, 2020; MatthiasandLerner, 2018). Επιπρόσθετα, η μικροβιακή τρανσγλουταμινάση προτάθηκε ως νέος περιβαλλοντικός παράγοντας για την επαγωγή της κοιλιοκάκης (LernerandMatthias, 2019; LernerandMatthias, 2020). Δεδομένου ότι η μικροβιακή και η ιστική τρανσγλουταμινάση μοιράζονται παρόμοια ενζυματική δραστηριότητα όσον αφορά τη γλουτένη και η ιστική τρανσγλουταμινάση του εγκεφάλου εμπλέκεται σε ασθένειες του εγκεφάλου και δεδομένου ότι πρόσφατα αποδείχθηκε η μεταφορά της μικροβιακής τρανσγλουταμινάσης μέσω του επιθηλίου, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η βακτηριακή τρανσγλουταμινάση υποτέθηκε ότι εμπλέκεται στον ανθρώπινο νευροεκφυλισμό (LernerandMatthias, 2019; Lerneretal., 2021).

3.1.3 Άξονες εντέρου – εγκεφάλου

Οι οδοί που συνδέουν τα οικολογικά συμβάντα (eco – events) του αυλού του εντέρου με τον εγκέφαλο και οι μηχανισμοί με τους οποίους τα προσλαμβανόμενα θρεπτικά συστατικά προστατεύουν ή προκαλούν νευροφλεγμονώδεις / νευροεκφυλιστικές ασθένειες δεν είναι πλήρως κατανοητές. Το αίμα και τα λεμφικά αγγεία μπορούν να μεταφέρουν κύτταρα του εντέρου, αντισώματα, ανοσογόνες πρωτεΐνες, ανοσοσυμπλέγματα, κυτοκίνη και λεμφοκίνες. Το τοπικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μεταφέρει συστηματικά αυτοαντισώματα και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα εντερικά νευρικά συστήματα συνδέονται με τον εγκέφαλο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και των παρα – ωτιαίων νευρωνικών οδών. Στην πραγματικότητα, πολλαπλά επιθηλιακά (εντεροκύτταρα, εντεροενδοκρινικά κύτταρα) και υποεπιθηλιακά (δενδριτικά και εντερογλοιακά κύτταρα) κύτταρα ερευνώνται ως προς τα συμβάντα του αυλού και μπορούν να μεταφέρουν τις πληροφορίες προς τα πάνω στο κεφαλικό διαμέρισμα (LernerandMatthias, 2016; Lerneretal., 2017; Lerneretal., 2019).

3.2 Ορισμός σκλήρυνσης κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple Sclerosis, MS) είναι μία αυτοάνοση, αλλά ανίατη, φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (Hernandezetal., 2014), η οποία αντιπροσωπεύει τη συνηθέστερη μη τραυματική, αναπηρική νόσο που επηρεάζει κυρίως νεαρούς ενήλικες (Kobeltetal., 2017). Παρατηρείται αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας τόσο στις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ παράλληλα η υποκείμενη αιτία της παραμένει αβέβαιη. Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μία πολύπλοκη ασθένεια, με πολλά γονίδια και αρκετοί καλώς καθορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιδίως η έκθεση σε βιταμίνη D ή στην υπεριώδη ακτινοβολία – β (UltravioletlightB, UVB), η μόλυνση από τον ιό Epstein – Barr (EpsteinBarrVirus, EBV), η παχυσαρκία και το κάπνισμα να αυξάνουν την ευαισθησία της νόσου (Ascherio, 2013). Επίσης, μία πρόσφατη δημοσίευση αναφέρει ότι το 31% (10 / 32) των ιστοτόπων που παρέχουν ειδικές διατροφικές συμβουλές για την σκλήρυνση κατά πλάκας συνιστούν στους ασθενείς με τη νόσο να απέχουν από τα σιτηρά (γλουτένη) (Beckettetal., 2019). Εντούτοις, παρά το μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση διατροφικών τροποποιήσεων για τη βελτίωση της πορείας της νόσου, δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη τεκμηριωμένες διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές ειδικές για την σκλήρυνση κατά πλάκας (BrentonandGoldman, 2016).

Παραδοσιακά, η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρείται ως ασθένεια δύο σταδίων, με την πρώιμη φλεγμονή να είναι υπεύθυνη για υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα νόσο και τον καθυστερημένο νευροεκφυλισμό να προκαλεί μη υποτροπιάζουσα πρόοδο, όπως για παράδειγμα δευτεροπαθή και πρωτοπαθή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας (Lerayetal., 2010). Στις αρχικές περιγραφές του Charcot για την παθολογία που σχετίζεται με τις “scleroseenplaques”, περιέγραψε “sclerosedplaques” που επηρεάζουν την περικοιλιακή περιοχή, τη γέφυρα και το νωτιαίο μυελό (Pearce, 2005). Το χαρακτηριστικό παθολογικό χαρακτηριστικό της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, που οδηγούν σε απομυελινωτικές πλάκες (Kafussis, 2014). Τα φλεγμονώδη διηθήματα περιέχουν T λεμφοκύτταρα, κυριαρχούμενα από MHC κατηγορίας I περιορισμένα σε CD8+ T κύτταρα. Επίσης παρατηρούνται B κύτταρα και πλασματοκύτταρα, αν και σε πολύ μικρότερους αριθμούς (Lassmann, 2013). Η βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων και η απομυελίνωση συμβαίνουν ως αποτέλεσμα φλεγμονής. Οι άξονες διατηρούνται σχετικά στα αρχικά στάδια της νόσου. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, αναπτύσσεται μη – αναστρέψιμη αξονική βλάβη (DobsonandGiovannoni, 2018).

3.3 Συσχέτιση σκλήρυνσης κατά πλάκας και διαίτας ελεύθερη από γλουτένη

Μία πιθανή σχέση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της γλιαδίνης και της συχνότητας της σκλήρυνσης κατά πλάκας έχει συζητηθεί από τη δεκαετία του 1960 (Shoretal., 2009). Έχει προταθεί ότι τα αντισώματα που στρέφονται κατά της γλουτένης και της γλιαδίνης στο σιτάρι μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στην παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, επηρεάζοντας τη διαπερατότητά τους στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Pratesietal., 1998). Μελέτες έχουν εντοπίσει αυξημένη επίπτωση των αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης A και G από την έκθεση τόσο στη γλουτένη όσο και στη γλιαδίνη μεταξύ των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, μερικές φορές πολύ πιο σημαντική, σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (33,35), ενώ άλλοι δεν έχουν βρει συσχέτιση (Shoretal., 2009; ReicheltandJensen, 2004). Μία μελέτη που ανακάλυψε μία θετική συσχέτιση βρήκε ότι ο επιπολασμός της δυσανεξίας στη γλουτένη είναι 5.5 έως 11 φορές υψηλότερος μεταξύ μίας ομάδας 72 ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου (Rodrigoetal., 2011). Ωστόσο, ανέκδοτα στοιχεία για τα ευεργετικά αποτελέσματα μίας διαίτας ελεύθερη από γλουτένη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι ασυνεπή (Shoretal., 2009).

Οι επιδράσεις μιας διαίτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν διερευνηθεί μόνο σε μία singleopenlabel, μη – τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή. Τριάντα έξι ασθενείς, οι οποίοι ακολούθησαν μία διαίτα ελεύθερη από γλουτένη για διάμεσο χρονικό διάστημα των 4,5 ετών (μέσος όρος $5,3 \pm 1,6$), συγκρίθηκαν με 36 ασθενείς που ακολούθησαν συνήθη διαίτα. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα παρέμβασης (ομάδα που ακολουθούσε μία διαίτα ελεύθερη από γλουτένη) είχε σημαντικά χαμηλότερη αναπηρία που μετρήθηκε με τη κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale) ($1,5 \pm 1,4$ έναντι $2,1 \pm 1,5$, $p = 0,001$, η βασική τιμή της κλίμακας EDSS ήταν 1,7 και για τις δύο ομάδες) και σημαντικά χαμηλότερη δραστηριότητα στην μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) (28% έναντι 67%, $p = 0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (ομάδα που ακολουθούσε μία συνήθη διαίτα) (Rodrigoetal., 2014).

3.4 Εγκεφαλοπάθεια γλουτένης

Η εγκεφαλοπάθεια είναι ένας κλινικός όρος που υποδηλώνει γενική δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Οι ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια μπορεί να έχουν ένα φάσμα συμπτωμάτων που κυμαίνονται από πονοκεφάλους, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, γνωστικά ελλείμματα,

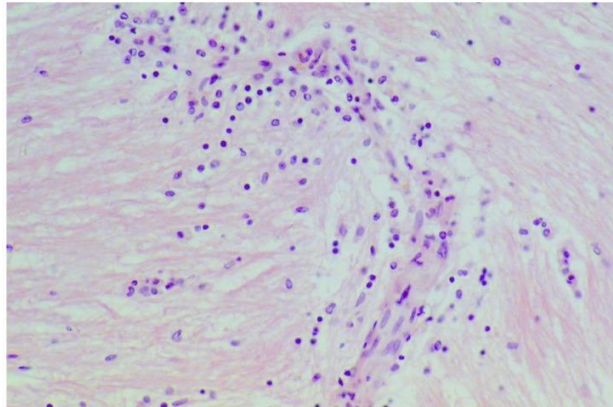
μειωμένη νοημοσύνη και, σε ακραίες περιπτώσεις, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης. Ο Brucke και οι συνεργάτες του (1988) περιέγραψαν μία περίπτωση 45χρονου άνδρα με προοδευτική απώλεια ενέργειας, αρρυθμικές μυοκλονικές κινήσεις των χεριών και της γλώσσας, δυσαρθρία, παράλυση προσώπου και ταυτόχρονη διάγνωση νόσου κοιλιοκάκη. Ο ασθενής πέθανε ένα χρόνο αργότερα από βαριά πνευμονική εμβολή. Η μεταθανάτια εξέταση αποκάλυψε εγκεφαλικό οίδημα και περικοιλιακές αλλοιώσεις με φλεγμονώδη νέκρωση και απώλεια μυελίνης. Επίσης, παρατηρήθηκε υπερτροφία του δέρματος κάτω ελαίας και γλοιώση του σκόληκα της παρεγκεφαλίδας με λεμφοκυτταρική διήθηση στη γέφυρα και τον μεσεγκέφαλο. (Bruckeetal., 1988).

Επίσης, οι Keller (2006) και Dimberg (2007) με τους συνεργάτες τους παρουσίασαν 2 περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου κοιλιοκάκης και εγκεφαλοπάθειας (Dimbergetal., 2007; Kelleretal., 2006). Η ανθεκτική νόσος κοιλιοκάκη ορίζεται από εμμένουσα δυσαπορρόφηση και ατροφία των λαχνών παρά την αυστηρή τήρηση μίας δίαιτας χωρίς γλουτένη (MalamutandCellier, 2019). Τα νευρολογικά συμπτώματα συνοδεύονταν από γαστρεντερικά συμπτώματα, τα οποία χαρακτηρίζονταν από σοβαρή διάρροια και απώλεια σωματικού βάρους. Ας σημειωθεί ότι και οι δύο ασθενείς πέθαναν εντός τεσσάρων μηνών από την έναρξη των νευρολογικών παραπόνων. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα περιλάμβαναν απώλεια κυττάρων Purkinje, νευρωνική απώλεια του οδοντωτού πυρήνα και περιαγγειακό cuffing των λεμφοκυττάρων. Η γέφυρα, ο μεσεγκέφαλος, ο θάλαμος και τα βασικά γάγγλια παρουσίασαν αρτηριακές αλλαγές και ήπιο εκφυλισμό της πυραμιδικής οδού και των οπίσθιων στηλών με απώλεια μυελινωμένων νευρικών ινών (Dimbergetal., 2007; Kelleretal., 2006). Στην περίπτωση ασθενή που περιγράφηκε από τον Dimberg η νευροπαθολογική εξέταση αποκάλυψε επίσης εκτεταμένη περιαγγειακή λεμφοκυττάρωση στον φλοιό του ιπόκαμπου και στην κροταφική έλικα (Dimbergetal., 2007).

Η μελέτη του Hu και των συνεργατών του (2006) διερεύνησε δεκατρείς ασθενείς με αμνησία, αλλαγή προσωπικότητας, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, αταξία και επιληπτικές κρίσεις που είχαν επίσης νόσο κοιλιοκάκη. Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία μετωπιαίου λοβού και τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταθανάτιες εξετάσεις. Τα ευρήματα αποκάλυψαν μη ειδική γλοιώση και αστροκυττάρωση. Σε έναν άνδρα 57 ετών βρέθηκαν θετικά εγκλείσματα στην ουβικιτίνη (Huetaal., 2006).

Τέλος, ο LaMantia και οι συνεργάτες του (1998) ανέφεραν μία περίπτωση γυναίκας ασθενή με διαλείποντες πονοκεφάλους που εξελίχθηκαν σε χρόνια κεφαλαλγία στην ηλικία των 29

ετών . Η γυναίκα νοσηλεύτηκε πέντε χρόνια αργότερα με οίδημα οπτικής θηλής και εγκεφαλικό οίδημα, και σοβαρή ενδοκρανιακή υπέρταση, όπου πραγματοποιήθηκε λοβεκτομή και την μείωσή της. Η εξέταση του αφαιρεθέντος ιστού αποκάλυψε ασβεστοποιήσεις, αυξημένη αγγείωση, ήπια νευρωνική απώλεια, αντιδραστική γλοιώση, απομυελίνωση και οιδηματικές αλλαγές. Την ίδια στιγμή διαγνώστηκε η νόσος κοιλιοκάκη. Με την έναρξη μίας δίαιτας χωρίς γλουτένη η ασθενής βελτιώθηκε αισθητά και ήταν πλέον σε θέση να συνεχίσει την εργασία της ως δασκάλα (LaMantiaetal., 1998). Η Εικόνα 5 απεικονίζει τη διήθηση των λεμφοκυττάρων στον εγκέφαλο ενός ασθενούς που πέθανε από εγκεφαλοπάθεια γλουτένης (Rounroyeetal., 2020).



