



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

## Πτυχιακή Εργασία

Γλουτένη: Αλλεργία – Δυσανεξία - Ευαισθησία



Χριστίνα Χαζίζα

Επιβλέπων καθηγητής: Σπυριδάκη Ασπασία

ΣΗΤΕΙΑ, ΜΑΙΟΣ 2018



**Technological Educational Institute of Crete**  
**School of Agriculture, Food & Nutrition**  
**Department of Nutrition & Dietetics**

**THESIS**

**SUBJECT: Gluten: Allergy – Intolerance - Sensitivity**



**EDITORS: Christina Chaziza**

**SUPERVISOR PROFESSOR: Spyridaki Aspasia**

**SITIA, MAY 2018**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου που με την πολύτιμη βοήθεια της την καθοδήγησή και τις παρατηρήσεις της μπόρεσα και ολοκλήρωσα με επιτυχία την πτυχιακή μου εργασία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης και την οικογένεια μου για την υποστήριξη, κατανόηση και υπομονή που μου έδειξε κατά την εκπόνησή της.

## **Περίληψη**

Η γλουτένη είναι ένα μίγμα πρωτεϊνών της γλιαδίνης και της γλουτενίνης και υπάρχει κυρίως στο σιτάρι, αλλά και το κριθάρι, τη σίκαλη και τη βρώμη. Η γλοιαδίνη είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στην υδρόλυση από τις πρωτεάσες του γαστρεντερικού σωλήνα και ευθύνεται για τις περισσότερες διαταραχές που σχετίζονται με την κατανάλωση γλουτένης. Η κοιλιακή νόσος, η αλλεργία στη γλουτένη σίτου και η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη συνιστούν το φάσμα των διαταραχών της γλουτένης. Η θεραπεία περιλαμβάνει τον αποκλεισμό του σιταριού και/ή και άλλων δημητριακών καρπών από τη διαίτα. Η παρούσα εργασία αναλύει τους τρεις τύπους των διαταραχών της γλουτένης, συμπτώματα, διαγνωστικά κριτήρια και διατροφικές συστάσεις. Επίσης περιλαμβάνει επίκαιρες γνώσεις για τη διαίτα χωρίς γλουτένη, η οποία γίνεται ολοένα και περισσότερο δημοφιλής.

### **Λέξεις – Κλειδιά**

Κοιλιακή νόσος, αλλεργία στη γλουτένη σίτου, μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία, διαίτα χωρίς γλουτένη

## **Abstract**

Gluten is a mixture of gliadin and glutenin proteins and is present mostly in wheat, but also in barley, rye and oat. Gliadin is highly resistant to hydrolysis mediated by proteases of the human gastrointestinal tract and is responsible for most disorders related to gluten consumption. Celiac disease, allergy to wheat gluten and non-celiac gluten sensitivity comprise the spectrum of gluten disorders. Treatment requires exclusion of wheat and/or other cereal grains from the diet. The present thesis reviews the three types of gluten disorders, their symptoms, diagnostic criteria and dietary guidelines. It also includes current knowledge on the gluten-free diet, which is becoming more and more popular.

## **Keywords**

Celiac disease, gluten wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity, gluten-free diet

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	2
Abstract .....	3
Περιεχόμενα.....	4
Κατάλογος Εικόνων/Σχημάτων .....	7
Κατάλογος Πινάκων .....	8
Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1: Δημητριακά – Γλουτένη .....	11
1.1 Πρωτείνες γλουτένης και ιδιότητες.....	11
1.2 Μορφολογία κόκκου σιταριού.....	13
1.3 Προέλευση - Ιστορικά στοιχεία.....	13
1.4 Περιεκτικότητα γλουτένης.....	15
1.5 Χρήση γλουτένης και ιδιότητές της.....	16
Κεφάλαιο 2: Δίαιτα χωρίς γλουτένη.....	21
2.1 Σιτηρά που επιτρέπονται - αποφεύγονται.....	20
2.2 Ασφάλεια - Ετικέτες τροφίμων.....	23
2.3 Διατροφικοί κίνδυνοι.....	23
Κεφάλαιο 3: Αλλεργία στη Γλουτένη.....	27
3.1 Ορισμός αλλεργίας σίτου.....	27
3.2 Συμπτώματα - Εκδηλώσεις.....	27
3.3 Διάγνωση.....	29
3.4 Η εξαρτώμενη από την άσκηση αναφυλαξία που εξαρτάται από τον σίτο (WDEIA)..	31
Κεφάλαιο 4: Δυσανεξία στη Γλουτένη.....	34
4.1 Ορισμός - Ιστορικά στοιχεία κοιλιοκάκης.....	34
4.2 Επιδημιολογία.....	35

4.3 Συμπτώματα.....	37
4.4 Ερπητοειδής Δερματίτιδα.....	40
4.5 Κλινικές εκδηλώσεις και ασθένειες που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη.....	41
4.6 Το παγόβουνο.....	43
4.7 Διάγνωση.....	44
4.7.1 Ορολογικές Εξετάσεις.....	44
4.7.2 Βιοψία του λεπτού εντέρου.....	47
4.8 Παθογένεια.....	52
4.8.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	55
4.8.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	55
4.9 Λεμφοκυτταρική Εντερίτιδα.....	57
4.10 Διαγνωστικά Κριτήρια κοιλιοκάκης.....	60
4.11 Βρώμη.....	62
4.12 Έλλειψη σε θρεπτικά συστατικά.....	69
4.13 Συμμόρφωση στη διαίτα.....	75
Κεφάλαιο 5: Ευαισθησία στη Γλουτένη.....	79
5.1 Ορισμός της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη.....	79
5.2 Επιδημιολογία.....	80
5.3 Συμπτώματα.....	81
5.4 Ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.....	84
5.5 Σχιζοφρένεια και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού.....	87
5.6 Νευρολογικές εκδηλώσεις.....	89
5.7 Διάγνωση.....	92
5.7.1 Διαγνωστικά Κριτήρια.....	93
5.8 Παθογένεια.....	97
5.8.1 Παθογονικοί Μηχανισμοί.....	98

Συμπεράσματα .....	102
Βιβλιογραφία .....	103



## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1	Μορφολογία του κόκκου του σιταριού .....	11
Εικόνα 2	Βιολογικές δράσεις της γλιαδίνης .....	18
Εικόνα 3	Επιδημιολογία.....	35
Εικόνα 4	Παγόβουνο.....	42
Εικόνα 5	Διάγνωση Κοιλιοκάκης .....	44
Εικόνα 6	Διαγνωστικά τεστ για κοιλιοκάκη .....	45
Εικόνα 7	Αλγόριθμος που προτείνεται από τον ESPGHAN για τη διάγνωση κοιλιοκάκης σε συμπτωματικά παιδιά .....	49
Εικόνα 8	Αλγόριθμος που προτείνεται από τον ESPGHAN για τη διάγνωση κοιλιοκάκης σε ασυμπτωματικά άτομα με κίνδυνο για κοιλιοκάκη.....	50
Εικόνα 9	Πέψη γλουτένης.....	52
Εικόνα 10	Βαθμίδες βλάβης του λεπτού εντέρου .....	55

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1 Σιτηρά που επιτρέπονται/αποφεύγονται.....	20
Πίνακας 2 Διατροφικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την δίαιτα χωρίς γλουτένη .....	25
Πίνακας 3 Γαστρεντερικά/Μη γαστρεντερικά συμπτώματα .....	39
Πίνακας 4 Κλινικές εκδηλώσεις και ασθένειες που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη .....	41

## Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η δίαιτα χωρίς γλουτένη αποτελεί μία από τις κυρίαρχες διατροφικές τάσεις στην Ευρώπη. Αποκτά όλο και περισσότερους οπαδούς, πολλοί εκ των οποίων δεν πάσχουν ούτε από δυσανεξία στη γλουτένη ούτε από αλλεργία (Shewry, Hey 2016). Η γλουτένη είναι πρωτεΐνη που υπάρχει σε ορισμένα δημητριακά (σιτάρι, βρώμη, κριθάρι, σίκαλη) και προσδίδει ελαστικότητα και συνενωτική ικανότητα στα άλευρά τους (Wieser 2007). Εξαιτίας των ιδιοτήτων της, προστίθεται και σε αρκετές σάλτσες, αλλαντικά, σνακς, σοκολάτες κ.λ.π (Day et al. 2006). Η δυσανεξία στη γλουτένη (γνωστή και ως κοιλιοκάκη) δεν είναι τροφική αλλεργία, αλλά μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αδυναμία του βλεννογόνου του εντέρου να διασπάσει και να απορροφήσει τη γλουτένη, με συνέπεια να υφίστανται βλάβες οι οποίες δίχως θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές (Catassi , Fasano 2008). Τα κύρια χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου είναι γαστρεντερολογικά όπως μετεωρισμός και διαταραχές των κενώσεων. Ωστόσο, μόνο 1-2% του πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από δυσανεξία στη γλουτένη.

Αφορμή για τη νέα δημοφιλή διατροφική τάση υπήρξαν δημοσιεύματα (Tonutti , Bizzaro 2014; Czaja-Bulsa 2015; Biesiekierski, Iven 2015) που ανέφεραν μια νέα διαταραχή, η οποία σχετίζεται με την κατανάλωση γλουτένης, τη μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Non Celiac Gluten Sensitivity, NCGS). Η ευαισθησία στη γλουτένη είναι μία διαταραχή, που προκαλείται από την κατανάλωση προϊόντων γλουτένης, σε άτομα στα οποία έχει αποκλειστεί η διάγνωση κοιλιοκάκης. Η ευαισθησία στη γλουτένη προκαλεί παρόμοια συμπτώματα με την κοιλιοκάκη στο γαστρεντερικό, αλλά και συμπτώματα εκτός του γαστρεντερικού, όπως ημικρανίες και πονοκέφαλοι, σύγχυση, κόπωση, μούδιασμα, μυοσκελετικοί πόνοι, έκζεμα κ.α. Μερικοί ασθενείς με ευαισθησία στη γλουτένη εμφανίζουν μόνο τα μη γαστρεντερικά συμπτώματα. Χαρακτηριστικό της διαταραχής είναι η εξαφάνιση των συμπτωμάτων με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης κι επανεμφάνισή τους με την επανεισαγωγή της γλουτένης στο διαιτολόγιο. Μελέτες πληθυσμού υποδηλώνουν πως το φαινόμενο είναι 6-10 φορές πιο συχνό από την κοιλιοκάκη (Molina-Infante et al. 2014). Πολλοί ερευνητές θεωρούν την ευαισθησία στην γλουτένη μια νευρολογική ασθένεια και την συσχετίζουν με χρόνιες

νευρολογικές παθήσεις όπως Πάρκινσον και Σκλήρυνση κατά Πλάκας (Hadjivassiliou et al. 2010; Volta, De Giorgio 2012; Shaygannejad et al. 2013).

Σκοπός της πτυχιακής αυτής εργασίας είναι η διερεύνηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας για την γλουτένη και τις διαταραχές που σχετίζονται με την κατανάλωση της, την συμπτωματολογία τους και τα διαγνωστικά τους κριτήρια, ώστε να γίνει σαφές σε ποια άτομα απευθύνεται η δίαιτα χωρίς γλουτένη.

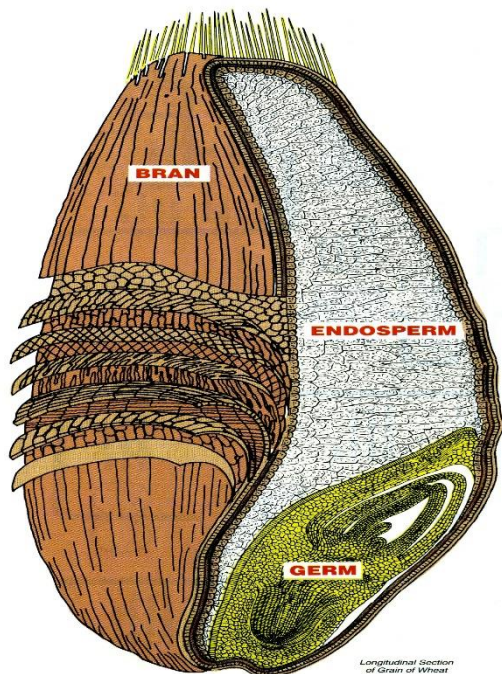
# Κεφάλαιο 1: Δημητριακά – Γλουτένη

## 1.1 ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Ο όρος «γλουτένη» αναφέρεται στις πρωτεΐνες, οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για να προσδιοριστεί η μοναδική ποιότητα ψησίματος του σίτου, προσδίδοντας έτσι την ικανότητα απορρόφησης του νερού, τη συνεκτικότητα, το ιξώδες καθώς και την ελαστικότητα στη ζύμη. Η γλουτένη περιέχει εκατοντάδες πρωτεϊνικά συστατικά που υπάρχουν είτε ως μονομερή είτε συνδεδεμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς, ως ολιγο- και πολυμερή. Είναι μοναδικά από την άποψη των συνθέσεων των αμινοξέων τους, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα σε γλουταμίνη και προλίνη και χαμηλή περιεκτικότητα σε αμινοξέα με φορτισμένες πλευρικές ομάδες (Wieser, 2007). Οι πρωτεΐνες γλουτένης είναι από τα πιο πολύπλοκα δίκτυα πρωτεΐνης στη φύση λόγω πολυάριθμων διαφορετικών συστατικών και διαφορετικού μεγέθους καθώς και λόγω της μεταβλητότητας που προκαλείται από τον γονότυπο, τις συνθήκες καλλιέργειας και τις τεχνολογικές διαδικασίες. Μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κύριες δομές ανάλογα με τη διαλυτότητα τους σε υδατικές αλκοόλες: τις διαλυτές γλιαδίνες και τις αδιάλυτες γλουτενίνες. Οι γλιαδίνες είναι κυρίως μονομερείς πρωτεΐνες με μοριακά βάρη περίπου 28.000-55.000. Αρχικά κατατάσσονταν σε τέσσερις ομάδες βάσει της κινητικότητας σε χαμηλό pH με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα (α-, β-, γ-, ο- γλιαδίνες σε σειρά μειωμένης κινητικότητας). Σύγχρονες μέθοδοι όπως η δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση ή η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης αντίστροφης φάσης (RP-HPLC) επιτρέπουν τον διαχωρισμό κλάσματος της γλιαδίνης σε περισσότερα από εκατό στοιχεία. Αν και η κατανομή των συνολικών γλιαδινών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ποικιλία σίτου (γονότυπος) και τις συνθήκες ανάπτυξης (έδαφος, κλίμα, γονιμοποίηση), μπορεί να γενικευθεί ότι οι α/β- και γ- γλιαδίνες είναι τα κύρια συστατικά, ενώ οι ο- γλιαδίνες εμφανίζονται σε πολύ χαμηλότερες αναλογίες. Ένα μικρό τμήμα γλιαδινών έχει έναν περιττό αριθμό κυστεϊνών λόγω σημειακών μεταλλάξεων και συνδέονται μαζί ή με γλουτενίνες. Έχουν ελάχιστη ελαστικότητα και είναι λιγότερο συνεκτικές από τις γλουτενίνες και συνεισφέρουν κυρίως στο ιξώδες και στην έκταση της ζύμης (Wieser, 2007). Από την άλλη, η δομή γλουτενίνης περιλαμβάνει συσσωματωμένες πρωτεΐνες που

είναι συνδεδεμένες με δεσμούς δισουλφιδίου μεταξύ αλυσίδων και έχουν ένα διαφορετικό μέγεθος που κυμαίνεται από περίπου 500.000 έως περισσότερα από 10 εκατομμύρια. Οι δεσμοί δισουλφιδίου απουσιάζουν ή υπάρχουν ως διασυνδέσεις εντός αλύσου στις γλιαδίνες. Οι δεσμοί δισουλφιδίου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της δομής και των ιδιοτήτων των πρωτεϊνών γλουτένης. Μετά την αναγωγή των δεσμών δισουλφιδίου, οι υπομονάδες γλουτενίνης που προκύπτουν παρουσιάζουν διαλυτότητα σε υδατικές αλκοόλες παρόμοιες με τις γλιαδίνες. Με βάση την πρωτοταγής δομή, οι υπομονάδες της γλουτενίνης διαιρούνται σε υπομονάδες υψηλού μοριακού βάρους ( $MW = 67,000-88,000$ ) και υπομονάδες χαμηλού μοριακού βάρους ( $MW = 32,000-35,000$ ). Κάθε τύπος πρωτεΐνης γλουτένης αποτελείται από δύο ή τρεις διαφορετικές δομικές περιοχές, ένας από αυτούς περιέχει μοναδικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες πλούσιες σε γλουταμίνη και προλίνη. Οι φυσικές γλουτενίνες αποτελούνται από ένα σκελετό που σχηματίζεται από πολυμερή υπομονάδας υψηλού μοριακού βάρους και από πολυμερή υπομονάδας χαμηλού μοριακού βάρους που διακλαδίζονται από υπομονάδες υψηλού μοριακού βάρους. Οι μη ομοιοπολικοί δεσμοί, όπως οι δεσμοί υδρογόνου, οι ιονικοί δεσμοί και οι υδρόφοβοι δεσμοί, είναι σημαντικοί για τη συσσωμάτωση των γλιαδινών και των γλουτενινών και εμπλέκονται στη δομή και τις φυσικές ιδιότητες της ζύμης. Οι γλουτενίνες είναι συνεκτικές, ελαστικές και υπεύθυνες για την αντοχή και την ελαστικότητα της ζύμης. Και οι δύο βέβια είναι απαραίτητες για να προσδώσουν τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες της ζύμης και την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Αν και η κυστεΐνη ανήκει στα δευτερεύοντα αμινοξέα των πρωτεϊνών της γλουτένης, είναι εξαιρετικά σημαντική για την δομή και τη λειτουργικότητα της γλουτένης. Οι περισσότερες κυστεΐνες υπάρχουν σε οξειδωμένη κατάσταση και σχηματίζουν είτε δισουλφιδικούς δεσμούς εντός ενός δεσμού πρωτεΐνης ή δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ πρωτεϊνών. Οι υδρόφοβοι δεσμοί συμβάλλουν σημαντικά στη σταθεροποίηση της δομής της γλουτένης. Είναι διαφορετικοί από άλλους δεσμούς, επειδή η ενέργειά τους αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας και αυτό μπορεί να παρέχει πρόσθετη σταθερότητα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ψησίματος (Wieser, 2007).

## 1.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΚΟΚΚΟΥ ΣΙΤΑΡΙΟΥ



Εικόνα 1 Μορφολογία του κόκκου του σιταριού

Ο καρπός του σίτου δομείται περίπου κατά 83% από το ενδοσπέρμιο, κατά 14% από το πίτουρο και κατά 3% από το φύτρο. Το πίτουρο κατά 19% αποτελείται από πρωτεΐνες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία ενώ χαρακτηρίζεται και από αυξημένη περιεκτικότητα σε κυτταρίνη, πεντοζάνες, και άλλα συστατικά της διαιτητικής ίνας. Το ενδοσπέρμιο αποτελείται κατά κύριο λόγο από 80% άμυλο και 10% από πρωτεΐνες (κυρίως γλουτένης). Επίσης, από το ενδοσπέρμιο προκύπτει το άσπρο αλεύρι. Οι γλουτενίνες και οι γλιαδίνες εντοπίζονται μόνο στο ενδοσπέρμιο των ώριμων κόκκων σίτου. Οι φυσικοχημικές δραστηριότητες των μορίων των δύο αυτών ομάδων πρωτεϊνών των αλεύρων, καθορίζουν και τη διαφορετική λειτουργική συμπεριφορά τους. Το φύτρο αποτελείται κατά κύριο λόγο από πρωτεΐνες (34%) και λιπίδια (περίπου 27-28%). Χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, τα οποία και αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη του νέου φυτού.

### 1.3 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η γλουτένη παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από αλεύρι σχεδόν 300 χρόνια πριν από τον Ιταλό ονόματι Beccari, ο οποίος πραγματοποίησε ένα πείραμα με απλή πλύση με νερό και με αλεύρι σίτου (Day et al. 2006). Αυτή η ανακάλυψη η οποία μπορεί εύκολα να αναπαραχθεί στην κουζίνα του σπιτιού, έχει γίνει η βάση μιας μεγάλης βιομηχανίας δημητριακών, χρησιμοποιώντας εκατομμύρια τόνους σίτου ετησίως στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία. Η παρούσα εμπορική διαδικασία είναι ουσιαστικά μια αποτελεσματική επανάληψη του πειράματος Beccari. Οι αρτοποιοί, γνωρίζοντας την αξία του συστατικού της γλουτένης στη ζύμη, έχουν προσθέσει γλουτένη στη ζύμη για δεκαετίες. Στις αρχές της δεκαετίας του 1900, η διαδικασία που αναπτύχθηκε σχεδιάστηκε για τον διαχωρισμό από το άμυλο, και όχι ειδικά για την απομόνωση της γλουτένης. Παρασκευάστηκε μια χαλαρή ζύμη αλευριού-νερού, επιτρέποντας τον διαχωρισμό του αμύλου από τη γλουτένη με απαλό πλύσιμο με νερό. Αρχικά, η γλουτένη απορρίφθηκε υπέρ του αμύλου, το οποίο πωλείται ως άμυλο πλυσίματος για σκληρυντικά ρούχα. Οι αρχικές προσπάθειες χρήσης της γλουτένης (στη δεκαετία του 1920) αφορούσε τη χρήση θερμαινόμενης γλουτένης («κόμμα με γλουτένη») για ψήσιμο ψωμιού χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες για τους διαβητικούς, και ακόμη αργότερα (το 1940) για την παραγωγή γλουταμινικού μονονατρίου από οξύ υδρόλυσης. Ακολούθως, το κόμμα με γλουτένη ελήφθη από Kelloggs για την παραγωγή του «Special K». Κατά τη διάρκεια αυτών των εξελίξεων, οι Jenks και Rossman είχαν χρησιμοποιήσει μια σκληρή διαδικασία ξήρανσης που απενεργοποίησε τις λειτουργικές ιδιότητες της γλουτένης. Έτσι ήταν άχρηστο ως συστατικό για την βελτίωση της ποιότητας ψησίματος. Αυτή η κατάσταση άλλαξε, στα τέλη της δεκαετίας του 1950, όταν η εταιρεία Huron Milling υιοθέτησε τον «νέο τύπο διαδικασίας ξήρανσης που χρησιμοποιήθηκε στην Αυστραλία» (που αναφέρεται από τον Dubois, 1996), με βάση τον 'δακτύλιο' ξηραντήρα. Αυτή η μορφή αποξηραμένης γλουτένης διατήρησε τις λειτουργικές της ιδιότητες, όταν προστέθηκε στη ζύμη. Ως αποτέλεσμα, ο όγκος της φραντζόλας και η υφή της σε ψίχουλα είχαν βελτιωθεί. Αυτή η ζωτική αποξηραμένη γλουτένη χρησιμοποιήθηκε σύντομα εμπορικά ως πρόσθετο σε μια ποικιλία ψωμιών, αλλά όχι ως μείγμα σε αλεύρι σίτου στο μύλο. Παρ' όλα αυτά, η ανάμειξη με το αλεύρι πρόσφατα έγινε κοινή πρακτική, ιδίως στην Ευρώπη όπου η ενίσχυση της γλουτένης είναι απαραίτητη για πολλά χαμηλής πρωτεΐνης αλεύρια. Από αυτές τις διάφορες προελεύσεις, η αποξηραμένη γλουτένη έχει καταστεί ένα σημαντικό εμπόρευμα στο διεθνές εμπόριο, τόσο ως πρόσθετο για την ενίσχυση του αλεύρου στην



παρασκευή του ψωμιού όσο και ως συστατικό για πολλά τρόφιμα καθώς και για μη διατροφικές χρήσεις (Day et al. 2006).

Η πιο σημαντική πτυχή της ιστορίας της γλουτένης για τη βιομηχανία τροφίμων είναι η σημασία της γλουτένης ως εμπόρευμα, που πωλείται για ευρύ φάσμα χρήσεων σε όλο τον κόσμο. Η γλουτένη διατίθεται σε αποξηραμένη κατάσταση ως «ζωτικής σημασίας γλουτένη από σιτάρι». Σε αυτή τη μορφή, οι λειτουργικές ιδιότητες της γλουτένης από σιτάρι μπορούν να αναγεννηθούν με επανυδάτωση. Επιπρόσθετα, πολλά προϊόντα προέρχονται από γλουτένη από διάφορες μορφές τροποποίησης, έτσι ώστε να ταιριάζουν στο ευρύ φάσμα των χρήσεων με προστιθέμενη αξία. Οι πρωτεΐνες που σχηματίζουν γλουτένη είναι πρωτεΐνες αποθήκευσης, σύμφωνα με τη λειτουργία τους στους κόκκους του σιταριού. Ωστόσο, το ξεχωριστό χαρακτηριστικό που καθιστά το σιτάρι μοναδικό είναι οι ιξωδοελαστικές ιδιότητες της πρωτεΐνης αποθήκευσής του (Day et al. 2006). Όταν οι κόκκοι αλέθονται και αναμειγνύονται με νερό, αυτό που ήταν "απλώς πρωτεΐνη αποθήκευσης" σχηματίζει μια ζύμη με μοναδικές ρεολογικές ιδιότητες, ικανή να συγκρατήσει τις φυσαλίδες αερίου, που ταιριάζουν με αυτή τη ζύμη στη γκάμα προϊόντων, το οποίο αναμένεται να συμβεί από το αλεύρι σιταριού. Αυτές οι ιδιότητες κάνουν το σιτάρι κατάλληλο για την προετοιμασία μιας μεγάλης ποικιλίας τροφίμων-ψωμιά, λαζάνια (noodles), ζυμαρικά, μπισκότα, κέικ, αρτοσκευάσματα και πολλά άλλα τρόφιμα. Το όνομα που δόθηκε σε αυτή την μοναδική ομάδα πρωτεϊνών είναι «γλουτένη», ένα αινιγματικό σύμπλεγμα πρωτεϊνών. Δεδομένου των μοναδικών ιδιοτήτων της γλουτένης του σιταριού, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης προσοχής από τη βιομηχανία τροφίμων. Το ενδιαφέρον αυτό επεκτάθηκε στον εμπορικό διαχωρισμό της γλουτένης από το άμυλο και τις διαλυτές πρωτεΐνες αλεύρου. Στην πραγματικότητα, είναι οι συνεκτικές ιδιότητες της γλουτένης που κάνουν την εμπορική της προετοιμασία μια σχετικά απλή διαδικασία (Day et al. 2006).

## **1.4 ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ**

Αν και πωλείται ως πρωτεΐνη, η γλουτένη περιέχει περισσότερα από ότι μόνο πρωτεΐνη. Ως εμπόρευμα, η ξηρή γλουτένη περιέχει συνήθως περίπου 75% πρωτεΐνες, έως και 8% υγρασία, και ποικίλλουν οι ποσότητες αμύλου, λιπιδίων και ινών. Το άμυλο και οι ίνες μπορούν να παγιδευτούν στη συνεκτική μήτρα της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα να καθίσταται δυσκολότερη η αφαίρεση τους όσο η περιεκτικότητα της πρωτεΐνης αυξάνεται.

Η ποσότητα του αμύλου ποικίλλει και το πιο εκτεταμένο πλύσιμο μπορεί να μειώσει την περιεκτικότητα αμύλου και ινών και να αυξήσει την περιεκτικότητα πρωτεΐνης. Μεγάλο μέρος της περιεκτικότητας σε λιπίδια του αλεύρου σχετίζεται με την πρωτεΐνη κατά την διαδικασία πλύσης. Οι πρωτεΐνες γλουτένης είναι σε μεγάλο βαθμό υδρόφοβες και τα λιπίδια δεσμεύονται στις υδρόφοβες περιοχές της πρωτεΐνης καθώς απωθούνται από το νερό που χρησιμοποιείται στο πλύσιμο. Ως εκ τούτου, τα λιπίδια είναι έντονα συνδεδεμένα με τις πρωτεΐνες της γλουτένης και απομακρύνονται με πολύ μεγαλύτερη δυσκολία από ότι αφαιρούνται από το αρχικό αλεύρι. Η περιεκτικότητα του λιπιδίου σε γλουτένη προσδιορίζεται κυρίως από το περιεχόμενο του αλεύρου σε λιπίδια από το οποίο προήλθε, και δεν επηρεάζεται με επιπλέον πλύσιμο. Η πρωτεΐνη που παράγει γλουτένη είναι πολύπλοκο μίγμα πρωτεϊνών, που περιέχει πολλά, πιθανώς αρκετά εκατοντάδες, πολυπεπτίδια, περίπου το ήμισυ της πρωτεΐνης που είναι μονομερή (γλιαδίνες) και το υπόλοιπο είναι συνδεδεμένα πολυπεπτίδια με δισουλφιδικούς δεσμούς που σχηματίζουν το πολυμερές κλάσμα γλουτενίνης, των οποίων τα μεγέθη κυμαίνονται σε δεκάδες εκατομμύρια Daltons (Day et al. 2006). Από τη φύση της παρασκευής της, η γλουτένη είναι πρωτεΐνη που είναι αδιάλυτη στο νερό. Ενώ μπορεί να υπάρχουν μικρές ποσότητες υδατοδιαλυτών πρωτεϊνών που έχουν παγιδευτεί στη γλουτένη, αυτές ουσιαστικά δεν μπορούν να εξαχθούν σε νερό κάτω από κανονικές συνθήκες. Παρά την αδιαλυτότητα και η υδρόφοβη φύση της, η γλουτένη απορροφά περίπου δύο φορές το ξηρό βάρος του νερού για να σχηματίσει μια ενυδατωμένη ιξωδοελαστική μάζα. Αυτό το υλικό είναι ουσιαστικά το ίδιο με την υγρή γλουτένη που απομονώθηκε για πρώτη φορά από το αλεύρι. Η γλιαδίνη μπορεί να διαλυτοποιηθεί σε 70% υδατική αιθανόλη και το υπόλειμμα από αυτή την εκχύλιση θεωρείται ότι είναι γλουτενίνης. Έτσι, η γλουτένη μπορεί να θεωρείται ότι είναι σαν μια ζύμη στην οποία το αποτέλεσμα αραίωσης του αμύλου δεν υπάρχει πλέον. Στην υγρή κατάσταση, τα πρωτεϊνικά μόρια σχηματίζουν μια συνεκτική μήτρα, στη ζύμη, όπου κρατά επίσης τους κόκκους αμύλου μέσα σε αυτή. Αυτή η μήτρα είναι επίσης ελαστική, επιτρέποντάς της να τεντωθεί και να επεκταθεί. Στις ζύμες αυτές η ελαστικότητα επιτρέπει την επέκταση φυσαλίδων αερίου, που παράγουν την υφή του ψωμιού και του κέικ (Day et al. 2006).

## **1.5 ΧΡΗΣΗ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ**

Η πιο κοινή χρήση της γλουτένης στις δυτικές χώρες είναι παραδοσιακή και εξακολουθεί να είναι στα ψημένα εμπορεύματα διαφόρων τύπων. Στα προϊόντα με βάση

το σιτάρι χρησιμοποιείται γλουτένη για την ενίσχυση των αλεύρων με περιεκτικότητα χαμηλότερη από την επιθυμητή σε πρωτεΐνες. Η αύξηση της περιεκτικότητας του αλεύρου σε πρωτεΐνη με την προσθήκη ζωτικής γλουτένης βελτιώνει την ποιότητα του αλεύρου για να είναι ισοδύναμο με ένα που έχει υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη. Επειδή το αλεύρι έχει φυσικά χαμηλή πρωτεΐνη και υψηλότερη περιεκτικότητα πρωτεΐνης είναι απαραίτητο για την παραγωγή προϊόντων ποιότητας ή επειδή η προσθήκη γλουτένης παρέχει μια συγκεκριμένη ιδιότητα που αναζητείται στα τρόφιμα βελτιώνοντας την ποιότητα της πρωτεΐνης. Οι αρτοποιοί χρησιμοποιούν επίσης γλουτένη για να ενισχύσουν τα βασικά αλεύρια τους σε διαφορετικά επίπεδα προς την επίτευξη επιθυμητής απόδοσης για την παραγωγή ειδικών ψωμιών και διάφορων ειδών προϊόντων αρτοποιίας. Επίσης, η γλουτένη που χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με πρωτεΐνη σόγιας, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντικατάσταση περίπου 30% του ακριβότερου καζεϊνικού νατρίου σε απομιμήσεις τυροκομικών προϊόντων. Τα δημητριακά πρωινού που είναι ενισχυμένα με γλουτένη σίτου υπήρξαν ευρέως αποδεκτά από τους καταναλωτές επειδή είναι πολύ γευστικά και θρεπτικά, ειδικά όταν καταναλώνονται με γάλα. Στα σνακ ακόμη, η γλουτένη σίτου παρέχει θρεπτική αξία, τραγανότητα και την επιθυμητή υφή. Η γλουτένη έχει επίσης αναμειχθεί με πολτό φρούτων για να χρησιμοποιηθεί ως γέμιση φρούτων σε θρεπτικές μπάρες. Η γλουτένη χρησιμοποιείται επίσης στην παρασκευή σάλτσας σόγιας, και στην παρασκευή όξινου γλουταμινικού νατρίου. Η υψηλή περιεκτικότητα της γλουτένης σε γλουταμίνη, την κάνει ιδανική πρώτη ύλη για το τελευταίο αυτό προϊόν. Η σάλτσα σόγιας με την χρήση γλουτένης έχει ανοιχτόχρωμο χρώμα και εξαιρετική γεύση. Εξαιτίας του φόβου της ασθένειας σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών (BSE), η αντικατάσταση της ζελατίνης από άλλες πρωτεΐνες τροφίμων έχει βρει εφαρμογές για την γλουτένη πρόσφατα σε τρόφιμα, όπως το μάσημα καραμέλας ή φρούτου, ή ως μέσο διαχωρισμού του μούστου και των λευκών οίνων (Day et al. 2006).

Η βιομηχανία τροφίμων αναζητά πάντα νέα οικονομικά αποδοτικά λειτουργικά συστατικά που προσδίδουν επιθυμητές ιδιότητες στο φάσμα των βιομηχανικών προϊόντων διατροφής. Συστατικά τροφίμων εξυπηρετούν διάφορες λειτουργίες στα τρόφιμα. Αυτά μπορεί γενικά να ταξινομούνται ως: (α) διατροφική λειτουργικότητα όπου το συστατικό συμβάλλει στη θρεπτική αξία, (β) φυσική λειτουργικότητα όπου το συστατικό συμβάλλει στην υφή και αισθητικές ιδιότητες και (γ) φυσιολογική λειτουργικότητα όπου το συστατικό έχει μια λειτουργία βιο-διαμόρφωσης είναι δηλαδή βιοδραστικό. Όσον αφορά την θρεπτική αξία του, η γλουτένη θεωρείται φτωχότερη από τις πρωτεΐνες που

προέρχονται από ζωικές πηγές, κυρίως επειδή είναι ελαφρώς ανεπαρκής στα απαραίτητα αμινοξέα, λυσίνη και θρεονίνη. Ωστόσο, η γλουτένη περιέχει υψηλά επίπεδα αμινοξέος γλουταμίνης που είναι απαραίτητη για το χτίσιμο των μυών του σώματος. Ως εκ τούτου, η χρήση των πρωτεϊνών γλουτένης οφείλεται κυρίως στη φυσική λειτουργικότητά της και το σχετικά χαμηλό της κόστος. Οι λειτουργικές ιδιότητες των πρωτεϊνών είναι εκείνες οι φυσικοχημικές ιδιότητες των πρωτεϊνών που επηρεάζουν τις συμπεριφορές τους στα συστήματα τροφίμων κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας, της επεξεργασίας, της αποθήκευσης και της κατανάλωσης και συμβάλλουν στην ποιότητα και τα αισθητήρια χαρακτηριστικά των τροφίμων. Οι περισσότερο σημαντικές λειτουργικές ιδιότητες των πρωτεϊνών στις εφαρμογές τροφίμων είναι υδρόφιλες δηλαδή η διαλυτότητα πρωτεΐνης, η ικανότητα διόγκωσης και κατακράτησης νερού, οι ιδιότητες αφρίσματος και η ικανότητα σχηματισμού γέλης, υδρόφιλες-υδρόφοβες δηλαδή γαλακτωματοποίηση, αφρισμός και υδρόφοβες δηλαδή ιδιότητες δέσμευσης λίπους (Day et al. 2006).

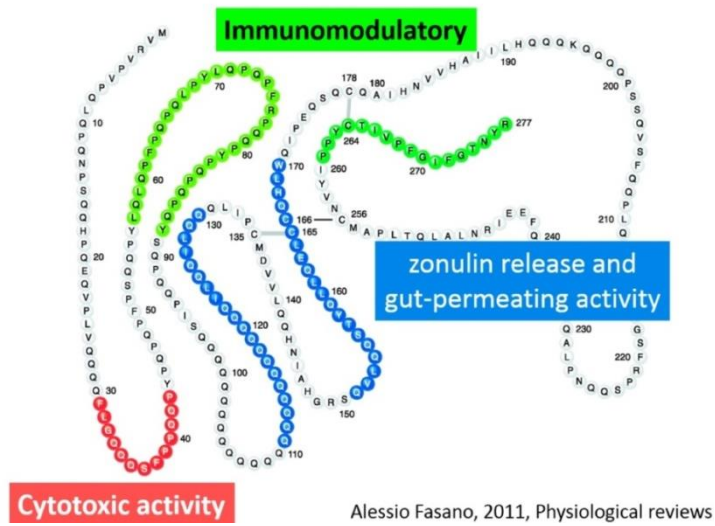
Τα σιτηρά είναι από τις πιο σημαντικές πρώτες ύλες στον κόσμο και καλλιεργούνται σε περίπου 60% της γεωργικής γης. Το 2014, πάνω από 2,5 δισεκατομμύρια τόνοι δημητριακών, είχαν συλλεχθεί οι κυριότεροι από τους οποίους είναι ο αραβόσιτος (986 εκατ. τόνοι), σιτάρι (727 εκατ. τόνοι) και το ρύζι (714 εκατ. τόνοι). Τα προϊόντα δημητριακών είναι μεταξύ των άλλων από τις βασικές τροφές, ιδιαίτερα το ψωμί. Με περιεχόμενο μόνο 10%, οι πρωτεΐνες δεν είναι το κύριο συστατικό του ψωμιού. Παρ' όλα αυτά, οι πρωτεΐνες των δημητριακών παρέχουν περίπου το 30% σε πρωτεΐνη για τις ανθρώπινες απαιτήσεις, λόγω των υψηλών επιπέδων κατανάλωσης (Scherf, Köhler 2016). Οι πρωτεΐνες δημητριακών μπορούν να ταξινομηθούν σε κλάσματα από λευκωματίνες, σφαιρίνες, προλαμίνες και γλουτελίνες, ανάλογα με την διαλυτότητα τους στο νερό, τα διαλύματα με αραιωμένο άλας, την 70% αιθανόλη και το αραιωμένο οξικό οξύ ή αλκάλιο. Οι λευκωματίνες και οι σφαιρίνες είναι μεταβολικές πρωτεΐνες, όπου λειτουργούν κατά την διάρκεια ανάπτυξης των σιτηρών. Οι προλαμίνες και γλουτελίνες είναι οι πρωτεΐνες αποθήκευσης, οι οποίες συνθέτουν περίπου το 70-80% των κόκκων πρωτεΐνης και εμφανίζονται στο αμυλούχο ενδοσπέρμιο από διαφορετικούς κόκκους δημητριακών. Η γλουτένη ως κλάσμα πρωτεΐνης από σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι, βρώμη ή τις διασταυρούμενες ποικιλίες τους και παράγωγα αυτών, πέρα από τις προλαμίνες και γλουτελίνες έχει ως πρωτεΐνες αποθήκευσης τις χορδεΐνες από κριθάρι, τις σικαλίνες από σίκαλη και τις αβενίνες (μόνο προλαμίνες) από βρώμη (Scherf, Köhler 2016). Η γλουτένη επίσης αποτελεί ένα από τα κύρια διαιτητικά συστατικά για το μεγαλύτερο μέρος του

παγκόσμιου πληθυσμού, ιδίως στην Ευρώπη. Για παράδειγμα, η μέση ημερήσια κατανάλωση γλουτένης είναι 10-20 γραμμάρια στην περιοχή της Μεσογείου και ακόμη περισσότερη σε ορισμένους πληθυσμούς. Επίσης, οι γλιαδίνες, οι οποίες είναι πλούσιες σε προλίνη και γλουταμίνη, είναι ανθεκτικές στα πεπτικά ένζυμα, με αποτέλεσμα να μην πρωτεολύονται πλήρως και να απελευθερώνονται ολιγοπεπτίδια (Volta, De Giorgio 2012). Σε υγιή άτομα αυτά τα ολιγοπεπτίδια δεν ασκούν κάποια βιολογική δράση. Ωστόσο σε περιπτώσεις αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου π.χ. σε άτομα με κοιλιοκάκη, μπορούν τα ολιγοπεπτίδια να περάσουν μέσω του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου και να ασκήσουν βιολογικές δράσεις (König et al. 2016, Hollon et al. 2015). Συγκεκριμένα, έρευνες δείχνουν ότι κάποια ολιγοπεπτίδια μπορούν να προκαλέσουν κυτταροτοξική δράση, ανοσοτροποποιητική δράση καθώς και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας σε άτομα με κληρονομική προδιάθεση (Volta, De Giorgio 2012). Το ολιγοπεπτίδιο που είναι υπεύθυνο για την αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας του λεπτού εντερικού βλεννογόνου είναι γνωστό ως ζωνουλίνη (Fasano, 2011) .

Ο όρος γλουτένη χρησιμοποιείται επίσης στο εμπόριο (λανθασμένα) για να δείξει το υπόλειμμα πρωτεΐνης μετά την απομόνωση του αμύλου από το καλαμπόκι (αραβόσιτος). Ωστόσο, αυτή η «γλουτένη καλαμποκιού» είναι λειτουργικά πολύ διαφορετική από την γλουτένη σίτου. Μια άλλη έννοια του όρου "γλουτένη" σχετίζεται με την οικογένεια πρωτεϊνών που προκαλούν διατροφικά προβλήματα στα άτομα με κοιλιοκάκη. Στην περίπτωση αυτή, ο όρος "γλουτένη" περιλαμβάνει πρωτεΐνες αποθήκευσης από τους σπόρους σίκαλης, τριτικάλε, κριθάρι και ενδεχομένως βρώμη. Έτσι, ο όρος «τρόφιμα χωρίς γλουτένη» αναφέρεται στα προϊόντα ελεύθερης διατροφής από αυτά με τις πρωτεΐνες δημητριακών ή εκείνα στα οποία το περιεχόμενο των πρωτεϊνών-δημητριακών, είναι μικρότερο από μια καθορισμένη ποσότητα (συνήθως 200 ppm) (Day et al. 2006).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η αυξανόμενη κατανάλωση της Μεσογειακής διατροφής, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα τροφίμων που περιέχουν γλουτένη (π.χ. όπως ψωμί, ζυμαρικά και πίτσα), συνέβαλε σε μια ανησυχητική αύξηση της επίπτωσης των διαταραχών που σχετίζονται με την γλουτένη. Σε ορισμένα άτομα, η κατανάλωση σιταριού και δημητριακών που περιέχουν γλουτένη, όπως η σίκαλη και το κριθάρι, προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αυτές περιλαμβάνουν την αλλεργία του σίτου, την κοιλιοκάκη ή την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Volta, De Giorgio 2012). Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία για τα άτομα αυτά είναι μια αυστηρή

διατροφή με αποφυγή όλων των προϊόντων που περιέχουν γλουτένη (Scherf, Köhler 2016).



Εικόνα 2 Βιολογικές δράσεις της γλιαδίνης

## Κεφάλαιο 2: Δίαιτα χωρίς γλουτένη

### 2.1 ΣΙΤΗΡΑ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΟΝΤΑΙ-ΑΠΑΓΟΡΕΥΟΝΤΑΙ

Τα σιτηρά που πρέπει να αποφεύγονται στην δίαιτα χωρίς γλουτένη είναι το σιτάρι, το κριθάρι και η σίκαλη. Το σιτάρι είναι η βάση των περισσότερων τροφίμων με βάση τα σιτηρά, όπως τα ψωμιά, τα δημητριακά, τα ζυμαρικά, τα κέικ, τα μπισκότα, τα αρτοσκευάσματα και πολλά σνακ. Υπάρχει επίσης με διάφορα ονόματα, συμπεριλαμβανομένων του emmer (γνωστό επίσης ως σιτάρι farro ή αποφλοιωμένο σιτάρι), του σιμιγδαλιού και του τριτικάλε (ένα υβρίδιο σιταριού και σίκαλης). Τα παράγωγα των σιτηρών που περιέχουν γλουτένη, ιδίως του σίτου, χρησιμοποιούνται ευρέως από τους παραγωγούς τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των τροφίμων που δεν περιέχουν σιτηρά. Αυτοί οι παράγοντες καθιστούν ακόμη πιο δύσκολη την εξ ολοκλήρου αποφυγή της γλουτένης (See et al. 2015).

Δεν επιτρέπονται επίσης και υβρίδια όπως ο σίτος κορασάν (Καμούτ), ή σπέρματα (μερικές φορές ονομάζονται Farro) και το τριτικάλε (ένας συνδυασμός σίτου και σίκαλης). Πρέπει επίσης να αποφευχθούν και άλλα προϊόντα όπως το σιμιγδάλι (σκληρό σιτάρι), το μονόκοκκο σιτάρι (einkorn), το Δίκοκκο σιτάρι ή αλλιώς Ζέα (Triticum Dicocum), το ντίνκελ (Triticum Spelta), το πλιγούρι και παράγωγα σίτου (φύτρο σίτου, πίτουρο σίτου, ολόκληρο και σπασμένο σιτάρι). Επιπλέον, όλα τα τρόφιμα που προέρχονται από δημητριακά που περιέχουν γλουτένη, συμπεριλαμβανομένων των ζυμαρικών, των ψωμιών και των κράκερ. Η βύνη είναι επίσης τοξική για τα άτομα με κοιλιοκάκη, επειδή προέρχεται από μερική υδρόλυση προλαμινών κριθαριού. Επομένως, η βύνη κριθαριού, το σιρόπι βύνης, το εκχύλισμα βύνης, τα αρτύματα βύνης δεν μπορούν να εισαχθούν στη διατροφή των ασθενών με κοιλιοκάκη. Η μύρα περιέχει συνήθως αξιόλογες ποσότητες χορδεΐνης (γλουτένη από προλαμίνη κριθαριού) και στην αγορά έχει παρουσιαστεί μύρα χαμηλής περιεκτικότητας σε γλουτένη (Saturni et al. 2010).

Από τα φυτικά τρόφιμα και συγκεκριμένα τα σιτηρά που επιτρέπονται είναι το καλαμπόκι, το ρύζι, το σόργο, και το φόνιο, το οποίο είναι ένα τυπικό δημητριακό στο Σουδάν ή την Αιθιοπία και θεωρείται ότι είναι το πιο γευστικό από όλα τα δημητριακά

(fonio), το τεφ, το κεχρί και τα δάκρυα του Ιώβ, τα οποία είναι λιγότερο συνηθισμένα και καλλιεργούνται μόνο σε λίγες και μικρές περιοχές του κόσμου. Τα ψευδο-σιτηρά που επιτρέπονται επίσης είναι το φαγόπυρο, η κινόα και ο αμάραντος. Επίσης λαχανικά, φρούτα, όσπρια, ξηροί καρποί και άλλα φυτικά τρόφιμα όπως ταπιόκα, σόγια, πατάτα και καλλιέργειες ριζών ή ρίζες καθώς και φυτικά έλαια επιτρέπονται. Από τα ζωικά τρόφιμα αυτά που επιτρέπονται είναι το γάλα και τα παράγωγά του, το κρέας, το αυγό και το βούτυρο. Τα λιγότερο συνηθισμένα σιτηρά και τα ψευδο-σιτηρά μπορούν να πωληθούν ολόκληρα, αλεσμένα σε αλεύρι, σε νιφάδες, φουσκωμένα ή και ενσωματωμένα σε ζυμαρικά, δημητριακά, κράκερ/παξιμάδια και άλλα ειδικά προϊόντα χωρίς γλουτένη (Saturni et al. 2010).

<b>Σιτηρά που πρέπει να αποφεύγονται</b>	<b>Σιτηρά που επιτρέπονται</b>
Σιτάρι (emmer γνωστό και ως farro ή αποφλοιωμένο σιτάρι, σιμιγδάλι και συγκεκριμένα το σκληρό σιτάρι και τριτικάλε)	Καλαμπόκι
Κριθάρι	Ρύζι
Σίκαλη	Σόργο: σιτηρό που ανήκει στην οικογένεια Gramineae
Σίτος Κορασάν (Καμούτ): αρχαίο είδος σιταριού	Φόνιο: τυπικό δημητριακό στο Σουδάν ή την Αιθιοπία και θεωρείται ότι είναι το πιο γευστικό από όλα τα δημητριακά
Μονόκοκκο σιτάρι (einkorn)	Τεφ: σιτηρό της Αιθιοπίας που ανήκει στην οικογένεια Poaceae. Καλλιεργείται επίσης στην Ινδία, την Αυστραλία και βορειοδυτικά στις ΗΠΑ
Ζέα (Triticum Dicocum ή Δίκοκκο Σιτάρι) : Αρχαίο δημητριακό	Κεχρί: είναι στενά συνδεδεμένο με το καλαμπόκι και ανήκει στην οικογένεια Gramineae
Ντίνκελ (Triticum Spelta)	Δάκρυα του Ιώβ: φυτό της οικογένειας Poaceae
Πλιγούρι	Φαγόπυρο: ψευδο-δημητριακό που προέρχεται από την Κίνα και ανήκει στην οικογένεια Polygonaceae
Παράγωγα σίτου (φύτρο σίτου, πίτουρο σίτου)	Κινόα: ψευδο-δημητριακό που καταναλώνεται εδώ και χιλιάδες χρόνια στη Νότια Αμερική, ανήκει στην οικογένεια Chenopodiaceae
Βύνη (βύνη κριθαριού, σιρόπι βύνης, εκχύλισμα	Αμάραντος: ψευδο-δημητριακό που ανήκει στην



και αρτύματα βύνης)	οικογένεια Amaranthaceaea
---------------------	---------------------------

### Πίνακας 1 Σιτηρά που επιτρέπονται/αποφεύγονται

Πρέπει λοιπόν να αποφευχθούν αρκετά δημητριακά που περιέχουν γλουτένη, ωστόσο επιτρέπονται στη φυσική τους μορφή πολλά άλλα φυτικά και ζωικά τρόφιμα, όπως τα ψάρια, τα πουλερικά και τα κρέατα, καθώς και τα φρούτα και τα λαχανικά. Το ρύζι, το καλαμπόκι και οι πατάτες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως υποκατάστατα των σπόρων που περιέχουν γλουτένη. Ένας αριθμός θρεπτικών σπόρων, οσπρίων προσφέρει αυξημένη ποικιλία, βελτιωμένη γευστικότητα και υψηλή θρεπτική ποιότητα για την δίαιτα χωρίς γλουτένη. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η γκάμα των επεξεργασμένων προϊόντων χωρίς γλουτένη καθώς έχουν προταθεί στην αγορά ψωμιά, μπισκότα και ζυμαρικά που παράγονται από συστατικά που δεν περιέχουν γλουτένη και πρόσθετα τροφίμων. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει να δώσουν προσοχή στις ετικέτες των τροφίμων, αναζητώντας λέξεις όπως άμυλο σίτου, πίτουρο σίτου, αλεύρι graham, καμούτ (kamut) και υδρολυμένη πρωτεΐνη σίτου (Saturni et al. 2010).

Τα τρόφιμα χωρίς γλουτένη είναι διαιτητικά τρόφιμα και αποτελούνται μόνο από ένα ή περισσότερα συστατικά τα οποία δεν περιέχουν σιτάρι δηλαδή όλα τα είδη Triticum όπως το σκληρό σιτάρι, την όλυρα και το καμούτ (kamut), σίκαλη, κριθάρι, βρώμη ή τις διασταυρούμενες ποικιλίες τους και το επίπεδο γλουτένης δεν υπερβαίνει συνολικά τα 20 mg/kg, με βάση τα τρόφιμα που πωλούνται ή διανέμονται στον καταναλωτή, ή και αποτελούνται από ένα ή περισσότερα συστατικά από σιτάρι δηλαδή όλα τα είδη Triticum όπως το σκληρό σιτάρι, την όλυρα και το καμούτ (kamut), σίκαλη, κριθάρι, βρώμη ή τις διασταυρούμενες ποικιλίες τους, τα οποία έχουν υποστεί ειδική επεξεργασία για την αφαίρεση της γλουτένης, και το επίπεδο της γλουτένης δεν υπερβαίνει συνολικά τα 20 mg/kg, με βάση τα τρόφιμα που πωλούνται ή διανέμονται στον καταναλωτή. Ακόμη, τα ειδικά επεξεργασμένα τρόφιμα για την μείωση της περιεκτικότητας της γλουτένης σε επίπεδο άνω των 20 έως 100 mg/kg αποτελούνται από ένα ή περισσότερα συστατικά από σιτάρι δηλαδή όλα τα είδη Triticum όπως το σκληρό σιτάρι, την όλυρα και το καμούτ (kamut), σίκαλη, κριθάρι, βρώμη ή τις διασταυρούμενες ποικιλίες τους, τα οποία έχουν υποστεί ειδική επεξεργασία για την μείωση της περιεκτικότητας της γλουτένης σε επίπεδο άνω των 20 έως 100 mg/kg συνολικά, με βάση τα τρόφιμα που πωλούνται ή διανέμονται στον καταναλωτή. Η βρώμη μπορεί να γίνει ανεκτή από τους περισσότερους αλλά όχι από όλους τους ανθρώπους που έχουν δυσανεξία στην γλουτένη (Saturni et al. 2010).

## 2.2 ΑΣΦΑΛΕΙΑ-ΕΤΙΚΕΤΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Η απουσία γλουτένης στα φυσικά και επεξεργασμένα τρόφιμα αποτελεί την βασική πτυχή της ασφάλειας των τροφίμων στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Ο όρος "χωρίς γλουτένη" εισήχθη σε ετικέτες τροφίμων πριν από αρκετά χρόνια. Πρέπει να τονιστεί ότι η μόλυνση από γλουτένη σε επεξεργασμένα προϊόντα χωρίς γλουτένη δεν μπορεί να αποφευχθεί πλήρως. Δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με την ποσότητα της διατροφικής γλουτένης που μπορούν να εισάγουν στην διατροφή τους οι ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς να βλάψουν τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου τους. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ασφαλές ένα όριο για το οποίο πρέπει να οριστεί η μόλυνση από γλουτένη: λιγότερο από 30 mg γλουτένης ανά ημέρα, μεταξύ 10 και 100 mg ημερησίως, και μεγαλύτερο από 50 mg ημερησίως. Επιπλέον, η ένδειξη «πολύ χαμηλή γλουτένη» χρησιμοποιείται σε τρόφιμα όπως το ψωμί που παράγεται χρησιμοποιώντας δημητριακά που έχουν υποστεί ειδική επεξεργασία για την απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους της γλουτένης και περιέχουν γλουτένη λιγότερο από 30 mg ημερησίως (Saturni et al. 2010).

## 2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Η ανάγνωση ετικετών για τη γλουτένη έχει βελτιωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, παρόλο που η επισήμανση τροφίμων που περιέχουν γλουτένη δεν απαιτείται σε πολλές χώρες. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή το 2012 και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2013 εξέδωσαν κανονισμούς που ορίζουν τα τρόφιμα «χωρίς γλουτένη» αυτά που περιέχουν <20 ppm γλουτένη (ίσα με 20 mg/kg τροφής). Ο ορισμός αυτός ισχύει τόσο για τα προϊόντα που δεν περιέχουν γλουτένη από τη φύση τους (π.χ. καλαμπόκι, ρύζι ή φαγόπυρο) όσο και για τα τρόφιμα που περιέχουν βιομηχανικά καθαρισμένο άμυλο σίτου. Τα τρόφιμα που είναι καθαρά και φυσικά δεν περιέχουν γλουτένη, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα περισσότερα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα σιτηρά που δεν περιέχουν γλουτένη (ρύζι, καλαμπόκι, κινόα, τεφ, αμάρανθος, κεχρί) που δεν είναι μολυσμένα με γλουτένη μπορούν να επισημαίνονται ως «χωρίς γλουτένη» καθώς και προϊόντα βρώμης που περιέχουν ≤ 20 ppm γλουτένη. Η έρευνα έχει δείξει ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ανέχονται με ασφάλεια

<20 ppm γλουτένη. Σημειωτέον ότι σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες τα προϊόντα που παράγονται από άμυλο σίτου έχουν χρησιμοποιηθεί για >40 χρόνια για να βελτιώσουν την ποιότητα ψησίματος και την υφή τροφίμων χωρίς γλουτένη (που περιέχουν <20 ppm γλουτένης) και για να μην βλάψουν τον εντερικό βλεννογόνο σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, στις ΗΠΑ, τα τρόφιμα που περιέχουν σιτάρι πρέπει να επισημαίνονται ως τέτοια ώστε να προστατεύουν τα άτομα με αλλεργίες στο σιτάρι (See et al. 2015).

Καθώς η γλουτένη δημητριακών έχει μοναδικές ιξωδοελαστικές ιδιότητες ουσιαστικές για το σχηματισμό ζύμης που δίνει στο ψωμί την χαρακτηριστική υφή και γεύση της, τα προϊόντα χωρίς γλουτένη έχουν παραδοσιακά έλλειψη της γευστικότητας των αντίστοιχων που περιέχουν γλουτένη. Ωστόσο, με τις νεότερες τεχνικές ψησίματος, τα πρόσθετα και τα μείγματα αλεύρων χωρίς γλουτένη, η ποιότητα των προϊόντων που έχουν επισημανθεί χωρίς γλουτένη έχει βελτιωθεί σημαντικά. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα και δαπάνη των τροφίμων χωρίς γλουτένη μπορεί να εμποδίσει την συμμόρφωση ασθενών με κοιλιοκάκη. Το κόστος αποτελεί την κύρια ανησυχία για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Πράγματι, τα περισσότερα προϊόντα χωρίς γλουτένη είναι 2-3 φορές πιο ακριβά από τα αντίστοιχα χωρίς γλουτένη και αυτή η διαφορά καθίσταται ακόμη πιο σημαντική αν αρκετά μέλη της οικογένειας έχουν κοιλιοκάκη. Η κοινωνική στήριξη με συνταγογράφηση ή επιστροφή των χρημάτων στους ασθενείς θα μπορούσε να τους βοηθήσει να ανταπεξέλθουν το οικονομικό κόστος της κοιλιοκάκης, αλλά αυτό εξαρτάται από τις κυβερνητικές πολιτικές και ποικίλλει ανάλογα με τη χώρα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η διαθεσιμότητα τροφίμων χωρίς γλουτένη είναι σαφώς περιορισμένη, ειδικά σε λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορούν να έχουν πρόσβαση σε τροφές χωρίς γλουτένη μέσω συνταγογράφησης και στις ανεπτυγμένες χώρες, πολλά σούπερ μάρκετ παρέχουν τώρα τρόφιμα χωρίς γλουτένη, αν και αυτά δεν είναι παγκοσμίως διαθέσιμα, ειδικά σε μικρά καταστήματα. Στις ΗΠΑ, τα προϊόντα χωρίς γλουτένη που ήταν προηγουμένως διαθέσιμα μόνο σε ειδικά καταστήματα υγιεινής διατροφής πλέον βρίσκονται συχνότερα σε καταστήματα παντοπωλείων. Η χρήση του διαδικτύου έχει επίσης αυξήσει τη διαθεσιμότητα τροφίμων χωρίς γλουτένη για όσους ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές (See et al. 2015).

Την περασμένη δεκαετία, οι αυξανόμενες διαγνώσεις της κοιλιοκάκης σε όλο τον κόσμο και ακόμα μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού που καταναλώνει τρόφιμα χωρίς γλουτένη για διάφορους άλλους λόγους οδήγησαν στην βιομηχανία τροφίμων, ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες. Η αγορά τροφίμων παρουσίασε αύξηση κατά 63% σε τρόφιμα χωρίς

γλουτένη από το 2012-2014. Η βελτίωση της γεύσης και ίσως οι θρεπτικές ιδιότητες των τροφίμων χωρίς γλουτένη προσελκύουν τώρα έναν ευρύ πληθυσμό, οδηγώντας στην ανάπτυξη και τις πωλήσεις. Με την αύξηση της παραγωγής, η τιμή των τροφίμων χωρίς γλουτένη θα μειωθεί. Ωστόσο, οι καταναλωτές που καταναλώνουν τρόφιμα χωρίς γλουτένη κατ' επιλογήν δεν τους αγγίζουν οι τιμές και είναι πρόθυμοι να πληρώσουν το επιπλέον κόστος. Οι τρόποι με τους οποίους οι ασθενείς μπορούν να μειώσουν το επιπλέον κόστος περιλαμβάνουν: τη χρήση φυσικών τροφίμων χωρίς γλουτένη, όπως φρούτα, λαχανικά, κρέατα, γαλακτοκομικά προϊόντα, περιορίζοντας τα ακριβά τρόφιμα χωρίς γλουτένη σε ειδικές περιπτώσεις (See et al. 2015).

Αν και η διαίτα χωρίς γλουτένη είναι αναγκαία για κάποιους ασθενείς π.χ. σε περίπτωση κοιλιοκάκης, οι έρευνες επισημάνουν ότι ο αποκλεισμός της γλουτένης από τη διαίτα εγκυμονεί και κινδύνους (Niland, 2018). Πολλά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης παρουσιάζουν σημαντικές ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά όπως φυτικές ίνες, φολικό οξύ, σίδηρο, νιασίνη, ριβοφλαβίνη και θειαμίνη και συχνά περιέχουν υψηλά επίπεδα τρανς-λιπαρών οξέων, λιπιδίων, πρωτεϊνών και άλατος. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι τα τρόφιμα αυτά δεν έχουν διατροφικό πλεονέκτημα σε σχέση με τα κανονικά τρόφιμα και δεν αποτελούν υγιέστερη εναλλακτική επιλογή. Επίσης, η εξάλειψη της γλουτένης από την διατροφή δεν οδηγεί σε απώλεια βάρους. Αντίθετα, η συστηματική κατανάλωση επεξεργασμένων προϊόντων χωρίς γλουτένη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους με την πάροδο του χρόνου (Gaesser, Angadi 2012). Τέλος, ο αποκλεισμός της γλουτένης από τη διατροφή μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, γεγονός που είναι δυνατόν τελικά να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα (Lebwohl et al. 2017). Για τον λόγο αυτό δεν θα πρέπει να ενθαρρύνεται η διαίτα χωρίς γλουτένη σε άτομα που δεν πάσχουν από κάποια διαταραχή στην κατανάλωση γλουτένης.

	<b>Αιτία(ες)</b>	<b>Λύση(εις)</b>
Βιταμίνες του συμπλέγματος B, σίδηρος	Έλλειψη εμπλουτισμού ή ενίσχυσης των προϊόντων σιτηρών χωρίς γλουτένη	Επιλέξτε προϊόντα εμπλουτισμένα ή και ενισχυμένα. Συμπλήρωμα με πολυβιταμίνες ή ιχνοστοιχεία

		χωρίς γλουτένη
Φυτικές ίνες	Τα περισσότερα προϊόντα σιτηρών παρασκευάζονται από ραφίναρισμένα αλεύρια	Επιλέξτε δημητριακά ολικής άλεσης χωρίς γλουτένη, βρώμη χωρίς γλουτένη, κινόα, καστανό ρύζι, κεχρί και άλλα. Επιλέξτε άλλες διαιτητικές πηγές φυτικών ινών όπως τα όσπρια, τα καρύδια, τους σπόρους, τα λαχανικά και τα φρούτα
Ασβέστιο ή βιταμίνη D	Η διαίτα χωρίς γλουτένη δεν είναι εκ φύσεως χαμηλή σε ασβέστιο ή βιταμίνη D, αλλά αυτά τα θρεπτικά συστατικά μπορεί να λείπουν εξαιτίας της δυσανεξίας στη λακτόζη	Επαναφέρετε τη λακτόζη μετά από θεραπεία του εντέρου Καταναλώστε μικρές μερίδες Επιλέξτε γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής λακτόζης Συμπλήρωμα με ασβέστιο ή βιταμίνη D
Λίπος ή χοληστερόλη	Η τάση είναι οι άνθρωποι να τρώνε περισσότερο κρέας, τυρί και αυγά λόγω έλλειψης τροφών με βάση τα σιτηρά	Επιλέξτε άπαχο κρέας, περισσότερα πουλερικά και ψάρια Ενθαρρύνετε την επαρκή πρόσληψη προϊόντων σιτηρών χωρίς γλουτένη Επιλέξτε γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά Τρώτε περισσότερα λαχανικά και φρούτα

**Πίνακας 2 Διατροφικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την διαίτα χωρίς γλουτένη**

## **Κεφάλαιο 3: Αλλεργία στη Γλουτένη**

### **3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΙΤΟΥ**

Τα κορυφαία 8 αλλεργιογόνα τροφίμων στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι το γάλα, τα αυγά, τα ψάρια, τα οστρακοειδή, τα αράπικα φιστίκια, τα καρύδια, η σόγια και το σιτάρι. Παρόλο που περίπου το 5% των ατόμων στην Ελλάδα μπορεί να έχουν μια πραγματική τροφική αλλεργία μόνο περίπου το 0,1% έχει τεκμηριωμένη αλλεργία στο σιτάρι. Οι ασθενείς με αλλεργία στο σίτο συνήθως δεν χρειάζεται να περιορίζουν άλλους κόκκους που περιέχουν προλαμίνη, όπως σίκαλη, κριθάρι και βρώμη από την διατροφή τους. Ως εκ τούτου, μια δίαιτα χωρίς σιτάρι μπορεί να είναι πιο φιλελεύθερη από μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη ( Pietzak 2012).

### **3.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ – ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Η αλλεργία του σιταριού είναι μια αντίδραση που προκαλείται από την ανοσοσφαιρίνη IgE στις αδιάλυτες γλιαδίνες του σιταριού. Τα συμπτώματα της αλλεργίας του σιταριού αναπτύσσονται μέσα σε λίγα λεπτά έως και μετά την κατάποση της γλουτένης και περιλαμβάνουν κνησμό και πρήξιμο στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και το λαιμό, δερματικό εξάνθημα και συριγμό και οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση που είναι απειλητική για τη ζωή. Οι εκδηλώσεις των γαστρεντερικών συμπτωμάτων της αλλεργίας του σιταριού μπορεί να είναι παρόμοιες με εκείνες της κοιλιοκάκης, αλλά δεν προκαλούν μόνιμη βλάβη στο γαστρεντερικό σύστημα (Biesiekierski, Iven 2015). Ανάλογα με την οδό έκθεσης αλλεργιογόνου και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς, η αλλεργία στο σιτάρι ταξινομείται σε κλασική τροφική αλλεργία που επηρεάζει το δέρμα, την γαστρεντερική ή αναπνευστική οδό και προκαλεί αναφυλαξία μετά από επαφή με την συγκεκριμένη αλλεργιογόνο ουσία με συμπτώματα όπως επαγγελματικό άσθμα (baker's asthma), ρινίτιδα και κνίδωση. Τα αντισώματα IgE παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτών των ασθενειών (Sapone et al., 2012).

Η αλλεργία του σιταριού αναπτύσσεται συνήθως κατά τη διάρκεια της πρώιμης νηπιακής ή παιδικής ηλικίας και είναι λιγότερο συχνή στους εφήβους και ενήλικες. Τα περισσότερα παιδιά με αλλεργία στο σιτάρι επίσης έχουν και άλλες τροφικές αλλεργίες. Ένας από τους κύριους λόγους διάκρισης μεταξύ της κοιλιοκάκης και αλλεργίας στο σίτο είναι ότι η δεύτερη συνήθως ξεπερνάει την ηλικία των 3 έως 5 ετών (ενώ η κοιλιοκάκη είναι δια βίου). Υποτίθεται ότι η αλλεργία του σιταριού ενισχύεται από τα ενεργοποιημένα tTG και ότι υπάρχει αυξημένη απορρόφηση αλλεργιογόνων μέσω του γαστρεντερικής οδού σε αυτούς τους ασθενείς. Όπως και με την κοιλιοκάκη, αυτή η συμπτωματολογία βελτιώνεται με την εξάλειψη του σίτου και των προϊόντων σίτου από την διατροφή. Τα συμπτώματα μπορούν να αποφευχθούν με αυστηρή αποφυγή σίτου και θεραπεία με αντισταμινικά και κορτικοστεροειδή. Τα προσβεβλημένα άτομα μπορεί να χρειαστεί να έχουν επινεφρίνη άμεσα διαθέσιμη σε περίπτωση εμφάνισης αναφυλακτικής αντίδρασης, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για την ζωή. Αν και οι ανοσολογικές αντιδράσεις στην κοιλιοκάκη μπορεί να είναι σοβαρές, δεν προκαλούν απειλητική για τη ζωή αναφυλαξία ( Pietzak 2012).

Οι αλλεργίες είναι υπερευαίσθητες αποκρίσεις σε ξένα συστατικά, συνηθέστερα πρωτεΐνες και συνήθως συνδέονται με την παραγωγή μιας συγκεκριμένης κατηγορίας αντισώματος που ονομάζεται IgE (σε αντίθεση με τα αντισώματα IgG που παράγονται ως απόκριση στα περισσότερα εισβάλλοντα παθογόνα). Έχει εμπλακεί μια σειρά πρωτεϊνών, ιδίως οι αναστολείς α-αμυλάσης πρωτεΐνες της γλουτένης (γλιαδίνη και γλουτενίνη). Ο Zuidmeer et al., ανέφερε μια λεπτομερή μετα-ανάλυση του επιπολασμού των φυτικών τροφικών αλλεργιών, η οποία περιελάμβανε δεδομένα από 15 μελέτες για την αλλεργία του σίτου. Αυτά περιελάμβαναν μελέτες κοόρτες που κυμαίνονταν μεταξύ περίπου 500 και 10.000 ατόμων με διάγνωση από διατροφική πρόκληση (αλλά όχι πάντα διπλά τυφλή), εξέταση δέρματος και ανάλυση IgE ορού και αλλεργία σίτου μετρούμενη με ερωτηματολόγια. Τέσσερις μελέτες στις οποίες παιδιά (ηλικίας 3-14 ετών) προκλήθηκαν από διατροφή με σιτάρι εμφάνισαν επιπολασμό 0,25% (7/2807) με εύρος από 0-0,5%. Δύο μελέτες κοόρτες στο Ηνωμένο Βασίλειο παρουσίασαν σε παιδιά επιπολασμό 0,2% σε 9-12 χρόνια και 0,3% σε 6 έτη, οι προκλήσεις των ενηλίκων δεν αναφέρθηκαν. Η ευπάθεια στο σιτάρι που καθορίστηκε από την αντίδραση εξέτασης δέρματος, ήταν υψηλότερη στους εφήβους του Ηνωμένου Βασιλείου (15 ετών) (1,2%) σε σχέση με τα παιδιά του Ηνωμένου Βασιλείου (4-11 ετών) (0,2-0,6%), έχει αναφερθεί επίσης και ένα μεγάλο ποσοστό ευπάθειας και σε ενήλικες (έως 3,6%) για άλλες χώρες με βάση τον

προσδιορισμό του ορού IgE στον σίτο. Συχνά δηλώνεται ότι η αλλεργία του σίτου είναι συχνότερη στα βρέφη και στη συνέχεια εξαφανίζεται. Αυτό συμβαδίζει με τα δεδομένα σχετικά με την αντίληψη της αλλεργίας του σίτου, η οποία τείνει να είναι υψηλότερη από την ευπάθεια ή την ανταπόκριση στη διατροφική πρόκληση στα παιδιά, αλλά χαμηλότερη στους ενήλικες. Από τις 36 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, μόνο έξι χρησιμοποιούσαν διπλά τυφλές προκλήσεις σε τρόφιμα και έδειξαν ότι ο επιπολασμός της αλλεργίας του σίτου ήταν εντός των ορίων που αναφέρθηκαν για τις αλλεργίες και σε άλλα φυτικά τρόφιμα (φρούτα, καρύδια, λαχανικά, σόγια και σουσάμι) (Shewry, Hey 2016).

### 3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση γίνεται με ειδικά δερματικά τεστ και με *in vitro* δοκιμασίες των IgE αντισωμάτων. Ωστόσο, η θετική προγνωστική αξία αυτών των εξετάσεων είναι μικρότερη από 75%, ιδιαίτερα στους ενήλικες. Επιπροσθέτως, πολλά εμπορικά αντιδραστήρια για δερματικά τεστ έχουν χαμηλή ευαισθησία αφού είναι μείγματα πρωτεϊνών σίτου διαλυτών σε αλάτι και νερό που δεν έχουν αλλεργιογόνα από το αδιάλυτο κλάσμα της γλιαδίνης. Το τσίμπημα της βελόνας αφού έχει τοποθετηθεί η αλλεργιογόνος ουσία εξαλείφει εν μέρει αυτό το πρόβλημα και σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια διατροφική πρόκληση για την τελική διάγνωση της τροφικής αλλεργίας. Τα τελευταία χρόνια έχει εντοπιστεί μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών σιταριού που χαρακτηρίζονται ως αλλεργιογόνα. Ορισμένες από αυτές είναι τώρα διαθέσιμες για την διάγνωση της αλλεργίας στο σίτο με αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια των *in vitro* δοκιμασιών IgE. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η αναγνώριση αντισωμάτων IgG ορού σε σίτο ή γλιαδίνη υποδεικνύει την παρουσία ασθένειας (Sapone et al., 2012).