ΕΙΚΟΝΑ 5: Μεταθανάτιος εγκεφαλικός ιστός λευκής ουσίας από ασθενή με εγκεφαλοπάθεια γλουτένης που παρουσιάζει διήθηση με φλεγμονώδη λεμφοκύτταρα και περιαγγειακό cuffing (χρώση H&E, μεγέθυνση 100x). Πηγή: Rounroyeetal., 2020

Κεφάλαιο 4^ο: Ρευματοπάθειες και γλουτένη

Η κοιλιοκάκη είναι ένα αυτοάνοσο συστημικό νόσημα που περιλαμβάνει στις συχνές της κλινικές εκδηλώσεις της συμπτώματα κοινά με ρευματολογικές παθήσεις όπως, μυοσκελετικό πόνο, ψυχική κούραση και ασθενικότητα (asthenia). Επίσης, η μη κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη (NonCeliacGlutenSensitivity, NCGS) είναι μία αναδυόμενη οντότητα παρόμοια με την κοιλιοκάκη, αλλά χωρίς ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις. Η έννοια της μη κοιλιοκακικής

ευαισθησίας στη γλουτένη και τα διαγνωστικά της προβλήματα έχουν ανασκοπηθεί και η υπόθεση της συσχέτισης με ινομυαλγία, σπονδυλαρθρίτιδα και αυτοάνοσες καταστάσεις έχει προταθεί (Isasieta., 2016).

4.2 Σχέση ανάμεσα σε ινομυαλγία και γλουτένη

Η ανθεκτική ινομυαλγία (Fibromyalgia, FM), είναι μία κλινική κατάσταση που σχετίζεται με την ευαισθησία στη γλουτένη. Η κούραση, ο χρόνιος μυοσκελετικός πόνος, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και η ψυχική κούραση είναι όλα χαρακτηριστικά της ινομυαλγίας. Αυτή η προσέγγιση είναι μάλλον λογική, δεδομένου ότι αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται επίσης με τη νόσο κοιλιοκάκη και ότι η διάγνωση της ινομυαλγίας είναι απλώς μια περιγραφική διάγνωση. Η έννοια της μη κοιλιοκακικής ευαισθησίας στη γλουτένη δεν είχε ακόμη αποκαλυφθεί, αλλά ακόμα και τότε, ήταν γνωστό ότι υπήρχαν ασθενείς με κοιλιοκάκη με αρνητικό τεστ anti tTG αντισωμάτων και εντεροπάθεια ευαίσθητη στη γλουτένη που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για νόσο κοιλιοκάκη (Isasieta., 2016).

Με την εξουσιοδότηση της Επιτροπής Δεοντολογίας της Κλινικής Έρευνας (ClinicalResearchEthicsCommittee) και την ενημερωμένη συγκατάθεση από κάθε ασθενή, πραγματοποιήθηκε γαστροσκόπηση και βιοψία δωδεκαδακτύλου παρά την αρνητική ορολογία για νόσο κοιλιοκάκη. Για άλλη μια φορά, τα ευρήματα ήταν απογοητευτικά, καθώς η ατροφία των λαχνών δεν παρατηρούνταν σχεδόν σε κανένα από τους ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης (Tonolietal., 2013).

Παρά το γεγονός αυτό, μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη συστάθηκε με τη βοήθεια του Συλλόγου Ασθενών με Κοιλιοκάκη της Μαδρίτης (Asociación de Celíacos de Madrid), που έκτοτε μετονομάστηκε σε Ένωση Ασθενών με Κοιλιοκάκη και Ευαίσθητων στη Γλουτένη της Μαδρίτης (Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid). Άλλες συστάσεις ήταν η εξάλειψη γαλακτοκομικών προϊόντων και λακτόζης από τη δίαιτα εάν υπήρχε οποιαδήποτε κλινική υποψία δυσανεξίας σε κάποιο από αυτά, και στην ενσωμάτωση βιταμίνης και συμπληρωμάτων μετάλλων, και τα δύο από τα οποία προτεινόταν συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Η χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων, αναστολέων αντλίας πρωτονίων και ψυχοφαρμάκων ελαχιστοποιήθηκαν επίσης λόγω δευτερογενών επιδράσεων στο λεπτό έντερο και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Isasieta., 2016).

Οι πρώτες κλινικές παρατηρήσεις ήταν εκπληκτικά ευνοϊκές, ξεπερνώντας τις προσδοκίες των ερευνητών. Η σχετική κλινική βελτίωση ορίστηκε ως επίτευξη τουλάχιστον ενός από τους ακόλουθους στόχους: ύφεση της ινομυαλγίας, επιστροφή στην εργασία ή στην κανονική ζωή ή διακοπή της θεραπείας με οπιοειδή. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 16 μήνες (εύρος: 5 – 31 μηνών), και μόνο 11 ασθενείς έφεραν DQ2.5 ή DQ8 (Isasietal., 2014). Επιπλέον, δεδομένα παρακολούθησης είναι διαθέσιμα για 246 ασθενείς με ινομυαλγία, στους οποίους εφαρμόστηκε στρατηγική που βασίζεται σε δίαιτα χωρίς γλουτένη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι παρατηρήθηκε σχετική κλινική βελτίωση στους 90 εξ αυτών (36%). Θεωρείται αρκετά πιθανό ότι οι ασθενείς που φέρουν HLA DQ2 ή DQ8 και έχουν ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση στη βιοψία δωδεκαδακτύλου θα ανταποκριθούν στη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, αν και η έλλειψη απόκρισης δεν τους αποκλείει. Με βάση τα κλινικά δεδομένα, τα ευρήματα που θεωρούνται ότι είναι πιο ενδεικτικά της μη – κοιλιοκακικής ευαισθησίας στη γλουτένη περιλαμβάνουν: ύπαρξη συγγενούς με νόσο κοιλιοκάκη, υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, διάρροια με κυριαρχία συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και σιδηροπενική αναιμία (Isasietal., 2014).

4.2 Σχέση ανάμεσα σε σπονδυλαρθρίτιδα και γλουτένη

Η σπονδυλοαρθρίτιδα έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς με μη κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη. χρόνιος οσφυϊκός πόνος που σχετίζεται με τη σπονδυλαρθρίτιδα και μπορεί να είναι παρόμοιος με τα συμπτώματα της ινομυαλγίας. Δεν υπάρχει δοκιμή που να επιβεβαιώνει ή να αποκλείει οποιαδήποτε από τις δύο ασθένειες και, σύμφωνα με την εμπειρία των ερευνητών, δεν είναι σπάνιο να εξετάζονται ασθενείς με ινομυαλγία για σπονδυλαρθρίτιδα και χορηγείται ακόμη και δοκιμαστική θεραπεία. Σε μία μελέτη 30 ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 11 είχαν αντισώματα έναντι της γλιαδίνης, ενώ κανένα από τα άτομα στην ομάδα ελέγχου δεν είχε. Ωστόσο, η κοιλιοκάκη επιβεβαιώθηκε μόνο σε έναν ασθενή (Togroletal., 2009). Καθώς η αιτιολογία και η παθογένεση του εντέρου είναι σημαντικές στην σπονδυλοαρθρίτιδα και την ιερολαχίτιδα, και η κοιλιοκάκη έχει συσχετιστεί σε ορισμένες αναφορές (Usaietal., 1995; Vereckietal., 2010), φαίνεται λογικό να υποτεθεί ότι η μη κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη μπορεί να είναι αιτία εντεροπαθητικής σπονδυλοαρθρίτιδας (Isasietal., 2016).

4.3 Σχέση ανάμεσα σε ψωρίαση και γλουτένη

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια αυτοάνοση δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ερυθριματωδών φολιδωτών βλαβών. Η κοινή ψωρίαση (*Psoriasis vulgaris*), γνωστή και ως ψωρίαση κατά πλάκας, είναι ο πιο κοινός τύπος ψωρίασης, αλλά υπάρχουν και αρκετοί άλλοι τύποι ψωρίασης (Birleaetal., 2020). Το Ιατρικό Συμβούλιο του Εθνικού Ιδρύματος Ψωρίασης (MedicalBoardoftheNationalPsoriasisFoundation) πραγματοποίησε συστηματική ανασκόπηση το 2018 με στόχο την ανάπτυξη διατροφικών συστάσεων για ασθενείς με ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα. Ειδικότερα, το διοικητικό συμβούλιο αναφέρει «*Συνιστούμε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μόνο σε ασθενείς που έχουν θετικό αποτέλεσμα για ορολογικούς δείκτες ευαισθησίας στη γλουτένη*» (Fordetal., 2018). Η δημοτικότητα της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση τονίζεται σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 2017, στην οποία το 38% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν (n = 1206) ανέφεραν την αποφυγή κατανάλωσης γλουτένης και το 53,4% (247 / 459) από αυτούς ανέφεραν ότι παρουσίασαν βελτίωση ή κάθαρση της νόσου τους ως αποτέλεσμα της δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη (Afifietal., 2017).

4.3.1 Πρόσληψη γλουτένης και κίνδυνος ψωρίασης

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας II (Nurses' HealthStudyII), μια δημοσίευση εξέτασε εάν η υψηλότερη πρόσληψη γλουτένης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικής ψωρίασης, ψωριασικής αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας. Κατά τη σύγκριση του υψηλότερου και του χαμηλότερου πεμπτημορίου πρόσληψης γλουτένης, οι πολυμεταβλητοί HRs ήταν 1,15 (95% CI = 0,98 –1,36, 1,12 95%CI = 0,78–1,62 και 0,91 95%CI = 0,66–1,25) για ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα και ατοπική δερματίτιδα, αντίστοιχα (Druckeretal., 2020).

4.3.2 Παρεμβάσεις χωρίς γλουτένη στην ψωρίαση

Ο πιθανός ρόλος της γλουτένης στην ψωρίαση έχει εξεταστεί σε αρκετές δημοσιεύσεις από τον Michaëlsson και τους συναδέλφους του. Το 2000, δημοσίευσαν μια μελέτη που απεικόνιζε κλινική βελτίωση στο 73% (22 / 30) των ασθενών που συμμετείχαν σε μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη για τρεις μήνες (μείωση της βαθμολογίας της περιοχής και του δείκτη

σοβαρότητας της ψωρίασης [PsoriasisAreaandSeverityIndex, PASI]) από $5,5 \pm 4,5$ έως $3,6 \pm 3,0$ ($p = 0,001$) (Michaelssonetal., 2000). Όλοι οι ασθενείς ήταν θετικοί για IgA – AGA ή IgG – AGA και δεν παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση σε έξι οροθετικά αρνητικούς ασθενείς, οι οποίοι συμμετείχαν επίσης σε δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη. Οι ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις βιοψιών δέρματος από 19 από τους παραπάνω οροθετικούς ασθενείς δημοσιεύθηκαν αργότερα σε διακριτή δημοσίευση που αποκάλυψε και η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη οδήγησε σε πτώση της έκφρασης tTG στο χόριο κατά 50% (Michaelssonetal., 2003).

Ομοίως, το 2007 ο Michaëlsson και οι συνεργάτες του παρουσίασαν αποτελέσματα από 16 περιπτώσεις φλυκαινώδους παλαμο – πελματιαίας ψωρίασης, οι οποίοι συμμορφώθηκαν σε μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη. Οι AGA οροθετικοί ασθενείς που τηρούσαν αυστηρά την διαίτα ελεύθερη από γλουτένη ($n = 9$) παρουσίασαν μεγάλες βελτιώσεις ή ακόμα και κάθαρση των αλλοιώσεών τους, ενώ βελτιώσεις φάνηκαν μόνο σε δύο από τους τέσσερις ασθενείς με χαμηλότερη συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη και σε κανέναν από τους οροθετικά αρνητικούς ασθενείς ($n = 3$) (Michaelssonetal., 2007).

Οι επιπτώσεις μίας δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη σε ασθενείς με ταυτόχρονη ψωρίαση και κοιλιοκάκη έχουν διερευνηθεί σε μία ιταλική πολυκεντρική μελέτη. Σε μια παρακολούθηση τριών μηνών, οι ασθενείς ($n = 9$) παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις.

Συνολικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με ψωρίαση με αντισώματα που σχετίζονται με τη γλουτένη μπορεί να ωφεληθούν από μια δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη, ωστόσο, μεγαλύτερες δοκιμές πρέπει να πραγματοποιηθούν για την επικύρωση των αποτελεσμάτων / ευρημάτων.

Κεφάλαιο 5^ο: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και γλουτένη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (Type 1 DiabetesMellitus, T1DM) είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 διαγιγνώσκεται συχνά στην παιδική ηλικία και οδηγεί σε μία δια βίου ανάγκη για εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης (Passalieta., 2020). Αρκετές μελέτες σε ζώα υποστηρίζουν την πιθανή εμπλοκή της γλουτένης στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και έχουν συνοψιστεί προηγουμένως από

τους Antvorskov(105) και τον Haupt–Jorgensen και τους συνεργάτες τους (Antvorskovetal., 2014; Haupt – Jorgensenetal., 2018).

5.1 Συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της γλουτένης

Πρόσφατες μελέτες κοόρτης μητέρας και παιδιού υποδεικνύουν ότι η έκθεση στη γλουτένη κατά την πρώιμη ζωή μπορεί να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Antvorskovetal., 2018; Lund–Blixetal., 2020), ενώ παλαιότερες μελέτες σε άτομα με προδιάθεση δεν αποκάλυψε τέτοιο συσχετισμό (Lambetal., 2008; Virtanenetal., 2011). Σύμφωνα με μια Δανική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2018, οι απόγονοι από μητέρες που κατανάλωναν υψηλότερες ποσότητες γλουτένης είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με απογόνους από μητέρες με τη χαμηλότερη πρόσληψη γλουτένης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (προσαρμοσμένο HR = 2,00, 95%CI = 1,02–4,00). Ωστόσο, μόνο μια σχέση δόσης – απόκρισης αποδείχθηκε και μόνο με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με την υψηλότερη και τη χαμηλότερη πρόσληψη γλουτένης (Antvorskovetal., 2018). Αυτά τα αποτελέσματα δεν επαναλήφθηκαν σε παρόμοια Νορβηγική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2020, καθώς η πρόσληψη της γλουτένης από τους ίδιους τους απογόνους συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (προσαρμοσμένο HR = 1,46, 95%CI = 1,06–2,01, p = 0,02) (Lund–Blixetal., 2020).

Ομοίως, δημοσιεύσεις έχουν διερευνήσει εάν και πώς τα πρότυπα διατροφής των βρεφών θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Antvorskovetal., 2014). Τα δεδομένα από τη Μελέτη Αυτοανοσίας του Διαβήτη στους Νέους (Diabetes Autoimmunity Study in the Young, DAISY) υποστηρίζουν ότι η εισαγωγή δημητριακών μεταξύ 4 – 6 μηνών οδηγεί σε χαμηλότερο κίνδυνο αυτοανοσίας των νησιδίων (<4 μήνες: HR = 4,32, 95%CI = 2,0–9,35, >6 μήνες: HR = 5,36, 95%CI = 2,08–13,8) (Norrisetal., 2003). Ομοίως, η καθυστερημένη (≥7 μήνες) εισαγωγή κουάκερ που περιέχει γλουτένη έχει βρεθεί ότι είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι των β – κυττάρων (Wahlbergetal., 2006), ενώ ο Ludvigsson (2003) δεν εντόπισε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου εισαγωγής της γλουτένης και των επιπέδων αυτοαντισωμάτων των νησιδίων (Ludvigsson, 2003).

Αποτελέσματα από τη μελέτη BABYDIAB υποστηρίζουν την ιδέα ότι η εισαγωγή τροφίμων που περιέχουν γλουτένη σε ή πριν από την ηλικία των τριών μηνών αυξάνει τον κίνδυνο αυτοανοσίας των νησιδίων (HR = 5,2, 95%CI = 1,7–15,5, p = 0,003), ωστόσο, η καθυστερημένη (>6 μηνών) εισαγωγή τροφίμων που περιέχουν γλουτένη δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο αυτοανοσίας των νησιδίων (Ziegler et al., 2003). Τέλος, η μελέτη BABYDIET – μια πιλοτική μελέτη στην οποία 150 βρέφη με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μάρτυρες (6 μήνες) είτε σε καθυστερημένη (12 μήνες) εισαγωγή γλουτένης δεν εντόπισε καμία διαφορά στην αυτοανοσία των νησιδίων στα τρία χρόνια παρακολούθησης (συμμόρφωση = 70%) (Hummel et al., 2011).

5.2 Συννοσηρότητα μεταξύ της κοιλιοκάκης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Τα τελευταία χρόνια, πολλαπλές μελέτες έχουν καταδείξει την συννοσηρότητα μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της κοιλιοκάκης. Διάφοροι μηχανισμοί και παράγοντες έχουν μελετηθεί και συμπεριληφθεί σε αυτές τις αναφορές. Το πιο καθιερωμένο και αποδεκτό συμπέρασμα είναι ότι και οι δύο νόσοι μοιράζονται ένα κοινό γενετικό υπόβαθρο, το οποίο καθορίζεται κυρίως από τα γονίδια HLA-DQ2 και DQ8 (Camarca et al., 2012).

5.2.1 Γενετική και ανοσολογία

Η σημασία της συσχέτισης μεταξύ αυτών των δύο ασθενειών μπορεί να αντικατοπτρίζεται στο ότι σε ορισμένες χώρες ο γονότυπος των γονιδίων υψηλού κινδύνου HLA είναι απαραίτητη προϋπόθεση εάν ένας ασθενής διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Ενώ σε άλλες χώρες, η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 έχει καλώς τεκμηριωθεί, ώστε όταν ένας ασθενής διαγιγνώσκεται σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, δεν είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες εξετάσεις, δεδομένων των υψηλών θετικών προγνωστικών τιμών αυτών των δοκιμών (Deja et al., 2020). Αυτές οι μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι είναι πολύ πιο συνηθισμένο για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 να αναπτύξουν αργότερα στη ζωή τους κοιλιοκάκη, από ότι το αντίθετο (Elfstrom et al., 2014). Επιπλέον, ένα μεγάλο ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών με διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, με τα επίπεδά τους να συσχετίζονται με το βαθμό της ατροφίας των λαχνών (Kaure et al., 2019). Δεδομένης της σημασίας της συσχέτισης αυτών των δύο ασθενειών, έχουν διεξαχθεί ορισμένες

μελέτες προς διερεύνηση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης και της καλύτερης κατανόησης των συμπεριφορών τους. Ομοίως, θα βοηθούσε η ανάπτυξη νέων τρόπων αντιμετώπισης αυτών των ασθενειών και βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών (Prietoetal., 2021).

5.2.2 Μικροβίωμα

Μία από τις νεότερες εξελίξεις στην κατανόηση της συνύπαρξης της κοιλιοκάκης με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι η δυσβίωση που παρατηρείται σε ασθενείς και με τις δύο νόσους. Ο όρος «δυσβίωση» χρησιμοποιείται και αναφέρεται σε μια ανισορροπία στη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου που μπορεί να προκαλέσει διαφορετικά συμπτώματα (Caietal., 2019). Οι ασθενείς με συνύπαρξη και των δύο νόσων επιδεικνύουν παρόμοια βακτηριακή σύνθεση του εντέρου, σε σύγκριση με ασθενείς μόνο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, πράγμα που μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι ασθενείς αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 πριν από την κοιλιοκάκη (Singhetal., 2021). Επίσης, τα υψηλά επίπεδα ορισμένων βακτηρίων όπως των *Bacteroides* και τα χαμηλά επίπεδα άλλων όπως το *Coprococcus* και το *Prevotella* μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της κλασσικής συμπτωματολογίας της κοιλιοκάκης, δεδομένου ότι ορισμένα βακτήρια χρησιμοποιούν τη γλουτένη ως καύσιμο και τα προϊόντα αυτού του μεταβολισμού μπορεί να είναι η αιτία των κλασικών συμπτωμάτων (Olivaresetal., 2018; Singhetal., 2021). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινιστούν αυτές οι δηλώσεις (Prietoetal., 2021).

5.2.3 Ανοσοποιητικό προφίλ και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Μια άλλη ανακάλυψη στην παθογένεση ασθενών με κοιλιοκάκη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι τα τροποποιημένα επίπεδα κυτοκινών, μεταλλοπρωτεϊνών, χημειοκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και αντισωμάτων, σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Ο Tiberti και οι συνεργάτες του (2012) έδειξαν ότι οι ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 επιδείκνυαν χαμηλή ανοσολογική απόκριση τη στιγμή της διάγνωσης της κοιλιοκάκης χρόνια αργότερα. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά στο χρόνο διάγνωσης μεταξύ διαφορετικών ασθενών (Tibertietal., 2012). Από την άλλη πλευρά, ο Tompa και οι συνεργάτες του (2020) εντόπισαν μειωμένα επίπεδα ορισμένων ουσιών μπορούν να προσδώσουν προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Tompaetal., 2020).

Μια άλλη έρευνα όπως του Guan και των συνεργατών του (2011) μελέτησε τα επίπεδα συγκεκριμένων κυτοκινών και έδειξε χαμηλά επίπεδα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Guanetal., 2011). Ομοίως, ο El Samahi και οι συνεργάτες του (2017) μελέτησαν τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού ενζύμου βισφατίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, παρουσιάζοντας χαμηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (ElSamahietal., 2017). Όλες αυτές οι πληροφορίες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα κυτοκινών, ενζύμων και πρωτεϊνών, μεταξύ άλλων, μπορούν να διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα για να έχουμε καλύτερα συμπεράσματα (Prietoetal., 2021).

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα ευρήματα, ο Vorobjona και οι συνεργάτες του (2019) εντόπισαν αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκινών συσχετίζεται με το επίπεδο φλεγμονής και λοίμωξης από εντεροϊό στα κύτταρα του εντέρου ασθενών με κοιλιοκάκη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Vorobjonaetal., 2019). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται επίσης από τη μελέτη του Goodwin (2019), ο οποίος, στην κριτική του, διαπίστωσε ότι η παρουσία εντεροϊού στα κύτταρα του εντέρου αυξάνουν τον κίνδυνο και είναι παρόν σε ασθενείς με συνυπάρχων σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και κοιλιοκάκη (Goodwin, 2019). Αυτό μπορεί να επιβεβαιωθεί και με τα αποτελέσματα της μελέτης TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) που διεξήχθη σε δείγμα 8676 παιδιών, όπου αποδείχθηκε ότι η λοίμωξη από εντεροϊό προδιαθέτει για ανάπτυξη κοιλιοκάκης σε διαβητικούς ασθενείς (Lindforsetal., 2020).

5.3 Κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease, IBD), συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Crohn (Crohn's Disease, CD) και της ελκώδους κολίτιδας (Ulcerative Colitis, UC) χαρακτηρίζεται από χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή στο γαστρεντερικό σωλήνα που σχετίζεται με σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών, ανοσολογικών παραγόντων και παραγόντων του μικροβιώματος του εντέρου (Bassoetal., 2014). Εξωεντερικές εκδηλώσεις σχεδόν από κάθε σύστημα οργάνων αναπτύσσονται στο 25 – 40% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Bernsteinetal., 2001). 2009). Επιπλέον, δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η

φλεγμονώδης νόσο του εντέρου είναι ένας σαφής παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Kangetal., 2019).

5.3.1 Μελέτες που συσχετίζουν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί έχει δειχθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, και ιδιαίτερα νόσο του Crohn, είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με άτομα του γενικού πληθυσμού (με ίδια χαρακτηριστικά ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος, κατάστασης καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ, άσκηση και εισόδημα). Σε μία συγχρονική μελέτη που περιλάμβανε 12.601 ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ήταν η τρίτη πιο συχνή συννοσηρότητα (επιπολασμός 1%), ωστόσο, οι πιθανότητες ανάπτυξης δεν ήταν σημαντικά αυξημένες τόσο σε ασθενείς με νόσο Crohnόσο και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Wengetal., 2007). Αντίθετα, μία συγχρονική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ανέφερε ότι δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Cohenetal., 2008). Επίσης, μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη της ΝΗΙστις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έδειξε ότι ο ηλικιακά προσαρμοσμένος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 ήταν 10.1 (95% CI, 8.2 – 12.4) σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και 8.6 (95% CI, 8.4 – 8.9) σε άτομα χωρίς φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αντίστοιχα, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Xuetal., 2018).

Αντίθετα, μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη από 47.325 ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στην Δανία έδειξε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 συσχετίστηκε σημαντικά τόσο με την ελκώδη κολίτιδα όσο και με τη νόσο Crohn(Hallingetal., 2017). Σε μία μελέτη περίπτωσης – ελέγχου 1.200 παιδιατρικών ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 ήταν επίσης υψηλότερος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα από ό, τι στα άτομα ελέγχου Kappelmanetal., 2011). Ηπρώτηπληθυσμιακήμελέτη – κοόρτης από τηνUnited Kingdom Clinical Practice Research Datalink έδειξε επίπτωση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου 37.7 ανά 100.000 άτομα – έτη σε 141.170 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και η χρήση αναστολέων διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης – 4 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας, χωρίς παρουσία νόσου Crohn (Abrahamietal., 2018). Ωστόσο, στην μελέτη του Kangκαι των συνεργατών του (2019) ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 με τη χρήση στεροειδών ήταν

σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με νόσο Crohn, αλλά όχι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα μεγάλων πληθυσμιακών μελετών – κοόρτης μπορεί να υπάρχει μία πιθανότητα κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αν και εξακολουθεί να υπάρχει μία διαμάχη σχετικά με την αιτιώδη σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 λόγω της ετερογένειας του σχεδιασμού της μελέτης και του πληθυσμού (Kangetal., 2019).

5.3.2 Μηχανισμός και γενετικοί παράγοντες

Ο μηχανισμός της χρόνιας φλεγμονής και οι γενετικοί παράγοντες που είναι κοινοί στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 και στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, ειδικά στη νόσο του Crohn, μπορεί να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο σε αυτό το φαινόμενο. Μία εξήγηση για τη σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και του σακχαρώδη διαβήτη είναι ότι οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη από την άποψη της χρόνιας φλεγμονής και της δυσβίωσης (Jurjusetal., 2016; Kamadaetal., 2013). Η αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου και η διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να ενεργοποιήσει τη συστηματική φλεγμονή μέσω των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (Arifetal., 2011; Morrisetal., 2016).

Σε προηγούμενες έρευνες, οι οποίες μελέτησαν τη παθοφυσιολογία και τις γενετικές μεταλλάξεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και του σακχαρώδη διαβήτη, βρέθηκαν ενδείξεις γενετικής ή επιγενετικής προδιάθεσης, κοινές τόσο για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου όσο και για το σακχαρώδη διαβήτη. Έχουν αναφερθεί διάφορες παραλλαγές γενετικών τόπων που σχετίζονται με την παθογένεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και του σακχαρώδη διαβήτη. Οιγονιδιακές μεταλλάξεις, PTPN2) και PTN22 είναι γενετικές παραλλαγές που διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη τόσο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και της νόσου του Crohn (Sharpetal., 2015). Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η μετάλλαξη PTPN2 παίζει σημαντικό ρόλο στην απόπτωση των παγκρεατικών β – κυττάρων αλλά, παράλληλα, ρυθμίζει την λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού και την έμφυτη ανοσοαπόκριση στην νόσο του Crohn (McCole, 2012; Spalingeretal., 2015; Santinetal., 2011).

Η συνολική επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία. Ωστόσο, οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου μπορεί να βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης

σακχαρώδη διαβήτη ακόμη και σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Νεότεροι ασθενείς με νόσο του Crohn(κάτω των 40 ετών) είχαν 2.4 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με άτομα ελέγχου. Ακόμη και ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών με ελκώδη κολίτιδα είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου έχει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη σε νεότερα άτομα με σχετικά χαμηλό κίνδυνο μεταβολικών νοσημάτων. Επομένως, οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι οι νεαροί ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου θα μπορούσαν να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη (Kangetal., 2019).

Ο Shanahan και οι συνεργάτες του (2016) ανέφεραν ότι οι μικροβιακές διαταραχές, ως περιβαλλοντικός παράγοντας στην πρώιμη ζωή, συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής και μεταβολικών διαταραχών (Shanahanetal., 2016). Επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται επίσης με χρόνια φλεγμονή, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη μέσω φλεγμονωδών και μεταβολικών μονοπατιών (σηματοδότησης) σε νεότερους ασθενείς (Shanahan, 2012). Η πρώιμη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αναλογία της μικροχλωρίδας, όπως η πρώιμη έκθεση στα αντιβιοτικά, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (BernsteinandShanahan, 2008; Shawetal., 2010). Αυτοί οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες σε νεαρούς ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και να οδηγήσουν σε σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, η παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη σε νεότερους ασθενείς παραμένει ασαφής και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες (Kangetal., 2019).