Στην Στοκχόλμη σε 2.336 παιδιά ηλικίας τεσσάρων χρονών εξετάστηκε η ευαισθησία στο σιτάρι με το 4% να βγαίνει θετικό ενώ έδειξε να μειώνεται παροδικά με το πέρασμα του χρόνου. Μία άλλη έρευνα εξέτασε 273 παιδιά μεταξύ 2 και 10 ετών να φτάνουν σε αντίθετα συμπεράσματα δείχνοντας ότι η επικράτηση των IgE αντισωμάτων στο σιτάρι αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία από 2 έως 9%. Στους ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες, μια έρευνα από την αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων διαπίστωσε επιπολασμό 0,4% της αρχικά αυτοαναφερόμενης και αργότερα διαγνωσμένης από το γιατρό αλλεργίας στο σίτο ή και στη γλουτένη. Σε μία συστηματική ανασκόπηση



από τον Zuidmeer, έγιναν δύο μελέτες πάνω σε παιδιά, μία στο Λονδίνο και μία στην Γερμανία, όπου έδειξαν θετικά αποτελέσματα στην εξέταση για αλλεργία στο σίτο, με επιπολασμό έως και 0,5%. Στους ενήλικες, ο επιπολασμός της ευαισθησίας στο σίτο (που εκτιμήθηκε με τα αντισώματα IgE) ήταν υψηλότερος (>3% σε μερικές μελέτες) από ό, τι έγινε αντιληπτός (<1%). Όσον αφορά την κληρονομικότητα, μια μελέτη κοόρτης βασισμένη στην τροφική αλλεργία στις ΗΠΑ αποκάλυψε ότι η εκτιμώμενη κληρονομικότητα με βάση τα αντισώματα IgE για τα τρόφιμα ήταν στατιστικά σημαντική και για τα εννέα δοκιμασμένα αλλεργιογόνα τροφίμων, συμπεριλαμβανομένου του σιταριού. Μεγάλο μέρος της έρευνας σχετικά με τις δυσμενείς αλλεργικές αντιδράσεις στο σιτάρι εστιάζει στην αναπνευστική αλλεργία με το όνομα το «άσθμα του αρτοποιού» (baker's asthma), η οποία είναι μια από τις πιο διαδεδομένες επαγγελματικές αλλεργίες σε πολλές χώρες. Η διατροφική αλλεργία στο σιτάρι είναι μία ακραία μορφή αντίδρασης του οργανισμού που οδηγεί στην αναφυλαξία και τον θάνατο, η οποία είναι λιγότερο διαδεδομένη στον γενικό πληθυσμό. Οι πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για την διατροφική αλλεργία στο σιτάρι είναι επίσης λιγότερο σαφώς καθορισμένες από εκείνες που συμβάλλουν στο «άσθμα του αρτοποιού», αλλά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν ενδιαφέρουσες ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των δύο παθήσεων (Sapone et al., 2012).

Αναγνωρισμένο από την εποχή της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας, το άσθμα του αρτοποιού και η ρινίτιδα είναι χαρακτηριστικές αλλεργικές αντιδράσεις στην εισπνοή αλεύρων και σκόνης σιταριού και άλλων δημητριακών. Μία Πολωνική μελέτη έδειξε ότι τα αναπνευστικά συμπτώματα στο στήθος που αποδίδονται στο «άσθμα του αρτοποιού» παρατηρήθηκαν στο 4,2% μαθητευόμενων σε αρτοποιία μετά από ένα χρόνο εργασίας και στο 8,6% μετά από δύο χρόνια. Οι αντίστοιχες τιμές για την αλλεργική ρινίτιδα ήταν 8,4 και 12,5%. Η διάγνωση βασίζεται συνήθως σε δερματικά τεστ όπου τσιμπάνε με την πιθανή αλλεργιογόνο ουσία το δέρμα καθώς και στην εκδήλωση των IgE αντισωμάτων στο αίμα. Δεν υπήρχαν πολλές γνώσεις πάνω στις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για «το άσθμα του αρτοποιού» μέχρι το 1970 και την εφαρμογή της ηλεκτροφόρησης σε συνδυασμό με την ανοσοχημεία. Τέτοιες πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι πολλά αλλεργιογόνα ήταν παρόντα με τις υδατοδιαλυτές αλβουμίνες και ήταν ιδιαίτερα αντιδραστικά με τα κλάσματα IgE από τους ορούς των ασθενών. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν εντοπίσει μεμονωμένες πρωτεΐνες, οι οποίες αναγνωρίζονται από τα IgE από τους ορούς των ασθενών. Είναι ξεκάθαρο ότι μία ομάδα πρωτεϊνών σίτου περιέχει τα πιο

σημαντικά αλλεργιογόνα, τους αναστολείς α-αμυλάσης. Ωστόσο ένας αριθμός πρωτεϊνών που υπάρχουν στο σιτάρι συμπεριλαμβανομένου της συγκολλητίνης, της υπεροξειδάσης και των πρωτεϊνών μεταφοράς λιπιδίων (LTPs), έχουν αναφερθεί να δεσμεύονται με τα αντισώματα IgE από ασθενείς με «το άσθμα του αρτοποιού». Είναι ενδιαφέρον ότι τόσο η υπεροξειδάση όσο και η LTP έχουν επίσης αναφερθεί ότι είναι δραστικές στην τροφική αλλεργία στο σιτάρι (Sapone et al., 2012).

### **3.4 Η ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ ΠΟΥ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΙΤΟ (WDEIA)**

Οι αλλεργικές αντιδράσεις στην κατάποση του σιταριού μπορούν να χωριστούν σε δύο τύπους. Την WDEIA είναι ένα καλά καθορισμένο σύνδρομο που προκαλείται από ένα συγκεκριμένο είδος πρωτεϊνών του σιταριού, τις ω-5 γλιαδίνες. Άλλες αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν την ατοπική δερματίτιδα, την κνίδωση και την αναφυλαξία και φαίνεται ότι σχετίζονται με μια σειρά πρωτεϊνών σίτου. Αυτά μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των πληθυσμών και να σχετίζονται με την ηλικία και τα συμπτώματα. Μελέτες με πρωτεΐνες χρησιμοποιώντας αντισώματα IgE με ορούς ασθενών έδειξαν ότι το 60% είχε IgE σε α-γλιαδίνες, β-γλιαδίνες και υπομονάδες χαμηλού μοριακού βάρους, το 55% σε γ-γλιαδίνες, το 48% σε ω-γλιαδίνες και το 26% υπομονάδες υψηλού μοριακού βάρους. Όλοι οι ασθενείς με αναφυλαξία ή WDEIA και το 55% αυτών με κνίδωση είχαν IgE σε ω-5 γλιαδίνες (Sapone et al., 2012).

Η καλύτερη χαρακτηριστική μορφή της αλλεργίας του σίτου είναι η εξαρτώμενη από την άσκηση αναφυλαξία (WDEIA) που εξαρτάται από τον σίτο. Αυτός είναι ένας τύπος αλλεργικής αντίδρασης, ο οποίος προκαλείται από την κατάποση τροφής που ακολουθείται από σωματική άσκηση. Η WDEIA έχει μελετηθεί με περισσότερες λεπτομέρειες από Ιάπωνες εργαζόμενους, οι οποίοι αναγνωρίζουν δύο μορφές. Η συμβατική (CO) WDEIA είναι η κυρίαρχη μορφή και θεωρείται ευπαθής μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα, με κύριο αλλεργιογόνο την ω-5 γλιαδίνη. Ωστόσο, έχει καθοριστεί και δεύτερη μορφή στην Ιαπωνία, η οποία φαίνεται να είναι ευπαθής μέσω του δέρματος ή και του βλεννογόνου από την υδρολυμένη πρωτεΐνη σίτου (HWP) που υπάρχει στο σαπούνι. Ο κύριος παράγοντας ευαισθητοποίησης στην HWP-WDEIA φαίνεται να είναι η γ-γλιαδίνη και οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν μετά από έκθεση σε σαπούνι ή κατανάλωση σιταριού. Η επιπολασμός της αναφυλαξίας που

προκαλείται από την τροφή (συμπεριλαμβανομένης της WDEIA) έχει αναφερθεί ότι είναι 0,017% στα ιαπωνικά παιδιά, ενώ η εξέταση 935 Ιαπώνων ενηλίκων για αλλεργία στον σίτο (συμπεριλαμβανομένης και της WDEIA) με τη χρήση ερωτηματολογίων, εξέτασης δέρματος και τον προσδιορισμό της ω-5 γλιαδίνης με IgE αναγνώρισε μόνο δύο αλλεργικά άτομα (0,21%). Η αλλεργία στο σιτάρι παραμένει η καλύτερη κατανοητή κατάσταση και η πιο εύκολη διάγνωση. Ο επιπολασμός φαίνεται να είναι κάτω από 1% με την WDEIA (που μπορεί να οδηγήσει σε αναφυλαξία) να είναι πολύ σπανιότερη. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι ο επιπολασμός αυξάνεται δυσανάλογα σε σύγκριση με άλλες τροφικές αλλεργίες ή ότι ο επιπολασμός σχετίζεται με τους τύπους σιταριού ή προϊόντων σιταριού που καταναλώνονται (Shewry, Hey 2016).

Η εξαρτώμενη από το σιτάρι αναφυλαξία που προκαλείται από την άσκηση (WDEIA) είναι μια σοβαρή μορφή αλλεργίας κατά την οποία η κατάποση του σιταριού πριν από τη σωματική άσκηση προκαλεί συμπτώματα αναφυλαξίας. Το ψωμί, η πίτσα, τα ζυμαρικά κ.λ.π., καθώς και η άσκηση, όπως το περπάτημα, το τζόκινγκ και ο χορός είναι οι κύριοι ενεργοποιητές της WDEIA. Πρόσφατα εντοπίστηκαν 18 ενήλικες ασθενείς με WDEIA και έδειξαν ότι το κύριο αλλεργιογόνο δέσμευσης IgE στο σιτάρι είναι μια νέα γλιαδίνη τύπου γ. Φαίνεται ότι άλλα δημητριακά πέρα από το σιτάρι μπορεί επίσης να προκαλέσουν συμπτώματα στην WDEIA και, συνεπώς, στη θεραπεία με δίαιτα χωρίς γλουτένη, δηλαδή συστήνεται μια δίαιτα που αποκλείει το σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξεταστεί εάν η σίκαλη και το κριθάρι περιέχουν αλλεργιογόνα με διασταυρούμενη αντίδραση στη γλιαδίνη σίτου τύπου γ. Οι οροί ελήφθησαν από 23 ενήλικες ασθενείς με WDEIA. Ανοσοαποτύπωση με συγκεντρωμένους ορούς ασθενών και με ορό από κουνέλι που ανοσοποιήθηκε με γλιαδίνη σίτου τύπου γ χρησιμοποιήθηκε για να αναγνωρίσει τις πρωτεΐνες δέσμευσης IgE σε σίκαλη και κριθάρι. Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα αξιολογήθηκε με αναστολή ανοσοαποτύπωσης. Τα αντιδραστικά αλλεργιογόνα καθαρίστηκαν με διήθηση πηκτώματος και χρωματογραφία αντίστροφης φάσης και υποβλήθηκαν σε αλληλουχία N-τελικών αμινοξέων. Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μελετήθηκε περαιτέρω μέσω αναστολής ELISA και ELISA καθώς και *in vivo* αντιδραστικότητα με δοκιμασία ειδικών δερματικών τεστ. Στην ανοσοαποτύπωση, 65 και 32 kD πρωτεΐνες στη σίκαλη και 34 kD πρωτεΐνη στο κριθάρι που συνδέονται με αντισώματα από τον ασθενή και τους ορούς του κουνελιού. Η αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης 65 kD στη σίκαλη έδειξε 100% ταυτόσημη με τη σίκαλη στη σικαλίνη γ-70 και η 32 kD πρωτεΐνη ήταν σχεδόν ταυτόσημη

στη σικαλίνη γ-35. Η πρωτεΐνη 34 kD κριθαριού είχε 100% ταυτόσημη αλληλουχία στη γ-χορδεΐνη. Στην ELISA, 21 (91%) ασθενείς έδειξαν IgE αντισώματα στη γ-70 σικαλίνη, 19 (83%) στη γ-35 σικαλίνη και 21 (91%) στη γ-χορδεΐνη. Έγινε δοκιμασία ειδικού δερματικού τεστ σε 15 ασθενείς και ήταν θετικό στη σικαλίνη γ-70 στους 10 (67%), στη σικαλίνη γ-35 στους 3 (20%) και στη γ-χορδεΐνη 3 στους 7 (47%) ασθενείς. Στην αναστολή ELISA η γλιαδίνη τύπου γ έχει αναστείλει πάνω από το 90% της δέσμευσης IgE προς τις γ-σικαλίνες και γ-χορδεΐνη σε στερεά φάση. Όταν οι γ-σικαλίνες και γ-χορδεΐνη χρησιμοποιήθηκαν ως αναστολείς και η γλιαδίνη τύπου γ σε στερεά φάση, η αναστολή ήταν περίπου 50%. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι γ-σικαλίνες στη σίκαλη και η γ-χορδεΐνη στο κριθάρι είναι σημαντικές καθώς και τα αλλεργιογόνα που δεσμεύουν τα IgE διασταυρούμενης αντίδρασης με την γλιαδίνη σίτου τύπου γ στην WDEIA. Λόγω αυτής της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, η θεραπεία με μια δίαιτα χωρίς γλουτένη, δηλαδή μια δίαιτα που αποκλείει τον σίτο, τη σίκαλη και το κριθάρι ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με WDEIA (Palosuo et al. 2000).

Οι ασθενείς με WDEIA παρουσιάζουν μια σειρά από κλινικά συμπτώματα, από γενικευμένη κνίδωση έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Χρησιμοποιώντας συνθετικά πεπτιδία, οι επιστήμονες έχουν εντοπίσει επτά επιτόπια (QQIPQQQ, QQLPQQQ, QQFPQQQ, QQSPEQQ, QQSPQQQ, QQYPQQQ και PYPP) στην κύρια αλληλουχία των ω5-γλιαδινών ως τα κύρια αλλεργιογόνα. Τέσσερα από αυτά τα επιτόπια βρέθηκαν να είναι κυρίαρχα: QQIPQQQ, QQFPQQQ, QQSPEQQ και QQSPQQQ. Η μεταλλακτική ανάλυση των πεπτιδίων QQIPQQQ και QQFPQQQ έδειξε ότι τα αμινοξέα στις θέσεις γλουταμίνη-1, προλίνη-4, γλουταμίνη-5, γλουταμίνη-6 και γλουταμίνη-7 ήταν σημαντικά για την δέσμευση με τα IgE αντισώματα (Sapone A et al., 2012). Η πιο αξιόπιστη προφύλαξη της WDEIA είναι μια δίαιτα χωρίς γλουτένη. Σε λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να αρκεί ένας αυστηρός περιορισμός της κατάποσης σιταριού πριν από την άσκηση και η αποφυγή άλλων συμπαραγόντων (Scherf et al., 2016).

## Κεφάλαιο 4: Δυσανεξία στη Γλουτένη

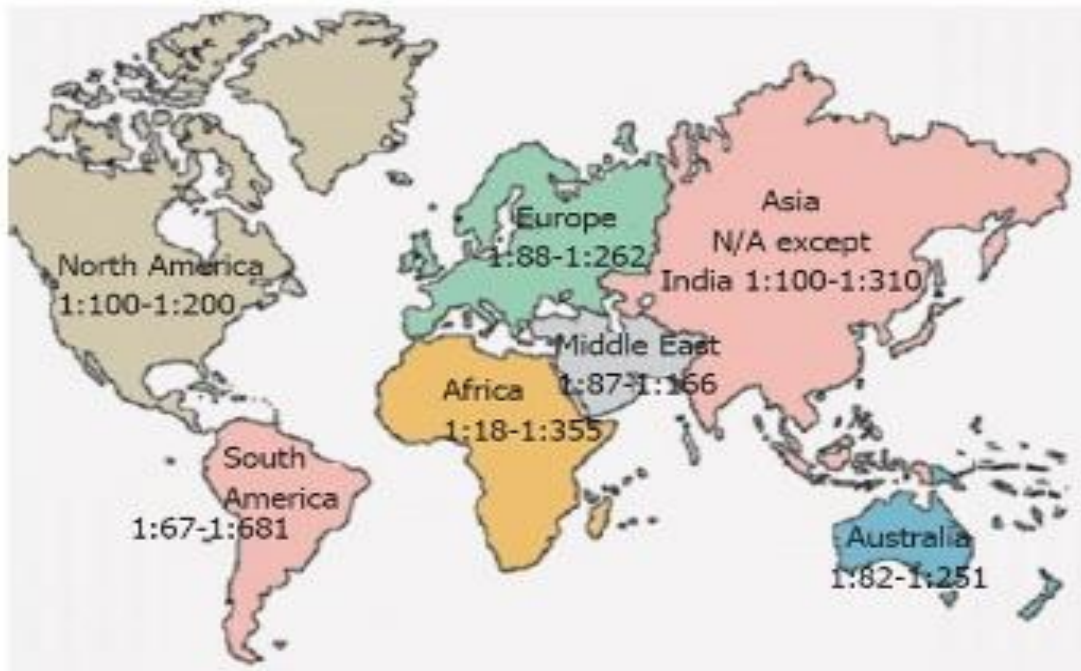
### 4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ

Η κοιλιοκάκη είναι μια συστηματική ανοσοδιαμεσολαβούμενη/αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από τη διατροφική γλουτένη σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Η γλουτένη είναι ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που βρίσκεται στο σιτάρι, τη σίκαλη, και το κριθάρι. Χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, την αντίδραση/απόκριση του αντισώματος στον ορό και βλάβη στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου ( Fasano A 2012). Η διαταραχή εναλλακτικά ονομάζεται εντεροπάθεια λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη ή celiac sprue, βασισμένη στην ολλανδική λέξη sprue (στεατόρροια), η οποία χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει μια ασθένεια παρόμοια με την τροπική στεατόρροια που χαρακτηρίζεται από διάρροια, απίσχναση, αφθώδη στοματίτιδα και δυσαπορρόφηση. Αρχικά θεωρήθηκε ένα σπάνιο σύνδρομο δυσαπορρόφησης της παιδικής ηλικίας, πλέον αναγνωρίζεται ως μια κοινή πάθηση που μπορεί να διαγνωσθεί σε οποιαδήποτε ηλικία και επηρεάζει μάλιστα πολλά συστήματα οργάνων (Green Peter 2007).

Έχει αναγνωριστεί ήδη από τον 1ο και 2ο αιώνα μ.Χ., όταν περιγράφηκαν για πρώτη φορά τα χαρακτηριστικά ευρήματα των κοπράνων με αναφορά κοιλιοκάκη χρόνιας φύσης από τον ιατρό Αρεταίο της Καππαδοκίας. Το 1888, ο Samuel Gee έδωσε την πρώτη σαφή περιγραφή, αναγνωρίζοντας αυτή την ασθένεια στα παιδιά και προτείνοντας ως θεραπεία μια κατάλληλη διαίτα. Στα μέσα του 20ου αιώνα ανακαλύφθηκε η σχέση μεταξύ κοιλιοκάκης και σίτου και αποδείχθηκε ότι το τοξικό συστατικό ήταν η γλουτένη. Η συστηματική περιγραφή των ιστοπαθολογικών ανωμαλιών του λεπτού εντέρου, χαρακτηριστικές στην κοιλιοκάκη οφείλονται κυρίως στην εργασία του Marsh, ο οποίος στη δεκαετία του 1990 ταξινόμησε τα ιστολογικά σχήματα του τραυματισμένου βλεννογόνου του λεπτού εντέρου τα οποία τροποποιήθηκαν από τον Oberhuber το 1999. Οπότε σήμερα πλέον χρησιμοποιείται η τροποποιημένη ταξινόμηση Marsh-Oberhuber (Bao et al. 2011).

## 4.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης είναι περίπου 0,5% -1% σε όλα τα μέρη του κόσμου, εκτός από τους πληθυσμούς με πολύ χαμηλή και πολύ υψηλή πρόσληψη γλουτένης στη διατροφή τους (Gujral et al. 2012). Η ασθένεια αναγνωρίζεται όχι μόνο σε όλη την Ευρώπη αλλά και στη Μέση Ανατολή, την Ασία, τη Νότια Αμερική και τη Βόρεια Αφρική. Στους περισσότερους ανθρώπους που έχουν προσβληθεί από την κοιλιοκάκη, η κοιλιοκάκη παραμένει αδιάγνωστη αν και ο ρυθμός διάγνωσής της αυξάνεται (Green Peter 2007). Παρόλο που η κοιλιοκάκη θεωρήθηκε ιστορικά ως παιδιατρική κατάσταση, πλέον αναγνωρίζεται ότι μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και ο διαγνωστικός έλεγχος αποκάλυψε ένα σημαντικό επίπεδο μη διαγνωσμένης κοιλιοκάκης σε ενήλικες. Για παράδειγμα, μια μελέτη 7550 συμμετεχόντων που πραγματοποιήθηκε στο Cambridge (Ηνωμένο Βασίλειο) έδειξε ότι το 1,2% των ενηλίκων ηλικίας 45-76 ετών ήταν ορολογικά θετικοί. Ομοίως, μια ανάλυση 16.847 ενηλίκων ηλικίας 50 ετών και άνω στη Μινεσότα παρουσίασε 0,8% μη διαγνωσμένης κοιλιοκάκης. Ως εκ τούτου, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στην Ευρώπη και οι χώρες με υψηλά ποσοστά πληθυσμών ευρωπαϊκής καταγωγής (π.χ. οι ΗΠΑ, η Αυστραλία) εκτιμάται τώρα ότι αποτελούν περίπου το 1% του πληθυσμού, παρόλο που παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των χωρών, από 0,2% έως 5%. Υπάρχει η αντίληψη ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης αυξάνεται, αν και αυτό μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην αυξημένη ευαισθητοποίηση και τη βελτιωμένη διάγνωση (με εξέταση για την παρουσία αντισωμάτων του ενζύμου τρανσγλουταμινάσης ιστού στον ορό που χρησιμοποιείται για την αρχική διάγνωση). Ο αυξημένος επιπολασμός στη Σουηδία οφείλεται στις αλλαγές στη διατροφή των παιδιών, ενώ αναφέρεται αύξηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης σε Φινλανδούς ενήλικες μεταξύ 1978-1980 και 2000-2001 (από 1,05% έως 1,99%), μετά την προσαρμογή των δεδομένων για βελτιωμένη διάγνωση κατά την ίδια περίοδο. Η κοιλιοκάκη είναι περίπου δύο φορές πιο διαδεδομένη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, όπως συμβαίνει και με τα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Ωστόσο, οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από αναιμία (έλλειψη σιδήρου) και από οστεοπόρωση. Ο επιπολασμός στις γυναίκες έχει επίσης αναφερθεί ότι μειώνεται μετά την ηλικία περίπου των 65 ετών (Shewry 2016).



**Εικόνα 3** Επιδημιολογία

Στην παραπάνω εικόνα φαίνεται ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ηπείρους και έθνη από όλο τον κόσμο. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη βρέθηκε να είναι παρόμοια σε συμπτωματικούς ασθενείς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η κοιλιοκάκη πιστεύεται ότι επηρεάζει το 0,5%-1,0% του γενικού πληθυσμού. Στη Νότια Αμερική είχε θεωρηθεί ιστορικά ως σπάνια διαταραχή, ωστόσο κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών μελέτες έδειξαν σε μια περιοχή της Αργεντινής ότι ο επιπολασμός της ήταν 1:167 με ποσοστό επικράτησης διπλάσιο στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ο υψηλός αυτός επιπολασμός μπορεί να συσχετιστεί με το HLA DQ8 (>20%) στον πληθυσμό της Αργεντινής. Η συνολική επικράτησή της στους Δυτικούς πληθυσμούς είναι κοντά στο 1%. Στην Φιλανδία σε παιδιά ήταν τουλάχιστον 1:99 με βάση τα αυτοαντισώματα στον ορό και τις ανωμαλίες του λεπτού εντέρου. Σε πληθυσμούς της Βόρειας Αφρικής έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης 0,28%-5,6% στον γενικό πληθυσμό. Η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία είναι οι δύο χώρες που έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με υψηλό επιπολασμό του HLA DQ2 και της κατανάλωσης σιταριού >150 και 75-150 kg ανά άτομο ετησίως. Η κοιλιοκάκη είναι σπάνιο φαινόμενο στην Ινδονησία, τη Νότια Κορέα, τις Φιλιππίνες και σε πολλά μικρότερα νησιά του Ειρηνικού λόγω της χαμηλής κατανάλωσης σιταριού και της χαμηλής συχνότητας του HLA-DQB1\*02. Στη Νοτιοανατολική Ασία, το HLA-DQB1\*02 είναι συχνά παρόν σε μεγαλύτερο από το 5% του πληθυσμού, αλλά η κοιλιοκάκη προβλέπεται να είναι σπάνια,

καθώς η διατροφή τους στηρίζεται στο ρύζι. Φαίνεται ότι ο επιπολασμός της στη Μέση Ανατολή είναι παρόμοιος με αυτόν της Ευρώπης. Στον γενικό πληθυσμό με κοιλιοκάκη υπάρχουν οι ομάδες υψηλού κινδύνου που μπορεί να έχουν υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού κοιλιοκάκης και αυτό εξαρτάται από το οικογενειακό ιστορικό με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη μέσω βιοψίας με εκτίμηση 20% ή μεγαλύτερη σε συγγενείς πρώτου βαθμού που έχουν κοιλιοκάκη (Gujral et al. 2012).

Οι μελέτες με βάση τον πληθυσμό δείχνουν ότι περίπου το 0,5-1% του πληθυσμού της Δυτικής Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής υποφέρουν από κοιλιοκάκη. Συσχετίστηκε η κατανάλωση γλουτένης με HLA DQ2 και με τη συχνότητα του DQ8 στους πληθυσμούς των διαφορετικών χωρών του κόσμου και βρέθηκε να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συχνής εμφάνισης της κοιλιοκάκης και της κατανάλωσης σιταριού, και μεταξύ της επικράτησης της κοιλιοκάκης και της συχνότητας DQ2-DQ8 στις περισσότερες χώρες. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι σε χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης: όπως η Φινλανδία και η Ρωσία, έχουν παρόμοια επίπεδα κατανάλωσης σιταριού και είναι συγκρίσιμα με τις συχνότητες HLA, αλλά ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στη Φινλανδία είναι 1-2,4% ενώ στην Ρωσία είναι σημαντικά χαμηλότερος (0,2%). Στην περιοχή του Μαγκρέμπ, το σιτάρι και το κριθάρι αποτελούν τα κύρια βασικά τρόφιμα. Παρά τις παρόμοιες συχνότητες του DR3-DQ2 και των DR4-DQ8, η εξάπλωση της κοιλιοκάκης στην Αλγερία με ποσοστό (5,6%) είναι μακράν το υψηλότερο ποσοστό παγκοσμίως, ενώ η επικράτηση της κοιλιοκάκης στην Τυνησία με ποσοστό που ανέρχεται στο (0,28%) παραμένει ένα από τα χαμηλότερα. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι όπως τα επίπεδα κατανάλωσης σιταριού έτσι και η προδιάθεση για έκφραση HLA μπορούν να συσχετιστούν με εντυπωσιακά διαφορετικά επίπεδα επικράτησης της κοιλιοκάκης, τα οποία υποδηλώνουν τον ρόλο των περιβαλλοντικών αλλά και γενετικών παραγόντων στην παθογένεση της κοιλιοκάκης (Tonutti 2014).

### **4.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας γενικά παρουσιάζουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό και αδυναμία πρόσληψης βάρους. Ωστόσο, έμετος, ευερεθιστότητα, ανορεξία, ακόμα και δυσκοιλιότητα είναι επίσης κοινά. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι συχνά εμφανίζουν εξω-εντερικές εκδηλώσεις, όπως χαμηλό ανάστημα, νευρολογικά



συμπτώματα, ή αναιμία (Green Peter 2007). Τα συμπτώματα στα παιδιά σχετίζονται συνήθως με την εισαγωγή δημητριακών στη διατροφή τους, συνήθως μετά την ηλικία των 6 μηνών. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την ηλικία του παιδιού κατά την έναρξη της νόσου. Στα μικρά παιδιά υπάρχει η διάρροια, ο έμετος, η απώλεια μυϊκής μάζας, η κοιλιακή διάταση, το κοιλιακό άλγος και περιστασιακά η δυσκοιλιότητα. Στα μεγαλύτερα παιδιά η ασθένεια μπορεί να εμφανίζεται ως αναιμία, ραχίτιδα, χαμηλό ανάστημα, διάβρωση σμάλτου, κακή απόδοση στο σχολείο ή συμπεριφορικές διαταραχές. Η κοιλιοκάκη κατά την ενηλικίωση μπορεί να κάνει την εμφάνισή της είτε ως ασθένεια κατά την ενήλικη ζωή είτε ως σιωπηλή ασθένεια που υπάρχει από την παιδική ηλικία αλλά χωρίς συμπτώματα. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που εμφανίζονται στους ενήλικες με κοιλιοκάκη είναι κοιλιακός πόνος, χρόνια διάρροια και αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου. Η διάρροια μπορεί να απουσιάζει στο 50% των ασθενών και η στεατόρροια να είναι λιγότερο συχνή (40%) αλλά υποδεικνύει ότι είναι μια σοβαρή ασθένεια. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να έχουν διαγνωσθεί λανθασμένα ότι πάσχουν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Οι ασθενείς διαγιγνώσκονται συνήθως ως ασυμπτωματικοί με αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου, φυλλικού οξέος, μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις ή οστεοπόρωση. Άλλα λιγότερο συχνά χαρακτηριστικά της κοιλιοκάκης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η κοιλιοκάκη συχνά σχετίζεται με ανεπάρκεια σιδήρου καθώς 6-10% των ασθενών που υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος λόγω αναιμίας από ανεπάρκεια σιδήρου εμφανίζονται να έχουν κοιλιοκάκη με βάση τις βιοψίες του λεπτού εντέρου, ακόμα και με έλλειψη άλλων χαρακτηριστικών που υποδηλώνουν κοιλιοκάκη. Η κοιλιοκάκη μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση βιταμίνης D και ασβεστίου. Το 50% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν δυσανεξία στη λακτόζη και μπορεί να έχουν ήδη μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου. Η μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου βελτιώνεται με τον αποκλεισμό της γλουτένης από την δίαιτα. Η μειωμένη οστική πυκνότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Μια δίαιτα χωρίς γλουτένη επομένως διορθώνει την απώλεια οστικής μάζας σε ασθενείς με ήπια ασθένεια και την βελτιώνει σε αυτούς που αντιμετωπίζουν σοβαρή δυσαπορρόφηση (Abdulkarim 2003).

### **Σημεία και συμπτώματα κοιλιόκακης σε παιδιά και εφήβους**

- Έλλειψη σιδήρου, αναιμία
- Άλλη ή μη καθορισμένη αναιμία
- Ανορεξία
- Απώλεια βάρους
- Κοιλιακή διάταση
- Κοιλιακό άλγος
- Έμετος
- Φούσκωμα
- Διάρροια
- Χαμηλό ανάστημα
- Αποτυχία ανάπτυξης
- Ευερεθιστότητα
- Αύξηση επιπέδων ηπατικών ενζύμων
- Χρόνια κόπωση
- Δυσκοιλιότητα
- Ακανόνιστες/Ανώμαλες συνήθειες του εντέρου

(Tonutti 2014)

### **Σημεία και συμπτώματα κοιλιόκακης σε ενήλικες**

Οι ενήλικες παρουσιάζουν πιο σπάνια κλασικές εκδηλώσεις όπως διάρροια, συμπτώματα δυσαπορρόφησης, συμπεριλαμβανομένης της στεατόρροιας και του κοιλιακού άλγους. Πολύ πιο συχνά παρουσιάζουν άτυπες εκδηλώσεις (μη γαστρεντερικές), πιο συγκεκριμένα αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου και χρόνια κόπωση. Εάν εμφανίζονται τα γαστρεντερικά συμπτώματα, είναι μη συγκεκριμένα και μεταβλητά, και συμπεριλαμβάνουν την δυσφορία, το πρήξιμο και την αλλαγή συνήθειας του εντέρου (Charidimou et al. 2010).

<b>Μη γαστρεντερικά</b>	<b>Γαστρεντερικά</b>
Αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου	Διάρροια
Χρόνια κόπωση	Στεατόρροια
Αρθραλγία ± αρθρίτιδα	Κοιλιακό άλγος
Εξάνθημα	Φούσκωμα/πρήξιμο
Ερπητοειδής δερματίτιδα	Απώλεια βάρους
Οστεοπόρωση	Μη ειδικές γαστρεντερικές ενοχλήσεις (π.χ. δυσφορία, αλλαγή συνήθειας του εντέρου)
Υπογονιμότητα	Ευερέθιστο έντερο
Μη φυσιολογική βιοχημεία ήπατος	Επαναλαμβανόμενα αφθώδη έλκη
Σύνδεση με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και αυτοάνοση ασθένεια θυρεοειδούς και ήπατος)	
Διάφορα νευρολογικά συμπτώματα	
Κατάθλιψη	

(Charidimou et al. 2010).

### **Πίνακας 3 Γαστρεντερικά/ Μη γαστρεντερικά συμπτώματα**

## **4.4 ΕΡΠΗΤΟΕΙΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ**

Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μια μορφή κοιλιοκάκης, η οποία εμφανίζεται ως χρόνια δερματική νόσο. Ο επιπολασμός της είναι πολύ χαμηλότερος από την τυπική κοιλιοκάκη, εκτιμάται σε 0,001- 0,04%, και μαζί με την κοιλιοκάκη, είναι υψηλότερη σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής και χαμηλότερη σε πληθυσμούς της Ασίας, της Αφρικής και της Αμερικής. Σε αντίθεση με τη κοιλιοκάκη, ο επιπολασμός της ερπητοειδούς δερματίτιδας είναι 1,5-2 φορές υψηλότερος στους άνδρες απ 'ότι στις γυναίκες (Shewry PR 2016). Προσβάλλει αγκώνες, γόνατα, ώμους, πλάτη και γλουτούς και είναι αποτέλεσμα εντερικής ευαισθησίας στη γλουτένη και όχι άμεσης απόκρισης σε αυτήν. Μπορεί να οφείλεται στην παραγωγή ορισμένων αντισωμάτων στο έντερο (σε απόκριση στη γλιαδίνη), η οποία αντιδρά με το tTG στο δέρμα. Μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική μακροχρόνια θεραπεία για το δερματικό εξάνθημα της ερπητοειδούς δερματίτιδας (Abdulkarim 2003).

Έχουν αναφερθεί επίσης ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Μερικές από αυτές θεωρούνται ότι σχετίζονται με την γλουτένη (διαβήτης τύπου 1, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και αυτοάνοση ηπατίτιδα) και άλλες που δεν σχετίζονται με αυτήν όπως σύνδρομο Down, σύνδρομο Τέρνερ και ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης A (IgA). Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ανεπάρκεια IgA και σύνδρομο Down διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κοιλιοκάκη από τον κανονικό πληθυσμό. Σε αυτούς τους ασθενείς είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθεί HLA-DQ2/DQ8 και ορολογικές εξετάσεις για κοιλιοκάκη, ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων (Tonutti 2014). Το 8% των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη ήταν θετικό στα αντισώματα IgA έναντι του ενδομυίου (EMA). Η κοιλιοκάκη μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση πολλών γαστρεντερικών συμπτωμάτων που παρατηρούνται συνήθως στον διαβήτη τύπου 1 συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, της δυσανεξίας στη λακτόζη, του πρηξίματος, της απώλειας βάρους και της στεατόρροιας (Abdulkarim 2003).