5.4 Παρεμβάσεις διαίτας ελεύθερης από γλουτένη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Δύο μελέτες έχουν διερευνήσει εάν μια διαίτα ελεύθερη από γλουτένη θα μπορούσε να έχει προστατευτική επίδραση στα παιδιά που ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Στην πρώτη μελέτη, 17 συγγενείς πρώτου – βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 μετουλάχιστον δύο αυτοαντισώματα έναντι των β – κυττάρων συμπεριλήφθηκαν σε μια διασταυρούμενη δοκιμή που αποτελούνταν από έξι μήνες υιοθέτησης μίας διαίτας ελεύθερης από γλουτένη που ακολουθήθηκε από έξι μήνες υιοθέτησης μίας διαίτας που περιείχε γλουτένη. Οι δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης αποκάλυψαν μία βελτιωμένη οξεία απόκριση της ινσουλίνης μετά την διαίτα ελεύθερη από γλουτένη ($p =$

0,004) και μη σημαντική επιδείνωση μετά την επανεισαγωγή διατροφικής γλουτένης ($p = 0,07$). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για την ευαισθησία στην ινσουλίνη που μετρήθηκε με το μοντέλο ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη (Homeostasis Model of Insulin Resistance, HOMA-IR), ωστόσο, αυτή τη φορά, μία μη – σημαντική αύξηση μετά την δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη ακολουθήθηκε από σημαντική μείωση ($p < 0,005$) μετά την υιοθέτηση διαίτας που περιείχε γλουτένη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων σε αυτή τη μελέτη (Pastore et al., 2003), ούτε σε παρόμοια μελέτη που περιλάμβανε μεγαλύτερη παρέμβαση ελεύθερη από γλουτένη διάρκειας 12 μηνών ($n = 7$). Μία πενταετής παρακολούθηση της τελευταίας μελέτης υποδήλωσε ότι οι 12 μήνες σε δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη δεν επηρέασε τον κίνδυνο εξέλιξης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Fuchtenbusch et al., 2004).

Η παρατεταμένη μερική ύφεση ως απόκριση στη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη απεικονίστηκε επίσης σε μια μελέτη που ήταν μεθοδολογικά ισχυρότερη λόγω της συμπερίληψης μιας ομάδας – ελέγχου που παρέμεινε σε μία πρότυπη δίαιτα που περιείχε γλουτένη ($n = 19$) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η δοκιμή δεν ήταν τυχαιοποιημένη και 20 από τα 26 παιδιά ολοκλήρωσαν την παρέμβαση ελεύθερης από γλουτένη διάρκειας ενός έτους με ικανοποιητική συμμόρφωση. Η δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη εισήχθη εντός ενός διάμεσου 38 ημερών από την έναρξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Στην παρακολούθηση, τα παιδιά που τηρούσαν τη δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη επιδείκνυαν χαμηλότερο IDA1c (κατά 1,37, $p = 0,01$), χαμηλότερο μέσο όρο HbA1c (κατά 0,7% [7,8 mmol/mol], $p = 0,02$) και υπήρχε μια τάση προς χαμηλότερη δόση ινσουλίνης (κατά 0,15 U/kg/ημέρα, $p = 0,07$) σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (Neuman et al., 2020).

Κεφάλαιο 6^ο: Γλουτένη και κοιλιακό άλγος στα παιδιά

Η σχέση μεταξύ της γλουτένης και του κοιλιακού άλγους είναι ευρεία και μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες (Fasano et al., 2015; Junker et al., 2012; Sapone et al., 2011; Volta et al., 2016). Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της γλουτένης και των λειτουργικών διαταραχών κοιλιακού άλγους (Functional Abdominal Pain Disorders, FAPD) δεν είναι καλώς – καθορισμένη. Στα παιδιά, οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές (Functional Gastrointestinal Disorders, FGIDs) είναι συχνές σε όλες τις ηλικίες (Chogle et al., 2016; Lewis

et al., 2016; Vandenplas et al., 2015). Οι λειτουργικές διαταραχές κοιλιακού άλγους είναι ένας σχετικά νέος όρος που ορίστηκε πρόσφατα στα κριτήρια Rome IV το 2016 (Πίνακας 2).

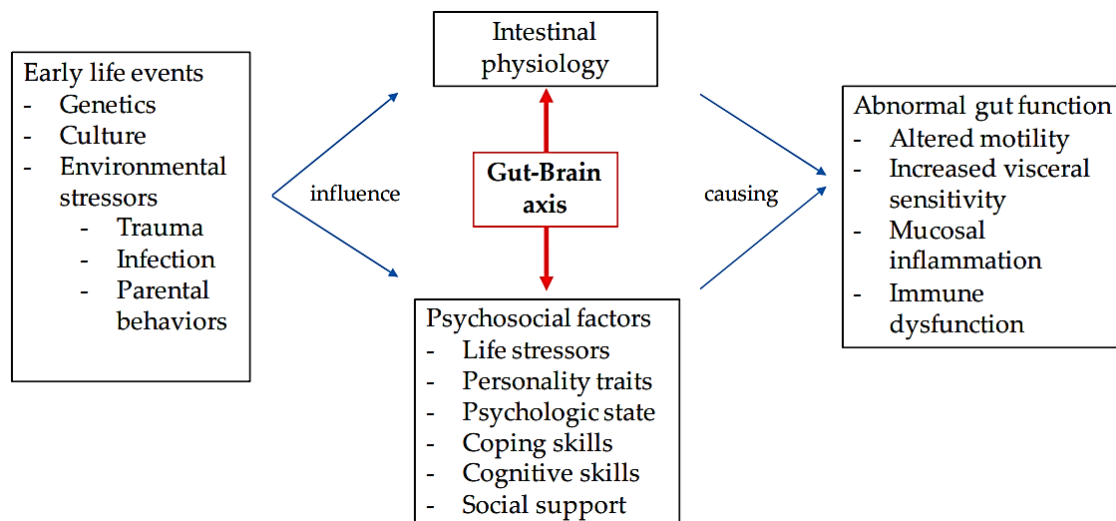
-
- Functional nausea and vomiting disorders
 - Cyclic vomiting syndrome
 - Functional nausea and functional vomiting
 - Rumination syndrome
 - Aerophagia
 - Functional abdominal pain disorders
 - Functional dyspepsia
 - Postprandial distress syndrome
 - Epigastric pain syndrome
 - Irritable bowel syndrome (IBS)
 - IBS with predominant constipation (IBS-C)
 - IBS with predominant diarrhea (IBS-D)
 - IBS with mixed bowel habits (IBS-M)
 - IBS unclassified (IBS-U)
 - Abdominal migraine
 - Functional abdominal pain—not otherwise specified
 - Functional defecation disorders
 - Functional constipation
 - Non-retentive fecal incontinence
-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ταξινόμηση Rome IV για λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές σε παιδιά και εφήβους.
Πηγή: Hyams et al., 2016

Τα κριτήρια Rome IV αναφέρουν ότι οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές δεν είναι απαραίτητα διαγνώσεις αποκλεισμού, και ότι άλλες ιατρικές καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με αυτές (Faure and Giguere, 2008; Zimmerman et al., 2013). Ο όρος «κοιλιακό άλγος που σχετίζεται με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές» άλλαξε σε «λειτουργικές διαταραχές κοιλιακού άλγους» το 2016 και ένας νέος όρος, «λειτουργικό κοιλιακό άλγος – που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά (Functional Abdominal Pain – Not Otherwise Specified, FAP – NOS)» για παιδιατρικούς ασθενείς, προστέθηκε για ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, της λειτουργικής δυσπεψίας ή της κοιλιακής ημικρανίας (Hyams et al., 2016).

6.1 Παθογένεια των λειτουργικών διαταραχών κοιλιακού άλγους και των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών

Οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές θεωρούνται ως επί το πλείστο το άθροισμα πολλών πολύπλοκων παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων βιολογικών, γενετικών, ψυχολογικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων. Η χρήση της βιοψυχοκοινωνικής προσέγγισης επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να κατανοήσει καλύτερα τις λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές και να καθιερώσει ένα κλινικό πλαίσιο για την αντιμετώπιση της μεταβλητότητας και της πολυπλοκότητας αυτών των ασθενών (Drossman, 2016; Van Oudenhove et al., 2016). Γεγονότα πρώιμης ζωής επηρεάζουν τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και την εντερική φυσιολογία, η οποία αλληλεπιδρά ως μέρος του άξονα εντέρου – εγκεφάλου. Χρησιμοποιώντας νευροδιαβιβαστές, αυτός ο άξονας μεταδίδει αμφίδρομα σήματα από το γνωστικό και συναισθηματικό κέντρο στο γαστρεντερικό σωλήνα (Gastrointestinal, GI) (Gaman and Kuo, 2008). Αρκετές κινητικές, αισθητηριακές, αυτόνομες, ανοσιακές και οι ενδοκρινικές λειτουργίες επηρεάζονται μέσω των άμεσων συνδέσεων μεταξύ των σπλαχνικών μυών, των δομών των τελικών οργάνων και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Jones et al., 2006), με τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες να διαμορφωθούν την εμπειρία του πόνου και τη συμπεριφορά των συμπτωμάτων του ασθενούς (Drossman, 2016) (Εικόνα 6).



ΕΙΚΟΝΑ 6: Βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση και άξονας εντέρου – εγκεφάλου. Πηγή: Llanos – Chea and Fasano, 2018

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα εντερικά βακτήρια διατηρούν μία ομοιοστατική σχέση με το βλεννογόνο του ξενιστή χωρίς να διεγείρουν το συστηματικό ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις αυτή η ισορροπία φαίνεται να διαταράσσεται λόγω της δυσβίωσης (Daulatzai, 2015). Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε ενίσχυση της εντερικής διαπερατότητας, ανοσολογική ενεργοποίηση του βλεννογόνου, τροποποιημένη κινητικότητα του εντέρου και σπλαχνική υπερευαισθησία (Llanos – Chea and Fasano, 2018). Ωστόσο, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα κατά την σύγκριση της σύνθεσης και της διαφοράς μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του χρόνιου κοιλιακού άλγους σε ενήλικες και παιδιά με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Mayer et al., 2014).

Η αναδυόμενη έννοια του άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου (Mayer et al., 2014; Pigrau et al., 2016) περιγράφεται ως ο έλεγχος της γαστρεντερικής και της νευρολογικής λειτουργίας μέσω της σύνδεσης της μικροχλωρίδας, του εντέρου και του εγκεφάλου (Pigrau et al., 2016). Το κεντρικό νευρικό σύστημα ρυθμίζει τη γαστρεντερική οδό μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Autonomous Nervous System, ANS). Η μικροχλωρίδα επηρεάζεται από τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια (Hypothalamus – Pituitary – Adrenal, HPA) μέσω αλλαγών στο περιβάλλον, δηλαδή την έκκριση οξέων και βλέννας, την περιφερική κινητικότητα, τη διαπερατότητα του εντέρου και την εντερική σηματοδότηση της μικροχλωρίδας του ξενιστή μέσω λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και νευροδραστικών ουσιών (Llanos – Chea and Fasano, 2018).

Πιο πρόσφατα, τα τρόφιμα και η διατροφή, και η επίδρασή τους στην εντερική μικροχλωρίδα, έχουν συσχετιστεί με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές. Το γάλα και οι υδατάνθρακες, αντίστοιχα, είναι τα πιο κοινά τρόφιμα που αποφεύγουν οι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Llanos – Chea and Fasano, 2018). Ορισμένοι περιορισμοί τροφίμων θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμοι ως αποτέλεσμα μειωμένων οσμωτικών επιδράσεων ή αλλοιώσεων στον βλεννογόνο του εντέρου (Chey, 2013; Rajilic – Stojanovic et al., 2015).

6.2 Συσχέτιση γλουτένης με κοιλιακό άλγος

Η επιδημιολογία των λειτουργικών διαταραχών κοιλιακού άλγους που σχετίζονται με τη γλουτένη δεν έχει ακόμη αναφερθεί. Μεταξύ των συνθηκών που περιλαμβάνονται στις

λειτουργικές διαταραχές κοιλιακού άλγους, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ήταν το πιο μελετημένο σε σχέση με τη διατροφή και την κατανάλωση γλουτένης (Volta et al., 2016). Περισσότερο από το 60% των ενήλικων ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου αναπτύσσουν τυμπανισμό και κοιλιακό άλγος μέσα σε 15 λεπτά έως λίγες ώρες μετά την κατανάλωση ορισμένων τροφών (Simren et al., 2001). Σε μία διπλά – τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και αυτοαναφερόμενη δυσανεξία στη γλουτένη με αρνητική διάγνωση για κοιλιοκάκη έλαβαν είτε γλουτένη είτε εικονικό φάρμακο. Το 32% των ασθενών στην ομάδα που εκτέθηκε σε γλουτένη ανέφερε επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων έναντι του 60% της ομάδας εικονικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου θα μπορούσαν να αντιδράσουν στη γλουτένη παρά την έλλειψη διάγνωσης δυσανεξίας στη γλουτένη (Biesiekierski et al., 2011). Ωστόσο παρόμοιες μελέτες σε παιδιά εκλείπουν (Van Tilburg and Felix, 2013).

Υπάρχει ένα αποτελεσματικό και συντονισμένο σύστημα που ανταποκρίνεται στην κατάποση τροφής με την πέψη, την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και την αποβολή αποβλήτων. Ορισμένες τροφές μπορεί να επηρεάσουν ορισμένους ασθενείς λόγω διαφόρων μηχανισμών που περιλαμβάνουν δυσανεξία, αλλεργία ή / και υπερευαισθησία (Cuomo et al., 2014). Το σιτάρι στη διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο επιδεινώνοντας τα συμπτώματα σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (De Giorgio et al., 2016). Όπως προαναφέρθηκε, η γλουτένη, που βρίσκεται στο σιτάρι, τη σίκαλη, και το κριθάρι, είναι μια ομάδα ανοσογόνων πρωτεϊνών που είναι γνωστό ότι προκαλεί κοιλιοκάκη, μια αυτοάνοση νόσο, σε άτομα με γενετική προδιάθεση (Ludvigsson et al., 2013).