Η κοιλιοκάκη επίσης μπορεί να σχετίζεται με νευρολογικές παθήσεις, με περιφερική νευροπάθεια και αταξία γλουτένης, με την παρεγκεφαλίδα η οποία έχει καταστραφεί, να είναι η πιο κοινή. Ο επιπολασμός τους δεν έχει τεκμηριωθεί αλλά έχει εμφανιστεί νευρολογική δυσλειτουργία σε περίπου 6-10% των ασθενών που παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα. Η αταξία γλουτένης έχει επιπολασμό 15% μεταξύ όλων των αταξιών (Shewry 2016).

#### 4.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Γαστρεντερικές και ηπατικές εκδηλώσεις	Μη γαστρεντερικές εκδηλώσεις	Γαστρεντερικό και ήπαρ	Άλλα
Κοιλιακό άλγος	Καθυστερημένη εφηβεία/Χαμηλό ανάστημα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (6%)	Συγγενή καρδιακά ελαττώματα
Κοιλιακή διάταση	Οστεοπενία/Οστεοπόρωση	Αυτοάνοση ηπατίτιδα (5%)	Διαβήτης τύπου 1 (3-7%)
Ναυτία/Εμετος	Αναιμία με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος	Ανεπάρκεια IgA (7-10%)	Σύνδρομο Down (10%)

Στεατόρροια	Επαναλαμβανόμενες αποβολές	Κυστική ίνωση (σπάνια)	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (3-5%)
Αφθώδης στοματίτιδα	Θρομβοκυττάρωση	Αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα	Σαρκοείδωση
Χείλωση	Υπογονιμότητα		Σχιζοφρένεια
Διάρροια	Άγχος/Κατάθλιψη		Σύνδρομο Τέρνερ
Ηπατική Στεάτωση	Αρθραλγία/Αρθροπάθεια		Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Υπερτρανσαμινασαιμία	Υποπλασία οδοντικού σμάλτου		Ερπητοειδής δερματίτιδα
Απώλεια βάρους	Αταξία		Υπό/ υπερθυρεοειδισμός
	Ανεπάρκεια βιταμίνης D		Αγγειίτιδα
	Πολυνευροπάθεια		Νόσος του Addison
	Διασταλμένη καρδιομυοπάθεια		Ψωρίαση
	Εκχύμωση		Αλωπεκία
	Επιληψία με ή χωρίς ενδοκρανιακή ασβεστοποίηση		Επαναλαμβανόμενη περικαρδίτιδα
			Επαναλαμβανόμενη παγκρεατίτιδα

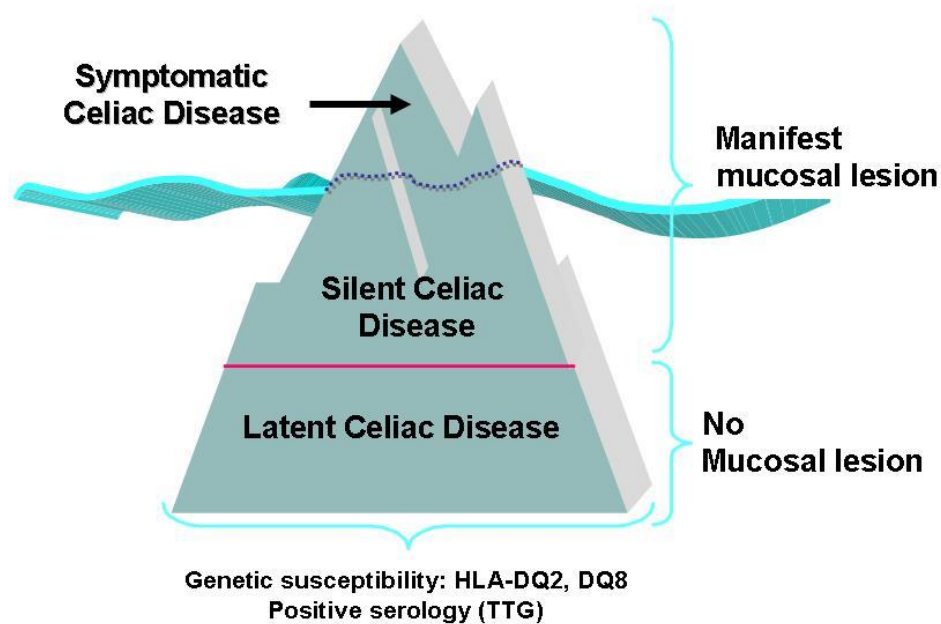
#### Πίνακας 4 Κλινικές εκδηλώσεις και ασθένειες που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από πολλές κλινικές εκδηλώσεις. Η ESPGHAN (Ευρωπαϊκή Κοινότητα Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής) με τις νέες κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης με βάση τις επιστημονικές και τεχνικές εξελίξεις αποφάσισε να αναθεωρήσει την ταξινόμηση, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τα σημεία εκείνα και τα συμπτώματα που δεν είχαν συμπεριληφθεί στην προηγούμενη ταξινόμηση. Συγκεκριμένα, θεωρήθηκε σκόπιμο να εξαλειφθεί η διάκριση μεταξύ κλασσικής και άτυπης κοιλιοκάκης με βάση τα συμπτώματα αυτών, όπως άτυπα σημάδια και συμπτώματα (παραδείγματος χάριν αναιμία, νευροπάθεια, μειωμένη οστική πυκνότητα) να είναι σημαντικά πιο κοινά από τα κλασσικά συμπτώματα (π.χ. χρόνια διάρροια). Αντίθετα, οι ορισμοί της σιωπηλής, λανθάνουσας και δυναμικής κοιλιοκάκης εξακολουθούν να ισχύουν. Η σιωπηλή κοιλιοκάκη ορίζεται ως η παρουσία της θετικής ορολογίας (αντι-tTG IgA ή IgG σε άτομα με έλλειψη IgA), των αλληλόμορφων HLA που είναι συμβατά με την κοιλιοκάκη και των τυπικών ιστολογικών

μεταβολών της κοιλιοκάκης, σε ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί από τα συμπτώματά της. Λανθάνουσα κοιλιοκάκη ορίζεται ως η παρουσία συμβατού HLA, χωρίς γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς που δεν έχουν εντεροπάθεια αλλά μία εξαρτώμενη από την γλουτένη εντεροπάθεια που θα εμφανίσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους. Η δυνητική κοιλιοκάκη διατυπώνεται ως η παρουσία ειδικών αντισωμάτων κοιλιοκάκης και συμβατούς HLA απλότυπους, αλλά χωρίς ιστολογικές ανωμαλίες στη βιοψία του δωδεκαδακτύλου. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ή και όχι συμπτώματα και μπορεί να αναπτύξουν ή και όχι κάποια στιγμή στη ζωή τους εντεροπάθεια εξαρτώμενη από την γλουτένη (Tonutti 2014).

#### 4.6 ΤΟ ΠΑΓΟΒΟΥΝΟ

### The Celiac Iceberg



#### Εικόνα 4 Παγόβουνο

Το παγόβουνο είναι ένα μοντέλο που χρησιμοποιείται συχνά για να εξηγήσει το κλινικό φάσμα της κοιλιοκάκης. Η κορυφή του παγόβουνου είναι προφανές ότι αντιπροσωπεύει αυτό που περιγράφεται τώρα ευρέως ως τυπική ή κλασική μορφή της νόσου, δηλαδή οποιαδήποτε γαστρεντερική εκδήλωση. Το υπόλοιπο, πολύ μεγαλύτερο μέρος του παγόβουνου αντιπροσωπεύει τις άτυπες και σιωπηλές μορφές της ασθένειας, οι οποίες

είναι συχνότερες. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζονται σε αυτό δηλαδή χωρίς γαστρεντερικά συμπτώματα παραμένει συνήθως αδιάγνωστη και συνεπώς ενέχει κίνδυνο μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Το παγόβουνο περιγράφει το γεγονός ότι παρόλο που το λεπτό έντερο είναι από τους κύριους στόχους της νόσου, ολόένα και περισσότερα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η κοιλιοκάκη μπορεί να επηρεάσει και άλλα όργανα, πράγμα που σημαίνει ότι από γαστρεντερική διαταραχή που θεωρούταν πλέον καθίσταται ως μια ευρύτερη συστηματική νόσος. Ακόμη και ο όρος κοιλιοκάκη δεν καταδεικνύει αυτή την έννοια, όπως ο όρος ευαισθησία γλουτένης, ο οποίος μπορεί να είναι πιο κατάλληλος για να αντικατοπτρίζει τις ποικίλες εξω-εντερικές εκδηλώσεις που εξαρτώνται από την γλουτένη, που ενδεχομένως να υπάρχουν και σε ασθενείς με φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο (Charidimou et al. 2010).

Ομάδες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης είναι:

- Συγγενείς πρώτου βαθμού
- Μονοζυγωτικά δίδυμα
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- Άτομα με σύνδρομο Down, σύνδρομο Τέρνερ
- Άτομα με αυτοάνοση ενδοκρινοπάθεια και συγκεκριμένα θυρεοειδοπάθεια
- Ασθενείς με διαταραχές ήπατος, ειδικά AIH και PBC
- Άτομα με ερπητοειδή δερματίτιδα
- Άτομα με ανεπάρκεια της IgA
- Άτομα με οστεοπενία
- Άτομα με αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου
- Άτομα με νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αταξίας

(Freeman 2010)

- Συγγενείς 1ου βαθμού: 1 στους 10
- Συγγενείς 2ου βαθμού: 1 στους 39
- Συμπτωματικοί ασθενείς: 1 στους 56

- Γενικός πληθυσμός: 1 στους 100

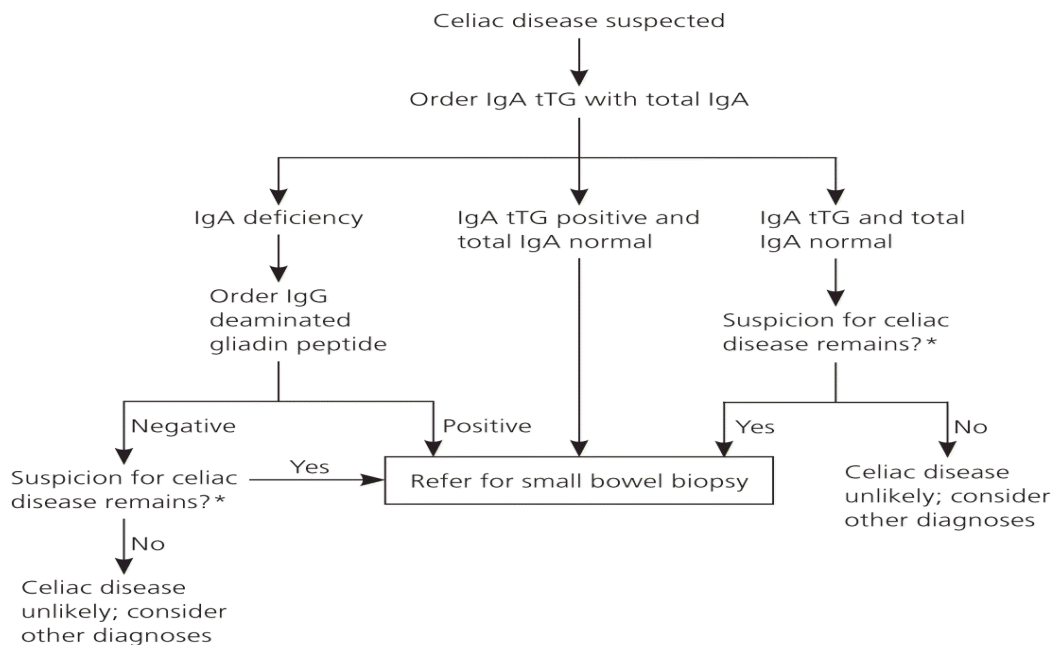
(Fasano et al. 2003)

## 4.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### 4.7.1 ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης πραγματοποιείται με τη χρήση ενός συνδυασμού ορολογικών εξετάσεων, βιοψίας του λεπτού εντέρου και ανταπόκρισης στη δίαιτα χωρίς γλουτένη. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες δοκιμές αντισωμάτων ως αρχικές δοκιμές σε ασθενείς με κλινικώς υποψιαζόμενη κοιλιοκάκη. Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και της ειδικότητάς τους, τα αντισώματα αντιγλιαδίνης δεν συνιστώνται πλέον για την αρχική εξέταση. Η δοκιμή για τα ενδομυϊκά αντισώματα έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά είναι επίσης πιο ακριβή. Η δοκιμή της τρανσγλουταμινάσης ιστού (tTG) έχει παρόμοια υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα αλλά δεν είναι τόσο δαπανηρή. Έτσι, το IgA tTG είναι σήμερα η δοκιμή επιλογής για την ορολογική διάγνωση και παρακολούθηση της κοιλιοκάκης (Timothy et al. 2014).

### Approach to the Diagnosis of Celiac Disease



\*—Suspicion may remain because of clinical features, such as family history of celiac disease, otherwise unexplained iron deficiency anemia, or failure to thrive in an infant. Suspicion may also remain because initial testing occurred on a reduced-gluten diet.



## Εικόνα 5 Διάγνωση κοιλιοκάκης

**Table 4. Diagnostic Tests for Celiac Disease**

<i>Serologic test</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>
IgG deaminated gliadin peptide	80	98	40	0.20
IgA endomysial antibody	> 90	> 95	> 18	< 0.11
IgA deaminated gliadin peptide	88	95	17.6	0.13
IgA tissue transglutaminase*	95 to 98	94 to 95	17.5	0.04
IgA antigliadin antibody	80 to 90	85 to 95	8.5	0.17
IgG endomysial antibody	40	95	8	0.63
IgG tissue transglutaminase	40	95	8	0.63
IgG antigliadin antibody	80	80	4	0.25

NOTE: LRs are calculated from sensitivity and specificity. When a range is given for sensitivity and specificity, the midpoint was used for the calculations.

Ig = immunoglobulin; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio.

\*—IgA tissue transglutaminase is the recommended initial test for most patients.

Information from references 42, 44, and 45.

(Timothy et al. 2014).

## Εικόνα 6 Διαγνωστικά τεστ για κοιλιοκάκη

Το αποαμιδιωμένο πεπτιδίο γλιαδίνης είναι μια νεότερη εξέταση για ασθενείς που έχουν επίσης ανεπάρκεια IgA, η οποία είναι 10 έως 15 φορές πιο συχνή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη από ότι στον γενικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, συνιστάται να ελέγχεται ένα συνολικό επίπεδο IgA με το αρχικό IgA tTG.7 Η δοκιμασία IgG αποαμιδιωμένου πεπτιδίου γλιαδίνης μπορεί να διεξαχθεί σε άτομα με έλλειψη IgA. Πολλά άτομα έχουν ανιχνεύσιμα αλλά χαμηλά επίπεδα IgA και για αυτά τα άτομα η ακρίβεια των ορολογικών δοκιμών με βάση το IgA θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται από την κοιλιοκάκη. Οι ορολογικές δοκιμές μπορεί να μην είναι ακριβείς σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών και είναι λιγότερο ακριβείς σε αυτά ηλικίας κάτω των δύο ετών (Timothy D et al. 2014). Οι ορολογικές δοκιμές δεν επαρκούν από μόνες τους για την διάγνωση της κοιλιοκάκης. Απαιτείται βιοψία του λεπτού εντέρου και τα άτομα με θετικό αποτέλεσμα ορολογικής δοκιμής πρέπει να εξετάζονται με οισοφαγογαστροσκόπηση, όπως επίσης και τα άτομα με αρνητικά αποτελέσματα, για τα οποία υπάρχει μεγάλη υποψία. Για να επιβεβαιωθεί η

διάγνωση, η βιοψία πρέπει δείχνει τα ιστοπαθολογικά ευρήματα (διάφοροι βαθμοί ατροφίας) που σχετίζονται με την δυσαπορρόφηση του λεπτού εντέρου. Εξαιρέση από την βιοψία εντέρου αποτελούν τα άτομα που έχουν κάνει βιοψία δέρματος με την τυπική ιστοπαθολογία της ερπητοειδούς δερματίτιδας, επειδή το 80% αυτών των ασθενών έχουν μη φυσιολογική βιοψία. Επιπρόσθετα, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής αναφέρουν ότι τα βρέφη ή τα παιδιά με σημεία και συμπτώματα κοιλιοκάκης και επίπεδα IgA tTG 10 φορές μεγαλύτερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο μπορούν να λάβουν μια διάγνωση κοιλιοκάκης χωρίς βιοψία του λεπτού εντέρου (Timothy et al. 2014).

Λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, οι δοκιμές αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη του περιορισμού της διατροφικής γλουτένης. Πολλοί ασθενείς αρχίζουν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη από μόνοι τους πριν επιτευχθεί μια οριστική διάγνωση της κοιλιοκάκης. Σε σοβαρή κοιλιοκάκη, η επίδραση στις ορολογικές δοκιμές και στα ευρήματα της βιοψίας πιθανόν να είναι ελάχιστη εάν πραγματοποιείται έλεγχος μέσα σε δύο μήνες από την έναρξη μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη. Ωστόσο, το αποτέλεσμα εξαρτάται από τη διάρκεια της δίαιτας και από το πόσο αυστηρά την ακολουθεί ο ασθενής. Τα άτομα με θετικά αποτελέσματα ορολογικών δοκιμών που έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη μέσω εντερικής βιοψίας έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα σε έξι έως δώδεκα μήνες μετά την εισαγωγή της δίαιτας χωρίς γλουτένη. Τα αποτελέσματα των δοκιμών μπορούν επίσης να καλυφθούν όταν τα άτομα λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Timothy et al. 2014).

Τα αντιγλοιοανδινικά αντισώματα (AGA) παράγονται σε απόκριση της γλιαδίνης του σιταριού. Τα αντισώματα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά από το 1980. Εδώ και αρκετό καιρό η ανίχνευση των IgA AGA με την μέθοδο ELISA χρησιμοποιείται για την διάγνωση της κοιλιοκάκης αλλά σήμερα, λόγω του γεγονότος ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα τους είναι χαμηλότερη (60,9-96 και 79,4 -93,8%) από ότι των EMA ( $\geq 90$  και  $\geq 94.7\%$ ) ) και τα αντισώματα tTG ( $\geq 90$  και  $\geq 90\%$ ), δεν συνιστάται στη διάγνωση της κοιλιοκάκης όπου απασχολούνται μόνο για να διαγνωστούν παιδιά μικρότερα των 18 μηνών, των οποίων η ευαισθησία IgA-AGA είναι υψηλή (97,2%) και η ειδικότητα είναι χαμηλότερη(83,2%) (Czaja-Bulsa 2015).

#### 4.7.2 ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

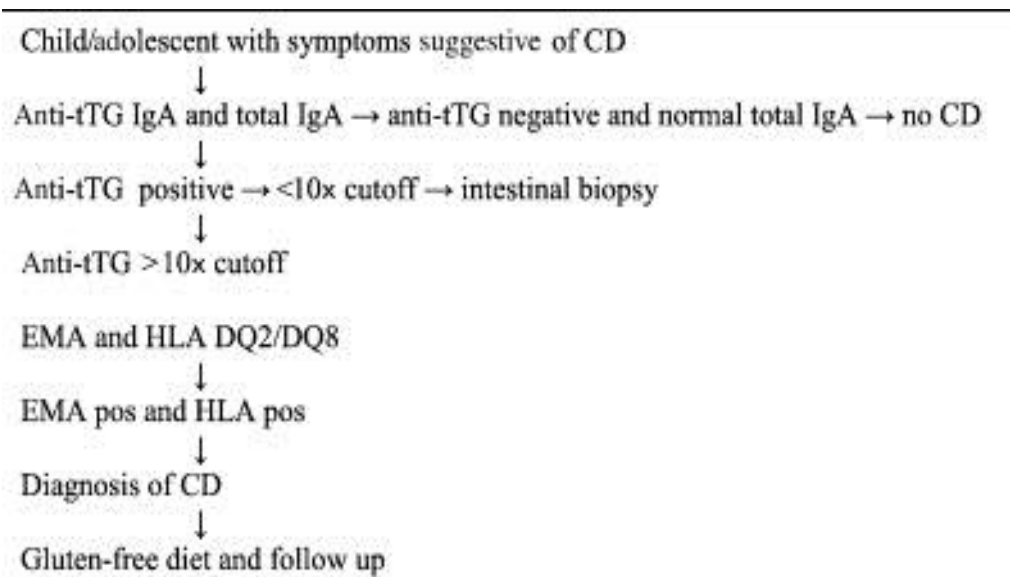
Οι ορολογικές δοκιμές είναι χρήσιμες όταν υπάρχει υποψία για κοιλιοκάκη. Βοηθούν στην παρακολούθηση του ασθενούς για την συμμόρφωσή του στη δίαιτα χωρίς γλουτένη. Ασθενείς που έχουν μερική ατροφία είναι λιγότερο πιθανό να έχουν θετικά αντισώματα. Βέβαια είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής δεν έχει αποκλείσει γλουτένη από τη διατροφή του πριν από τη δοκιμή (το ίδιο εφαρμόζεται για τη βιοψία του λεπτού εντέρου). Θετικές ορολογικές δοκιμές δεν αρκούν από μόνες τους για την εκτίμηση της διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Επιπλέον, ένα μόνο αρνητικό αποτέλεσμα των ορολογικών δοκιμών δεν αποκλείει την ύπαρξη κοιλιοκάκης σε όλη την διάρκεια της ζωής. Τα ενδομυϊκά αντισώματα είναι αρνητικά στο 80% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με κοιλιοκάκη καταναλώνοντας έως και 2 γρ. γλουτένης την ημέρα. Το χρυσό πρότυπο διάγνωσης της κοιλιοκάκης είναι η βιοψία του λεπτού εντέρου που λαμβάνεται κατά την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, με πολλαπλές βιοψίες οι οποίες λαμβάνονται από το δεύτερο ή τρίτο μέρος του δωδεκαδακτύλου (Abdulkarim et al. 2003).

Η ορολογική διάγνωση της κοιλιοκάκης βασίζεται στην ανίχνευση κατηγορίας IgA αντι-tTG και EMA αντισωμάτων. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, χρησιμοποιείται IgG antiDGP ή αντι-tTG. Μπορεί να γίνει μέτρηση αντι-tTG σε δείγματα ορού ή πλάσματος μέσω διαφορετικών ανοσομετρικών μεθόδων (ELISA, ραδιοανοσοπροσδιορισμός, φθοριομετρικές δοκιμασίες, κλπ.), χρησιμοποιώντας ανθρώπινο ή ανασυνδυασμένο TG2. Οι δοκιμές αντι-tTG που χρησιμοποιούνται σήμερα παρέχουν ποσοτικές μετρήσεις και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε αυθαίρετες μονάδες και υπολογίζονται με βάση τα πρότυπα αναφοράς, ειδικά για τις δοκιμές. Η δοκιμή για την ανίχνευση αντι-EMA απαιτεί φθορίζουσα μικροσκοπία και υπόκειται σε σημαντική μεταβλητότητα. Παρόλα αυτά, η ειδικότητα των EMA είναι πολύ υψηλή (98-100%), τόσο πολύ που η δοκιμή αυτή θεωρείται ειδική για τη διάγνωση κοιλιοκάκης. Οι δοκιμές για την ανίχνευση αντι-DGP IgA και IgG είναι πολύ πιο συγκεκριμένες από τα τεστ που βασίζονται στη γλιαδίνη (αντισώματα αντι-γλιαδίνης - AGA), συγκεκριμένα, η δοκιμασία ανίχνευσης αντι-DGP αντισωμάτων της κατηγορίας IgG είναι ικανή να εντοπίσει ασθενείς με κοιλιοκάκη ηλικίας μικρότερης των 2 ή 3, οι οποίοι μπορεί να είναι αρνητικοί στην δοκιμή IgA αντι-tTG. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι το IgA αντι-tTG μαζί με το IgG αντι-DGP να είναι ο καλύτερος συνδυασμός δοκιμών για την διάγνωση κοιλιοκάκης. Αφετέρου, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις χαμηλών συγκεντρώσεων αντι-tTG σε διαταραχές εκτός κοιλιοκάκης (άλλες αυτοάνοσες παθολογίες, καρκίνο, ήπαρ και μολυσματικές ασθένειες).

Γενικά, αυτά τα θετικά αποτελέσματα δεν συνδέονται με θετικό EMA: αυτό εξηγεί την υψηλότερη ειδικότητα του EMA σε σύγκριση με το αντι-tTG. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θετικών αντι-tTG και EMA IgA, ασυμπτωματικοί παιδιατρικοί ασθενείς (με συμβατό HLA και αρνητική ιστολογία), οι οποίοι καθίστανται ορο-αρνητικοί με την πάροδο του χρόνου (1 ή 2 έτη). Αυτοί οι ασθενείς έχουν δυνητική κοιλιοκάκη. Επομένως, σε παιδιά χωρίς συμπτώματα με μια θετική ορολογία κοιλιοκάκης, για να εκτελεστεί μια εντερική βιοψία θα πρέπει να προηγείται μια περίοδο επανειλημμένων ορολογικών δοκιμών (Tonutti 2014).

Η κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από διάφορους βαθμούς ατροφίας του βλεννογόνου του εντέρου, με μειωμένο ύψος ή εξαφάνιση των λαχνών. Ο βαθμός της εντερικής αλλοίωσης ορίζεται βάσει της ευρέως χρησιμοποιούμενης κατάταξης Marsh-Oberhuber, που περιγράφει τον βαθμό των αρχιτεκτονικών αλλαγών στον βλεννογόνο καθώς και τις 3 κατηγορίες της συνδεδεμένης κοιλιοκάκης με αλλοίωση: 1) Τύπος 1: διηθητικός, 2) Τύπος 2: διηθητικός-υπερπλαστικός, 3) Τύπος 3: ατροφικός: 3α) ήπια ατροφία βλεννογόνου, 3β) μέτρια ατροφία βλεννογόνου, 3γ) ολική ατροφία βλεννογόνου. Η ανάλυση πολλαπλών βιοψιών είναι σημαντική καθώς η βλάβη δείχνει την σοβαρότητα σε διαφορετικούς βαθμούς. Οι βιοψίες θα πρέπει να λαμβάνονται από το δεύτερο/τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία βιοψία από τον δωδεκαδακτυλικό βολβό (Tonutti 2014).

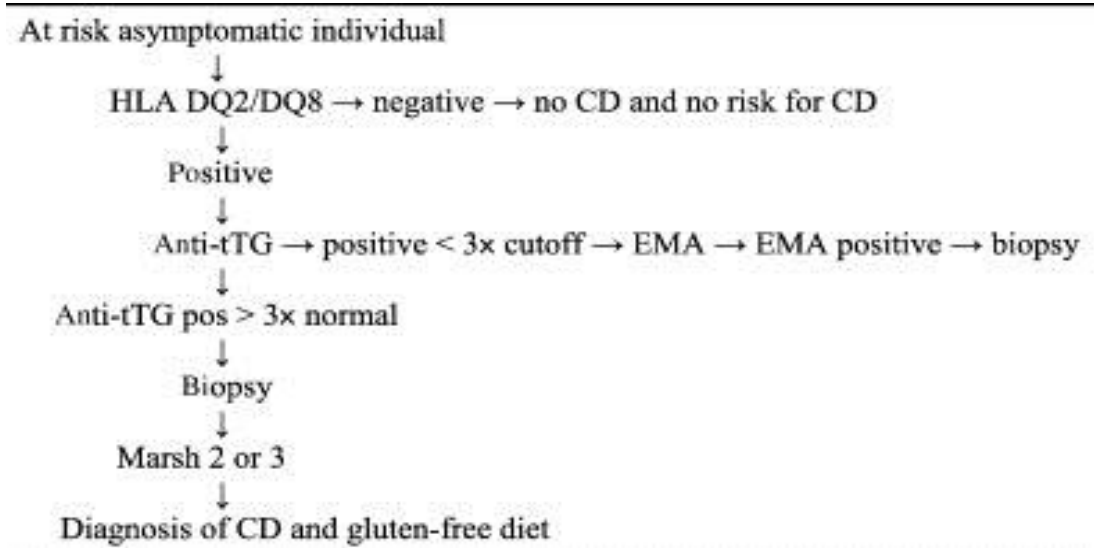
Τα προβλεπόμενα από την ESPGHAN (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Παιδιατρικής Διατροφής) διαγνωστικά κριτήρια το 1990, θεωρούν την εκτέλεση της ενδοσκοπικής εξέτασης στομάχου και δωδεκαδακτύλου καθώς και την ιστολογική επιβεβαίωση της βλάβης του βλεννογόνου ως την οριστική φάση της διαγνωστικής διαδικασίας. Τα κριτήρια αυτά δεν υποδεικνύουν ποιες ορολογικές δοκιμές πρέπει να είναι θετικές, δεν εφαρμόζονταν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών και σε κάθε περίπτωση απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κλινικών καταστάσεων. Ως εκ τούτου, το 2010, η ESPGHAN κρίνει σκόπιμη την εκπόνηση νέων κριτηρίων που βασίζονται σε νέες γνώσεις και διαγνωστικά εργαλεία που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια (Πίνακας 3). Οι νέες κατευθυντήριες γραμμές για την κοιλιοκάκη είναι επαναστατικές σε δύο σημαντικά σημεία: το κρίσιμο ρόλο των ορολογικών δοκιμών στη διαγνωστική διαδικασία των συμπτωματικών ασθενών και την ανίχνευση του HLA DQ2 / DQ8 στη διάγνωση ασυμπτωματικών ασθενών που ανήκουν σε ομάδες που διατρέχουν κίνδυνο για κοιλιοκάκη (Tonutti 2014).



**Εικόνα 7** Αλγόριθμος που προτείνεται από τον ESPGHAN για τη διάγνωση κοιλιοκάκης σε συμπτωματικά παιδιά

Σχετικά με τη διάγνωση παιδιών και εφήβων με σημεία και συμπτώματα να υποδηλώνουν κοιλιοκάκη, οι οδηγίες της ESPGHAN (Πίνακας 4) συνιστούν, ως αρχική προσέγγιση σε συμπτωματικούς ασθενείς, δοκιμή για αντι-tTG IgA καθώς και για ολικό IgA ορού για να αποκλειστεί η ανεπάρκεια IgA. Ως εναλλακτική λύση έναντι του ολικού IgA ορού, μπορεί να γίνει άμεση εξέταση για τα αντισώματα IgG αντι-DGP. Η απόφαση να γίνει αυτή η εξέταση IgA αντι-tTG ως η αρχική δοκιμή σε αυτόν τον πληθυσμό, βασίζεται στην υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμής, στην ευρεία διαθεσιμότητά της και το χαμηλό κόστος σε σύγκριση με τη δοκιμή EMA IgA (Tonutti 2014).

Αλγόριθμος που προτείνεται από τον ESPGHAN για τη διάγνωση κοιλιοκάκης σε ασυμπτωματικά άτομα με κίνδυνο για κοιλιοκάκη



Εικόνα 8 Αλγόριθμος που προτείνεται από τον ESPGHAN για τη διάγνωση κοιλιοκάκης σε ασυμπτωματικά άτομα με κίνδυνο για κοιλιοκάκη

Μια θεμελιώδης άποψη των νέων κατευθυντήριων γραμμών αφορά τη δυνατότητα να μην πραγματοποιηθεί απαραίτητα εντερική βιοψία εάν τα επίπεδα του αντισώματος αντι-tTG είναι πολύ υψηλά, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις η ειδικότητα του αντισώματος είναι απόλυτη. Πράγματι, οι παιδιατρικοί γαστρεντερολόγοι θα πρέπει να συζητήσουν με τους γονείς και τον ασθενή που είναι θετικός στα επίπεδα αντι-tTG αντισωμάτων περισσότερο από 10 φορές ULN (ανάλογα με την ηλικία) για την επιλογή παράλειψης των βιοψιών και τις συνέπειες από αυτό. Εάν οι γονείς του ασθενούς το αποδέχονται τότε θα πρέπει να γίνει λήψη αίματος για τον έλεγχο HLA και EMA. Επειδή ο έλεγχος EMA εξαρτάται από την ποιότητα και την εμπειρία του εργαστηρίου, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να συνεργάζεται με ένα εργαστήριο που έχει τεκμηριωμένη εμπειρία και υψηλά πρότυπα στην ανοσοϊστοχημεία. Αν ο ασθενής διαγνωστεί θετικός στα αντισώματα EMA και στα HLA-DQ2 ή HLA-DQ8, τότε επιβεβαιώνεται η διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ο ασθενής ξεκινά μια δίαιτα χωρίς γλουτένη για να βελτιώσει τα συμπτώματα και να μειώσει τα αντισώματα. Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με θετικά επίπεδα αντι-tTG αντισωμάτων λιγότερο από 10 φορές από το ανώτερο όριο για τον κανονικό πληθυσμό (ULN), καθιστούν αναγκαία την υποβολή ανώτερης ενδοσκόπησης με πολλαπλές βιοψίες. Όσον αφορά τις μεθόδους διάγνωσης σε ασυμπτωματικούς παιδιατρικούς ασθενείς για τις ομάδες που βρίσκονται σε κίνδυνο, οι κατευθυντήριες γραμμές ESPGHAN προτείνουν μια διαφορετική διαδικασία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η δοκιμή HLA-DQ2 και HLA-DQ8

ως αρχική ενέργεια είναι πιθανώς οικονομικά αποδοτική, από ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, το οποίο μπορεί να αποκλειστεί από περαιτέρω μελέτες διότι δεν διαθέτουν DQ2 ή DQ8. Σε άτομα με θετικότητα στα DQ2 ή DQ8, πρέπει να πραγματοποιείται ο προσδιορισμός IgA αντι-tTG και ο ολικός προσδιορισμός IgA στον ορό. Εάν το IgA αντι-tTG είναι αρνητικό και εξαιρείται η ανεπάρκεια του IgA, τότε η κοιλιοκάκη είναι απίθανη. Ωστόσο, η ασθένεια μπορεί να αναπτυχθεί αργότερα. Επομένως, οι ορολογικές δοκιμές πρέπει να επαναλαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν τα αντι-tTG αντισώματα είναι θετικά, τότε τα σημεία που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη πρέπει να διερευνηθούν (π.χ. αναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) (Tonutti 2014).

Περισσότερο από το 99% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων DQ2, DQ8 ή και τα δύο. Η κοιλιοκάκη είναι απίθανη αν δεν υπάρχει κανένας από αυτούς τους απλότυπους, με αρνητική προγνωστική αξία πλησιάζοντας το 100%. Οι γενετικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται σπάνια, αλλά περιστασιακά μπορεί να είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό ασθενειών όταν δεν είναι σαφή άλλα αποτελέσματα. Τα αλληλόμορφα ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου DQ2 και DQ8 είναι παρόντα στο 25% έως 30% του γενικού πληθυσμού χωρίς κοιλιοκάκη, αλλά μόνο περίπου το 4% αυτών των ατόμων αναπτύσσουν κοιλιοκάκη. Συνεπώς, οι δοκιμές αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της γενετικής ευαισθησίας στην ασθένεια (Timothy et al. 2014).

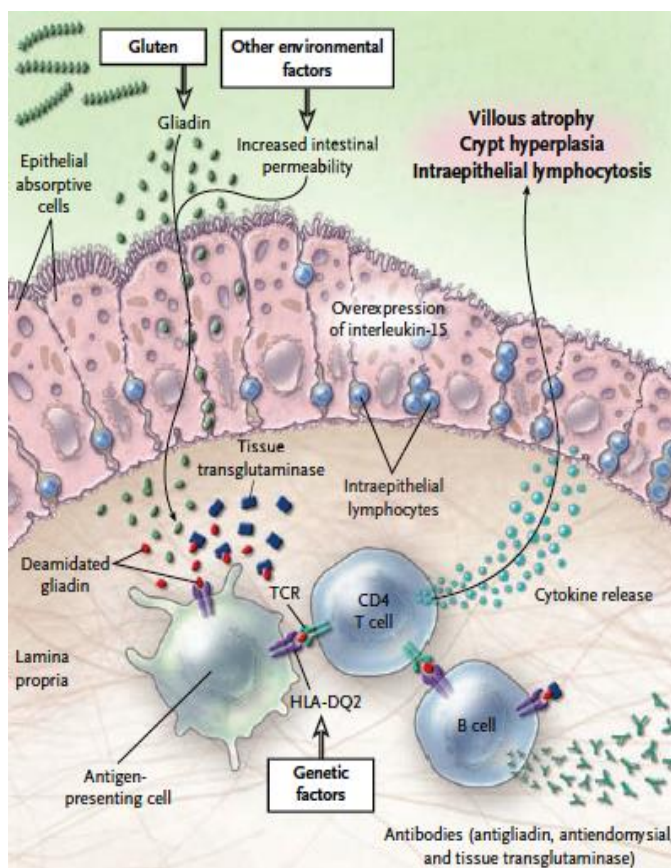
Όσον αφορά την διαφορική διάγνωση το εύρημα της ατροφίας του βλεννογόνου στη βιοψία δεν είναι συγκεκριμένο για την κοιλιοκάκη. Επομένως, αν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην δίαιτα χωρίς γλουτένη, η διάγνωση της κοιλιοκάκης πρέπει να επανεξεταστεί. Σε τέτοιες περιπτώσεις όπου μπορεί να υπάρχει κάποια άλλη διάγνωση μπορεί να δικαιολογηθεί η παραπομπή σε κάποιον γαστρεντερολόγο (Timothy et al. 2014).

## **4.8 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Η αιτιολογία της κοιλιοκάκης είναι πολυπαραγοντική, με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου. Η ευαισθησία στην κοιλιοκάκη σχετίζεται κυρίως με το αλληλόμορφο HLA-DQ2 ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου. Το ετεροδιμερές DQA1\*0501 και DQB1\*0201 ανιχνεύεται σε ποσοστό έως 95% των ατόμων με κοιλιοκάκη, ενώ το υπόλοιπο 5% εκφράζει το



αλληλόμορφο HLA-DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302). Η συχνότητα αυτών των αλληλόμορφων στους γενικούς πληθυσμούς στις δυτικές χώρες είναι 20% έως 30%. Επομένως, ένα άτομο που δεν μεταφέρει DQ2 ή DQ8 αλληλόμορφα είναι εξαιρετικά απίθανο να αναπτύξει κοιλιοκάκη. Μεταξύ των αυτοάνοσων διαταραχών, στη κοιλιοκάκη είναι γνωστό το προσβλητικό αντιγόνο, δηλαδή η γλουτένη (συστατικό του σιταριού, του κριθαριού και της σίκαλης) (Bao et al. 2011).



Η εικόνα αυτή δείχνει την γλουτένη να υποβάλλεται σε πέψη μέσω ενζύμων, αμινοξέων και πεπτιδίων. Τα πεπτίδια γλιαδίνης προκαλούν αλλαγές στο επιθήλιο μέσω του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και στο χόριο του βλεννογόνου μέσω του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Στο επιθήλιο, η γλιαδίνη βλάπτει τα επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης-15, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα.

### Εικόνα 9 Πέψη γλουτένης

Αυτά τα λεμφοκύτταρα γίνονται κυτταροτοξικά και σκοτώνουν εντεροκύτταρα που εκφράζουν την MIC-A (πρωτεΐνη που σχετίζεται με το άγχος) στην επιφάνειά τους. Κατά την διάρκεια λοιμώξεων ή ως αποτέλεσμα μεταβολών διαπερατότητας, η γλιαδίνη εισέρχεται στο χόριο του βλεννογόνου, όπου αποαμιδώνεται με τρανσγλουταμινάση ιστού, επιτρέποντας την αλληλεπίδραση με HLA-DQ2 (ή HLA-DQ8) στην επιφάνεια των κυττάρων με την παρουσία αντιγόνου. Η γλιαδίνη βρίσκεται στα αντιδραστικά με γλιαδίνη CD4+ T-κύτταρα μέσω του υποδοχέα T-κυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτοκινών που προκαλούν βλάβη στους ιστούς. Αυτό οδηγεί σε ατροφία του βλεννογόνου και υπερπλασία κρύπτη καθώς και στην ενεργοποίηση και επέκταση των B-κυττάρων που παράγουν αντισώματα (Green Peter 2007).



Η κοιλιοκάκη προκαλείται από την κατάποση γλουτένης, η οποία προέρχεται από το σιτάρι, το κριθάρι και τη σίκαλη. Η πρωτεΐνη γλουτένης εμπλουτίζεται σε γλουταμίνη και προλίνη και η πέψη είναι φτωχή στην ανώτερη γαστρεντερική οδό του ανθρώπου. Ο όρος "γλουτένη" αναφέρεται σε ολόκληρο το πρωτεϊνικό συστατικό του σιταριού, την γλιαδίνη που είναι το κλάσμα διαλυτής αλκοόλης της γλουτένης και περιέχει το μεγαλύτερο μέρος τοξικών συστατικών. Τα αδιάσπαστα μόρια της γλιαδίνης, όπως ένα πεπτίδιο από κλάσμα α-γλιαδίνης αποτελούμενο από 33 αμινοξέα, είναι ανθεκτικά στην αποδόμηση πρωτεασών στο ανθρώπινο έντερο, μέσω γαστρικής, παγκρεατικής και εντερικής μεμβράνης, και έτσι παραμένουν στον εντερικό αυλό μετά από την πρόσληψη γλουτένης. Αυτά τα πεπτίδια περνούν μέσω του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, πιθανώς κατά την διάρκεια εντερικών λοιμώξεων ή όταν υπάρχει αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου και αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο στο χόριο του βλεννογόνου (Green Peter 2007).

Στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι ανοσολογικές αποκρίσεις στα κλάσματα της γλιαδίνης προάγουν μια φλεγμονώδη αντίδραση, κυρίως στο άνω λεπτό έντερο, που χαρακτηρίζεται από διήθηση στο χόριο του βλεννογόνου και στο επιθήλιο με χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα και ατροφία βλεννογόνου. Αυτή η απάντηση διαμεσολαβείται τόσο από το έμφυτο όσο και από το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Η προσαρμοστική απόκριση διαμεσολαβείται από αντιδραστική με γλιαδίνη CD4+ T-κύτταρα στο χόριο του βλεννογόνου που αναγνωρίζει τα πεπτίδια γλιαδίνης τα οποία δεσμεύονται σε μόρια HLA τάξης II DQ2 ή σε DQ8 κύτταρα με παρουσία αντιγόνου. Τα T-κύτταρα στη συνέχεια παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα την ιντερφερόνη-γ. Η τρανσγλουταμινάση ιστού είναι ένα ένζυμο στο έντερο με αποαμιδιωμένα πεπτίδια γλιαδίνης, αυξάνοντας την ανοσογονικότητά τους. Η επακόλουθη φλεγμονή απελευθερώνει τις μεταλλοπρωτεϊνάσες και άλλους μεσολαβητές που προκαλούν βλάβη στους ιστούς, υπερπλασία κρύπτη και τραυματισμό βλεννογόνου. Τα πεπτίδια γλιαδίνης ενεργοποιούν επίσης μια έμφυτη ανοσοαπόκριση στο εντερικό επιθήλιο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης-15 από εντεροκύτταρα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων που εκφράζουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα NK-G2D, κύτταρα φυσικοί φονείς. Αυτά τα ενεργοποιημένα κύτταρα γίνονται κυτταροτοξικά και θανατώνουν τα εντεροκύτταρα με μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας κατηγορίας I, συνδεδεμένο με A (MIC-A), επιφανειακό αντιγόνο που προκαλείται από το στρες, όπως μια λοίμωξη (Green Peter 2007).

#### **4.8.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

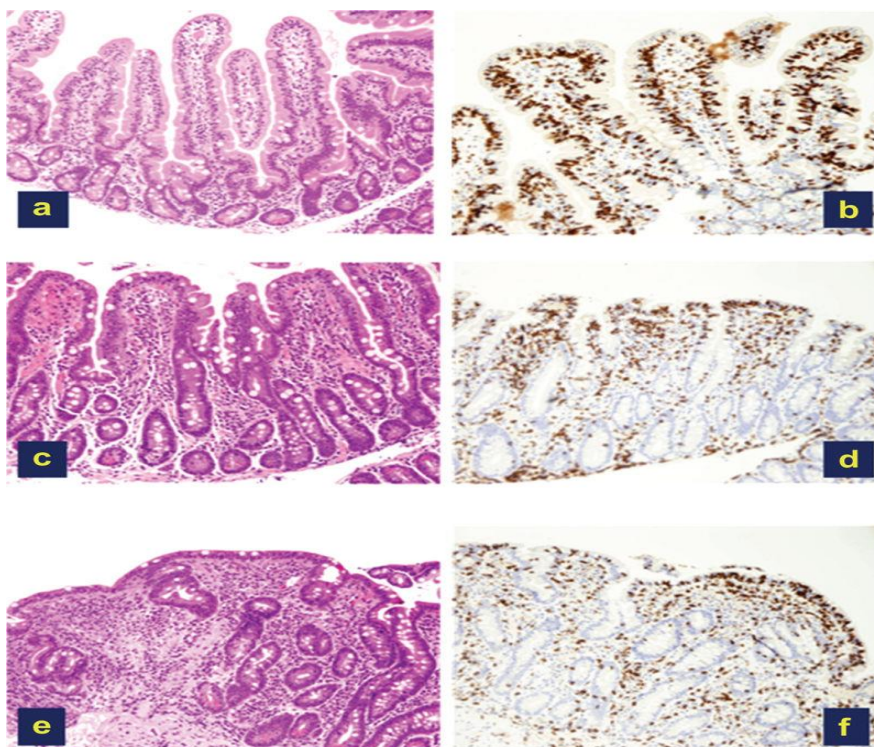
Η γενετική επίδραση στην παθογένεια της κοιλιοκάκης υποδεικνύεται από την οικογενειακή εμφάνιση. Η κοιλιοκάκη δεν αναπτύσσεται παρά μόνο εάν ένα άτομο έχει αλληλόμορφα που κωδικοποιούν για HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 πρωτεΐνες, δύο προϊόντα από τα γονίδια HLA. Ωστόσο, πολλοί άνθρωποι, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν έχουν κοιλιοκάκη φέρουν αυτά τα αλληλόμορφα. Έτσι, η παρουσία τους είναι μεν απαραίτητη αλλά όχι επαρκής για την ανάπτυξη της νόσου. Μελέτες σε αδέρφια και δίδυμα υποδηλώνουν ότι η συμβολή των γονιδίων HLA στο γενετικό συστατικό της κοιλιοκάκης είναι μικρότερη από 50% (Green Peter 2007).

#### **4.8.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης, οι οποίοι περιλαμβάνουν την προστατευτική επίδραση του θηλασμού και την εισαγωγή γλουτένης σε σχέση με τον απογαλακτισμό. Η αρχική χορήγηση γλουτένης σε ηλικία πριν τους 4 μήνες συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας και η εισαγωγή γλουτένης σε ηλικία μετά από τους 7 μήνες συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο. Ωστόσο, η επικάλυψη της εισαγωγής γλουτένης με τον θηλασμό μπορεί να είναι ένας πιο σημαντικός προστατευτικός παράγοντας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου της κοιλιοκάκης. Η εμφάνιση ορισμένων γαστρεντερικών λοιμώξεων, όπως η λοίμωξη από ροταϊό, επίσης αυξάνει τον κίνδυνο της κοιλιοκάκης στη βρεφική ηλικία (Green Peter 2007).

Η παθολογία της κοιλιοκάκης προκαλείται από ορισμένες πρωτεΐνες δημητριακών, που επηρεάζουν κυρίως το δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα. Ο φυσιολογικός βλεννογόνο του λεπτού εντέρου καλύπτεται με λάχνες που υπάρχουν πάνω στο λεπτό στρώμα του μυϊκού βλεννογόνου και συνδετικού ιστού καθώς και στο χόριο του βλεννογόνου. Οι λάχνες καλύπτονται από ένα ενιαίο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία προέρχονται από κρύπτες των λαχνών και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πέψη και απορρόφηση. Κάθε επιθηλιακό κύτταρο καλύπτεται από μικρολάχνες. Ύψος λαχνών: το βάθος των κρυπτών είναι συνήθως  $\geq 3:1$  σε υγιείς ενήλικες (McGough et al. 2005). Στην κοιλιοκάκη υπάρχει πλήρη απώλεια λαχνών και υπερτροφία του βλεννογόνου με την διείδυση στο χόριο του βλεννογόνου από φλεγμονώδη κύτταρα (λεμφοκύτταρα, κύτταρα πλάσματος, ηωσινόφιλα και ιστιοκύτταρα). Ένα βασικό χαρακτηριστικό είναι η μετανάστευση των

λεμφοκυττάρων στην επιφάνεια του επιθηλίου (ενδοεπιθηλιακά κύτταρα). Ενδοεπιθηλιακά κύτταρα μπορούν να βρεθούν σε όλο το έντερο στην κοιλιοκάκη μέχρι το ορθό και είναι οι πρώτες αλλαγές που παρατηρούνται. Τρεις παράγοντες είναι σημαντικοί που οδηγούν σε αυτές τις παθολογικές αλλαγές: η γενετική ευαισθησία, το ανοσοποιητικό σύστημα και η γλουτένη στη δίαιτα. Στην κοιλιοκάκη υπάρχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Στους συγγενείς πρώτου βαθμού ο επιπολασμός είναι 10% και στους συγγενείς δεύτερου βαθμού είναι 2%. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη (95%) φέρουν το αντιγόνο ανθρώπινου λευκοκυττάρου (HLA)-DRB1\*03 (HLA-DQ2 ή HLA-DRB\*04 DQ8) απλότυπος στο χρωμόσωμα 7 (McGough et al. 2005).



**Εικόνα 10** Βαθμίδες βλάβης του λεπτού εντέρου

Διαφορετικές βαθμίδες βλάβης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη: a-b: φυσιολογικές λάχνες και παθολογική αύξηση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs), c-d: ήπια/μέτρια ατροφία λαχνών και παθολογική αύξηση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs), e-f: ολική/πλήρης ατροφία λαχνών και παθολογική αύξηση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs).

Η παθογένεση της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει μια ανοσοαπόκριση διαμεσολαβούμενη από T-κύτταρα CD4 + σε πεπτίδια γλιαδίνης, ενεργοποίηση ενός CD8 +. Επίσης, ενδοεπιθηλιακή ανοσοαπόκριση T-κυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων κατά της τρανσγλουταμίνωσης ιστού, καθώς και αντισώματα αντι-γλιαδίνης, αντι-ρετικουλίνης και

αντι-ενδομυϊκά. Το 1997, η ταυτοποίηση της τρανσγλουταμινάσης ιστού τύπου II ως κύριου αυτοαντιγόνου της κοιλιόκακης (και επίσης του επιτόπου που αναγνωρίζεται από αντι-ενδομυϊκά αντισώματα) ρίχνει νέο φως στην παθογένεση αυτής της ασθένειας. Η τρανσγλουταμινάση ιστού είναι ένα ένζυμο 85 kDa που εκφράζεται σε πολλαπλούς ιστούς. Η γλιαδίνη μπορεί να χρησιμεύσει ως υπόστρωμα της τρανσγλουταμινάσης, η οποία ενεργοποιείται κατά τη βλάβη ή τη φλεγμονή του λεπτού εντέρου και στη διαδικασία συνδέεται με την τρανσγλουταμινάση, δημιουργώντας έτσι ένα νέο αντιγόνο, το οποίο προκαλεί ανοσοαπόκριση στην τρανσγλουταμινάση. Επιπλέον, η τρανσγλουταμινάση ιστού μπορεί να απομακρύνει επιλεκτικά πεπτίδια γλιαδίνης, οδηγώντας σε ενισχυμένη δραστηριότητα T-κυττάρων.

#### **4.9 ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑ**

Η λεμφοκυτταρική εντερίτιδα που επίσης αναφέρεται στην ιατρική βιβλιογραφία ως λεμφοκυτταρική εντεροπάθεια ή λεμφοκυτταρική δωδεκαδάκτυλου, είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων LIE στα εντερικά κύτταρα (>25 LIE ανά 100 επιθηλιακά κύτταρα), χωρίς υπερπλασία κρύπτη ή ατροφία των λαχνών (αντιστοιχεί στην βλάβη Marsh I του φάσματος της κοιλιόκακης). Είναι μια μη ειδική ιστολογική βλάβη, χαρακτηριστική των πρώιμων σταδίων της κοιλιόκακης, αν και μπορεί να σχετίζεται με τη μόλυνση από ελικοβακτήριο του πυλωρού *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), με την εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη, με την χρήση ορισμένων φαρμάκων (κυρίως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, με άλλες λοιμώξεις (ιογενείς, παρασιτικές, βακτηριακές), με την ευαισθησία σε άλλες πρωτεΐνες τροφίμων (αγελαδινό γάλα, αυγό κλπ.) ή με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Παραδοσιακά θεωρείται ότι είναι οι ήπιες μορφές της κοιλιόκακης (λεμφοκυτταρική εντερίτιδα χωρίς ατροφία των λαχνών), που δεν συνδέονται με συμπτώματα ή σημεία δυσαπορρόφησης. Ωστόσο, μια πρώτη ισπανική μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα των συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν στους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με κοιλιόκακη, μετά από παρακολούθηση/εξέταση με HLA και βιοψίες ήταν σημαντικά υψηλότερη στην παρουσία βλαβών Marsh τύπου I και 3 σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικό βλεννογόνο του δωδεκαδάκτυλου (56 και 54 έναντι 21%,  $p = 0,002$ ). Μια δεύτερη ιταλική μελέτη έδειξε παρόμοια ποσοστά κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ ασθενών με κοιλιόκακη με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα και ατροφία των λαχνών (γαστρεντερικές εκδηλώσεις: 70% έναντι 70% και εξω-εντερικές εκδηλώσεις: 66% έναντι 57%).

Παρομοίως, έχει αποδειχθεί σε 2 άλλες πρόσφατες μελέτες το όφελος της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα, με κλινική και ιστολογική βελτίωση, παρόμοια με εκείνη που λαμβάνεται σε μια ομάδα ελέγχου με ατροφία των λαχνών σε ασθενείς με ήπια εντεροπάθεια (Marsh 1-2), ανεξάρτητα από τη θετικότητα ή την αρνητικότητα της ορολογίας (Hadjivassiliou 2010).

Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης που αναφέρεται σε ασθενείς που αξιολογούνται με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα κυμαίνεται μεταξύ 16-48%, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη διαγνωστική στρατηγική και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διαπίστωση της διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Δεν υπάρχει καμία συναίνεση όσον αφορά τον τρόπο διάγνωσης της κοιλιοκάκης σε ασθενείς χωρίς ατροφία, όπου οι διαγνωστικές δυσκολίες είναι μεγαλύτερες δεδομένου ότι μέχρι το 80% των ασθενών μπορεί να έχουν αρνητική ορολογία. Παρά τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν παραπάνω ότι η λεμφοκυτταρική εντερίτιδα παρουσιάζει συμπτώματα του φάσματος της κοιλιοκάκης τόσο σε κλινική όσο και σε ιστολογική ανταπόκριση στη δίαιτα χωρίς γλουτένη, πολλές μελέτες εξακολουθούν να εξετάζουν την δυνατότητα διάγνωσης της κοιλιοκάκης μόνο σε παρουσία ατροφίας των λαχνών. Επί του παρόντος, υπάρχουν τουλάχιστον 2 σαφείς αναφορές σχετικά με τον τρόπο διάγνωσης της κοιλιοκάκης σε ασθενείς χωρίς ατροφία των λαχνών: οι ενημερωμένες διαγνωστικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Παιδιατρικής Διατροφής (ESPGHAN) και τα διαγνωστικά κριτήρια της κοιλιοκάκης («κανόνας 4 από 5») της Catassi και της Fasano (Hadjivassiliou 2010).

Οι ενημερωμένες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN), αν και εκτιμούν ότι ο τελικός επιπολασμός της κοιλιοκάκης (10%) σε ασθενείς με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα, δείχνουν 3 μεταβλητές που υποδηλώνουν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης: 1) ένας αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων LIE που εκφράζει το TCR γάμμα-δέλτα, που προσδιορίζεται στις βιοψίες με τη βοήθεια κυτταρομετρίας ροής (νωπές βιοψίες) ή ανοσοϊστοχημείας (κατεψυγμένες βιοψίες) 2) η κατανομή των κορυφαίων ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων στις βιοψίες και 3) οι εναποθέσεις αντισωμάτων τύπου IgA έναντι της τρανσγλουταμινάσης ιστού στον εντερικό βλεννογόνο. Η έκφραση του αντι-tTG IgA στον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου θα συνεπαγόταν την ενεργοποίηση μιας προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά, εντοπίστηκαν εναποθέσεις αντι-tTG IgA σε ποσοστό έως και 66% των 18 ασθενών με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα και αρνητική ορολογία στην

κοιλιοκάκη. Όσον αφορά τους ενήλικες, μια πρώτη μελέτη σε 22 ασθενείς με ήπια εντεροπάθεια και αρνητική ορολογία στην κοιλιοκάκη ανίχνευσε εναποθέσεις αντι-tTG IgA στο 100% των περιπτώσεων. Σε μια άλλη μελέτη, οι ίδιοι συγγραφείς διενήργησαν μια μέση παρακολούθηση των 7 ετών σε συνολικά 50 ασθενείς με αβέβαιη διάγνωση κοιλιοκάκης (25 με θετική ορολογία στην κοιλιοκάκη και φυσιολογική βιοψία, 25 με αρνητική ορολογία στην κοιλιοκάκη και λεμφοκυτταρική εντερίτιδα ) και 25 μάρτυρες (με αρνητική ορολογία στην κοιλιοκάκη και απουσία εντεροπάθειας). Δεκαεπτά ασθενείς τελικά διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη. Η ανίχνευση εναποθέσεων αντι-tTG IgA στις αρχικές βιοψίες είχε ευαισθησία και ειδικότητα υψηλότερη από 90% για την πρόβλεψη τελικής διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Αυτή η στρατηγική έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική στο περιβάλλον μας για την ανίχνευση αμφιλεγόμενων περιπτώσεων κοιλιοκάκης. Εν κατακλείδι, οι εναποθέσεις αντι-tTG IgA μπορεί να είναι ένας ιδιαίτερα ευαίσθητος και ειδικός διαγνωστικός δείκτης για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, ο οποίος είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε περιπτώσεις ήπιας εντεροπάθειας ή αρνητικής ορολογίας στην κοιλιοκάκη. Ωστόσο, τόσο οι τεχνικές ανοσοφθορισμού όσο και η κυτταρομετρία ροής δεν είναι διαθέσιμες στα περισσότερα εργαστήρια σε κλινική πρακτική ρουτίνας (Hadjivassiliou 2010).

Ελλείπει εξειδικευμένων εργαστηριακών τεχνικών, η διάγνωση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με λεμφοκυτταρική εντερίτιδα πρέπει να υποστηρίζεται από τους διαγνωστικούς κανόνες που πρότειναν το 2010 οι Catassi και Fasano. Αυτοί οι συγγραφείς προτείνουν μια απλουστευμένη στρατηγική διάγνωσης κοιλιοκάκης που αποτελείται από 5 κριτήρια, έτσι ώστε η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με κοιλιοκάκη να μπορεί να διαγνωστεί αν ανταποκρίνονται στις 4 από τις 5 απαιτήσεις (ή στις 3 από τις 4 σε απουσία γενετικής μελέτης) (Πίνακας 4). Σε ασθενείς με αρνητική ορολογία στην κοιλιοκάκη, με την παρουσία 3 κριτηρίων (HLA συμβατό, τυπικά συμπτώματα και ιστολογική βλάβη Marsh I), είναι απαραίτητο να τεκμηριώνεται η κλινική και κυρίως ιστολογική απόκριση στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμο να πραγματοποιηθεί μια νέα αξιολόγηση μετά από υπερφόρτωση με γλουτένη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι καμία από τις ιστολογικές βλάβες που περιγράφονται στη κοιλιοκάκη δεν είναι παθολογική και ότι, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρνητική ορολογία και ήπιες μορφές εντεροπάθειας (Marsh 1 και 2), πρέπει να εξεταστούν σοβαρά εκείνες οι άλλες οντότητες ικανές να προκαλέσουν παρόμοιες μορφολογικές μεταβολές, ειδικά τη μόλυνση

με *H. pylori*, την εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη ή/και την κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (Hadjivassiliou 2010).

#### **4.10 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ**

Διαγνωστικά κριτήρια της κοιλιοκάκης

- Τυπικά συμπτώματα της κοιλιοκάκης
- Αντισώματα ορού κατηγορίας IgA κοιλιοκάκης θετικά σε υψηλούς τίτλους
- Απλότυποι HLA-DQ2 ή DQ8
- Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης σε βιοψία του λεπτού εντέρου
- Ανταπόκριση στη διατροφή χωρίς γλουτένη

Κανόνας «4 από 5»

a. Παραδείγματα: χρόνια διάρροια, επιβραδυνόμενη ανάπτυξη σε παιδιά, αναιμία από ανεπάρκεια σιδήρου.

b. 10 x ανώτερη τιμή κανονικότητας (κατηγορία IgA σε άτομα με ανεπάρκεια IgA).

c. Επίσης με μόνο το ήμισυ του ετεροδιμερούς (HLA-DQB1\*02 θετικό).

d. Συμπεριλαμβανομένων των βλαβών Marsh 3, βλάβες Marsh 1-2 που σχετίζονται με τη θετική ορολογία στην κοιλιοκάκη σε χαμηλό ή υψηλό τίτλο ή βλάβες Marsh 1-3 που σχετίζονται με υποεπιθηλιακές καταθέσεις IgA.

e. Κλινική και ιστολογική ανταπόκριση/απάντηση σε ασθενείς με αρνητική ορολογία.

(Hadjivassiliou 2010)

Δίαιτα

Η κοιλιοκάκη είναι μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη εντεροπάθεια που προκαλείται από τη γλουτένη που βρίσκεται στο σιτάρι, το κριθάρι και τη σίκαλη που επηρεάζει το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η θεραπεία της κοιλιοκάκης είναι μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη (GlutenFreeDiet), σκοπός της οποίας είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η θεραπεία του βλεννογόνου και η πρόληψη των επιπλοκών (Πίνακας 1). Απαιτείται παρακολούθηση για την συμμόρφωση και την ιστολογική ανάκαμψη καθώς και για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (QoL). Οι στόχοι της θεραπείας επιτυγχάνονται καλύτερα

όταν οι ασθενείς διαχειρίζονται σε ομαδική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών ιατρών και διαιτολόγων και της κοινοτικής υποστήριξης (Πίνακας 2). Για να υποστηρίξουν τους ασθενείς, τα μέλη της ομάδας πρέπει να έχουν επίγνωση των συνεχιζόμενων προκλήσεων που αντιμετωπίζουν με την δίαιτα χωρίς γλουτένη και αυτή η υποστήριξη μπορεί να έχει άμεση σχέση με το επίπεδο συμμόρφωσης του ασθενούς (See et al. 2015).

#### Βελτίωση της διαχείρισης, συμμόρφωση στην GFD και QoL (ποιότητα ζωής)

- Επιβεβαίωση διάγνωσης της κοιλιοκάκης
- Ύπαρξη θετικής συμπεριφοράς
- Ο ασθενής καταλαβαίνει τις μακροχρόνιες επιπλοκές
- Γνωριμία του ασθενούς με έναν έμπειρο διαιτολόγο στην κοιλιοκάκη
- Αξιολόγηση των μεμονωμένων αναγκών του ασθενούς
- Συμμετοχή της οικογένειας
- Αντιμέτωπιση οικονομικών ανησυχιών
- Αντιμέτωπιση κοινωνικών ανησυχιών
- Ενθάρρυνση συμμετοχής σε μια ομάδα υποστήριξης
- Ο ασθενής γνωρίζει ότι η απουσία συμπτωμάτων αφού έχει καταναλώσει κάτι δεν σημαίνει ότι είναι χωρίς γλουτένη ή αβλαβές
- Παρακολούθηση του ασθενή σε διαστήματα ρουτίνας
- Παρακολούθηση QoL (ποιότητα ζωής)

Η ικανότητα του γιατρού να συμβουλεύει τον ασθενή, να χειρίζεται κάθε αντίδραση θλίψης και να τον ενθαρρύνει, να τον παρακινεί και να υποστηρίζει τις απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής του, αυξάνει την ικανοποίηση του ασθενούς. Η επιτυχής συμμόρφωση στην δίαιτα χωρίς γλουτένη προβλέπεται, εν μέρει, από την αρχική αλληλεπίδραση ιατρού-ασθενούς. Ο γιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί την κοιλιοκάκη όπως και οποιαδήποτε χρόνια γαστρεντερική ασθένεια. Ο κατοχυρωμένος διαιτολόγος είναι το κλειδί για να βοηθήσει τους ασθενείς να επιτύχουν την διατροφή χωρίς γλουτένη. Η ανεπαρκής εκπαίδευση σχετικά με την δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή συμμόρφωση, απογοήτευση και αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε



ασθενείς που αναζητούν ιατρική περίθαλψη για συνεχιζόμενα συμπτώματα ή και επιπλοκές(See et al. 2015). Η κοιλιοκάκη αγγίζει όλα τα μέλη της οικογένειας (ειδικά όταν ο ασθενής είναι παιδί) που επηρεάζονται από αυτήν και είναι σημαντικό να συμμορφωθούν στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν κοινοτική υποστήριξη, επειδή οι ομάδες υποστήριξης μπορούν να έχουν ποικίλους ρόλους: όπως κοινωνική και συναισθηματική υποστήριξη ή ενσυναίσθηση, επίγνωση των τοπικών και εθνικών πηγών τροφίμων χωρίς γλουτένη, δειγματοληψία προϊόντων, πρακτικές συμβουλές για την παρασκευή τροφίμων χωρίς γλουτένη, διάδοση ενημερωμένων πληροφοριών, ταξιδιωτικές πληροφορίες ή και εμπειρίες. Η συμμετοχή στις ομάδες υποστήριξης της νόσου κοιλιοκάκη έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη διατροφική συμμόρφωση(See et al. 2015).

#### **4.11 ΒΡΩΜΗ**

Η ενσωμάτωση της βρώμης στη διατροφή των ασθενών με κοιλιοκάκη έχει παραμείνει αμφιλεγόμενη. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καθαρής βρώμης είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, επιτυγχάνοντας εξαιρετική αποκατάσταση του βλεννογόνου. Η μόλυνση της βρώμης με ίχνη γλουτένης από άλλα σιτηρά παρεμπόδισε την ευρύτερη χρήση τους. Ωστόσο, η μόλυνση δεν περιορίζεται στη βρώμη, καθώς άλλα σιτηρά χωρίς γλουτένη από τη φύση τους μπορούν επίσης να μολυνθούν από γλουτένη. Σπάνια, οι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα και ανοσολογική αντίδραση στη πρωτεΐνη της βρώμης. Η τοξικότητα διαφορετικών καλλιεργειών βρώμης μπορεί να ποικίλλει. Επί του παρόντος, επιτρέπονται προϊόντα χωρίς γλουτένη που περιέχουν καθαρή βρώμη στη Φινλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο, στις ΗΠΑ και τον Καναδά. Ωστόσο, η εμπορική τυποποιημένη βρώμη ενδέχεται να έχει μολυνθεί με σιτηρά που περιέχουν γλουτένη και πρέπει να αποφεύγεται. Οι κοινωνίες στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία συνιστούν την αποφυγή βρώμης (See et al. 2015).

Η βρώμη είναι υποτιμημένη, παρά τη μοναδική της σύνθεση, με πολλά θρεπτικά συστατικά που συμβάλλουν στην υγεία και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης εκφυλιστικών νόσων και ταιριάζει σε μια υγιεινή δίαιτα χωρίς γλουτένη. Στη δεκαετία του 1990, αρκετές μελέτες σχετικά με τη διατροφή έδειξαν ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ανέχονται γενικά βρώμη χωρίς ενδείξεις εντερικής φλεγμονής. Ωστόσο, υπήρξε μια εξαίρεση. Σε μια μελέτη με ενήλικες ασθενείς με κοιλιοκάκη που χρησιμοποιούσαν

καθαρή βρώμη, τρεις ασθενείς ανέπτυξαν ατροφία και συγκεκριμένα στα T κύτταρα του βλεννογόνου που έδειξαν αντιδραστικότητα στην αβενίνη *in vitro*. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για φλεγμονή του βλεννογόνου. Ως εκ τούτου, προτάθηκε ότι η δυσανεξία στη βρώμη μπορεί να είναι ένας λόγος για ατροφία και φλεγμονή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που καταναλώνουν βρώμη αλλιώς θα είχαν συμμορφωθεί στη δίαιτα χωρίς γλουτένη. Σταδιακά, κατέστη σαφές ότι το σοβαρότερο πρόβλημα για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη που κατανάλωναν προϊόντα βρώμης ήταν η συχνή μόλυνση με δημητριακά που περιείχαν γλουτένη που μπορεί να συμβεί σε κάθε στάδιο παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων της καθαρότητας των σπόρων, της καλλιέργειας, της συγκομιδής, της άλεσης και της περαιτέρω επεξεργασίας στα τρόφιμα. Επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορούν να καταναλώνουν τακτικά μέχρι και 100 g/ημέρα μη μολυσμένης βρώμης χωρίς καμία βλάβη. Η μη μολυσμένη βρώμη από σιτάρι, κριθάρι και σίκαλη μπορεί να καταναλωθεί με ασφάλεια από τους περισσότερους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Συστήνεται η εισαγωγή μη μολυσμένης βρώμης στη δίαιτα χωρίς γλουτένη αφού όλα τα συμπτώματα της κοιλιοκάκης έχουν επιλυθεί, διότι δεν έχει αναρρώσει πλήρως το έντερο και μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην υψηλή περιεκτικότητα της βρώμης σε φυτικές ίνες. Οι δίαιτες χωρίς γλουτένη είναι γενικά πολύ χαμηλές σε φυτικές ίνες. Η πώληση βρώμης ως χωρίς γλουτένη επιτρέπεται υπό την προϋπόθεση ότι οποιαδήποτε μόλυνση με γλουτένη από σιτάρι, κριθάρι και σίκαλη είναι κάτω από 20 ppm (Gilissen et al. 2016).

Η βρώμη έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η περιεκτικότητά της σε πρωτεΐνη είναι σχετικά υψηλή (15%-20%). Το μεγαλύτερο μέρος της βρώμης σε πρωτεΐνη αποτελείται από σφαιρίνες, σε αντίθεση με το σιτάρι στο οποίο το μεγαλύτερο μέρος αποτελείται από γλουτένη. Η σύνθεση των πρωτεϊνών της βρώμης ταιριάζει καλά στις ανθρώπινες ανάγκες των απαραίτητων αμινοξέων, οι ποσότητες λυσίνης και θρεονίνης στη βρώμη ολικής αλέσεως πληρούν σχεδόν τις διατροφικές απαιτήσεις (80% και για τα δύο αμινοξέα). Το άμυλο είναι το κύριο συστατικό του κόκκου βρώμης: το 60% του συνολικού ξηρού βάρους. Η αναλογία αμυλοπηκτικής: αμυλόζης είναι περίπου 3. Η πεπτικότητα του αμύλου βρώμης είναι περίπου 100%. Σε σύγκριση με άλλα δημητριακά, οι κόκκοι βρώμης έχουν σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σε λάδι κατά μέσο όρο 7% ελαίου, αλλά ορισμένες ποικιλίες μπορούν να έχουν έως και 18% (Gilissen et al. 2016).

Αρκετοί παράγοντες εξηγούν γιατί η βρώμη είναι βασικά ασφαλής για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη: 1) η περιεκτικότητα της αβενίνης πρωτεΐνη στους κόκκους βρώμης είναι

μικρή (10% -15% της συνολικής πρωτεΐνης) σε σύγκριση με τη γλουτένη στο σιτάρι, το κριθάρι και τη σίκαλη. Αυτό συμπίπτει με ένα μικρό αριθμό γονιδίων (μέγιστο δέκα γονίδια στο είδος *Avena sativa* (η κοινή βρώμη) σε σύγκριση με τουλάχιστον 100 γονίδια γλουτένης στο σιτάρι, τα περισσότερα από τα οποία είναι γονίδια γλιαδίνης). 2) Κανένας από τους σήμερα γνωστούς επίτοπους από σιτάρι, κριθάρι και σίκαλη δεν εμφανίζεται στη βρώμη. Οι δύο επίτοποι που ανήκουν στην αβενίνη υπάρχουν σε όλες τις ποικιλίες και είδη της βρώμης, αλλά πολύ λίγοι ασθενείς με κοιλιοκάκη αντιδρούν σε αυτά, καθιστώντας τη δυσανεξία στη βρώμη ένα σπάνιο γεγονός. 3) Παραλλαγές των ανοσογόνων επιτόπων του σιταριού, του κριθαριού και της σίκαλης εμφανίζονται στη βρώμη, αλλά διαφέρουν σε δύο ή τρία υπολείμματα αμινοξέων, οι οποίες θα καταργήσουν εντελώς ή σχεδόν πλήρως την δέσμευση των T κυττάρων, ανάλογα με την θέση των υποκατάστατων στο επίτοπο T κυττάρων εννέα αμινοξέων. Δεν βρέθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της αβενίνης από τα T κύτταρα που προκαλείται μετά από κατανάλωση σίτου *in vivo* (Gilissen et al. 2016).