Οι πρωτεάσες του εντέρου δεν αποικοδομούν πλήρως τις πρωτεΐνες γλουτένης, οδηγώντας στην παραγωγή αρκετών μη – χωνεμένων πεπτιδίων. Έχει προταθεί ότι, ακόμη και απουσία κοιλιοκάκης, αυτά τα πεπτίδια μπορούν να προκαλέσουν ήπιες ανοσολογικές και / ή λειτουργικές ανωμαλίες του εντέρου σε μια υποομάδα ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Verdu et al., 2009). Μοντέλα ποντικών με ευαισθητοποίηση στη γλουτένη, απουσία κοιλιοκάκης, έχουν περιγραφεί με αλλοιωμένη συσταλτικότητα των λείων μυών και ανώμαλη ανοσολογική αντίδραση που σχετίζεται με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Volta et al., 2016). Επιπλέον, οι αναστολείς α – αμυλάσης / θρυψίνης (Amylase / Trypsin Inhibitors, ATI) και η συγκολλητίνη λεκτίνης σίτου, άλλα πρωτεϊνικά συστατικά του σίτου, έχουν αποδειχθεί ότι διεγείρουν μονοπάτια της έμφυτης ανοσίας (de Punder and Pruimboom, 2013). Ο ρόλος των αναστολέων α – αμυλάσης / θρυψίνης στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου δεν είναι ακόμη

γνωστός, και οι μηχανισμοί της είναι διαφορετικοί από αυτούς που προτείνονται για τη γλουτένη (Volta et al., 2016). Το σιτάρι περιέχει επίσης φρουκτάνες, οι οποίες είναι υδατάνθρακες που απορροφώνται ελάχιστα στο λεπτό έντερο, καθώς και άλλους ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες, και πολυόλες (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Mono —saccharides, Polyols, FODMAPs) (De Giorgio et al., 2016).

Ακόμη και απουσία κοιλιόκακας, η γλουτένη έχει υποτεθεί ότι προκαλεί συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος. Ποντίκια που ευαισθητοποιήθηκαν στη γλουτένη επέδειξαν αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από το μωεντερικό πλέγμα. Ως κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο έντερο, η ακετυλοχολίνη αυξάνει τη συσταλτικότητα των λείων μυών, τη μεταφορά ιόντων, και τις διανυσματικές κινήσεις νερού. Στον αντίποδα, η ευαισθητοποίηση με πρωτεΐνες ελεύθερες από γλουτένη δεν προκάλεσε παρόμοια αντίδραση, και η γλουτένη δεν προκάλεσε ατροφία του βλεννογόνου. Επίσης, η εν λόγω δυσλειτουργία ήταν πιο έντονη στην απόκριση των T – κυττάρων έναντι του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) σε διαγονιδιακά ποντίκια θετικά στο DQ8 (Verdu et al., 2008). Τα μονοκύτταρα ατόμων χωρίς κοιλιόκακη, όπως διαπιστώθηκε με αρνητική μικροσκοπία ιστού και ορολογία, με θετικό γενετικό απλότυπο HLA – DQ2, έχει αποδειχθεί ότι απελευθερώνουν 2 – 3 φορές περισσότερη ιντερλευκίνη – 8 σε σύγκριση με τα μονοκύτταρα από HLA – DQ2 αρνητικών ατόμων (Cinova et al., 2007).

6.3 Στοιχεία για τη σύσταση διαίτας ελεύθερη από γλουτένη ως θεραπεία σε ασθενείς με λειτουργικές διαταραχές κοιλιακού άλγους

Επί του παρόντος, μια αυστηρή, δια βίου εφαρμογή διαίτας ελεύθερης από γλουτένη είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με κοιλιόκακη (Leonard et al., 2017), ενώ για ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με μη – κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας (Volta et al., 2016). Η παρουσία γλουτένης στα τρόφιμα είναι κοινή και, ακόμη και σε τρόφιμα χωρίς γλουτένη, ελάχιστες ποσότητες γλουτένης μπορεί να είναι παρούσες. Το όριο ανοχής στη γλουτένη σε ασθενείς με μη – κοιλιοκακική ευαισθησία στη γλουτένη είναι άγνωστο και φαίνεται ότι είναι μεταβαλλόμενο μεταξύ των ασθενών (Catassi et al., 2013; Catassi et al., 2015).

Οι ασθενείς με κοιλιακό άλγος και τυμπανισμό αναφέρουν έλεγχο των συμπτωμάτων και οι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με διάρροια βρέθηκε να βελτιώνουν τα συμπτώματά τους όταν ακολουθούν μία διαίτα ελεύθερη από γλουτένη για 6 μήνες (Wahnschaffe et al., 2007). Όταν είναι επιτυχής, η αποφυγή γλουτένης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα σε σύντομο χρονικό διάστημα, όπως εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη της διαίτας ελεύθερη από γλουτένη. Ενήλικα άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, απουσία κοιλιοκάκης, που διατηρούσαν διαίτα ελεύθερη από γλουτένη ανέφεραν επιδείνωση των συμπτωμάτων όταν εκτέθηκαν σε γλουτένη (68%) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο χωρίς γλουτένη (40%) (Biesiekierski et al., 2011). Άλλες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες υποστήριξαν την ιδέα ότι η πρόκληση της γλουτένης προκαλεί συμπτώματα σε άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Di Sabatino et al., 2015; Elli et al., 2016; Zanini et al., 2015). Ειδικότερα, η πρόκληση σίτου οδηγεί σε συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (Carroccio et al., 2013), και παράλληλα τα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου με γενετικό απλότυπο HLA DQ2 – 8 ανταποκρίνονται στη διαίτα ελεύθερη από γλουτένη (Vazquez – Roque et al., 2013; Wahnschaffe et al., 2007).

Σε μια δεύτερη δοκιμή από το Biesiekierski και τους συνεργάτες του (2013), ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διαίτα ελεύθερη από γλουτένη προκλήθηκαν με χαμηλή δόση γλουτένης (2 g την ημέρα), υψηλή δόση γλουτένης (16 g την ημέρα) ή πρωτεΐνη ορού γάλακτος (16 g την ημέρα) μετά τη διατήρηση μίας διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε FODMAPs για 2 εβδομάδες. Η πρόκληση γλουτένης δεν προκάλεσε συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος, αλλά όλες οι παρεμβάσεις είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων, ανεξαρτήτου της δόσης της γλουτένης (Biesiekierski et al., 2013).

Σε ασθενείς που έχουν αυτοδιαγνωσθεί ως NCGS / NCWS, πριν ξεκινήσουν μια διαίτα ελεύθερη από γλουτένη, συνιστάται ο έλεγχος για τον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης (Sarone et al., 2012). Διαιτες ελεύθερες από γλουτένη με χαμηλότερες συγκεντρώσεις θερμίδων και φυτικών ινών μπορεί να οδηγήσουν σε διατροφικές ελλείψεις και σε αυξημένη πρόσληψη ολικών και κορεσμένων λιπαρών. Επίσης, μπορεί να περιέχουν χαμηλότερες ποσότητες φυλλικού οξέος, νιασίνης, κοβαλαμίνης, βιταμίνης Α, βιταμίνης Ε, φωσφόρου, ασβεστίου, ψευδαργύρου και σεληνίου σε σύγκριση με μία διαίτα τρόφιμα πλούσια σε γλουτένη. Επιπρόσθετα, η σύνθεση της μικροχλωρίδας στο λεπτό έντερο επηρεάζεται, όπως φαίνεται, με τη μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων όπως των *Firmicutes*, όταν η γλουτένη περιορίζεται στη διατροφή (Dall’ Asta et al., 2012; Wild et al., 2010). Οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα και στη

φυσιολογία του εντέρου μετά από δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη θα μπορούσαν ενδεχομένως να ενισχύσουν την αντιδραστικότητα και την ευαισθησία στη γλουτένη και / ή τις επανεισαγωγές σίτου (Volta et al., 2016).

Για να αποφευχθεί η ανεπαρκής διατροφή, μια δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη πρέπει να υποδειχθεί ιατρικά, ενώ παράλληλα να υπάρχει σωστή αξιολόγηση, καθοδήγηση και επίβλεψη από έναν έμπειρο διαιτολόγο – διατροφολόγο. Άλλες τροφικές ευαισθησίες και / ή δυσανεξίες θα πρέπει να αξιολογούνται εάν τα συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος εμμένουν μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες επιτηρούμενης δίαιτας ελεύθερης από γλουτένη σε ασθενείς με υποψία NCGS / NCWS (De Giorgio et al., 2016). Είναι πιθανό ότι άλλα τρόφιμα πλούσια σε FODMAPs θα μπορούσαν να προκαλέσουν συμπτώματα και μια δοκιμή αποκλεισμού μπορεί να είναι επωφελής (Volta et al., 2016).

Συμπέρασμα

Η εισαγωγή του σίτου στην ανθρώπινη διατροφή έχει προκαλέσει πολλαπλά προβλήματα υγείας που προέρχονται από την ανοσολογική απόκριση του σώματος στη γλουτένη. Η αντικατάσταση της γλουτένης ως ζωτικού συστατικού σε πολλά προϊόντα διατροφής δεν είναι ξεκάθαρη. Διαφορετικά συστατικά και τεχνικές επεξεργασίας έχουν διερευνηθεί μέχρι σήμερα. Ωστόσο, η ποιότητα των προϊόντων χωρίς γλουτένη συχνά δεν είναι συγκρίσιμη με τα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη. Το κίνητρο για την υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής ελεύθερου από γλουτένη υπερβαίνει την αρχική εφαρμογή για τη διαχείριση της κοιλιοκάκης. Τα τρέχοντα στοιχεία δεν επαρκούν ακόμη για να συστήσουν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που σχετίζονται με τη γλουτένη, όπως θυρεοειδίτιδας Hashimoto, σκλήρυνση κατά πλάκας, εγκεφαλοπάθειας γλουτένης, ινομυαλγία, ψωρίαση και σπονδυλαρθρίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, μεταξύ άλλων. Ως εκ τούτου, περαιτέρω μελέτες δικαιολογούν την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων των τρεχόντων μελετών για να διευκρινιστούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των συγκεκριμένων ομάδων ασθενών. Επομένως σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα θα πρέπει να συνιστάται δίαιτα ελεύθερη γλουτένης με βασικό στόχο την περιορισμένη πρόληψη και όχι την πλήρη διακοπή κατανάλωσης.

Τα αντιληπτά οφέλη για την υγεία και η ανακούφιση από τα ανεπιθύμητα συμπτώματα επηρεάζουν τις ατομικές διατροφικές αποφάσεις για αποχή από τη γλουτένη. Ακόμη και έτσι, σύγκυση γύρω από τις επιλογές με ή χωρίς γλουτένη, καθώς και το υψηλό κόστος και η χαμηλή

διαθεσιμότητα των προϊόντων χωρίς γλουτένη, μπορεί να είναι επαχθείς για πολλούς ανθρώπους. Ακόμα άτομα που ζουν σε απομακρυσμένες πόλεις είναι σίγουρα σε μειονεκτική θέση για να προμηθευτούν τρόφιμα από τα παντοπωλεία, επειδή ο εντοπισμός τους δεν είναι τόσο εφικτός. Για άλλους, τα μειονεκτήματα της διαίτας ελεύθερης από γλουτένη μπορεί να είναι μικρά σε σύγκριση με τις κλινικές βελτιώσεις στη διατροφή. Παρά τους ισχυρισμούς των μέσων ενημέρωσης, υπάρχουν επίσης περιορισμένα στοιχεία που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της διαίτας στην απώλεια σωματικού βάρους για το ευρύ κοινό. Επιπλέον, η αναφερόμενη αύξηση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που ακολουθούν δίαιτα μπορεί να μην είναι πάντα ευνοϊκή, ιδιαίτερα μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν έχουν αποδειχθεί ευεργετικά αποτελέσματα από μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη σε υγιή άτομα. Το πιο σημαντικό, τα άτομα που επιλέγουν να ακολουθήσουν μία δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη πρέπει να λαμβάνουν προσοχή τις ανεπάρκειες μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών της διαίτας. Πολλαπλοί κίνδυνοι μπορούν να προκύψουν σε περίπτωση μη υιοθέτησης ενός κατάλληλου διατροφικού πλάνου, το οποίο θα επιτευχθεί πάντοτε με την βοήθεια ενός διαιτολόγου. Γενικά συνιστάται να προσφερθεί διατροφική εκπαίδευση και συμβουλευτική για την υποστήριξη των ατόμων που κάνουν δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη. Όπως για παράδειγμα τα άτομα που θα κάνουν δίαιτα ελεύθερη από γλουτένη να γνωρίζουν ποια τρόφιμα που θα προμηθευτούν. Ακόμα και τη διαθεσιμότητα ασφαλών επιλογών για φαγητό εκτός σπιτιού.

Βιβλιογραφία

- Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. (2018). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. *BMJ* 2018;360:k872
- Adadi P, Barakova NV, Muravyov KY, Krivoshapkina EF (2019). Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Res Int.* 2019; 120: 708–725
- Afifi L, Danesh MJ, Lee KM, et al. (2017). Dietary Behaviors in Psoriasis: Patient-Reported Outcomes from a U.S. National Survey. *Dermatol. Ther.* 2017;7:227–242
- Akar HH, Patiroglu T, Sevinc E, et al. (2015). Contribution of KIR genes, HLA class I ligands, and KIR/HLA class I ligand combinations on the genetic predisposition to celiac disease and coexisting celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:547-53.
- Åkesson K, Tompa A, Rydén A, Faresjö M (2015). Low expression of CD39(+) /CD45RA(+) on regulatory T cells (Treg) cells in type 1 diabetic children in contrast to high expression of CD101(+) /CD129(+) on Treg cells in children with coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;180:70-82
- Ambroziak U, Hybsier S, Shahnazaryan U, et al. (2017). Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 44: 186–191
- Anania C, De Luca E, De Castro G, et al. (2015). Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5813–5822.
- Andlujar I, Recio MC, Giner RM, et al. (2011). Inhibition of Ulcerative Colitis in Mice after Oral Administration of a Polyphenol-Enriched Cocoa Extract Is Mediated by the Inhibition of STAT1 and STAT3 Phosphorylation in Colon Cells. *J. Agric. Food Chem.* 2011;59:6474–6483
- Antvorskov JC, Fundova P, Buschard K, et al. (2013). Dietary gluten alters the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in T cells of BALB/c mice. *Immunology.* 2013; 138(1): 23–33
- Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, et al. (2014). Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57:1770–1780.
- Antvorskov JC, Halldorsson TI, Josefsen K, et al. (2018). Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring: National prospective cohort study in Denmark. *BMJ* 2018;362:k3547

- Arif S, Moore F, Marks K, et al. (2011). Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. *Diabetes* 2011;60:2112–2119
- Arrigo T, Wasniewska M, Crisafulli G, et al. (2008). Subclinical hypothyroidism: the state of the art. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(1): 79–84
- Ascherio A (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 3– 9.
- Asimi ZV, Hadzovic-Dzuvo A, Tawil DA (2020). The effect of selenium supplementation and gluten-free diet in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis. *Endocrine Abstracts.* 2020; 70: AEP906.
- Assa A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, et al. (2017). Large population study shows that adolescents with celiac disease have an increased risk of multiple autoimmune and nonautoimmune comorbidities. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 967–972
- Bahler C, Schoepfer AM, Vavricka SR, et al. (2017). Chronic comorbidities associated with inflammatory bowel disease: Prevalence and impact on healthcare costs in Switzerland. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;29:916–925
- Bailey CH (1941). A translation of Beccari’s “Concerning grain” 1728. *Cereal Chem.* 1941;18:555–61
- Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M (2017). Celiac disease: Understanding the gluten-free diet. *Eur. J. Nutr.* 2017;56:449–459
- Basso PJ, Fonseca MT, Bonfa G, et al. (2014). Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014;47:727–737.
- Beccari JB (1745). *De Frumento*. Bononia: De Bononiensi Scientiarum et Atrium atque Academia Commentarii Tomi Secundi, 1745
- Beckett JM, Bird ML, Pittaway JK, Ahuja KD (2019). Diet and Multiple Sclerosis: Scoping Review of Web-Based Recommendations. *Interact. J. Med. Res.* 2019;8:e10050
- Benvenga S, Capodicasa G, Perelli S, et al. (2018). Increased Requirement of Replacement Doses of Levothyroxine Caused by Liver Cirrhosis. *Frontiers in endocrinology* 2018;9:150
- Bernardo D, Garrote JA, Nadal I, et al. (2009). Is it true that coeliacs do not digest gliadin? Degradation pattern of gliadin in coeliac disease small intestinal mucosa. *Gut.* 2009;58(6):886–887

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96:1116–1122
- Bernstein CN and Shanahan F (2008). Disorders of a modern lifestyle: Reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57:1185–1191
- Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, et al. (2014). Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:350–358
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. (2011). Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:508–514
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. (2013). No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320–328
- Birlea SA, Serota M, Norris DA (2020). Nonbullous Skin Diseases: Alopecia Areata, Vitiligo, Psoriasis, and Urticaria. *Autoimmune Dis.* 2020;1:1211–1234.
- Bisht B, Darling WG, Shivapour ET, et al. (2015). Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2015;5:19–35
- Brenton JN and Goldman MD (2016). A study of dietary modification: Perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2016;8:54–57
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022– 1024.
- Brücke T, Kollegger H, Schmidbauer M, et al. (1988). Adult coeliac disease and brainstem encephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988;51:456–457.
- Caio G, Volta U, Sapone A, et al. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142
- Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, et al. (2012). Celiac disease in type 1 diabetes mellitus . *Ital J Pediatr.* 2012;38:10

- Caminero A, Herran AR, Nistal E, et al. (2014). Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014;88(2):309–319.
- Caminero A, McCarville JL, Galipeau HJ, et al. (2019). Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2. *Nat Commun.* 2019;10(1):1198
- Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, et al. (2019). Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients* 2019;11:2325
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a populationbased case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(4): 483–490
- Carroccio A, Mansueto P, D’Alcamo A, Iacono G (2013). Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: Personal experience and narrative review. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108:1845–1852
- Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, et al. (2015). Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1216–1222.
- Catassi C, Gatti S, Lionetti E (2015). World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis.* 2015; 33: 141-6
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. (2013). Non-Celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–3853
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The salerno experts’ criteria. *Nutrients* 2015;7:4966–4977
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014;13: 391-397.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. (2017). Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390:1550-1562
- Chey WD (2013). The role of food in the functional gastrointestinal disorders: Introduction to a manuscript series. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108:694–697
- Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, et al. (2016). A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J. Pediatr.* 2016;179:139–143

- Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, et al. (2017). Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92:30–38
- Cianferoni A (2016). Wheat allergy: Diagnosis and management. *J. Asthma Allergy* 2016;9:13–25
- Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. (2003). Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol. Sci.* 2003;24:311–317
- Cinova J, Palova-Jelinkova L, Smythies LE, et al. (2007). Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J. Clin. Immunol.* 2007;27:201–209
- Cohen R, Robinson D, Paramore C, et al. (2008). Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:738–743
- Copelton DA and Valle G (2009). You don't need a prescription to go gluten-free: The scientific self-diagnosis of celiac disease. *Soc. Sci. Med.* 2009;69:623–631
- Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008;6:753-8.
- Costa AF, Sugai E, De La Paz Temprano M, et al. (2019). Gluten Immunogenic Peptide Excretion Detects Dietary Transgressions in Treated Celiac Disease Patients. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:1409–1420
- Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, et al. (2014). Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:8837–8845
- D'Argenio V, Casaburi G, Precone V, et al. (2016). Metagenomics reveals dysbiosis and a potentially pathogenic *N. flavescens* Strain in Duodenum of Adult Celiac Patients. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(6): 879–890.
- Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, et al. (2016). Thyroid profile and iron metabolism: mutual relationship in hypothyroidism. *Biomed Res (India).* 2016; 27: 1212–1215.
- Dall'Asta C, Scarlato AP, Galaverna G, et al. (2012). Dietary exposure to fumonisins and evaluation of nutrient intake in a group of adult celiac patients on a gluten-free diet. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012;56:632–640.
- Daulatzai MA (2015). Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2015;14:110–131

- Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. (2013). Re-print “intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host”. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):114–126.
- De Angelis M, Vannini L, Di Cagno R, et al. (2016). Salivary and Fecal Microbiota and Metabolome of Celiac Children under Gluten-Free Diet. *Int. J. Food Microbiol.* 2016;239:125–132
- De Bastiani R, Gabrielli M, Lora L, et al. (2015). Association between coeliac disease and psoriasis: Italian primary care multicentre study. *Dermatology* 2015;230:156–160
- De Giorgio R, Volta U, Gibson PR (2016). Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: Facts or fiction? *Gut* 2016;65:169–178
- De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br. J. Nutr.* 2009;102:1154–1160
- de Punder K and Pruimboom L (2013). The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 2013;5:771–787
- Deja G, Sikora D, Pyziak-Skupien A, et al. (2020). The usefulness of genotyping of celiac disease-specific HLA among children with type 1 diabetes in various clinical situations. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1-8
- Delcour JA, Joye IJ, Pareyt B, et al. (2012). Wheat gluten functionality as quality determinant in cereal-based food products. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2012;3:10303
- Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. (2015). Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13:1604–1612.
- Diamond B, Honig G, Mader S, et al. (2013). Brain-Reactive Antibodies and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:345–385.
- Dicke WK (1950). *Coeliakie.* (MD Thesis). Utrecht: University of Utrecht, 1950
- Dimberg EL, Crowe SE, Trugman JM, et al. (2007). Fatal encephalitis in a patient with refractory celiac disease presenting with myorhythmia and carpal spasm. *Mov. Disord.* 2007;22:407–411
- Do Nascimento AB, Fiates GMR, Dos Anjos A, Teixeira E (2014). Gluten-free is not enough—perception and suggestions of celiac consumers. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014;65:394-398
- Dobson R and Giovannoni G (2018). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology* 2018;26(1):27-40

- Drossman DA (2016). Functional Gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262–1279
- Drucker AM, Qureshi AA, Thompson JM, et al. (2020). Gluten intake and risk of psoriasis, psoriatic arthritis, and atopic dermatitis among United States women. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82:661–665
- Dunn C, House L, Shelnett KP (2014). Consumer Perceptions of Gluten-Free Products and the Healthfulness of Gluten-Free Diets. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2014;46:S184–S185
- El Samahi MH, Ismail NA, Matter RM, et al. (2017). Study of visfatin level in type 1 diabetic children and adolescents. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:299-304
- El Chammas K and Danner E (2011). Gluten-free diet in nonceliac disease. *Nutr in Clin Pract* 2011; 26: 294-9.
- Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF (2014). Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1123-32
- Elkan AC, Sjoberg B, Kolsrud B, et al. (2008). Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R34–R41.
- Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. (2016). Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84
- Elli L, Villalta D, Roncoroni L, et al. (2017). Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Dig. Liver Dis.* 2017;49:138–146
- European Parliament Regulation (2013). European Parliament Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control. *Off. J. Eur. Union* 2013;2012:35–56.
- Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G, et al. (2018). Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients submitted to total thyroidectomy for thyroid cancer (without malabsorption): A prospective study. *Laryngoscope investigative otolaryngology* 2018;3: 405-408.

- Farina F, Picascia S, Pisapia L, et al. (2019). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 alleles, conferring susceptibility to celiac disease and type 1 diabetes, are more expressed than non-predisposing alleles and are coordinately regulated. *Cells*. 2019;8:751
- Fasano A (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011 Jan; 91(1): 151–75
- Fasano A (2012). Intestinal Permeability and its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1096-1100.
- Fasano A and Catassi C (2012). Celiac Disease. *N. Engl. J. Med*. 2012;25367:2419–2426
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D (2015). Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–1204
- Faure C and Giguere L (2008). Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2008;14:1569–1574
- Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, et al. (2012). Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012;4:243–257
- Finsterer J and Leutmezer F (2014). Celiac disease with cerebral and peripheral nerve involvement mimicking multiple sclerosis. *J Med Life*. 2014;7:440–444.
- Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. (2018). Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018;154:934–950
- Fortune MD, Guo H, Burren O, et al. (2015). Statistical colocalization of genetic risk variants for related autoimmune diseases in the context of common controls. *Nat Genet*. 2015;47:839–846.
- Fuchtenbusch M, Ziegler AG, Hummel M (2004). Elimination of dietary gluten and development of type 1 diabetes in high risk subjects. *Rev Diabet Stud*. 2004;1:39–41
- Gaesser GA and Angadi SS (2012). Gluten-free diet: Imprudent dietary advice for the general population? *J. Acad. Nutr. Diet*. 2012;112:1330–1333
- Galipeau HJ, Rulli NE, Jury J, et al. (2011). Sensitization to gliadin induces moderate enteropathy and insulinitis in nonobese diabetic-DQ8 mice. *J Immunol*. 2011;187:4338–4346
- Gaman A and Kuo B (2008). Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008;11:249–259

- Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A (2016). Gut Microbiome in Health and Disease: Linking the Microbiome-Gut-Brain Axis and Environmental Factors in the Pathogenesis of Systemic and Neurodegenerative Diseases. *Pharmacol. Ther.* 2016;158:52–62
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392–400. 400.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355–1359
- Golley S, Corsini N, Topping D, et al. (2015). Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: Results from a population survey. *Public Health Nutr.* 2015;18:490–499
- Goodwin G (2019). Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: distinct autoimmune disorders that share common pathogenic mechanisms. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:285-92
- Guan R, Purohit S, Wang H, et al. (2011). Chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) in sera of patients with type 1 diabetes and diabetic complications. *PLoS One.* 2011;6:e17822
- Gutierrez-Achury J, Coutinho de Almeida R, Wijmenga C (2011). Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J Intern Med.* 2011;269:591–603.
- Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewald RA, et al. (2016). Neurological Dysfunction in Coeliac Disease and Non-Coeliac Gluten Sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2016;111:561–567
- Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, et al. (2001). A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1175–1179
- Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. (2017). Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:6137–6146
- Halmos EP, Deng M, Knowles SR, et al. (2018). Food knowledge and psychological state predict adherence to a gluten-free diet in a survey of 5310 Australians and New Zealanders with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;48:78–86
- Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. (2007). What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:1972–1982

- Hao – Nan YU and Zhi – Hua LIU (2019). Recent progress in intestinal microbiota and mucosal immunity. *Chin J Immun.* 2019;16:1921–1930
- Haroldson A and Yen CL (2016). (Alan) Consumer Understanding of Nutrition Marketing Terms: A Pilot Study. *J. Fam. Consum. Sci.* 2016;108:24–31
- Haupt – Jorgensen M, Holm L, Josefsen K, Buschard K (2018). Possible Prevention of Diabetes with a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2018;10:1746
- He J, Penson S, Powers S, et al. (2013). Spatial patterns of gluten protein and polymer distribution in wheat grain. *J Agric Food Chem.* 2013;61:6207–15
- Hernandez AL, O’Connor KC, Hafler DA (2014). Multiple Sclerosis. In *The Autoimmune Diseases*, 5th ed.; Rose, R.N., Mackay, R.I., Eds.; Elsevier Inc.: San Diego, CA, USA, 2014; pp. 735–756.
- Herran AR, Perez-Andres J, Caminero A, et al. (2017). Glutendegrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. *Res Microbiol.* 2017;168(7):673–684
- Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, et al. (2002). Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr.* 2002; 132(7): 1951–5
- Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A, Haghikia A (2019). Implications of Diet and the Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3109
- Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, et al. (2015). Effect of Gliadin on Permeability of Intestinal Biopsy Explants from Celiac Disease Patients and Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients* 2015;7:1565–1576
- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, et al. (2006). Cognitive impairment and celiac disease. *Arch. Neurol.* 2006;63:1440–1446
- Hummel M, Bonifacio E, Naserke HE, et al. (2002). Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care.* 2002;25:1111–1116.
- Hummel S, Pfluger M, Hummel M, et al. (2011). Primary Dietary Intervention Study to Reduce the Risk of Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes: The BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011;34:1301–1305

- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. (2016). Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology* 2016;150:1456–1468
- Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J (2020). The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27(2): 184–193
- Ihnatowicz P, Wator P, Drywien ME (2021). The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals Agricultural and Environmental Medicine* 2021;28(4):558-568
- Ihnatowicz P, Wątor P, Drywień ME (2019). Supplementation in Autoimmune Thyroid Hashimoto's Disease. Vitamin D and Selenium. *J Food Nutr Res.* 2019; 7: 584–591
- Irish AK, Erickson CM, Wahls TL, et al. (2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2017;7:1–18
- Isasi C, Colmenero I, Casco F, et al. (2014). Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34:1607–12
- Isasi C, Tejerina E, Moran LM (2016). Non – celiac gluten sensitivity and rheumatic disease. *Reumatol Clin* 2016;12(1):4-10
- Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, et al. (2017). Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 865–874
- Jabri B and Sollid LM (2017). T Cells in Celiac Disease . *J Immunol.* 2017;198:3005-14
- Jiang T, Li G, Xu J, et al. (2018). The Challenge of the Pathogenesis of Parkinson's Disease: Is Autoimmunity the Culprit? *Front. Immunol.* 2018;9:2047
- Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD (2006). Brain-gut connections in functional GI disorders: Anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006;18:91–103
- Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 2012;209:2395–2408
- Jurjus A, Eid A, Al Kattar S, et al. (2016). Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clin.* 2016;5:16–24
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D (2018). Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: 1169–1175

- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:321–335
- Kang EA, Han K, Chun J, et al. (2019). Increased risk of diabetes in inflammatory bowel disease patients: a nationwide population – based study in Korea. *J Clin Med* 2019;8(343):1-13
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS (2011). Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch. Dis. Child.* 2011;96:1042–1046
- Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. (2006). Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:100–105
- Karussis D (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 134– 142
- Kaur N, Minz RW, Bhadada SK, et al. (2019). Role of anti-tissue transglutaminase IgA+IgG antibodies in detection of potential celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Indian J Med Res.* 2019;149:18-25
- Keller CE, Gamboa ET, Hays AP, et al. (2006). Fatal CNS vasculopathy in a patient with refractory celiac disease and lymph node cavitation. *Virchows Arch.* 2006;448:209–213
- Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA (2015). Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148:1175–1186
- Kent NL (1966). Subaleurone endosperm cells of high protein content. *Cereal Chem.* 1966;43:585–601.
- Khatiwada S, Gelal B, Baral N, et al. (2016). Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Res.* 2016; 9: 2
- Khoury DE, Balfour – Ducharme S, Joye IJ (2018). A review on the gluten – free diet: technological and nutritional challenges. *Nutrients* 2018;10:1410
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23: 1123– 1136
- Koivuviita N, Terti R, Heiro M, et al. (2009). A case report: a patient with IgA nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten-free diet. *NDT Plus.* 2009;2:161–163.
- Kolchak NA, Tetarnikova MK, Theodoropoulou MS, et al. (2018). Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J. Multidiscip. Healthc.* 2018;11:13–19

- Koning F (2015). Adverse effects of wheat gluten. *Ann Nutr Metab.* 2015;67:8–14.
- Krysiak R, Kowalcze K, Okopien B (2016). The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in non-lactating women with postpartum thyroiditis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(5):637-9
- Krysiak R and Okopien B (2011). The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 2206–15
- Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B (2018). The effect of vitamin D and selenomethionine on thyroid antibody titers, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid function tests in men with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study. *Pharmacol Rep.* 2018; 71: 243–247
- Küçükemre Aydın B, Yıldız M, Akgün A, et al. (2020). Children with Hashimoto's Thyroiditis Have Increased Intestinal Permeability: Results of a Pilot Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Epub. 2020; 12(3): 303–307
- La Mantia L, Pollo B, Savoiaro M, et al. (1998). Meningo-cortical calcifying angiomas and celiac disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1998;100:209–215
- Labbe A, Ganopoulos JG, Martoni CJ, et al. (2014). Bacterial bile metabolising gene abundance in Crohn's, ulcerative colitis and type 2 diabetes metagenomes. *PLoS ONE* 2014;9:e115175
- Lamb MM, Myers MA, Barriga K, et al. (2008). Maternal diet during pregnancy and islet autoimmunity in offspring. *Pediatr. Diabetes* 2008;9:135–141
- Lambert K and Ficken C (2016). Cost and affordability of a nutritionally balanced gluten-free diet: Is following a gluten-free diet affordable? *Nutr. Diet* 2016;73:36–42
- Lassmann H (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 333: 1– 4.
- Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, et al. (2013). Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. *Hormones (Athens).* 2013; 12(1): 30–38
- Lebwohl B, Cao Y, Zong G, et al. (2017). Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: Prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j1892
- Lee A and Newman JM (2003). Celiac diet: Its impact on quality of life. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003;103:1533–1535

- Lee JE, Bisht B, Hall MJ, et al. (2017). A Multimodal, Nonpharmacologic Intervention Improves Mood and Cognitive Function in People with Multiple Sclerosis. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017;36:150–168
- Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. (2008). Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2008;53:1573–1581
- Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A (2017). Celiac Disease and nonceliac gluten sensitivity: A Review. *JAMA* 2017;318:647–656.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900– 1913.
- Lerner A and Benzvi C (2021). Let food be thy medicine: gluten and potential role in neurodegeneration. *Cells* 2021;10(756):1-18
- Lerner A, Aminov R, Matthias T (2016). Dysbiosis may trigger autoimmune diseases via inappropriate posttranslational modification of host proteins. *Front in Microbiol.*2016; 7: 84
- Lerner A, Berthelot L, Jeremias P, et al. (2017). Gluten, transglutaminase, celiac disease and IgA nephropathy. *J Clin Cell Immunol.* 2017;8:499–503
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T (2017). The gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocr Connect.* 2017;6:R52–R58.
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T (2015). The world incidence of celiac disease is increasing: a review. *Internat. J. Of Recent Scient. Res.* 2015; 7: 5491-5496.
- Lerner A, Makhoul BF, Eliakim R (2012). Neurological manifestations of celiac disease in children and adults. *Eur Neurol J.* 2012;4:15–20.
- Lerner A and Matthias T (2015). Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimm Rev.* 2015;14:1038–1047
- Lerner A, Shoenfeld Y and Torsten M (2017). Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. *Nutrition Reviews* 2017;75(12):1046-1058
- Lerner A (2011). The last two millennias eco-catastrophes are the driving forces for the potential genetic advantage mechanisms in celiac disease. *Med Hypotheses.* 2011; 77: 773-6.
- Lerner A, Aminov R, Matthias T (2017). Transglutaminases in Dysbiosis as Potential Environmental Drivers of Autoimmunity. *Front. Microbiol.* 2017;8:66

- Lerner A and Matthias T (2015). Changes in Intestinal Tight Junction Permeability Associated with Industrial Food Additives Explain the Rising Incidence of Autoimmune Disease. *Autoimmun. Rev.* 2015;14:479–489
- Lerner A and Matthias T (2019). Gluten and Autoimmunogenesis. In *Mosaic of Autoimmunity: The Novel Factors of Autoimmune Diseases*, 2nd ed.; Perricone, C., Shoenfeld, Y., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 315–321.
- Lerner A and Matthias T (2016). GUT-the Trojan Horse in Remote Organs' Autoimmunity. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2016;7:1–10
- Lerner A and Matthias T (2019). Microbial Transglutaminase Is Beneficial to Food Industries but a Caveat to Public Health. *Med. One* 2019;4:e190001
- Lerner A and Matthias T (2015). Possible Association between Celiac Disease and Bacterial Transglutaminase in Food Processing: A Hypothesis. *Nutr. Rev.* 2015;73:544–552.
- Lerner A and Matthias T (2020). Processed Food Additive Microbial Transglutaminase and Its Cross-Linked Gliadin Complexes Are Potential Public Health Concerns in Celiac Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1127
- Lerner A, Matthias T, Wusterhausen P (2019). Autoimmunity in Celiac Disease: Extra-Intestinal Manifestations. *Autoimmun. Rev.* 2019;18:241–246
- Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T (2017). The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms* 2017;5:66
- Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T (2015). Transglutaminase 2 and Anti Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease and Beyond: TG2 Double-Edged Sword: Gut and Extraintestinal Involvement. *Immunome Res.* 2015;11:1–4
- Lerner A, Ramesh A, Matthias T (2018). Going Gluten Free in Non-Celiac Autoimmune Diseases: The Missing Ingredient. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018;14:873–875.
- Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL (2016). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2016;177:39–43
- Lindfors K, Lin J, Lee HS, et al. (2020). Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut.* 2020;69:1416-22
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. (2019). Coeliac disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2019;5:3.

- Llanos – Chea A and Fasano A (2019). Gluten and functional abdominal pain disorders in children. *Nutrients* 2019;10(1491):1-16
- Loit E, Melnyk CW, MacFarlane AJ, et al. (2009). Identification of three wheat globulin genes by screening a *Triticum aestivum* BAC genomic library with cDNA from a diabetes-associated globulin. *BMC Plant Biol.* 2009;9:93–103.
- Ludvigsson, J (2003). Cow-Milk-Free Diet during Last Trimester of Pregnancy Does Not Influence Diabetes-Related Autoantibodies in Nondiabetic Children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003, 1005, 275–278
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43–52
- Lund-Blix NA, Tapia G, Marild K, et al. (2020). Maternal and child gluten intake and association with type 1 diabetes: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS Med.* 2020;17:e1003032
- MacFarlane AJ, Burghardt KM, Kelly J, et al. (2003). A type 1 diabetes-related protein from wheat (*Triticum aestivum*): cDNA clone of a wheat storage globulin, Glb1, linked to islet damage. *J Biol Chem.* 2003;278:54–63.
- Macfarlane GT, Allison C, Gibson SAW, et al. (1988). Contribution of the microflora to proteolysis in the human large intestine. *J Appl Bacteriol.* 1988;64(1): 37–46.
- Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, et al. (2002). Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: A role for a gluten-free diet? *J. Clin. Gastroenterol.* 2002;35:245–248
- Malamut G and Cellier C (2019). Refractory Celiac Disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2019;48:137–144
- Markiewicz-Zukowska R, Naliwajko SK, Bartosiuk E, et al. (2011). Zawartość witamin w dietach kobiet z chorobą Hashimoto. *Bromat Chem Toksykol.* 2011;XLIV: 539–543.
- Matthias T and Lerner A (2018). Microbial Transglutaminase Is Immunogenic and Potentially Pathogenic in Pediatric Celiac Disease. *Front. Pediatr.* 2018;6:389
- Maxwell KF, Wahls T, Browne RW, et al. (2019). Lipid profile is associated with decreased fatigue in individuals with progressive multiple sclerosis following a diet-based intervention: Results from a pilot study. *PLoS ONE* 2019;14:e0218075.

- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500–1512
- McCole DF (2012). Regulation of epithelial barrier function by the inflammatory bowel disease candidate gene, PTPN2. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1257:108–114
- McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ, et al. (2014). The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology.* 2014;83:1789–1796
- Metso S, Hyytia-Ilmonen H, Kaukinen K, et al. (2012). Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:43–48.
- Michaelsson G, Ahs S, Hammarstrom I, et al. (2003). Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67⁺ cells in the dermis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:425–429.
- Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E, et al. (2000). Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* 2000;142:44–51.
- Michaëlsson G, Kristjánsson G, Pihl Lundin I, Hagforsen E (2007). Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: A study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:659–666.
- Min B and Chung KC (2018). New Insight into Transglutaminase 2 and Link to Neurodegenerative Diseases. *BMB Rep.* 2018;51:5–13
- Mincer DL and Jialal I (2021). Hashimoto Thyroiditis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2022
- Mohan M, Okeoma CM, Sestak K (2020). Dietary Gluten and Neurodegeneration: A Case for Preclinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5407
- Monsuur AJ and Wijmenga C (2006). Understanding the molecular basis of celiac disease: What genetic studies reveal. *Ann. Med.* 2006;38:578–591
- Morris G, Berk M, Carvalho AF, et al. (2016). The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22:6058–6075.

- Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Ket al. (2008). Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid* 2008; 18: 1171–1178
- Nastasio S, Sciveres M, Riva S, et al. (2013). Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:671–674.
- Colecchia A, Di Biase AR, Scaioli E, et al. (2011). Coeliac disease and autoimmune hepatitis: gluten-free diet can influence liver disease outcome. *Dig Liv Dis.* 2011;43:247–249.
- Neuman V, Pruhova S, Kulich M, et al. (2020). Gluten-free diet in children with recent-onset type 1 diabetes: A 12-month intervention trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22:866–872
- Nikpour S (2012). Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran. J. Neurol.* 2012;11:59–64
- Nistal E, Caminero A, Herrán AR, et al. (2012). Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: Effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18:649–656
- Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F (2017). Prevalence and Incidence of Alzheimer’s Disease in Europe: A Meta-Analysis. *Neurología* 2017;32:523–532
- Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. (2003). Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713–1720
- O’Donnell B and Edelstein S (2009). Dietitians’ perceptions of adherence to a gluten-free diet among low-income individuals with celiac disease. *Top. Clin. Nutr.* 2009;24:82–89
- Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. (2018). Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: the PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018;9:551-8
- Osborne TB (1924). *The Vegetable Proteins*. 2nd ed. London UK: Longmans, Green and Co, 1924
- Panelli S, Capelli E, Lupo GFD, et al. (2020). Comparative Study of Salivary, Duodenal, and Fecal Microbiota Composition Across Adult Celiac Disease. *J. Clin. Med.* 2020;9:1109
- Papista C, Lechner S, Ben Mkaddem S, et al. (2015). Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin–CD89 interaction. *Kidney Int.* 2015;88:276–285.
- Pareyt B, Wilderjans E, Goesaert H, et al. (2008). The role of gluten in a sugar-snap cookie system: A model approach based on gluten-starch blends. *J. Cereal Sci.* 2008;48:8630869

- Passali M, Josefsen K, Frederiksen JL, Antvorskov JC (2020). Current evidence on the efficacy of gluten – free diets in multiple sclerosis, psoriasis, type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* 2020;12(2316):1-26
- Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, et al. (2003). Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88:162–165.
- Pearce JMS (2005). Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2005; 54: 49– 53.
- Peng YJ, Shen TL, Chen YS, et al. (2018). Adiponectin and adiponectin receptor 1 overexpression enhance inflammatory bowel disease. *J. Biomed. Sci.* 2018;25:24
- Pigrau M, Rodino-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, et al. (2016). The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: Implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28:463–486
- Ponto KA, Schuppan D, Zwiener I, et al. (2014). Thyroid-associated orbitopathy is linked to gastrointestinal autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:57–64
- Pratesi R, Gandolfi L, Friedman H, et al. (1998). Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood-vessel structures. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(8):817-821.
- Prieto J, Singh KB, Nnadozie MC, et al. (2021). New evidence in the pathogenesis of celiac disease and type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Cureus* 2021;13(7):e16721
- Ragusa F, Fallahi P, Giusy E, et al. (2019). Hashimotos' Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Elsevier Ltd, 2019;S1521-690X(19)30118-6
- Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. (2015). Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110:278–287
- Reddel S, Putignani L, Del Chierico F (2019). The impact of Low-FODMAPs, gluten-free, and ketogenic diets on gut microbiota modulation. in pathological conditions. *Nutrients.* 2019;11(2):373
- Reichelt KL and Jensen D (2004). IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(4):239-241.
- Reilly NR and Green PH (2012). Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin. Immunopathol.* 2012;34:473–478

- Reunala T, Salmi TT, Hervonen K (2015). Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta. Derm. Venereol.* 2015;95:917–922.
- Richard-Miceli C and Criswell LA (2012). Emerging patterns of genetic overlap across autoimmune disorders. *Genome Med.* 2012;4:6–14.
- Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, et al. (2011). Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurology.* 2011;11:31.
- Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, et al. (2014). Randomised Clinical Trial Comparing the Efficacy of A Gluten-Free Diet Versus A Regular Diet in A Series of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Int. J. Neurol. Neurother.* 2014;1:1-9
- Rooks MG and Garrett WS (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 341–352
- Rouvroye M, Zis P, Van Dam AM, et al. (2020). The neuropathology of gluten – related neurological disorders: a systematic review. *Nutrients* 2020;12(3):822
- Rudzki L and Szulc A (2018). “Immune Gate” of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry* 2018;9:205
- San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, Collado Yurrutia L, Ciudad Cabañas MJ (2014). Is gluten the great etiopathogenic agent of disease in the XXI century?. *Nutricion Hospitalaria.* 2014; 30: 1203-10.
- Sanchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. (2013). Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(18): 5472–5479
- Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H (2018). Celiac disease symptom resolution: Effectiveness of the gluten-free diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;66:48–52
- Santin I, Moore F, Colli ML, et al. (2011). PTPN2, a candidate gene for type 1 diabetes, modulates pancreatic beta-cell apoptosis via regulation of the BH3-only protein Bim. *Diabetes* 2011;60:3279–3288
- Sanz Y (2015). Microbiome and Gluten. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;67:28–41
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.

- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. (2011). Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: Celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23
- Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. (2001). Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:751–757.
- Schomburg L (2011). Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8(3): 160–171
- Schrödl D, Kahlenberg F, Peter-Zimmer K, et al. (2004). Intrathecal Synthesis of Autoantibodies against Tissue Transglutaminase. *J. Autoimmun.* 2004;22:335–340
- Severance EG, Gressitt KL, Halling M, et al. (2012). Complement C1q Formation of Immune Complexes with Milk Caseins and Wheat Glutens in Schizophrenia. *Neurobiol. Dis.* 2012;48:447–453
- Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, et al. (2015). Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7:4542–4554
- Shanahan F (2012). The gut microbiota-a clinical perspective on lessons learned. *Nature reviews. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;9:609–614
- Shanahan F and Sheehan D (2016). Microbial contributions to chronic inflammation and metabolic disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016;19:257–262
- Sharma BR, Joshi AS, Varthakavi PK, et al. (2016). Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016;20:97–100
- Sharp RC, Abdulrahim M, Naser ES, Naser SA (2015). Genetic Variations of PTPN2 and PTPN22: Role in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes and Crohn's Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:95
- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105:2687–2692
- Shewry P (2019). What is gluten – why is it special? *Frontiers in Nutrition* 2019;6(101):1-10

- Shor DB, Barzilai O, Ram M, et al. (2009). Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? *Annals N Y Acad Sci.* 2009;1173:343-349.
- Shukla A, Agarwal S, Gupta A, et al. (2017). Relationship between Body Iron Status and Thyroid Profile in an Adult Population: A Hospital Based Study. *Natl Lab Med.* 2017; 6: BO01-BO03
- Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, Bhutto MA (2021). Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and -DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e24954.
- Sildorf SM, Fredheim S, Svensson J, Buschard K (2012). Remission without insulin therapy on gluten-free diet in a 6-year old boy with type 1 diabetes mellitus. *Case Rep.* 2012;2012:bcr0220125878
- Silvester JA, Weiten D, Graff LA, et al. (2016). Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition* 2016;32:777–783
- Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al. (2001). E.S. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108–115
- Singh P, Rawat A, Al-Jarrah B, et al. (2021). Distinctive microbial signatures and gut-brain crosstalk in pediatric patients with coeliac disease and type 1 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1511.
- Singh J and Whelan K (2011). Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011;24:479–486
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16:823–836
- Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, et al. (2005). Permeability, Zonulin Production, and Enteropathy in Dermatitis Herpetiformis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3:335–341.
- Smigoc Schweiger D, Mendez A, Kunilo Jamnik S, et al. (2014). Genetic risk for co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease is modified by HLA-C and killer immunoglobulin-like receptors. *Tissue Antigens.* 2014;84:471-8
- Sommer F and Blackhed F (2013). The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–238
- Spalinger MR, Kasper S, Chassard C, et al. (2015). PTPN2 controls differentiation of CD4(+) T cells and limits intestinal inflammation and intestinal dysbiosis. *Mucosal Immunol.* 2015;8:918–929

- Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Ann Ist Super Sanita.* 2010; 46: 389–399. https://doi.org/10.4415/ANN_10_04_06
- Stevens L and Rashid M (2008). Gluten-free and regular foods: A cost comparison. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2008;69:147–150
- Stevenson JC, Rankin-Sunter K, Maki C, et al. (2015). Community based pilot study of diagnostic paths to the gluten free diet. *Int. J. Celiac Dis.* 2015;3:14–24
- Street ME, Volta C, Ziveri MA, et al. (2008). Changes and relationships of IGFS and IGFbps and cytokines in coeliac disease at diagnosis and on gluten-free diet. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(1): 22–28
- Stricker S, de Laffolie J, Rudloff S, et al. (2019). Intracellular Localization of Microbial Transglutaminase and Its Influence on the Transport of Gliadin in Enterocytes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019;68:e43–e50.
- Svensson J, Sildorf SM, Pipper CB, et al. (2016). Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: A pilot study. *Springerplus* 2016;5994
- Szostak-Węgierek D, Bednarczuk T, Respondek W, et al. (2018). The validity of using a gluten-free diet in Hashimoto's disease: the position of the Expert Group of the Medical Dietetics Section of the Polish Society of Parenteral Nutrition and Enteral Metabolism (POLSPEN). *Postępy Żywienia Klinicznego.* 2018; 47: 33–47
- Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574–2584
- Theethira TG and Dennis M (2015). Celiac disease and the gluten-free diet: Consequences and recommendations for improvement. *Dig. Dis.* 2015;33:175–182
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–1636
- Tiberti C, Panimolle F, Bonamico M, et al. (2012). IgA anti-transglutaminase autoantibodies at type 1 diabetes onset are less frequent in adult patients and are associated with a general celiac-specific lower immune response in comparison with nondiabetic celiac patients at diagnosis. *Diabetes Care.* 2012;35:2083-5
- Tigas S and Tsatsoulis A (2012). Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* 2012;25:37–44

- Tjellström B, Högberg L, Stenhammar L, et al. (2013). Faecal short-chain fatty acid pattern in childhood coeliac disease is normalised after more than one year's gluten-free diet. *Microb. Ecol. Heal. Dis.* 2013;24:1-8
- Togrol RE, Nalbant S, Solmazgül E, et al. (2009). The significance of coeliac disease antibodies in patients with ankylosing spondylitis: a case-controlled study. *J Int Med Res.* 2009;37:220–6
- Tompa A, Åkesson K, Karlsson S, Faresjö M (2020). Suppressed immune profile in children with combined type 1 diabetes and celiac disease. *Clin Exp Immunol.* 2020'201:244-57
- Toscano V, Conti FG, Anastasi E, et al. (2000). Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1742–1748.
- Tosi P, He J, Lovegrove A, et al. (2018). Gradients in compositions in the starchy endosperm of wheat have implications for milling and processing. *TIFST.* 2018;82:1–7
- Tosi P (2012). Trafficking and deposition of prolamins in wheat. *J Cereal Sci.* 2012;56:81–90
- Tovoli F, Giampaolo L, Caio G, et al. (2013). Fibromyalgia and coeliac disease: a media hype or an emerging clinical problem? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 Suppl. 79:S50–2
- Trejo-Vazquez F, Garza-Veloz I, Villela-Ramirez GA, et al. (2018). Positive association between leptin serum levels and disease activity on endoscopy in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Exp. Ther. Med.* 2018;15:3336–3344
- Twito O, Shapiro Y, Golan-Cohen A. et al. (2018). Anti-thyroid antibodies, parietal cell antibodies and tissue transglutaminase antibodies in patients with autoimmune thyroid disease. *Arch Med Sci.* 2018; 14: 516–520
- Usai P, Boi MF, Piga M, et al. (1995). Adult celiac disease is frequently associated with sacroiliitis. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1906–8.
- Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. (1999). Prevalence of Coeliac Disease in Patients with Thyroid Autoimmunity. *Horm. Res. Paediatr.* 1999;51:124–127
- Van Berge-Henegouwen GP and Mulder CJJ (1993). Pioneer in the Gluten Free Diet: Willem-Karel Dicke 1905– 1962, over 50 Years of Gluten Free Diet. *Gut* 1993;34:1473–1475.
- Van Kalleveen MW, de Meij T, Plotz FB (2018). Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience. *Eur. J. Pediatr.* 2018;177:593–602

- Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. (2016). Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355–1367
- van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? *Eur. J. Clin. Investig.* 2009;39:81–93
- Van Tilburg MA and Felix CT (2013). Diet and functional abdominal pain in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013;57:141–148
- Van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al. (2015). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J. Pediatr.* 2015;166:684–689
- Vancamelbeke M and Vermeire S (2017). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11: 821–834
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. (2015). Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;61:531–537
- Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. (2013). A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: Effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903–911
- Ventura A, Neri E, Ughi C, et al. (2000). Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J. Pediatr.* 2000;137:263–265
- Verdu EF, Armstrong D, Murray JA (2009). Between celiac disease and irritable bowel syndrome: The “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104:1587–1594
- Verdu EF, Huang X, Natividad J, et al. (2008). Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;294:G217–G225.
- Vereckei E, Mester A, Hodinka L, et al. (2010). Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2010;30:455–60
- Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, et al. (2015). Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:753–760

- Virili C, Fallahi P, Antonelli A, et al. (2018). Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018; 19: 293–300
- Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. (2012). Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: A systematic study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:E419–E422
- Virtanen SM, Uusitalo L, Kenward MG, et al. (2011). Maternal food consumption during pregnancy and risk of advanced β -cell autoimmunity in the offspring. *Pediatr. Diabetes* 2011;12:95–99
- Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, et al. (2016). Dietary triggers in irritable bowel syndrome: Is there a role for gluten? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016;22:547–557
- von Geldern G and Mowry EM (2012). The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:678–689.
- Vorobjova T, Tagoma A, Oras A, et al. (2019). Celiac disease in children, particularly with accompanying type 1 diabetes, is characterized by substantial changes in the blood cytokine balance, which may reflect inflammatory processes in the small intestinal mucosa. *J Immunol Res.* 2019;2019:1-17
- Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. (2014). Altered Duodenal Microbiota Composition in Celiac Disease Patients Suffering From Persistent Symptoms on a Long-Term Gluten-Free Diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109:1933–1941
- Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J (2006). The ABIS-Study Group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 1 2 -year-old Swedish children. *Br. J. Nutr.* 2006;95:603–608
- Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R (2007). Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5:844–850.
- Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, et al. (2014). Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol.* 2014;61:558–563.
- Wang K, Baldassano R, Zhang H, et al. (2010). Comparative genetic analysis of inflammatory bowel disease and type 1 diabetes implicates multiple loci with opposite effects. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19:2059–2067

- Weng X, Liu L, Barcellos LF, et al. (2007). Clustering of inflammatory bowel disease with immune mediated diseases among members of a northern california-managed care organization. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:1429–1435
- Wild D, Robins GG, Burley VJ, et al. (2010). Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;32:573–581
- Wilderjans E, Pareyt B, Goesaert H, et al. (2008). the role of gluten in a pound cake system: A model approach based on gluten-starch blends. *Food Chem.* 2008;110:909–915.
- Wopereis DM, Du Puy RS, van Heemst D, et al. (2018). The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 3658–3667
- Wrigley CW and Bietz JA (1988). Proteins and amino acids. In: Pomeranz Y, editor. *Wheat Chemistry and Technology*. 3rd ed. St. Paul Mn: AACC 1988, p.159–275
- Wrigley C, Bekes F, Bushuk W (2006). *Gliadin and Glutenin: The Unique Balance of Wheat Quality*; AACC International, Inc.: St. Paul, MN, USA, 2006.
- Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. (2015). Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4037–4047
- Xingxing W, Lin Q, Kexin L, et al. (2021). Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine* 2021;53(1):1797-1805
- Xu F, Dahlhamer JM, Zammitti EP, et al. (2018). Health-Risk Behaviors and Chronic Conditions Among Adults with Inflammatory Bowel Disease—United States, 2015 and 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2018;67:190–195
- Yue Z, Shan DU, Bin C (2019). The theory of an intestinal microecological imbalance. *J Pathogen Biol.* 2019;17(7):867–870.
- Zanini B, Basche R, Ferraresi A, et al. (2015). Randomised clinical study: Gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:968–976
- Zarkadas M, Cranney A, Case S, et al. (2006). The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: Results of a national survey. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2006;19:41–49
- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, et al. (2004). Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2004;113:1672–1676.

- Zhang J, Zhang F, Zhao C, et al. (2019). Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine*. 2019; 64: 564–574
- Zhang L, Xian-Peng Z, Hai-Sheng X, et al. (2016). Research progress in mechanism of intestinal microorganisms in human diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2016;6: 843–852.
- Zheng J, Petersen F, Yu X (2014). The role of PTPN22 in autoimmunity: learning from mice. *Autoimmun Rev*. 2014;13:266–271.
- Zhernakova A, Stahl EA, Trynka G, et al. (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen nonHLA shared loci. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002004
- Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. (2003). Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721–1728
- Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, et al. (2013). The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2013;19:826–831
- Zubarik R, Nathan M, Vahora H, et al. (2014). Su1435 Hypothyroid Patients Requiring Elevated Doses of Levothyroxine to Maintain a Euthyroid State Should Be Tested for Celiac Disease (CD). *Gastroenterology* 2014;146:S-468.