Τα πλεονεκτήματα για την υγεία από την κατανάλωση βρώμης είναι γενικά αναγνωρισμένα. Σύμφωνα με την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ και την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) στην Ευρώπη η υψηλή περιεκτικότητα της βρώμης σε β-γλυκάνες (3 g/ημέρα), οι οποίες είναι διαλυτές φυτικές ίνες συμβάλλουν στην διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα καθώς η υψηλή χοληστερόλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Η κατανάλωση β-γλυκάνων από βρώμη και κριθάρι ως μέρος ενός γεύματος (4 g/30 g υδατάνθρακες) συμβάλλει στη μείωση της αύξησης της γλυκόζης στο αίμα μετά από αυτό το γεύμα. Οι ίνες επίσης, από κόκκους βρώμης συμβάλλουν στην αύξηση του όγκου των κοπράνων (Gilissen et al. 2016).

Για αρκετά χρόνια η βρώμη έχει αποκλειστεί από τη διατροφή των ασθενών με κοιλιοκάκη, επειδή θεωρήθηκε ότι η αβενίνη (πρωτεΐνη αποθήκευσης που υπάρχει στη βρώμη) ήταν επίσης τοξική για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, η χρήση της βρώμης στη δίαιτα χωρίς γλουτένη εξακολουθεί να συζητείται λόγω πιθανής διασταυρούμενης μόλυνσης με σπόρους που περιέχουν γλουτένη, όπως αποδεικνύεται σε ορισμένα εμπορικά προϊόντα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν επιδείξει μόλυνση από γλουτένη είτε σε φυσικά προϊόντα χωρίς γλουτένη (σόγια, ρύζι, κεχρί, καλαμπόκι, φαγόπυρο) είτε σε βιομηχανικά καθαρισμένα αλεύρια χωρίς γλουτένη. Όσον αφορά την βρώμη, πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι όταν καταναλώνονταν με

μέτρο, η βρώμη χωρίς διασταυρούμενη μόλυνση με σπόρους που περιέχουν γλουτένη, είναι καλά ανεκτή από τα περισσότερα παιδιά και ενήλικες με κοιλιοκάκη ακόμη και σε μακροχρόνια χρήση. Η βιβλιογραφία δείχνει επίσης ότι η καθαρή βρώμη μπορεί να είναι ευεργετική στα άτομα με κοιλιοκάκη που την ανέχονται και η γευστικότητά της μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της συμμόρφωσης στην δίαιτα χωρίς γλουτένη και να βελτιώσει την θρεπτική αξία (Saturni et al. 2010).

Τα επίπεδα ευαισθησίας μόλυνσης από γλουτένη στα τρόφιμα διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη. Η τυπική δυτική διατροφή περιέχει περίπου 15-20 γραμμάρια γλουτένης ημερησίως και μία φέτα ψωμί περιέχει ~1-2 γραμμάρια γλουτένης. Περίπου 100 mg γλουτένης ανά ημέρα είναι αρκετά για να προκαλέσουν βλάβη στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου στην κοιλιοκάκη και 10 mg θεωρούνται ασφαλής. Ο στόχος της διαχείρισης της κοιλιοκάκης είναι η εξάλειψη των συμπτωμάτων και η επούλωση του βλεννογόνου ενώ διατηρείται υψηλή ποιότητα ζωής. Η έλλειψη συμπτωμάτων ή και αρνητικών ορολογικών δεικτών δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες της απόκρισης του βλεννογόνου στη διατροφή. Επιπλέον, μέχρι και το 30% των ασθενών συνεχίζουν να εμφανίζουν γαστρεντερικά συμπτώματα παρά την αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη. Εάν αμφισβητείται η συμμόρφωση, μια δομημένη συνέντευξη από έναν εξειδικευμένο διαιτολόγο μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό τόσο των σκόπιμων όσο και των ακούσιων πηγών γλουτένης. Παρόλο που υπάρχουν αρκετά ερωτηματολόγια για τη διατροφή που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η διατροφική συμμόρφωση, μπορεί να μην αποκαλυφθούν οι ακούσιες πηγές γλουτένης, επομένως η αξιολόγηση από έναν έμπειρο διαιτολόγο εξακολουθεί να είναι ο χρυσός κανόνας. Εάν χρησιμοποιηθεί ερωτηματολόγιο, θα πρέπει να συμπληρωθεί με διαβούλευση από έναν διαιτολόγο, το οποίο είναι επίσης μια ευκαιρία για τον διαιτολόγο να εκτιμήσει την συνολική διατροφή του ασθενούς, τις αλλαγές βάρους, την ποιότητα ζωής και τις δυσκολίες που μπορεί να έχει ο ασθενής στην διαχείριση της διατροφής. Η ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζεται τόσο γρήγορα όσο 1 χρόνο μετά την έναρξη της δίαιτας χωρίς γλουτένη και πιστεύεται ότι οφείλεται στην αύξηση του σωματικού βάρους (See et al. 2015).

Πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν πολλές πτυχές που σχετίζονται με την ασφάλεια των τροφίμων, όπως η μόλυνση των τροφίμων μπορεί να συμβεί μέσω περιβαλλοντικών τοξινών (βαρέα μέταλλα, διοξίνες) ή μέσω της σκόπιμης χρήσης διαφόρων χημικών ουσιών, όπως φυτοφάρμακα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες ενδέχεται να δημιουργούν

σημαντικούς κινδύνους για την υγεία για τους καταναλωτές, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κοιλιοκάκη. Ο όρος "ασφάλεια" αναφέρεται κυρίως σε τρόφιμα χωρίς γλουτένη ή τρόφιμα ειδικά επεξεργασμένα για τη μείωση της περιεκτικότητας σε γλουτένη. Δεδομένου ότι η ανακάλυψη του σίτου ότι ήταν ο βασικός περιβαλλοντικός παράγοντας που προκάλεσε την εμφάνιση της κοιλιοκάκης στα ευαίσθητα άτομα, η σχέση μεταξύ της νόσου και της πρόσληψης πρωτεϊνών γλουτένης σίτου έχει καταστεί ουσιαστικό μέρος του ορισμού της «δίαιτας χωρίς γλουτένη» (Saturni et al. 2010).

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει να γίνουν ειδικοί αναγνώστες ετικετών και, επειδή τα συστατικά του προϊόντος αλλάζουν, πρέπει να ελέγχουν εκ νέου τις ετικέτες σε κάθε αγορά, η ανεπαρκής επισήμανση αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην συμμόρφωση των ασθενών λόγω ακούσιας πρόσληψης γλουτένης. Η αυστηρή συμμόρφωση μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη απαιτεί από τον ασθενή να είναι συνεχώς σε επαγρύπνηση και έχει εκτιμηθεί ότι, ένας μέσος ασθενής με κοιλιοκάκη ψωνίζοντας ξοδεύει επιπλέον 10-20 ώρες το μήνα εξετάζοντας τις ετικέτες των τροφίμων.

Μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη είναι ζωτικής σημασίας για την εξασφάλιση της σωστής ανάπτυξης ενός παιδιού και της πρόληψης μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Το πώς ένα παιδί αντιδρά στη διάγνωση της κοιλιοκάκης εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού και την προσέγγιση του φροντιστή. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία κατά τη διάγνωση και όσο νωρίτερα το παιδί μαθαίνει για την κατάσταση και την δίαιτα χωρίς γλουτένη, τόσο πιο εύκολο θα είναι για το παιδί να προσαρμοστεί και να συμμορφωθεί στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Σε οποιαδήποτε ηλικία, τα παιδιά πρέπει να μάθουν πώς να αναγνωρίζουν τα ασφαλή τρόφιμα, να τα προετοιμάζουν, να διαβάζουν τις ετικέτες και να επιλέγουν φαγητά στα εστιατόρια για να μπορούν να περιηγούνται και εκτός του σπιτιού από μόνα τους (See et al. 2015).

Μια ανησυχία που συχνά παραβλέπεται είναι η ψυχική υγεία του παιδιού και οι ψυχολογικές επιπτώσεις της ζωής με κοιλιοκάκη. Η ψυχοπαθολογία, και ιδιαίτερα το άγχος, η απομόνωση ακόμη και η κατάθλιψη, έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τους ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες που συνήθως συνδέονται με την κοιλιοκάκη, καθώς και με την χαμηλή αυτοεκτίμηση, τον φόβο να είναι διαφορετικοί, την ανησυχία και τα συναισθήματα κατωτερότητας. Τα παιδιά θα πρέπει να επιτρέπεται να συμμετέχουν σε όλες τις σχολικές και κοινωνικές δραστηριότητες, αλλά με πρόσθετες προφυλάξεις όσον αφορά τα τρόφιμα. Ο ρόλος και η συμμετοχή σε ομάδες υποστήριξης με παιδιά της δικής τους ηλικίας μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση της αυτοεκτίμησης και της

εκτίμησης του παιδιού. Η εκπαίδευση εκπαιδευτικών, συγγενών, προπονητών, παροχών ημερήσιας φροντίδας και άλλων γονέων συμβάλει στην εξασφάλιση μιας εμπειρίας χωρίς γλουτένη. Οι έφηβοι μπορούν να εκπροσωπούν την ομάδα ηλικιών που χρειάζεται περισσότερο υποστήριξη για τη διατήρηση της βέλτιστης συμμόρφωσης. Η εφηβεία είναι μια περίοδος σωματικών, συναισθηματικών και σωματικών αλλαγών που μπορούν να οδηγήσουν σε ανάληψη κινδύνου και επιθυμία για ανεξαρτησία από τους προστατευτικούς γονείς. Τα κοινωνικά εμπόδια στη διαχείριση της κοιλιοκάκης (αμηχανία και απώλεια του αυθορμητισμού) είναι κοινά στους εφήβους και τους νέους ενήλικες με κοιλιοκάκη. Η ομαδική καθοδήγηση μπορεί να είναι ένας τρόπος ώστε οι έφηβοι και οι νέοι ενήλικες να αντιμετωπίσουν και να ελέγξουν την ασθένειά τους και να ενεργοποιηθούν από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τις ομάδες υποστήριξης ασθενών. Η καθοδήγηση μπορεί να γίνεται πρόσωπο με πρόσωπο, μέσω τηλεφώνου ή μέσω τεχνολογικών μέσων (See et al. 2015).

Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης αυξάνεται, ένα μεγαλύτερο ποσοστό νέων διαγνώσεων γίνεται στον πληθυσμό ηλικίας άνω των 60 ετών. Ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι τα τελευταία 50 χρόνια ο αριθμός όλων των ατόμων με νεοδιαγνωσθείσα κοιλιοκάκη >60 ετών έχει αυξηθεί από 4% σε 20-34%. Τα μη ειδικά συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η κοιλιακή δυσφορία, το φούσκωμα, η δυσκοιλιότητα και η δυσπεψία, είναι πιο συνηθισμένα στους ηλικιωμένους από ό, τι στους νεότερους ενήλικες κατά την διάγνωση, αναιμία και απώλεια βάρους επίσης παρατηρούνται. Η συχνότητα εμφάνισης μη-Hodgkin λεμφώματος και οστεοπόρωσης είναι επίσης υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμινών ή ιχνοστοιχείων για παράδειγμα, βιταμίνη D, βιταμίνη B12 και ασβέστιο μετά από χρόνια δυσαπορρόφησης εκτός από την πάροδο της ηλικίας (γήρανση). Παρά την αβεβαιότητα και τον σκεπτικισμό των ιατρών, της οικογένειας και ακόμη και των ίδιων των ασθενών σχετικά με την ικανότητα και το κίνητρο των ηλικιωμένων ενηλίκων να ανταπεξέλθουν στην δίαιτα χωρίς γλουτένη, μελέτες έχουν δείξει ότι έχουν δείξει ότι τα μεγαλύτερα και τα νεότερα άτομα είναι εξίσου συμμορφούμενα και ωφέλιμα όσον αφορά τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Ωστόσο, τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ενδέχεται να μην επιτύχουν την ίδια ιστολογική βελτίωση και αναστροφή της νόσου των οστών όπως οι ασθενείς που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία. Οι προκλήσεις ακολουθώντας την δίαιτα χωρίς γλουτένη, για τους ηλικιωμένους ασθενείς περιλαμβάνουν τους οικονομικούς περιορισμούς, την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών

μακροπρόθεσμα και την συννοσηρότητα. Από την άλλη πλευρά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν περισσότερο χρόνο να επικεντρωθούν στον τρόπο ζωής χωρίς γλουτένη από ότι οι νεότεροι ενήλικες που αντιμετωπίζουν τις απαιτήσεις της εργασίας και της οικογένειας (See et al. 2015).

Αν και η αποφυγή της γλουτένης είναι η πιο κρίσιμη διαιτητική αλλαγή για τη θεραπεία της κοιλιοκάκης, η γενική υγεία είναι επίσης σημαντική. Μερικοί ασθενείς είναι τόσο επικεντρωμένοι στο να είναι σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη που παραβλέπουν την σημασία της κατανάλωσης ισορροπημένης διατροφής. Πολλά από τα προϊόντα χωρίς γλουτένη δεν εμπλουτίζονται ή ενισχύονται όπως τα αντίστοιχα που περιέχουν γλουτένη. Ωστόσο, λόγω της ανησυχίας και της ζήτησης από τους καταναλωτές, ορισμένοι κατασκευαστές αρχίζουν να εμπλουτίζουν τα προϊόντα τους με βιταμίνες του συμπλέγματος Β και σίδηρο. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν κλινικά σημαντικοί διατροφικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την δίαιτα χωρίς γλουτένη, καθώς μια κακώς σχεδιασμένη δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να μην ανταποκρίνεται στις συνιστώμενες προσλήψεις για ασβέστιο, βιταμίνη D, σίδηρο, βιταμίνες του συμπλέγματος Β, ολικής αλέσεως σιτηρά και φυτικές ίνες και έχει υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά (Πίνακας1). Πολλοί ασθενείς, αυξάνουν την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, τα οποία είναι φυσικά χωρίς γλουτένη. Επιπλέον, επειδή τα άτομα με κοιλιοκάκη τρώνε λιγότερο συσκευασμένα και μεταποιημένα τρόφιμα, τείνουν να έχουν μειωμένη πρόσληψη πρόσθετων τροφίμων και νατρίου (See et al. 2015).

Πάνω από το 75% των ασθενών έχει οστεοπόρωση ή οστεοπενία στη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Όσο πιο γρήγορα γίνεται η διάγνωση και ο έλεγχος της κοιλιοκάκης, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να μειωθούν οι εξουθενωτικές επιδράσεις της οστεοπόρωσης, το πιο σοβαρό από το οποίο είναι το κάταγμα του ισχίου, αλλά και τα κατάγματα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού μπορούν εξίσου να μειωθούν. Η μέτρηση της οστικής μεταλλικής πυκνότητας στον ή κοντά στον χρόνο διάγνωσης της κοιλιοκάκης συνιστάται για όλους τους ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών. Η οστική απώλεια στην κοιλιοκάκη οφείλεται κατά κύριο λόγο στην δυσαπορρόφηση, επομένως, η διόρθωση της βλάβης είναι η πρώτη στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστικής απώλειας. Μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν μπορεί να θεραπεύσει την οστεοπόρωση, αλλά μπορεί να επιβραδύνει, να σταματήσει ή να αντιστρέψει την οστική απώλεια (See JA et al. 2015). Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην οστεοπόρωση, μερικοί από τους οποίους είναι τροποποιήσιμοι, περιλαμβάνουν την χαμηλή πρόσληψη

ασβεστίου και βιταμίνης D που σχετίζεται με τη δυσανεξία στη λακτόζη, την χρήση στεροειδών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη ή αυτοάνοσες ασθένειες και χαμηλό σωματικό βάρος. Όλοι οι ενήλικες με κοιλιοκάκη πρέπει να έχουν πρόσληψη ασβεστίου 1,000-1,200 mg ημερησίως και πρόσληψη βιταμίνης D 600-800 mg ημερησίως, αλλά οι απαιτήσεις μπορεί να είναι υψηλότερες αν ο ασθενής έχει οστεομαλακία, οστεοπόρωση ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αντιπροσωπεύουν μια πηγή καλής ποιότητας ασβεστίου, η οποία προτιμάται έναντι των συμπληρωμάτων. Αν και οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς έχουν συχνά δευτερογενή δυσανεξία στη λακτόζη, αυτή η δυσανεξία συνήθως ανακάμπτει καθώς το έντερο θεραπεύεται. Οι ασκήσεις πρέπει να ενθαρρύνονται για την υγεία των οστών. Η πρόληψη της πτώσης συνιστάται σε άτομα με σοβαρή οστική απώλεια. Διάφορα φάρμακα είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, τα οποία δεν πρέπει να συνταγογραφούνται για τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την έναρξη της δίαιτας χωρίς γλουτένη ώστε να διορθωθεί η δυσαπορρόφηση, καθώς μπορεί να υπάρχει οστεομαλακία (See et al. 2015).

#### **4.12 ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΕ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Μελέτες έχουν δείξει ότι το 20-38% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν κάποιες διατροφικές ελλείψεις σε θερμίδες, πρωτεΐνη, διαιτητικές ίνες, μέταλλα και βιταμίνες. Η δυσαπορρόφηση του σιδήρου, του φυλλικού οξέος και του ασβεστίου είναι κοινή, καθώς αυτά τα θρεπτικά συστατικά απορροφώνται στο λεπτό έντερο. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι η συχνότητα ανεπάρκειας σιδήρου στην κοιλιοκάκη κυμαίνεται από 12% έως 69%. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης B12 σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία κυμαίνεται από 8% έως 41%, αν και υπάρχει ατροφία στο ειλεό, όπου απορροφάται η βιταμίνη B12. Ελλείψεις ασβεστίου, φωσφόρου, και βιταμίνης D μπορούν να συμβούν λόγω δυσαπορρόφησης ή μειωμένης πρόσληψης γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η λακτόζη (Saturni L et al. 2010). Η σοβαρότητα των προαναφερθέντων θρεπτικών ανεπαρκειών διαμορφώνεται από διάφορους παράγοντες: το χρονικό διάστημα που έζησαν οι ασθενείς με την ενεργό, αλλά μη διαγνωσμένη ασθένεια, την έκταση της βλάβης στο εντερικό σωλήνα και τον βαθμό απορρόφησης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες από αυτές τις διατροφικές ελλείψεις εξαφανίζονται αφού οι ασθενείς ακολουθήσουν αυστηρά μια δίαιτα χωρίς γλουτένη. Άλλοι συγγραφείς έχουν δείξει ότι η διατροφή χωρίς γλουτένη δεν εγγυάται επαρκή θρεπτική πρόσληψη και έχουν περιγραφεί ορισμένες διατροφικές



ανεπάρκειες μετά από θεραπεία με μακροχρόνια δίαιτα χωρίς γλουτένη για περίπου 8-12 χρόνια. Η ανάλυση της διατροφής 47 ενηλίκων στις Η.Π.Α. έδειξε ότι η συνιστώμενη ποσότητα ασβεστίου, σιδήρου και διαιτητικών ινών καταναλώθηκαν μόνο από το 32, 44 και 46% των γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Η ανεπαρκής πρόσληψη διαιτητικών ινών είναι πιθανόν να σχετίζεται με την σύνθεση πολλών τροφών χωρίς γλουτένη που παρασκευάζονται με άμυλα ή και ραφιναρισμένα αλεύρια με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες. Στην πραγματικότητα κατά την διάρκεια του εξευγενισμού, το εξωτερικό στρώμα των κόκκων που περιέχει το μεγαλύτερο μέρος της διαιτητικής ίνας αφαιρείται, αφήνοντας μόνο το αμυλούχο εσωτερικό στρώμα (Saturni et al. 2010).

Κοινές ελλείψεις θρεπτικών ουσιών σε άτομα με κοιλιοκάκη που παρατηρήθηκαν κατά την διάγνωση είναι στο μαγνήσιο, τον ψευδάργυρο, τη νιασίνη και τη ριβοφλαβίνη. Προηγούμενες μελέτες έχουν διερευνήσει την διατροφική σύνθεση των επεξεργασμένων προϊόντων χωρίς γλουτένη και έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλά επίπεδα λιπιδίων, σακχάρων και αλατιού. Τα άτομα με κοιλιοκάκη τείνουν να αντισταθμίζουν τους περιορισμούς της δίαιτας χωρίς γλουτένη, καταναλώνοντας τρόφιμα που περιέχουν υψηλά επίπεδα λίπους, ζάχαρης και θερμίδων, επομένως οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να εμφανίζουν υπερβολική κατανάλωση ολικών και κορεσμένων λιπών (Saturni et al. 2010). Παρατηρήθηκε μια υπέρβαση στην ενέργεια, τη ζωική πρωτεΐνη και τη πρόσληψη λιπιδίων, η οποία ήταν μερικώς υπεύθυνη για το υψηλό ποσοστό υπέρβαρων ασθενών. Όσον αφορά την σύνθεση λίπους προϊόντων χωρίς γλουτένη, έχει αποδειχθεί ότι περιέχουν trans λιπαρά οξέα που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολική ανισορροπία όταν συνδυάζονται με ανεπαρκή πρόσληψη απαραίτητων λιπαρών οξέων. Όλα αυτά τα συστατικά έχουν αρνητική επίδραση στην υγεία και αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη, επειδή η περιορισμένη επιλογή των προϊόντων διατροφής στη διατροφή της κοιλιοκάκης προκαλεί υψηλή κατανάλωση συσκευασμένων προϊόντων χωρίς γλουτένη, όπως σνακ και μπισκότα. Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών λιπών είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη ασθενειών όπως στεφανιαία νόσο και παχυσαρκία. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι παράδοξα, μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου διατροφής για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη, διότι οδηγεί αυτά τα άτομα σε λανθασμένες διατροφικές επιλογές (Saturni et al. 2010).

Αν και η απώλεια βάρους θεωρείται παραδοσιακά ως ένα από τα κλασικά συμπτώματα της κοιλιοκάκης, μελέτες δείχνουν ότι τόσο οι ενήλικες όσο και τα παιδιά μπορεί να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα στη διάγνωση. Οι ασθενείς που έχουν χάσει βάρος πριν από τη διάγνωση πρέπει να κερδίζουν βάρος στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Η αποτυχία επαναφοράς του βάρους σε έναν ασθενή με χαμηλό βάρος μπορεί να οφείλεται στη συνεχιζόμενη πρόσληψη γλουτένης, στη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων λόγω υπερβολικού περιορισμού, στην κακή όρεξη, στη δυσκολία εύρεσης αποδεκτών τροφίμων χωρίς γλουτένη, στις διατροφικές διαταραχές, στην παγκρεατική και επινεφριδιακή ανεπάρκεια καθώς και στον θυρεοειδή. Πρέπει να διεξαχθεί διεξοδική διατροφική αξιολόγηση για τον προσδιορισμό της έκθεσης σε γλουτένη και για την επιβεβαίωση επαρκών θερμίδων. Οι στρατηγικές για την αύξηση του σωματικού βάρους περιλαμβάνουν συχνά γεύματα και σνακ, αυξάνοντας τα ενεργειακά πυκνά τρόφιμα και ποτά ή και συμπληρώνοντας με ένα θρεπτικό ποτό, τα περισσότερα από τα οποία είναι χωρίς γλουτένη. Η υπερβολική αύξηση βάρους μπορεί να οφείλεται στην αποτελεσματικότερη απορρόφηση μετά την έναρξη μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη ή και του τύπου τροφής που καταναλώνεται στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Πριν από τη διάγνωση, η υπερκατανάλωση λόγω της ανεπαρκούς απορρόφησης είναι κοινή. Καθώς το έντερο θεραπεύεται, χωρίς μείωση της πρόσληψης θερμίδων, θα προκύψει αύξηση βάρους. Η πρόληψη και η θεραπεία του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι παρόμοιες με τις γενικές αρχές ελέγχου βάρους, μειώνοντας την πρόσληψη θερμίδων και αυξάνοντας τις δαπάνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αύξησης του σωματικού βάρους (εκείνοι που έχουν χάσει βάρος πριν από τη διάγνωση) και εκείνοι που είναι ήδη υπέρβαροι ή παχύσαρκοι θα πρέπει να προειδοποιούνται για την αύξηση του σωματικού βάρους. Η θεραπεία της ανθυγιεινής αύξησης βάρους πρέπει να ξεκινήσει με μια εμπεριστατωμένη ανασκόπηση των διατροφικών συνηθειών, της άσκησης καθώς και της πρόσληψης θερμίδων του ασθενούς για να προσδιοριστούν οι παράγοντες του τρόπου ζωής (See et al. 2015).

Ορισμένες διαιτητικές συμβουλές και διατροφικές ιδιότητες ορισμένων τροφίμων που μπορούν να συμπεριληφθούν στην δίαιτα χωρίς γλουτένη για την πρόληψη του υποσιτισμού είναι ο υδατάνθρακας ο οποίος θα πρέπει να αντιπροσωπεύει περίπου το 55% των συνολικών θερμίδων. Ακόμη και αν οι πηγές σιτηρών υδατανθράκων είναι περιορισμένες στην δίαιτα χωρίς γλουτένη, επιτρέπονται τα όσπρια και μεγάλη ποικιλία σιτηρών και σπόρων. Τα τελευταία χρόνια, η θρεπτική σύνθεση δημητριακών και ψευδο-

σιτηρών έχει αποδειχθεί ότι αντιπροσωπεύει μια καλή πηγή υδατανθράκων, διαιτητικών ινών, ιχνοστοιχείων, βιταμινών και φαινολών. Οι φυτικές ίνες επίσης είναι ένα πολύπλοκο μίγμα φυτικών υλικών και μορίων που είναι ανθεκτικά στην διάσπαση (πέψη). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες προλαμβάνουν πολλές ανθρώπινες ασθένειες, καρκίνο του παχέος εντέρου, στεφανιαία νόσο και διαβήτη. Μια επαρκής πρόσληψη (20-35g/d) φυτικών ινών πρέπει να συνιστάται σε άτομα με κοιλιοκάκη. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μερικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η διαίτα χωρίς γλουτένη σχετίζεται με χαμηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών. Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες στα δημητριακά και τα ψευδο-σιτηρά κυμαίνεται από 7 έως 10 g/100 g. Αυτά τα επίπεδα είναι υψηλότερα σε σχέση με άλλα φυτικά τρόφιμα όπως φρούτα, ξηρούς καρπούς, όσπρια και δημητριακά όπως το καλαμπόκι και το ρύζι. Επομένως, η χρήση τους στην διαίτα χωρίς γλουτένη μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (Saturni et al. 2010).

Επιπλέον, η πρόσληψη διαιτητικής πρωτεΐνης πρέπει να αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των συνολικών θερμίδων. Στην διαίτα χωρίς γλουτένη η κύρια πηγή πρωτεϊνών της διατροφής είναι οι ζωικές τροφές όπως το κρέας, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και τα ψάρια. Οι φυτικές τροφές που είναι χρήσιμες πηγές πρωτεϊνών περιλαμβάνουν τα όσπρια, τους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους και τα δημητριακά χωρίς γλουτένη. Τα τελευταία χρόνια, η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες των ψευδο-σιτηρών και των δημητριακών έχει διερευνηθεί και έχει αποδειχθεί ότι είναι υψηλότερη σε σχέση με το σιτάρι καθώς και η ποιότητα της πρωτεΐνης είναι πολύ καλύτερη. Συγκεκριμένα η λυσίνη, το περιοριστικό αμινοξύ στα δημητριακά μπορεί να βρεθεί σε υψηλές ποσότητες. Η υψηλή περιεκτικότητα σε αργινίνη και ιστιδίνη, απαραίτητη τόσο για τα βρέφη όσο και για τα παιδιά, κάνουν τον αμάραντο και την κινόα ενδιαφέρον για την διατροφή των παιδιών με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, τα ψευδο-σιτηρά και τα δημητριακά περιέχουν αμινοξέα όπως η μεθειονίνη και η κυστεΐνη που είναι απαραίτητα για την ανθρώπινη υγεία. Η ποιότητα της πρωτεΐνης εξαρτάται όχι μόνο από τη σύνθεση των αμινοξέων, αλλά και από την βιοδιαθεσιμότητα ή την δυνατότητα της πέψης. Οι τιμές για τις πρωτεΐνες ψευδο-σιτηρών είναι υψηλότερες σε σύγκριση με τα δημητριακά και είναι κοντά σε εκείνες της καζεΐνης (Saturni et al. 2010).

Σχετικά με τα λιπίδια η συνολική πρόσληψη λίπους πρέπει να αντιπροσωπεύει περίπου το 25-30% ή λιγότερες συνολικές θερμίδες. Η πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών (μονοακόρεστων και πολυακόρεστων) θα πρέπει να προτιμάται. Τα μονοακόρεστα και

πολυακόρεστα λιπαρά οξέα πρέπει να παρέχουν περισσότερο από 15% και 10% των συνολικών θερμίδων, αντίστοιχα (50% και 25% του συνολικού λίπους). Στην πραγματικότητα, τα μονοακόρεστα λίπη και η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Βρίσκονται σε τρόφιμα όπως φυτικά έλαια, ξηροί καρποί, σπόροι και λιπαρά ψάρια, συμπεριλαμβανομένου του σολομού, της πέστροφας και της ρέγγας. Αντίθετα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, που βρίσκονται σε ζωικές τροφές (κρέας, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος) και σε τροπικά έλαια, πρέπει να περιοριστούν στο 8-10% των συνολικών θερμίδων. Επίσης τα trans λιπαρά οξέα έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, επομένως η πρόσληψη τους θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 1% των συνολικών θερμίδων. Τα επίπεδα κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων σε επεξεργασμένα προϊόντα χωρίς γλουτένη είναι υψηλότερα σε σχέση με τα συμβατικά τρόφιμα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα άτομα με κοιλιοκάκη να δίνουν προσοχή στις ετικέτες τροφίμων και στην περιεκτικότητά τους σε υδρογονωμένα λίπη. Τα ψευδοσιτηρά έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε λίπος σε σύγκριση με άλλα φυτικά τρόφιμα (Saturni et al. 2010).

Ο αμάραντος περιέχει μεγάλη ποσότητα σκουαλενίου, ένα ακόρεστο τιτερπένιο το οποίο βρίσκεται μόνο στο ήπαρ των ψαριών και άλλων θαλάσσιων ειδών. Για να αποφευχθεί η έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών σε άτομα με κοιλιοκάκη, πρέπει να αυξηθεί η ποσότητα των φρούτων και των λαχανικών. Η λήψη τουλάχιστον πέντε μερίδων φρούτων ή λαχανικών ημερησίως συνιστάται για να μειωθεί ο κίνδυνος ορισμένων ασθενειών (καρκίνος, παθήσεις της καρδιάς). Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι χαμηλά σε ενέργεια και πλούσια σε βιταμίνες και μέταλλα. Επιπλέον, περιέχουν φυτοχημικά και αντιοξειδωτικές ενώσεις που ασκούν προστατευτική επίδραση έναντι ασθενειών που σχετίζονται με οξειδωτική βλάβη. Τα μεταλλικά άλατα είναι απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Περιλαμβάνουν σημαντικά μέταλλα (ασβέστιο, φώσφορο, νάτριο, κάλιο, χλωριούχο και μαγνήσιο) και ιχνοστοιχεία (σίδηρος, ψευδάργυρος, σελήνιο). Εκτός από τα ζωικά προϊόντα, και τα φυτικά τρόφιμα περιέχουν σημαντική ποσότητα μετάλλων. Η συνολική περιεκτικότητα μετάλλων στον αμάραντο, την κινόα και την βρώμη είναι περίπου διπλάσια σε σχέση με τα άλλα σιτηρά. Στο τεφ οι περιεκτικότητες σιδήρου και ασβεστίου (11-33 mg και 100-150 mg, αντίστοιχα) είναι υψηλότερες από αυτές του σιταριού, κριθαριού ή σόργου και ρυζιού. Η περιεκτικότητα μετάλλων στους σπόρους φαγόπυρου είναι χαμηλότερη από ό, τι στο σιτάρι (Saturni et al. 2010).

Ωστόσο, εκτός από το ασβέστιο, το φαγόπυρο είναι μια πλουσιότερη πηγή θρεπτικά σημαντικών μετάλλων από πολλά δημητριακά όπως το ρύζι, το σόργο, το κεχρί και ο αραβόσιτος. Τα μέταλλα βρίσκονται στο φύτρο, επομένως δεν χάνονται εντελώς κατά την διάρκεια της διαδικασίας εξευγενισμού. Η επαρκής πρόσληψη βιταμινών είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη για την πρόληψη ανεπάρκειας βιταμινών. Το φυλλικό οξύ υπάρχει σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά, συκώτι και δημητριακά. Υψηλή συγκέντρωση φυλλικού οξέος έχει βρεθεί σε δημητριακά χωρίς γλουτένη όπως κινόα (78,1 μg/100 g) και αμάραντο (102 μg/100 g) σε σχέση με το σιτάρι (40 μg/100 g). Και ο αμάραντος, και η κινόα και η βρώμη είναι επίσης καλές πηγές ριβοφλαβίνης, βιταμίνης C και E. Οι βιταμίνες B2 και B6 είναι επίσης παρούσες σε σπόρους φαγόπυρου. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι ένας αυξανόμενος αριθμός ειδικών προϊόντων χωρίς γλουτένη ενισχύεται πλέον με βιταμίνες και μέταλλα (Saturni et al. 2010).

Όλες οι φυτικές τροφές περιέχουν φυτοχημικά όπως πολυφαινόλες που επηρεάζουν τις οργανοληπτικές και θρεπτικές τους ιδιότητες. Κύριες πηγές τροφίμων αυτών των ενώσεων είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, το κρασί και το τσάι. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι τα δημητριακά και τα ψευδο-δημητριακά θα μπορούσαν να αποτελέσουν καλή πηγή πολυφαινολών. Τα φλαβονοειδή είναι πολυφαινολικές ενώσεις (φλαβονόλες, φλαβόνες, φλαβανόνες, ισοφλαβόνες, κατεχίνες, ανθοκυανιδίνες και χαλκόνες) που υπάρχουν στα φρούτα, τα λαχανικά και τα ποτά (τσάι, καφές, μύρα, κρασί και φρουτοποτά). Τα φλαβονοειδή έχουν αναφερθεί επίσης στο περικάρπιο χρωματισμένων ποικιλιών κριθαριού, αραβόσιτου, ρυζιού, σίκαλης και σίτου. Φλαβονοειδή υπάρχουν ακόμη και στα δημητριακά. Για παράδειγμα, η φλαβόνη απιγενίνη μια τυπική ένωση που βρίσκεται στον μαϊντανό και το σέλινο, υπάρχει επίσης και στο κεχρί, τη βρώμη και το σόργο. Αρκετά φυτοχημικά συμπεριφέρονται ως αντιοξειδωτικά *in vitro*. Αποτελέσματα έχουν δείξει ότι το φαγόπυρο και η κινόα είναι τα υψηλότερα σε αντιοξειδωτικά σιτηρά μεταξύ των δημητριακών και ψευδο-δημητριακών (Saturni et al. 2010).

Μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να θεωρηθεί περιοριστική, διότι αποκλείει πολλά τρόφιμα που βασίζονται συνήθως σε υδατάνθρακες. Αποτελείται συνήθως από τον συνδυασμό φυσικών τροφίμων χωρίς γλουτένη (π.χ. πατάτες, ρύζι, μη επεξεργασμένο κρέας, φρούτα και λαχανικά) καθώς και τροφίμων χωρίς γλουτένη με βάση το σιτάρι, όπως το ψωμί, τα δημητριακά και τα ζυμαρικά. Η προσκόλληση σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να είναι πολύ δύσκολη, απαιτεί γνώσεις, δεξιότητες και τροποποιημένες συμπεριφορές για να πραγματοποιηθούν ουσιαστικές αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες,

μεταξύ άλλων και στις κοινωνικές καταστάσεις. Η κατανόηση της επισήμανσης των τροφίμων είναι μια θεμελιώδης δεξιότητα που χρειάζονται οι άνθρωποι με κοιλιοκάκη για να αποκτήσουν τη δυνατότητα να επιλέξουν τα κατάλληλα τρόφιμα χωρίς γλουτένη. Η βελτίωση της κατανόησης των ετικετών τροφίμων σε σχέση με τη διαίτα χωρίς γλουτένη μπορεί να επιτευχθεί μέσω της τακτικής επαφής με έναν διαιτολόγο. Πράγματι, αυτοί που παρακολουθούν τακτικά τους επαγγελματίες υγείας πετυχαίνουν μεγαλύτερη συμμόρφωση στη διαίτα χωρίς γλουτένη (Muhammad et al. 2017). Τα συμπτώματα των ασθενών ανταποκρίνονται συνήθως στη διαίτα χωρίς γλουτένη. Ωστόσο, μέχρι και το 56% των ασθενών εξακολουθούν να εμφανίζουν συμπτώματα, αυξημένα επίπεδα ορολογικών δεικτών ή και εντερική βλάβη. Τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν αρχικά και να επαναληφθούν αργότερα, ή ακόμα μπορεί να αναπτυχθούν και νέα συμπτώματα. Μέχρι και το 25% των ενηλίκων έχει γαστρεντερικά συμπτώματα, παρά την προφανή αυστηρή συμμόρφωση στην διαίτα χωρίς γλουτένη και την πλήρη εντερική θεραπεία. Ένας κοινός λόγος για συνεχιζόμενα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου μαζί με την κοιλιοκάκη. Μολονότι σπάνια, ορισμένοι μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς με κοιλιοκάκη, εκτός από την αυστηρή διαίτα χωρίς γλουτένη, χρειάζονται και ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Παρά την διαίτα χωρίς γλουτένη και την πλήρη ψυχολογική θεραπεία πολλοί ασθενείς αναφέρουν συνεχιζόμενα συμπτώματα (ιδιαίτερα πόνο και διάρροια). Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες μπορεί να έχουν ισχυρότερη επίδραση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία από την ίδια την κοιλιοκάκη (See et al. 2015).

Ενώ μια αυστηρή διαίτα χωρίς γλουτένη μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα κόπωσης, διάρροιας ή οποιονδήποτε άλλων συμπτωμάτων πριν από την διάγνωση, μπορεί επίσης να έχει επιζήμιες συνέπειες στην οικονομική κατάσταση του ασθενούς, στην κοινωνική ζωή ή και σε άλλες αξίες. Έτσι, αν η ποιότητα ζωής ενός ατόμου ελαττώνεται κατά κάποιο τρόπο από την διαίτα χωρίς γλουτένη, μπορεί να είναι λιγότερο πιθανό να συνεχίσει να εφαρμόζει την διαίτα, γεγονός που τελικά θα οδηγήσει σε ανεπαρκή έλεγχο της κοιλιοκάκης. Αυτή η πτυχή είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε ασθενείς που διαγνώστηκαν μέσω εξέτασης ή στους ασυμπτωματικούς, οι οποίοι αισθάνονται ότι δεν έχουν τίποτα να κερδίσουν τηρώντας την διαίτα χωρίς γλουτένη (See et al. 2015).

#### 4.13 ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΙΤΑ

Η συμμόρφωση στην διαίτα είναι βασική προϋπόθεση για την επούλωση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου και την ανακούφιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, λόγω της κακής γεύσης, της υψηλότερης τιμής, της περιορισμένης διαθεσιμότητας και της ανεπαρκούς σήμανσης των προϊόντων χωρίς γλουτένη, η συμμόρφωση με το σχήμα συχνά παραμένει ανεπαρκής. Η κακή συμμόρφωση στην διατροφή επηρεάζεται περαιτέρω από διάφορους παράγοντες, όπως την ηλικία στη διάγνωση (εφήβους), την ανεπαρκή γνώση της νόσου και της διατροφής, καθώς και τους ψυχολογικούς παράγοντες. Οι αυτοαναφερόμενοι αριθμοί συμμόρφωσης είναι συχνά καλύτεροι από εκείνους που διαπιστώθηκαν με λεπτομερή διατροφική αξιολόγηση. Είναι αξιοσημείωτο ότι αρκετές μελέτες δείχνουν ελλιπή ιστολογική ομαλοποίηση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, παρά την αυστηρή διαίτα χωρίς γλουτένη, και ακόμη και το 79% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία έχουν παρατεταμένη ατροφία. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να εξηγηθεί από μια ακούσια πρόσληψη γλουτένης. Όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ενθαρρύνονται να είναι προσεκτικοί με την επιλογή των τροφίμων τους και να αποφεύγουν όλες τις πηγές γνωστής ή πιθανής μόλυνσης από γλουτένη, οι οποίες μπορεί να έχουν συμβεί κατά την διάρκεια προετοιμασίας του φαγητού. Η επίμονη ατροφία και η συνεχιζόμενη πρόσληψη γλουτένης ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς με κοιλιοκάκη σε κινδύνους για την υγεία και την ανάπτυξη, για παράδειγμα, λεμφοπολλαπλασιαστικών κακοηθειών και οστεοπόρωσης (See et al. 2015).

Πρόσφατες ανοσολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι πεπτίδια μπορούν να ανιχνευθούν τόσο στα ούρα όσο και στα δείγματα κοπράνων που μπορεί να είναι ένδειξη περιορισμένης συμμόρφωσης. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο ανίχνευσης γλουτένης στα κόπρανα, περίπου το 15% των παιδιών ηλικίας κάτω των 3 ετών στο 40% περίπου των εφήβων και των νεαρών ενηλίκων είχαν τιμές που υποδηλώνουν μη συμμόρφωση. Μελέτες πολλαπλής βιοψίας έδειξαν ότι μπορεί να εμφανιστεί πλήρης ομαλοποίηση του βλεννογόνου σε μερικούς ασθενείς εντός 6 μηνών από την έναρξη μιας διαίτας χωρίς γλουτένη, αλλά συνήθως μπορεί να χρειαστούν έως και 2 ή περισσότερα χρόνια πριν οι επαναλαμβανόμενες βιοψίες τελικά παρουσιάσουν αποκατάσταση και επούλωση του βλεννογόνου (περίπου το 80% ή περισσότερο των ενήλικων ασθενών με κοιλιοκάκη). Η εξαρτώμενη από το χρόνο φύση αυτής της διαδικασίας επούλωσης επηρεάζεται από το

φύλο με τις γυναίκες να έχουν υψηλότερα ποσοστά επούλωσης σε σύγκριση με τους άνδρες (Freeman 2017).

Η συμμόρφωση είναι δύσκολη για τον ασθενή, αλλά είναι επίσης δύσκολη και για τον ειδικό γιατρό και τον εξειδικευμένο διαιτολόγο που πρέπει να παρακολουθεί. Σε γενικές γραμμές, τα νεαρά παιδιά προσχολικής ηλικίας θεωρούνται ότι είναι τα πιο εύκολα να παρακολουθούνται, επειδή το περιεχόμενο και η προετοιμασία των γευμάτων είναι σε μεγάλο βαθμό υπό τον έλεγχο των γονέων τους, ωστόσο, καθώς τα παιδιά εισέρχονται στην εφηβεία με αυξανόμενη αυτονομία για να κάνουν διαιτητικές επιλογές, ο έλεγχος αυτός σταδιακά χάνεται και η παρακολούθηση μπορεί να γίνει εξαιρετικά δύσκολη. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ενήλικες που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη πριν από την ηλικία των 4 ετών ήταν πιο συμμορφωμένοι σε σύγκριση με αυτούς που αρχική διάγνωση έγινε μετά την ηλικία των 4 ετών. Στους ενήλικες, η επιτυχής συμμόρφωση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το βαθμό προσπάθειας και ενδιαφέροντος του ασθενούς, την εκπαίδευση και τη συνεχή επανεκπαίδευση που παρέχεται από τον ενδιαφερόμενο γιατρό και διαιτολόγο και την επανειλημμένη παρακολούθηση που τελικά γίνεται ευθύνη του ασθενούς. Στους ηλικιωμένους, η συμμόρφωση μερικές φορές δημιουργεί πρόσθετες δυσκολίες, ειδικά εάν η διάγνωση γίνει για πρώτη φορά σε αυτή την ηλικία και η προοπτική της διατροφικής επανεκπαίδευσης καθίσταται προβληματική (Freeman 2017). Τα ποσοστά αυστηρής τήρησης κυμαίνονταν από 44% έως 90% και αυτό-αναφοράς από 42% έως 91%. Τα πλήρη ποσοστά μη τήρησης ποικίλλουν από 0% έως 32%, αν και τα περισσότερα είναι κάτω από 5% (Hall et al. 2009). Η συμμετοχή σε μια ομάδα υποστήριξης ασθενών φαίνεται να συνδέεται με την συμμόρφωση. Γενικά, οι μελέτες που έχουν προσληφθεί από ομάδες υποστήριξης ασθενών έχουν δείξει τάση προς υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης (66-90% αυστηρή συμμόρφωση) από ότι τα κλινικά δείγματα (42-91% αυστηρή συμμόρφωση). Παρόλο που δεν έχει εντοπιστεί καμία σχέση μεταξύ της συμμόρφωσης και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, υπάρχουν κάποιες περιορισμένες αποδείξεις ότι υπάρχει επίδραση για άλλους κοινωνικοπολιτιστικούς παράγοντες. Η αναφερθείσα ικανότητα να ακολουθήσει κανείς μια δίαιτα χωρίς γλουτένη όταν ταξιδεύει, όταν έχει να δειπνήσει, στο χώρο εργασίας και κατά τη διάρκεια κοινωνικών εκδηλώσεων έχει βρεθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την συμμόρφωση (Hall et al. 2009).

Η δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να είναι δύσκολο να ακολουθηθεί σε ορισμένες χώρες που έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε προϊόντα χωρίς γλουτένη ή σε χώρους όπου υπάρχει περιορισμένη ή ελάχιστη οικονομική υποστήριξη, ιδίως από κυβερνητικούς ή



άλλους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Η επισήμανση ως "χωρίς γλουτένη" μπορεί να είναι προβληματική, ειδικά για εμπορικά προϊόντα που μπορεί να περιέχουν μικρές ποσότητες γλουτένης ή ιχνοστοιχεία και δεν είναι αυστηρά χωρίς γλουτένη. Οι αρχικές μελέτες κατέδειξαν ότι τα επίπεδα ορισμένων αντισωμάτων, ιδιαίτερα τα IgA αντισώματα έναντι της τρανσγλουταμινάσης ιστών και του ενδομυϊού, μειώθηκαν σε μια αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη. Στους περισσότερους ασθενείς, το εύρημα αυτό έδειξε ότι η συμμόρφωση του ασθενούς στη δίαιτα χωρίς γλουτένη ήταν ικανοποιητική (Freeman 2017).

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν εμπιστοσύνη στις συμβουλές που παρέχονται από τους επαγγελματίες υγείας και κατέχουν το μεγαλύτερο μέρος των πληροφοριών που παρέχονται από τους διαιτολόγους. Σε μια μελέτη η έλλειψη εμπιστοσύνης στις πληροφορίες για την θεραπεία από τον γαστρεντερολόγο και τον διαιτολόγο συνδεόταν με δυσκολία συμμόρφωσης στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Ένας δημοσιευμένος κλινικός έλεγχος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ετήσια επανεξέταση κοιλιοκάκης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την συμμόρφωση καθώς και άλλους δείκτες διατροφής. Η τακτική διαιτητική παρακολούθηση και η λεπτομερής συζήτηση της νόσου από τον ιατρό έχει επίσης βρεθεί ότι σχετίζεται με την συμμόρφωση (Hall et al. 2009).

Μόνο δύο μελέτες αναφέρουν επεμβάσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης ενηλίκων στην δίαιτα χωρίς γλουτένη. Αρχικά, εξήντα έξι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς είτε με άγχος είτε με κατάθλιψη τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία σε ομάδα ψυχολογικής υποστήριξης ή σε ομάδα ελέγχου και παρακολούθηθηκαν κάθε 2 εβδομάδες για 6 μήνες. Παρόλο που δεν βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα άγχους μεταξύ των ομάδων, η ομάδα παρέμβασης είχε χαμηλότερο ποσοστό καταθλιπτικών ατόμων κατά την παρακολούθηση. Η συμμόρφωση στην δίαιτα χωρίς γλουτένη αξιολογήθηκε με την αυτο-έκθεση των συμμετεχόντων, με μια συνέντευξη από τα μέλη της οικογένειας, με κλινικά συμπτώματα και ιστολογική ανάκαμψη και με την εξαφάνιση των αντισωμάτων AGA και EMA. Τρεις (9,1%) ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης ήταν συμμορφούμενοι με την δίαιτα χωρίς γλουτένη, ενώ 13 (39,4%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ήταν μη συμμορφούμενοι, και 5 (12,1%) ήταν ακόμη περισσότερο συμμορφούμενοι (Hall et al. 2009).

Δεν υπάρχει συμφωνημένος χρυσός κανόνας για την μέτρηση ή την παρακολούθηση της συμμόρφωσης. Η ιστολογία διαρκεί έως και 12 μήνες για να επανέλθει κανείς στα φυσιολογικά μετά την έναρξη μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη και οι επαναλαμβανόμενες βιοψίες δεν είναι πάντα μια αποδεκτή επιλογή παρακολούθησης. Οι ορολογικές εξετάσεις

δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες για την ανίχνευση μικρών παραβάσεων στη διαίτα και η συσχέτισή τους με τα ιστολογικά αποτελέσματα έχει αμφισβητηθεί. Η διαιτητική αξιολόγηση από έναν ειδικό, συνήθως βασισμένη σε συνέντευξη ή ημερολόγιο τροφίμων, θεωρείται η πιο αντικειμενική μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης της συμμόρφωσης (Hall et al. 2009).

## **Κεφάλαιο 5: Ευαισθησία στη Γλουτένη**

### **5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗ ΓΛΟΥΤΕΝΗ (NCGS)**

Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών έχουν αναφέρει συμπτώματα που σχετίζονται με την κατανάλωση σιταριού, τα οποία δεν είναι κλασσικές αλλεργικές ή αυτοάνοσες αποκρίσεις. Αυτό έχει οδηγήσει στον ορισμό μιας νέας κατάστασης που ονομάζεται «μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη» (NCGS) (Shewry et al. 2016). Η ευαισθησία στη γλουτένη περιγράφηκε αρχικά στη δεκαετία του 1980 και πρόσφατα ανακαλύφθηκε ως οντότητα, που χαρακτηρίζεται από εντερικά και εξω-εντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με την πρόσληψη τροφής που περιέχει γλουτένη σε άτομα που δεν επηρεάζονται από κοιλιοκάκη και αλλεργία στο σίτο. Συγκαταλέγεται στο φάσμα των διαταραχών που σχετίζονται με τη γλουτένη. Προκειμένου να αποφευχθεί η σύγχυση με την κοιλιοκάκη, ορίζεται ως ευαίσθητη στην γλουτένη εντεροπάθεια ή "μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη" (Non Celiac Gluten Sensitivity, NCGS) (Catassi et al. 2013). Ορίζεται ως μια αντίδραση γλουτένης στην οποία τόσο οι αλλεργικοί όσο και οι αυτοάνοσοι μηχανισμοί έχουν αποκλειστεί. Πιο συγκεκριμένα, συμπτώματα παρόμοια με εκείνα των ασθενών με κοιλιοκάκη ή αλλεργία πρέπει να παρουσιάζονται σε *in vivo* και *in vitro* δοκιμές αλλεργίας στο σιτάρι με εξέταση δέρματος και ειδικά IgE, τα αντισώματα anti-tTG και EMA πρέπει να είναι αρνητικά και η ιστολογία του δωδεκαδακτύλου πρέπει να είναι φυσιολογική. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να βιώνουν την εξαφάνιση των συμπτωμάτων όταν ακολουθούν μια διαίτα χωρίς γλουτένη και την επανεμφάνιση αυτών μετά την

επανεισαγωγή της γλουτένης (Tonutti et al. 2014). Η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη μπορεί να διαγνωστεί σε ασθενείς με δυσανεξία στη γλουτένη, οι οποίοι δεν αναπτύσσουν αντισώματα που δεν είναι τυπικά ούτε στη κοιλιοκάκη αλλά ούτε και στην αλλεργία σίτου και δεν υποφέρουν από βλάβες στον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου, χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης. Η δίαιτα χωρίς γλουτένη οδηγεί σε πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Ο συνολικός επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό είναι ακόμη άγνωστος, κυρίως επειδή αυτοί οι ασθενείς διαγιγνώσκονται αυτομάτως και ξεκινούν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη χωρίς ιατρική συμβουλή. Η διαταραχή φαίνεται να είναι συχνότερη στις γυναίκες και στους νέους/ μέσης ηλικίας ενήλικες. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι η επίπτωσή της φαίνεται να είναι υψηλότερη από την κοιλιοκάκη και την αλλεργία σίτου, οι εκτιμώμενοι αριθμοί της φτάνουν στο 0,63-6% του πληθυσμού (Czaja-Bulsa 2015).

## 5.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησίας στη γλουτένη στο γενικό πληθυσμό είναι ακόμη άγνωστος, κυρίως επειδή πολλοί ασθενείς είναι αυτοδιαγνωσμένοι και ξεκινούν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη χωρίς ιατρική συμβουλή (Catassi et al. 2013). Ο επιπολασμός της παρόλα αυτά θεωρείται υψηλότερος από αυτόν της κοιλιοκάκης. Αν και μπορεί να συμβεί σε κάθε ηλικία, η ευαισθησία στη γλουτένη φαίνεται να είναι συχνότερη στους ενήλικες παρά στα παιδιά, με μια μέση ηλικία εμφάνισης 40 ετών (εύρος 17-63 ετών) και μαζί με τις λειτουργικές διαταραχές του εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου), η ευαισθησία στη γλουτένη φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες (αναλογία αρσενικού προς θηλυκό 1:2,5) (Volta et al. 2012). Ωστόσο, νέα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι αυτή δεν είναι μια ασυνήθιστη διαταραχή. Σε μια περιοχή της Νέας Ζηλανδίας, το 5% των παιδιών ανέφεραν ότι απέφευγαν τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη, τα οποία δεν σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Η αποφυγή της γλουτένης συσχετίστηκε με τη βελτίωση των μη ειδικών συμπεριφορικών και γαστρεντερικών διαταραχών. Αυτό που δεν διασαφηνίστηκε είναι το πόσα παιδιά ανέφεραν αποφυγή γλουτένης, τα οποία όμως επηρεάστηκαν από την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη καθώς η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη δεν εξετάστηκαν για κοιλιοκάκη ούτε υποβλήθηκαν σε εντερική βιοψία. Σε μια αμερικανική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 7762 άτομα που δεν είχαν επιλεγεί, ηλικίας έξι ετών και άνω, που

συμμετείχαν στην Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES) το 2009-2010, διαπιστώθηκε 0,55% επιπολασμός στα αυτοαναφερόμενα άτομα που ακολουθούσαν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη. Ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος σε γυναίκες και ηλικιωμένους συμμετέχοντες. Η ανάλυση της επιδημιολογίας του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου παρέχει μια έμμεση εκτίμηση της συχνότητας της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησίας στη γλουτένη. Σύμφωνα με πρόσφατες δημογραφικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στη Βόρεια Ευρώπη, ο επιπολασμός του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου στον γενικό ενήλικα πληθυσμό είναι 16% -25%. Σε ορισμένους επιλεγμένους ενήλικες με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η συχνότητα εμφάνισης μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησίας στη γλουτένη, τεκμηριωμένη από μια διπλή-τυφλή μελέτη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ήταν 28%. Σε μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποίησε ο Carroccio et al., τα 276 από τα 920 άτομα (30%) με συμπτώματα τύπου συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, υπέφεραν από ευαισθησία στο σιτάρι ή από πολλαπλή υπερευαισθησία τροφίμων, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας του σίτου. Σε περίπτωση που ορισμένοι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου επηρεαστούν από την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό μπορεί να είναι υψηλότερος από την κοιλιοκάκη (1%). Αν και οι παράγοντες κινδύνου για την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί, η διαταραχή φαίνεται να είναι συχνότερη στις γυναίκες και στους νέους/μεσήλικες. Ο επιπολασμός της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησίας στη γλουτένη στα παιδιά είναι ακόμη άγνωστος (Catassi et al. 2013). Οι μισοί από τους ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη έχουν τα γονίδια που κωδικοποιούν μόρια DQ2 ή DQ8 στο σύστημα HLA. Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα γονίδια HLA-DQ2 παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και σε ασθενείς με το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου και προκαλούν διάρροια. Τα γονίδια που κωδικοποιούν μόρια DQ2 ή DQ8 (οι δείκτες τους χρησιμοποιούνται συνήθως στη διάγνωση της νόσου) υπάρχουν στο 95% των ασθενών με κοιλιοκάκη. Τα αρνητικά αποτελέσματα τόσο για τα HLA-DQ2 όσο και για τα HLA-DQ8 απέκλεισαν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης σε ποσοστό τουλάχιστον 95% (>95% αρνητική προγνωστική αξία). Αυτά τα γονίδια υπάρχουν και σε υγιείς ανθρώπους (30%), αλλά λιγότερο συχνά από ό, τι στην περίπτωση των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (50%) (Czaja-Bulsa 2015).

### 5.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που συνήθως εμφανίζονται μετά την κατάποση της γλουτένης, εξαφανίζονται με την απόσυρσή της και υποτροπιάζουν μετά από την πρόκλησή της, εντός ωρών ή λίγων ημερών. Η "κλασική" εκδήλωση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη είναι ένας συνδυασμός συμπτωμάτων τύπου του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, όπως κοιλιακό άλγος, φούσκωμα, ανωμαλίες στις συνήθειες του εντέρου (είτε διάρροια είτε δυσκοιλιότητα) και συστηματικές εκδηλώσεις όπως «ομιχλώδες μυαλό», πονοκέφαλος, κόπωση, μούδιασμα ποδιών ή χεριών, δερματίτιδα (έκζεμα ή δερματικό εξάνθημα), κατάθλιψη και αναιμία. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σύντομα μετά την κατανάλωση της γλουτένης και μετά της απόσυρσή της εμφανίζονται βελτιωμένα ή εξαφανίζονται εντός ωρών ή λίγων ημερών και στη συνέχεια υποτροπιάζουν μετά την επανεισαγωγή της (Biesiekierski et al. 2015). Πολλοί ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη αναφέρουν την αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της πρόσληψης τροφής που περιέχει γλουτένη και της επιδείνωσης των συμπτωμάτων. Σε παιδιά, η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη εκδηλώνεται με τυπικά γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος και χρόνια διάρροια, ενώ οι εξω-εντερικές εκδηλώσεις φαίνεται να είναι λιγότερο συχνές, ενώ το πιο συνηθισμένο εξω-εντερικό σύμπτωμα είναι η κούραση. Μολονότι είναι αδιαμφισβήτητο ότι σε ορισμένες περιπτώσεις το θετικό αποτέλεσμα της απόσυρσης της γλουτένης μπορεί να εξηγηθεί από ένα εικονικό φάρμακο, αυτό δεν ισχύει στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Σε μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε ότι τα συμπτώματα τύπου του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη ήταν συχνότερα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με γλουτένη (68%) από ό, τι στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη δεν διαπίστωσε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη και με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, το επίπεδο σωματοποίησης, την ποιότητα ζωής, το άγχος και τα συμπτώματα κατάθλιψης. Το επίπεδο σωματοποίησης ήταν χαμηλό και στις δύο ασθένειες. Επιπλέον, η αύξηση των συμπτωμάτων μετά από πρόκληση γλουτένης δεν σχετίζεται με την προσωπικότητα των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Catassi et al. 2013).

Τα συμπτώματα της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (NCGS)

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

#### ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ

- Κοιλιακοί πόνοι (68%)
- Διάρροια (33%)
- Ναυτία
- Απώλεια μάζας σώματος
- Φούσκωμα, μετεωρισμός

#### ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ 40%

- Ερύθημα
- Έκζεμα

#### ΓΕΝΙΚΕΣ

- Πονοκέφαλος (35%), πόνος στα οστά και τις αρθρώσεις (11%)
- Συσπάσεις των μυών (34%)
- Μούδιασμα των χεριών και των ποδιών (20%)
- Χρόνια κόπωση (33%)

#### ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ

- Αναιμία (20%)

#### ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

- Απόσπαση της προσοχής
- Κατάθλιψη (22%)
- Υπερκινητικότητα
- Αταξία

#### ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΕΣ

- Χρόνια ελκώδης στοματίτιδα

(Czaja-Bulsa 2015).

Σε άτομα με δυσπεψία δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Ωστόσο, ολοένα και πιο συχνά διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ιδιαίτερα σε εκείνους με κυριαρχούσα διάρροια και μικτή μορφή. Αναφέρεται επίσης ότι παρατηρείται συχνά σε αλλεργικά άτομα με αλλεργικές διαταραχές και έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο συχνή (13%) σε συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με κοιλιοκάκη (Czaja-Bulsa 2015).

#### **5.4 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Επί του παρόντος, συνιστάται να εκτελεστεί ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ιδιαίτερα σε εκείνους που πάσχουν από διάρροια, καθώς έχει αποδειχθεί ότι στην περίπτωσή τους, η συχνότητα εμφάνισης της κοιλιοκάκης είναι 4 φορές υψηλότερη. Είναι επίσης γνωστό ότι η επίμονη φλεγμονή του ελάσσονα βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Τέτοιες αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς τόσο με αλλεργία σίτου όσο και με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, έτσι η παρουσία τους μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς αυτούς να εμφανίσουν σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Ήδη από το 1993 επιβεβαιώθηκε ότι ορισμένοι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου θα μπορούσαν να αναπτύξουν μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο IgA-AGA και ευαισθησία στη γλουτένη, αλλά δεν υπάρχει τυπική κοιλιοκάκη-εντεροπάθεια. Πρόσφατα πολλοί συγγραφείς έχουν επισημάνει ότι η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη είναι συχνή σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ειδικά σε αυτούς που παρουσιάζουν διάρροια-μικτής μορφής. Η διαταραχή τότε ονομάζεται σύνδρομο ευαισθησίας στη γλουτένη ευερέθιστου εντέρου. Το 30% των ατόμων με συμπτώματα τύπου συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου υπέφεραν από ευαισθησία στο σιτάρι. Ο Vazquez-Roque et al. απέδειξε ότι σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου η γλουτένη παρεμπόδιζε τις λειτουργίες φραγμού του εντέρου, ιδιαίτερα σε HLA-DQ2/8-θετικούς ασθενείς. Η διαίτα χωρίς γλουτένη μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του ασθενούς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Οι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που ανταποκρίνονται καλά στη διαίτα χωρίς γλουτένη μπορούν να υποφέρουν από μία από τις τρεις ασθένειες: κοιλιοκάκη, αλλεργία σίτου ή μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, όπου η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη είναι η πιο πιθανή επιλογή. Η παρουσία των IgA-tTG και -EMA

καθώς και η ατροφία των λαχνών του δωδεκαδακτύλου (Marsh III και IV) υποστηρίζουν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια IgA. Η παρουσία του IgE για το σιτάρι, η θετική πρόκληση της τροφής και οι ελάχιστες ιστολογικές βλάβες (Marsh 0,I) επιβεβαιώνουν την αλλεργία σίτου, ενώ η απουσία χαρακτηριστικών για κοιλιοκάκη και αλλεργία σίτου και οι μικρές ιστολογικές βλάβες (Marsh 0,I) συνοδεύονται από καλή ανταπόκριση στη δίαιτα χωρίς γλουτένη υποδεικνύοντας την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Η παρουσία των αντισωμάτων AGA είναι ένας επιπλέον δείκτης για την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη σε αυτούς τους ασθενείς (Czaja-Bulsa 2015).

Η σύνθετη σχέση μεταξύ του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και διαιτητικών πρωτεϊνών έχει πρόσφατα αναθεωρηθεί. Η διατροφή των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου εκτός από γλουτένη, σιτάρι και παράγωγα σίτου περιέχει και άλλα συστατικά που θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ρόλο στην πρόκληση συμπτωμάτων τους π.χ. αναστολείς αμυλάσης-θρυψίνης και φρουκτάνες (Catassi et al. 2013). Οι αναστολείς αμυλάσης-θρυψίνης είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που βρίσκονται στο σιτάρι και σε συγγενή δημητριακά, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις που ενεργοποιούν το σύμπλοκο TLR4. Ορισμένες πρόσφατες εργασίες in vitro και in vivo υποδηλώνουν ότι αυτοί οι αναστολείς αμυλάσης-θρυψίνης μπορεί να αυξήσουν την απόκριση των ειδικών για τη γλουτένη T-κυττάρων στην κοιλιοκάκη (Biesiekierski et al. 2015). Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, ερευνήθηκαν 37 ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου/ αυτοαναφερόμενη μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Οι ασθενείς ακολούθησαν μια δίαιτα με υδατάνθρακες βραχείας αλυσίδας χαμηλής ζύμωσης και απορρόφησης (Ζυμώσιμοι, Ολιγο-, Δι-, Μονοσακχαρίτες και Πολυόλες =FODMAPs) και στη συνέχεια δοκιμάστηκαν είτε με πρόκληση γλουτένης είτε με πρωτεΐνες ορού γάλακτος. Σε όλους τους συμμετέχοντες, τα γαστρεντερικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την διάρκεια μειωμένης πρόσληψης FODMAP, αλλά επιδεινώθηκαν σε παρόμοιο βαθμό όταν οι δίαιτες περιελάμβαναν γλουτένη ή πρωτεΐνες ορού γάλακτος. Ο κατάλογος FODMAPS περιλαμβάνει φρουκτάνες, γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, φρουκτόζη και πολυόλες που περιέχονται σε πολλά τρόφιμα, όπως σιτάρι, λαχανικά και παράγωγα γάλακτος. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι μια δίαιτα FODMAPs δεν μπορεί να είναι πλήρως υπεύθυνη για τα συμπτώματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, καθώς αυτοί οι ασθενείς προσπαθούν να βελτιώσουν τα



συμπτώματά τους ενώ βρίσκονται σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη, παρά το γεγονός ότι συνεχίζουν να ακολουθούν την δίαιτα FODMAPs από άλλες πηγές, όπως τα όσπρια (μια πολύ πλουσιότερη πηγή των FODMAPs από το σιτάρι). Παρόλα αυτά είναι πολύ πιθανόν να υπάρχουν περιπτώσεις του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου που να οφείλονται εξ'ολοκλήρου στην δίαιτα FODMAPs και συνεπώς δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως επηρεασμένες από την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Catassi et al. 2013). Ο πιθανός ρόλος των FODMAPs στην πρόκληση συμπτωμάτων γαστρεντερικής διαταραχής σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στην γλουτένη είναι εύλογη εξήγηση, καθώς πολλοί από τους αυτοαναγνωρισμένους ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στην γλουτένη είχαν ακόμη σημαντικά συμπτώματα παρά την δίαιτα χωρίς γλουτένη και υπήρξε σημαντική βελτίωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων ακολουθώντας μια χαμηλή δίαιτα FODMAP για δύο εβδομάδες. Οι φυσιολογικές επιδράσεις των FODMAP είναι πλήρως κατανοητές, περιλαμβανομένης της ωσμωτικής δραστηριότητας και της ταχείας ζυμώσεως λόγω της φτωχής τους απορρόφησης στο λεπτό έντερο, και οι δύο διεγείρουν τη διάταση του αυλού και συνεπώς και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (Biesiekierski et al. 2015).

Η βάση τεκμηρίωσης για τα συστατικά του σιταριού που δεν περιέχουν γλουτένη (φρουκτάνες) και προκαλούν συμπτώματα σε πολλούς ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι πειστική. Οι φρουκτάνες βραχείας αλυσίδας (φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες) είναι το κύριο συστατικό υδατάνθρακα του σιταριού και απορροφώνται ελάχιστα στο λεπτό έντερο. Αυτή η κακή απορρόφηση αυξάνει την παροχή νερού και ζυμώσιμων υποστρωμάτων στο κόλον, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή αερίων και γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Ομοίως συμπεριφερόμενοι υδατάνθρακες έχουν ομαδοποιηθεί και ονομάζονται FODMAPs: Ζυμώσιμοι Ολίγο-, Δι-, και Μονοσακχαρίτες και Πολυόλες. Μια δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs είναι μια τεκμηριωμένη στρατηγική που οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 74% των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Τα FODMAP βρίσκονται σε μεγάλη ποικιλία τροφίμων, όπως λακτόζη (σε γάλα), υπερβολική φρουκτόζη (σε αχλάδια, μήλα), φρουκτάνες και φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (σε αγκινάρα, σκόρδο, κρεμμύδια, σιτάρι και σίκαλη), γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (σταχυόζη και ραφινόζη σε όσπρια) και πολυόλες ζάχαρης (σορβιτόλη και μαννιτόλη σε φρούτα και τεχνητά γλυκαντικά). Τα προϊόντα από σιτάρι και σίκαλη περιέχουν συχνά το υψηλότερο περιεχόμενο FODMAP, κυρίως φρουκτάνες και γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες. Τα προϊόντα

δημητριακών με το χαμηλότερο περιεχόμενο FODMAP είναι ως επί το πλείστον χωρίς γλουτένη, με βάση τα συστατικά ρύζι, βρώμη, κινόα και καλαμπόκι (Biesiekierski et al. 2015).

Δύο στους τρεις ασθενείς με αυτοαναγνωρισμένη μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στην γλουτένη δεν έχουν αποκλεισθεί επαρκώς από την κοιλιοκάκη, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανεπαρκούς διαχείρισης και ανίχνευσης σχετικών επιπλοκών των ασθενών εάν δεν λάβουν θεραπεία (μειωμένη υγεία των οστών, μακροχρόνια θνησιμότητα). Τουλάχιστον το 45% των ασθενών με αυτοαναγνωρισμένη μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, ξεκινούν από μόνοι τους μια δίαιτα χωρίς γλουτένη χωρίς να έχουν υποβληθεί σε διαιτητική εκπαίδευση έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η διατροφική επάρκεια. Οι μακροπρόθεσμες περιοριστικές δίαιτες, ιδίως η αποφυγή προϊόντων με βάση το σιτάρι, ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις στην υγεία, δεδομένου ιδίως του σημαντικού ρόλου τους στην υγεία του εντέρου (Biesiekierski et al. 2015).

## **5.5 ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ**

Στις τελευταίες δύο δεκαετίες αρκετές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί συζητούν την επίπτωση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη σε άτομα με σχιζοφρένεια και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ASD) (Czaja-Bulsa 2015). Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού είναι χρόνιες συμπεριφορικές καταστάσεις, με έναρξη πριν από την ηλικία των τριών ετών. Αποτελούν μία από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες αναπτυξιακές δυσκολίες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα στερεοτυπικών, επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, καθώς και κοινωνικών και γλωσσικών δυσλειτουργιών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπεριφορική θεραπεία και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να είναι εν μέρει χρήσιμες στη διαχείριση παιδιών με διαταραχές του φάσματος αυτισμού (Catassi et al. 2013). Μία από τις πιο δημοφιλείς επεμβάσεις για τον αυτισμό είναι η ελεύθερη σε γλουτένη και καζεΐνη δίαιτα (AKFC). Ορισμένα συμπτώματα μπορούν να προκληθούν σε ασθενείς με αυτισμό από πεπτίδια οπιοειδών που σχηματίζονται από την ατελή διάσπαση των τροφίμων που περιέχουν γλουτένη και καζεΐνη. Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου που εμφανίζεται σε παιδιά με αυτισμό επιτρέπει σε αυτά τα πεπτίδια να διασχίσουν την εντερική μεμβράνη, να εισέλθουν στο αίμα και να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό,

επηρεάζοντας το ενδογενές σύστημα οπιούχων και τη νευροδιαβίβαση στο νευρικό σύστημα. Το προκύπτον πλεόνασμα των οπιοειδών θεωρείται ότι οδηγεί σε συμπεριφορές όπως αυτισμός. Με την απομάκρυνση αυτών των ουσιών από τη διατροφή θα μπορούσε να καθοριστεί μια αλλαγή στην αυτιστική συμπεριφορά. Στην πραγματικότητα, μόνο μια μικρή ομάδα των παιδιών που πλήττονται από αυτισμό μπορούν να ωφεληθούν από τη διατροφή AKFC που δείχνει ότι ο αυτισμός μπορεί να είναι μέρος του φάσματος της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις. Η αποτελεσματικότητα βέβαια αυτής της διατροφής στη βελτίωση της αυτιστικής συμπεριφοράς δεν έχει αποδειχθεί. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ορισμένοι σχιζοφρενείς ασθενείς με υψηλό επίπεδο των AGA IgG και αντι-tTG αντισωμάτων, πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της κοιλιοκάκης (αντι-tTG και αντι-EMA θετικά) με ποσοστό 2%. Πρόσθετες μελέτες αποκάλυψαν ότι τα περισσότερα από τα tTG θετικά άτομα ήταν και tTG-6 θετικά. Τα Αντι-tTG-6 κυρίως εκφράζονται από ένα συγκεκριμένο υποσύνολο νευρώνων στο ΚΝΣ. Θεωρείται ότι είναι ένας βιοδείκτης της νευρο-φλεγμονής. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τον υψηλό επιπολασμό αντισωμάτων AGA μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια. Σε ορισμένους ασθενείς με που ακολουθούσαν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη παρατήρησαν βελτίωση των συμπτωμάτων. Βέβαια μια υποομάδα σχιζοφρενών μπορεί να υποφέρει από τροφικές δυσανεξίες που προέρχονται από τα πεπτίδια και ασκούν επίδραση στις φυσιολογικές διεργασίες του εγκεφάλου μέσω του ίδιου μηχανισμού όπως στους ασθενείς με αυτισμό (Czaja-Bulsa G. 2015). Σημαντικές βελτιώσεις στις βασικές αυτιστικές και σχετικές συμπεριφορές των παιδιών παρατηρήθηκαν αφού ακολουθούσαν την δίαιτα χωρίς γλουτένη για 8-12 μήνες. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αφαίρεση της γλουτένης από τη διατροφή μπορεί να επηρεάσει θετικά την κλινική έκβαση σε ορισμένα παιδιά που έχουν διαγνωστεί με διαταραχές του φάσματος αυτισμού, υποδεικνύοντας ότι ο αυτισμός μπορεί να είναι μέρος του φάσματος της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις (Catassi et al. 2013). Σήμερα ο ρόλος της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη σε ασθένειες του νευρικού συστήματος εξακολουθεί να παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα και απαιτεί περαιτέρω μελέτες (Czaja-Bulsa 2015).

Η ευαισθησία στην γλουτένη είναι έντονα κληρονομήσιμη, με περίπου 40% γενετικό φορτίο που προέρχεται από την ένωση MHC της τάξης II. Στους λευκούς πληθυσμούς, περισσότερο από το 90% των ασθενών με κοιλιοκάκη φέρει την παραλλαγή HLA DQ2.5

(DQA1\*05-DQB1\*02) και οι περισσότεροι από τους άλλους ασθενείς φέρουν την HLA-DQ8 (DQA1\*03-DQB1 \* 0302). Μερικοί ασθενείς με κοιλιοκάκη δεν ανήκουν σε καμία από αυτές τις ομάδες, αλλά φέρουν μόνο μία αλυσίδα του ετεροδιμερούς DQ2, είτε DQA1\*05 (DQ7) ή DQB1\*02 (DQ2.2), αλλά όχι και τα δύο. Από τα δύο ετεροδιμερή, το DQA1\*05 από μόνο του παρέχει μια χαμηλή προδιάθεση για κοιλιοκάκη. Ο έλεγχος γονιδίων HLA είναι ένα άλλο χρήσιμο εργαλείο για την ενίσχυση της διάγνωσης, ειδικά επειδή, σε αντίθεση με άλλες ορολογικές εξετάσεις, αυτή η δοκιμή δεν εξαρτάται από την ανοσολογική ενεργοποίηση. Ωστόσο, ο γονότυπος HLA DQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο ως δοκιμή αποκλεισμού, ο γονότυπος DQ2 είναι κοινός στην Καυκάσια φυλή και στους Ασιατικούς πληθυσμούς, και πολλοί μεταφορείς δεν πρόκειται ποτέ να αναπτύξουν ευαισθησία στη γλουτένη. Έχει παρατηρηθεί μια ασυνήθιστη απόκλιση υψηλής συχνότητας από το πρότυπο MHC της τάξης II, χαρακτηριστικό για την κοιλιοκάκη σε ασθενείς με νευρολογική ασθένεια που οφείλεται στην ευαισθησία στη γλουτένη. Το DQ8 ήταν ουσιαστικά πιο συχνό στους ασθενείς του νευρολόγου Sheffield, οι οποίοι δεν έπασχαν από εντεροπάθεια (17% [46 από 270]), σε σύγκριση με τους ασθενείς με κοιλιοκάκη που παρουσιάστηκαν σε γαστρεντερολόγους (<6% [60 από 1008]). Μαζί με την διαπίστωση ότι μεγαλύτερη μεταβλητότητα στην εξειδίκευση των T-κυττάρων υπήρχε στους ασθενείς που έφεραν το DQ8 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έφεραν το DQ2, αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι υπάρχουν διαφορές στην αιτιολογία της νόσου μεταξύ των ασθενών των οποίων η αρχική εκδήλωση συμβαίνει στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και σε εκείνους τους οποίους η αρχική εκδήλωση επηρεάζει το γαστρεντερικό τους σύστημα (Hadjivassiliou et al. 2012).

## **5.6 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Η ευαισθησία στη γλουτένη συνδέεται με ένα φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων, οι οποίες θα αναφερθούν παρακάτω.

### Αταξία γλουτένης

Η παρεγκεφαλιδική αταξία είναι μία από τις δύο πιο συχνές νευρολογικές εκδηλώσεις ευαισθησίας στην γλουτένη. Το 1996 εμφανίστηκε ως σποραδική αταξία με θετικούς ορολογικούς δείκτες στην ευαισθησία στη γλουτένη. Η αταξία γλουτένης συνήθως παρουσιάζεται ως καθαρή παρεγκεφαλιδική αταξία ή, σπάνια, αταξία σε συνδυασμό με μυοκλονία, τρόμο, ανεξέλεγκτη κίνηση των ματιών ή χορεία (Νόσος του Χάντινγτον).

Έχει συνήθως μια ύπουλη έναρξη με μια μέση ηλικία κατά την έναρξη των 53 ετών. Σπάνια μπορεί να εξελιχθεί σε γρήγορα προοδευτικό, μιμούμενο παρανεοπλασματικό παρεγκεφαλιδικό εκφυλισμό. Νυσταγμός που προκαλείται από το ατενές βλέμμα και άλλα οφθαλμικά σημάδια της παρεγκεφαλικής δυσλειτουργίας παρατηρούνται σε ποσοστό μέχρι 80% των περιπτώσεων. Όλοι οι ασθενείς έχουν αταξία στο βάδισμα και οι περισσότεροι έχουν αταξία στα άκρα του σώματός τους. Λιγότερο από το 10% των ασθενών με αταξία γλουτένης θα έχει κάποια γαστρεντερικά συμπτώματα αλλά το ένα τρίτο θα έχει ενδείξεις εντεροπάθειας στη βιοψία. Έως και το 60% των ασθενών έχουν νευροφυσιολογικές ενδείξεις, με τη νευροπάθεια να εξαρτάται από το μήκος του νευρικού συστήματος. Αυτή η νευροπάθεια είναι συνήθως ήπια και δεν συμβάλλει στην αταξία. Μια δίαιτα χωρίς γλουτένη θα μπορούσε ως εκ τούτου να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την αταξία γλουτένης (Hadjivassiliou et al. 2012).

#### Νευροπάθεια γλουτένης

Η περιφερική νευροπάθεια είναι η άλλη μία συνηθέστερη εκδήλωση της ευαισθησίας στη γλουτένη. Μέχρι και το 23% των ασθενών με καθιερωμένη κοιλιοκάκη σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη έχουν νευροφυσιολογικές ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας. Η νευροπάθεια της γλουτένης ορίζεται προφανώς ως σποραδική ιδιοπαθή νευροπάθεια σε απουσία εναλλακτικής αιτιολογίας και σε παρουσία ορολογικών ενδείξεων ευαισθησίας στη γλουτένη. Ο συνηθέστερος τύπος είναι συμμετρική αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια του νευρικού συστήματος, αλλά και άλλοι τύποι νευροπαθειών έχουν αναφερθεί (ασύμμετρη νευροπάθεια, αισθητική γαγγλιοπάθεια, νευροπάθεια μικρών ινών, και, σπάνια, καθαρή κινητική νευροπάθεια ή αυτόνομη νευροπάθεια). Η νευροπάθεια της γλουτένης είναι αργή προοδευτική ασθένεια με μέση ηλικία κατά την έναρξη των 55 ετών (εύρος 24-77) και μέση διάρκεια νευροπάθειας έως τη διάγνωση ευαισθησίας στη γλουτένη 9 ετών (εύρος 1-33). Το ένα τρίτο των ασθενών έχει ενδείξεις εντεροπάθειας στη βιοψία αλλά η παρουσία ή η απουσία της εντεροπάθειας δεν προδιαθέτει την επίδραση της δίαιτας χωρίς γλουτένη (Hadjivassiliou et al. 2012).

#### Εγκεφαλοπάθεια γλουτένης

Οι πονοκέφαλοι που είναι συνήθως επεισοδιακοί και μιμούνται την ημικρανία, μπορούν να συσχετιστούν με εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και χαρακτηριστικά και να επιλύονται με την εισαγωγή μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη. Η εγκεφαλοπάθεια της γλουτένης δεν εμφανίζεται πάντα απομονωμένα και οι ασθενείς έχουν συχνά επιπλέον

νευρολογικά χαρακτηριστικά όπως αταξία, νευροπάθεια και γνωστικά ελλείμματα. Ο επιπολασμός της εντεροπάθειας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια γλουτένης (35 από 61 σε σύγκριση με την αταξία γλουτένης [67 από 184] και νευροπάθεια γλουτένης [46 από 174]), αλλά η ηλικία κατά την έναρξη είναι παρόμοια. Οι εγκεφαλοπάθειες από γλουτένη εμφανίζουν ένα εύρος κλινικών παρουσιάσεων με επεισοδιακούς πονοκεφάλους ανταποκρινόμενοι στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και ανώμαλη λευκή ουσία στην μαγνητική τομογραφία (MRI) (Hadjivassiliou et al. 2012).

Άλλες λιγότερο κοινές εκδηλώσεις

### Επιληψία

Ένας ειδικός τύπος εστιακής επιληψίας που σχετίζεται με ινιακές ασβεστώσεις φαίνεται να έχει ισχυρή σχέση με την κοιλιοκάκη. Αυτός ο τύπος είναι κοινός στην Ιταλία, αλλά σπάνιος σε άλλες χώρες, και τείνει να επηρεάζει νέους ασθενείς (μέση ηλικία 16 ετών) και οι επιληπτικές κρίσεις να είναι ανθεκτικές στα αντιεπιληπτικά φάρμακα στους περισσότερους ασθενείς. Ο επιπολασμός της επιληψίας ανάμεσα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη ήταν 5,5% (9 από τους 165) και σύμφωνα με την αναφορά του 1978, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν επιληψία του κροταφικού λοβού. Άλλες μελέτες που εξετάζουν τη συχνότητα της κοιλιοκάκης ανάμεσα σε ασθενείς με επιληψία υποδηλώνουν επιπολασμό 1,2-2,3%. Ενδιαφέρον έχουν μερικές αναφορές περιστατικών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και επιληψία, των οποίων η επιληψία βελτιώθηκε μετά την εισαγωγή μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη (Hadjivassiliou et al. 2012).

### Μυοπάθεια

Η μυοπάθεια είναι μια σπάνια νευρολογική εκδήλωση της ευαισθησίας στη γλουτένη. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη των μυοπαθητικών συμπτωμάτων ήταν τα 54 έτη. Όσοι ασθενείς δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία είχαν κλινική βελτίωση της μυοπάθειας με τη δίαιτα χωρίς γλουτένη, υποδηλώνοντας ότι η μυοπάθεια συνδέεται αιτιολογικά με την ευαισθησία στη γλουτένη (Hadjivassiliou et al. 2012).

### Μυελοπάθεια

Κλινικές ενδείξεις μυελοπάθειας σε απουσία βιταμινών και άλλων ανεπαρκειών (ιδιαίτερα χαλκού) μπορεί να είναι μια σπάνια εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Αυτή η μυελοπάθεια συσχετίζεται συνήθως με την κανονική απεικόνιση του νωτιαίου μυελού. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της δίαιτας χωρίς γλουτένη σε τέτοιους ασθενείς. Η οπτική νευρομυελίτιδα και η κοιλιοκάκη μοιράζονται την ίδια γενετική ευαισθησία HLA (Hadjivassiliou et al. 2012).

### Πολλαπλή σκλήρυνση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις αύξησης του επιπολασμού της ευαισθησίας στη γλουτένη σε ασθενείς με υποτροπή ή προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση. Περιπτώσεις από σταδιακά προοδευτική νευρολογική ασθένεια και ευαισθησία στη γλουτένη σχετίζονται με αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, και οι δύο στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, οι οποίες δεν διακρίνονται από αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Hadjivassiliou et al. 2012).

### Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου

Το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου είναι μια σπάνια αυτοάνοση ασθένεια χαρακτηριζόμενη από δυσκαμψία και θετικότητα για αντισώματα αποκαρβοξυλάσης αντι-γλουταμικού οξέος (GAD). Αυτό το σύνδρομο έχει μια ισχυρή σχέση με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες (π.χ. ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και υποθυρεοειδισμό). Έχει βρεθεί υψηλός επιπολασμός της ευαισθησίας στη γλουτένη στους ασθενείς με αυτή την διαταραχή, περισσότερο από αυτό που αναμένεται από την σχέση δύο αυτοάνοσων ασθενειών (Hadjivassiliou et al. 2012).

### Μυοκλονική αταξία

Η μυοκλονική αταξία είναι μια σπάνια εκδήλωση της ευαισθησίας στη γλουτένη που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1986. Ο μυόκλονος έχει φλοιώδη προέλευση αλλά η παθολογία του είναι κυρίως από την παρεγκεφαλίδα. Σε μια σειρά ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις της ευαισθησίας στην γλουτένη, πέντε στους έξι ασθενείς με μυοκλονική αταξία είχε ένδειξη εντεροπάθειας στην βιοψία (Hadjivassiliou et al. 2012).

## 5.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το κύριο δίλημμα στην κλινική πράξη είναι πώς θα διευκρινιστεί το σύνδρομο που είναι εξαρτώμενο από τη γλουτένη αλλά δεν πληροί τα κριτήρια της κοιλιοκάκης και της αλλεργίας σίτου (Czaja-Bulsa 2015). Η ιστολογική αρνητικότητα είναι μια βασική παράμετρος για την διάγνωση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Tonutti et al. 2014). Η διάγνωση δεν μπορεί να γίνει μέχρι η κοιλιοκάκη και η αλλεργία σίτου να εξαλειφθούν. Επιβεβαιώθηκε με δοκιμή πρόκλησης τροφής, δηλαδή η ίδια δοκιμή η οποία εφαρμόζεται στην αλλεργία σίτου. Η διαδικασία πρόκλησης τροφής πραγματοποιείται μέσω μιας ανοιχτής δοκιμής (εάν τα συμπτώματα είναι αντικειμενικά - εμετός, διάρροια) ή μιας τυφλής εξέτασης (όταν τα συμπτώματα είναι υποκειμενικά – κοιλιακός πόνος, ναυτία, κεφαλαλγία, κόπωση). Στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη τα δυσμενή συμπτώματα εμφανίζονται αρκετές ώρες ή ημέρες μετά από την κατανάλωση γλουτένης, ενώ τα IgE που εξαρτώνται από τα συμπτώματα της αλλεργίας σίτου εμφανίζονται μέσα σε 2 ώρες από την πρόσληψη τροφής. Σε επιστημονικές μελέτες, καθώς και σε άλλες διαγνωστικές αντιδράσεις στα τρόφιμα, η επισιτιστική πρόκληση πρέπει να γίνεται μέσω μιας διπλή-τυφλής ελεγχόμενης δοκιμής με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα πρότυπα δοκιμών της επισιτιστικής πρόκλησης σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί, ως εκ τούτου, οι ερευνητές χρησιμοποιούν τα πρωτόκολλα που εγκρίθηκαν στη διάγνωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα τρόφιμα. Οι ειδικοί συστήνουν την επισιτιστική πρόκληση με το σιτάρι που πρέπει να εκτελεστεί μετά από τουλάχιστον 3 εβδομάδες από την δίαιτα ελεύθερη σε γλουτένη (Czaja-Bulsa 2015). Δεδομένου ότι υπάρχει κάποιος βαθμός αλληλοεπικάλυψης μεταξύ της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και άλλων καταστάσεων που ανταποκρίνονται στον αποκλεισμό του σιταριού (π.χ., σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που ανταποκρίνεται στη δίαιτα FODMAP, αλλεργία στο σίτο που δεν προκαλείται από τα IgE), συστήνεται η επανεξέταση ασθενών (π.χ. κάθε 6-12 μήνες) και ακριβής διατροφική συνέντευξη (Catassi et al. 2013).



## 5.7.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

### Διαγνωστικά κριτήρια

Κριτήρια για τη διάγνωση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη χωρίς κοιλιοκάκη (NCGS)

Αρνητικές δοκιμασίες ανοσοαλλεργίας στο σιτάρι

- Αρνητική ορολογία κοιλιοκάκης (EMA ή / και anti-tTG) και μη ανεπάρκεια IgA
- Αρνητική ιστοπαθολογία του δωδεκαδακτύλου
- Παρουσία βιοδεικτών ανοσοαντίδρασης γλουτένης (AGA)
- Παρουσία κλινικών συμπτωμάτων που μπορούν να αλληλεπικαλύπτονται με κοιλιοκάκη ή αλλεργία σίτου
- Επίλυση των συμπτωμάτων ακολουθώντας δίαιτα χωρίς γλουτένη
- Θετική πρόκληση γλουτένης

(Tonutti et al. 2014)

### Διαγνωστικά κριτήρια για την ευαισθησία στη γλουτένη

- Η κατάποση γλουτένης προκαλεί την ταχεία εμφάνιση εντερικών και εξω-εντερικών συμπτωμάτων
- Τα συμπτώματα εξαφανίζονται γρήγορα μετά την απόσυρση της γλουτένης
- Η επανεισαγωγή της γλουτένης προκαλεί συμπτώματα
- Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα των δοκιμών IgE ως προς τη γλουτένη, το σιτάρι και το δέρμα είναι αρνητικά
- Τα αποτελέσματα της ορολογίας της κοιλιοκάκης (ενδομυικά αντισώματα IgA, αντισώματα IgG τρανσγλουταμινάσης ιστού, IgG αποαμιδωμένα αντισώματα γλιαδίνης) είναι αρνητικά
- Τα αντισώματα αντιγλιαδίνης (κυρίως της κατηγορίας IgG) είναι θετικά σε περίπου 50% των ασθενών
- Φυσιολογικός βλεννογόνος ή ήπια αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων στην ιστοπαθολογία

•HLA-DQ2 ή/και HLA-DQ8 πιθανώς θετικά σε ~ 40% των ασθενών

(Volta et al. 2012)

Διαγνωστικά κριτήρια της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη

1.Παρουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων (κυρίως κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση ή/και διάρροια) που εξαρτώνται από τη γλουτένη

2.Κατάλληλος έλεγχος για την κοιλιοκάκη

-HLA DQ2/DQ8 και αρνητική ορολογία στην κοιλιοκάκη

-Εάν το HLA DQ2 / DQ8 θετικό (ένα/αμφότερα ετεροδιμερή) και αρνητική ορολογία

1)Κανονική δωδεκαδακτυλική βιοψία ή

2)Επιθηλιακά λεμφοκύτταρα > 25 ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα/100 επιθηλιακά κύτταρα με:

2.1.Απουσία εναποθέσεων αντισωμάτων IgA κατά της τρανσγλουταμινάσης ιστού στον εντερικό βλεννογόνο

2.2.Απουσία υψηλού αριθμού λεμφοκυττάρων που εκφράζουν το γάμμα-δέλτα TCR στον εντερικό βλεννογόνο

2.3.Εάν οι παραπάνω τεχνικές δεν είναι διαθέσιμες, απορρίπτονται άλλες αιτιολογίες της λεμφοκυτταρικής εντερίτιδας (λοίμωξη από το *H. pylori*, ΜΣΑΦ, βακτηριακή υπερανάπτυξη κ.λπ.) και η κοιλιοκάκη ορίζεται ως η κλινική και ιστολογική απάντηση μετά την απόσυρση και την επανεισαγωγή της γλουτένης.

3.Αρνητικά αποτελέσματα IgE και δοκιμές δέρματος κατά του σιταριού

4.Μετά από μια δίαιτα χωρίς γλουτένη με κλινική βελτίωση για ένα μήνα, επανεμφάνιση συμπτωμάτων κατά την επανεισαγωγή της γλουτένης, ανοιχτά ή διπλά τυφλά ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο

(Molina-Infante et al. 2015)

Οι υγιείς άνθρωποι αναπτύσσουν αντισώματα AGA μόνο στην κατηγορία IgG με τη συχνότητα του 2-8%. Έχουν παρατηρηθεί σε ¼ των ασθενών που εμφανίζουν αυξημένη εντερική διαπερατότητα, δηλαδή σε φλεγμονώδεις γαστρεντερικές διαταραχές, τροφική

αλλεργία και ατοπική δερματίτιδα. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα αντισωμάτων AGA μόνο στην τάξη IgG. Τα αντισώματα IgG-AGA συναντώνται σε μερικούς ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, αν και το ποσοστό τους είναι μικρότερο από ότι στην περίπτωση της κοιλιοκάκης. Όπως παρατηρήθηκε, IgG-AGA ανιχνεύθηκαν σε 56,4% των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και σε 81,2% των ασθενών με κοιλιοκάκη, ενώ IgA-AGA σε 7,7% και 75% αντίστοιχα. Έτσι τα IgG-AGA δεν μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, αν και μπορούν να είναι χρήσιμα όταν υπάρχει ανάγκη για την επιβεβαίωση του συνδρόμου στην κατάσταση όπου η κοιλιοκάκη και η αλλεργία σίτου έχουν αποκλειστεί και ένας ασθενής ανταποκρίνεται σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη. Οι συγκεντρώσεις IgG-AGA στους ασθενείς με κοιλιοκάκη και με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη δεν διαφέρουν σημαντικά. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη εμφάνισαν IgG-AGA που εξαφανίστηκαν μετά την απόσυρση της γλουτένης. Τα ίδια αντισώματα έμειναν και στο 40% των ασθενών με κοιλιοκάκη μετά από δίαιτα χωρίς γλουτένη. Σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη η μείωση της IgG-AGA ήταν σημαντική καθώς σχετίζεται με την καλή κλινική ανταπόκριση σε δίαιτα χωρίς γλουτένη (Czaja-Bulsa 2015).

Μέχρι στιγμής δεν έχει εντοπιστεί συγκεκριμένος βιοδείκτης της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καλύτεροι δείκτες κοιλιοκάκης, δηλαδή τα IgG αποαμιδιωμένα αντισώματα πεπτιδίου γλιαδίνης (DGP), IgA tTGA και IgA EMA, ήταν πάντοτε αρνητικοί σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, εκτός από μια θετικότητα για τα IgG DGP. Η αρνητικότητα για τα IgG DGP, της οποίας η σύνθεση "in vivo" είναι μία έκφραση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ιστών τρανσγλουταμινάσης και των πεπτιδίων γλιαδίνης, φαίνεται να αποκλείει τη συμμετοχή της προσαρμοστικής ανοσίας στην παθογένεση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Είναι ενδιαφέρον ότι οι δραστηριότητες ELISA των IgA tTGA σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη ήταν πολύ χαμηλές, με το 30% να εμφανίζει τιμές <1 (καμία από αυτές δεν είχε IgA ανεπάρκεια). Οι γονότυποι HLA-DQ2 και DQ8 που προδιαθέτουν σε κοιλιοκάκη βρίσκονται στο 50% των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, ποσοστό μικρότερο από αυτό της κοιλιοκάκης (95%) και μόνο

ελαφρώς υψηλότερο από τον γενικό πληθυσμό (30%). Σε μια μελέτη που συμμετείχαν 11 ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, 13 με κοιλιοκάκη και 7 μάρτυρες υπέστησαν άνω δωδεκαδακτυλική ενδοσκόπηση για βιοψία του λεπτού εντέρου. Οι ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη εμφάνισαν φυσιολογικό έως ελαφρώς φλεγμονώδη βλεννογόνο (Marsh 0 έως 1), ενώ όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη εμφάνισαν μερική ατροφία με υπερπλασία κρυπτών. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είχαν αυξημένο αριθμό CD3 + IELs (>50/100 εντεροκύτταρα) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη είχαν έναν αριθμό CD3 + IELs μεταξύ ασθενών με κοιλιοκάκη και μαρτύρων. Οι αριθμοί των TCR-γδ IELs αυξήθηκαν μόνο στους ασθενείς με κοιλιοκάκη (>3,4 / 100 εντεροκύτταρα), ενώ στους ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη οι αριθμοί των TCR-γδ IELs ήταν παρόμοιοι με τους αριθμούς των μαρτύρων (Catassi et al. 2013).

Οι γαστρεντερικές οδοί των ασθενών με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και η διαπερατότητα του εντέρου τους είναι φυσιολογικές και οι βλάβες στην ιστολογική εικόνα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου τους είναι δευτερεύουσας σημασίας. Παρουσιάζουν την ανάπτυξη IEL στο επιθήλιο (γ και δ τάξη). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στον βλεννογόνο, οι οποίες έχουν βαθμολογηθεί με 0 ή I στην ταξινόμηση του Marsh. Η μερική ή υποσύνολο της ατροφίας με υπερπλασία κρυπτών είναι χαρακτηριστική της κοιλιοκάκης και χαρακτηρίζεται ως Marsh III και IV. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είχαν αυξημένο αριθμό CD3 + IELs (> 25/100 εντεροκύτταρα), ενώ οι ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και αλλεργία σίτου είχαν έναν αριθμό CD3 + IELs ενδιάμεσα μεταξύ των ασθενών-μαρτύρων με κοιλιοκάκη. Μικρές ανωμαλίες (με ελαφρώς φλεγμονή του βλεννογόνου) στην ιστολογική εικόνα, δηλαδή Marsh I, παρατηρούνται πολύ συχνότερα από ότι στην ίδια την κοιλιοκάκη. Έχουν πρόσφατα αναφερθεί ως λεμφοκυτταρική εντεροπάθεια. Εμφανίζονται στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη και σε άλλες ασθένειες, π.χ. στην τροφική αλλεργία. Οι βλάβες Marsh I και II μπορούν επίσης να είναι η αρχική φάση της ατροφίας του βλεννογόνου στη κοιλιοκάκη, αλλά στη συνέχεια οι ασθενείς να αναπτύσσουν περισσότερα αντισώματα που είναι χαρακτηριστικά στην κοιλιοκάκη, και κυρίως αντι-τρανσγλουταμινάσης (tTG) και αντισωμάτων κατά του ενδομητρίου (EMA), πράγμα που δεν συμβαίνει στην περίπτωση της μη οφειλόμενης στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Πρόσφατα, η αυξημένη

διήθηση του δωδεκαδακτύλου με ηωσινόφιλα και η ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων βασεόφιλων έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (Czaja-Bulsa 2015).

## 5.8 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη είναι μια διαταραχή με ελάχιστα αναγνωρισμένη παθογένεια (Czaja-Bulsa G. 2015). Η παθοφυσιολογία της βρίσκεται υπό εξέταση. Μια μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη έδειξαν φυσιολογική διαπερατότητα του εντέρου και έκφραση claudin-1 και ZO-1 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έπασχαν από κοιλιοκάκη και σημαντικά υψηλότερη έκφραση της claudin-4. Στους ίδιους ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη, η αύξηση της ρύθμισης της claudin-4 συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του υποδοχέα-2 και σημαντική μείωση του T-ρυθμιστικού κυτταρικού δείκτη FoxP3 συγκριτικά με τους ασθενείς-μάρτυρες με κοιλιοκάκη. Επιπροσθέτως, στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη ανιχνεύθηκε αύξηση των IEL των κατηγοριών α και β, αλλά δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην έκφραση γονιδίων του βλεννογόνου του εντέρου που σχετίζεται με την προσαρμοστική ανοσία, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης (IL) -6, IL-21 και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Σε μια μελέτη που στοχεύει στην διερεύνηση και σύγκριση του βλεννογόνου στην κοιλιοκάκη και στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ανέπτυξαν μια συνακόλουθη έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία σε πρόκληση γλουτένης. Οι ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη εμφάνισαν μόνο αυξημένα επίπεδα IFN-γ μετά από πρόκληση γλουτένης και αυξημένη πυκνότητα ενδοεπιθηλιακών κυττάρων CD3 (+) T κατά την έναρξη. Η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη δεν αντιπροσωπεύεται απαραίτητα από τα ίδια πεπτίδια γλουτένης που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης. Σε αντίθεση με τον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου από ασθενείς με κοιλιοκάκη, ο βλεννογόνος από ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη δεν εκφράζει δείκτες φλεγμονής και τα βασεόφιλά τους δεν ενεργοποιούνται από γλιαδίνη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι οι AT1 σίτου θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο ως εκκινητές της έμφυτης ανοσίας στα μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα του εντέρου οδηγώντας τελικά στην μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Οι

ΑΤΙ σίτου είναι μια οικογένεια πέντε ή περισσότερων ομόλογων πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους που είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στην εντερική πρωτεόλυση. Είναι γνωστό ότι είναι το κύριο αλλεργιογόνο που είναι υπεύθυνο για το άσθμα του αρτοποιού. Οι ΑΤΙ εμπλέκονται στο σύμπλοκο TLR4-MD2-CD14 και προκαλούν την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών σε κύτταρα από ασθενείς με κοιλιοκάκη και χωρίς κοιλιοκάκη καθώς και σε βιοψίες ασθενών με κοιλιοκάκη (Catassi et al. 2013).

### 5.8.1 ΠΑΘΟΓΟΝΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Παθογονικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως να εμπλέκονται στην εμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενείς με μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη

1. Άμεση τοξική δράση της γλιαδίνης και άλλων πεπτιδίων της γλουτένης

- Αυξημένη εντερική διαπερατότητα δευτερογενής στην απελευθέρωση ζωνουλίνης
- Ενεργοποίηση μίας έμφυτης ανοσοαπόκρισης, με απελευθέρωση IL-15 και διέγερση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων
- Ενεργοποίηση μακροφάγων με απελευθέρωση κυτοκίνης (IFN  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10)
- Αντίκτυπος της ακεραιότητας των διακυτταρικών συνδέσεων, αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και επαγωγή απόπτωσης

• 2η ενεργοποίηση του χολινεργικού νευρικού συστήματος με απελευθέρωση ακετυλοχολίνης

2. Ζύμωση φρουκτανίων και πρωτεϊνών γλουτένης

- Δυσασπορρόφηση φρουκτανίων, που υπάρχουν στα δημητριακά
- Παραγωγή αμμωνίου και υδρόθειου, δευτερογενώς προς τη ζύμωση πρωτεϊνών γλουτένης με βακτηρίδια που μειώνουν τη θεική τους δράση

(Molina-Infante et al. 2015)

Παρόλο που τόσο η έμφυτη όσο και η προσαρμοστική ανοσία έχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης, η ευαισθησία στη γλουτένη φαίνεται να συνδέεται κυρίως με την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης. Η έκφραση του έμφυτου δείκτη ανοσίας τύπου Toll ως υποδοχέας (TLR)2 αυξάνεται σημαντικά στον εντερικό βλεννογόνο σε ασθενείς με ευαισθησία στη γλουτένη, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν

κοιλιοκάκη και της ομάδας ατόμων ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς με ευαισθησία στην γλουτένη είχαν υψηλότερες τιμές έκφρασης των μεταγραφών TLR1 και TLR4 σε επίπεδο βλεννογόνου από ό, τι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ή η ομάδα ατόμων ελέγχου. Επιπρόσθετα, οι δείκτες προσαρμοστικής ανοσολογίας, συμπεριλαμβανομένων των IL-6, T-βοηθητική-1 κυτοκίνη IFN- $\gamma$ , IL-17 και IL-21, εκφράστηκαν σε αυξημένα επίπεδα στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, αλλά όχι σε αυτούς με ευαισθησία στη γλουτένη. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα που διαφοροποιεί τη ευαισθησία στη γλουτένη από τη κοιλιοκάκη αφορούσε τα γονίδια έκφρασης που βρίσκονται στον βλεννογόνο και σχετίζονται με τα κύτταρα TREG. Η έκφραση του δείκτη TREGFOXP3 διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ευαισθησία στη γλουτένη σε σύγκριση με αυτούς που είχαν κοιλιοκάκη. Η έκφραση των προαναφερθέντων αντιπροσωπεύει μια αρκετά αμφιλεγόμενη πτυχή της αυτοανοσίας, καθώς και οι δύο ρυθμιστές ο προς τα κάτω και ο προς τα πάνω του FOXP3 και άλλων μορίων εξαρτώνται από τα κύτταρα TREG, τα οποία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και σχετίζονται με καταστάσεις (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1). Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η έμφυτη ανοσία και όχι η προσαρμοστική, είναι αυτή που έχει εξέχουσα θέση στον παθογενετικό ρόλο της ευαισθησίας στη γλουτένη (Volta et al. 2012).

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στις εξω-εντερικές εκδηλώσεις της ευαισθησίας στη γλουτένη καθώς θα μπορούσαν να παρέχουν περισσότερες ενδείξεις για την πλήρη κατανόηση της παθογένειας της ευαισθησίας στη γλουτένη (Hadjivassiliou et al. 2012).

Δεδομένης της περιορισμένης βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα, δεν πρέπει να εκπλήσσει το γεγονός ότι εξακολουθούν να υπάρχουν πολυάριθμες ερωτήσεις σχετικά με την μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη που πρέπει να απαντηθούν (Catassi et al. 2013). Άλλα θέματα και μελλοντικές έρευνες σχετικά με την ευαισθησία στην γλουτένη:

- Η ευαισθησία στη γλουτένη είναι μόνιμη ή παροδική;
- Υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών (όπως λέμφωμα ή καρκίνωμα του λεπτού εντέρου);
- Υπάρχουν βιοδείκτες που θα βοηθούσαν στην διάγνωση της ευαισθησίας στη γλουτένη;

Εν κατακλείδι, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να ρίξει φως στην ευαισθησία στη γλουτένη, μια κατάσταση που απαιτεί ακριβή αξιολόγηση από γαστρεντερολόγους και γενικούς επαγγελματίες υγείας ομοίως. Προς το παρόν, είναι απαραίτητος ο περιορισμός της ποσότητας της γλουτένης στη διατροφή για την βελτίωση των συμπτωμάτων (Volta et al. 2012).

## **Συμπεράσματα**

- Τα προϊόντα χωρίς γλουτένη είναι η νέα διατροφική μόδα που ακολουθούν πολλοί είτε για να αδυνατίσουν είτε για προληπτικούς λόγους.
- Ωστόσο η εξάλειψη της γλουτένης από την διατροφή δεν οδηγεί σε απώλεια βάρους. Αντίθετα πολλά επεξεργασμένα προϊόντα χωρίς γλουτένη έχουν υψηλά επίπεδα λιπιδίων, σακχάρων και αλατιού και η συστηματική κατανάλωση τους με την πάροδο του χρόνου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους.
- Τα προϊόντα χωρίς γλουτένη δεν έχουν διατροφικό πλεονέκτημα σε σχέση με τα κανονικά τρόφιμα και δεν αποτελούν υγιέστερη εναλλακτική επιλογή. Πολλά προϊόντα χωρίς γλουτένη υπολείπονται σημαντικών θρεπτικών συστατικών και ο αποκλεισμός της γλουτένης από τη διατροφή μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, γεγονός που είναι δυνατόν τελικά να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες έχουν συσχετίσει τη δίαιτα χωρίς γλουτένη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ή και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στα άτομα που δεν πάσχουν από κοιλιοκάκη.
- Η δίαιτα χωρίς γλουτένη απευθύνεται μόνο σε όσους έχουν κοιλιοκάκη ή μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη. Στα άτομα με αλλεργία γλουτένης σίτου, συστήνεται η εξάλειψη του σίτου και των προϊόντων σίτου από την διατροφή. Ωστόσο, επιτρέπεται η κατανάλωση γλουτένης από άλλα δημητριακά.



## Βιβλιογραφία

- Abdulkarim AS, Murray JA (2003). Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr;17(8):987-95
- Alessio Fasano (2011). Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer 91: 151–175
- Biesiekierski JR, Iven J (2015). Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J.* Apr;3(2):160-5
- Catassi C, Fasano A (2008). Celiac Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24, 687-691
- Catassi C et al (2013). Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013 Sep 26;5(10):3839-53
- Charidimou AK, Loizou S, Triantafyllou K (2010). The celiac iceberg what textbooks do not clarify (and beyond). *Archives of Hellenic Medicine* , 27 (6) 891-896
- Czaja-Bulsa G. (2015). Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr.* Apr;34(2):189-94
- Day L et al. (2006). Wheat-gluten uses and industry needs. *Trends in Food Science & Technology* 17 82–90
- Elli L, Roncoroni L, Bardella MT (2015). Non-celiac gluten sensitivity: Time for sifting the grain. *World Gastroenterol* Jul 21; 21(27): 8221–8226
- Fasano A, Irene Berti, Tania Gerarduzzi (2003). Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. A Large Multicenter Study *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292
- Fasano A (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* Jan;91(1):151-175

- Fasano A (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* Jul;1258:25-33
- Freeman HJ (2010). Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol.* Dec 14;16(46):5810-4
- Freeman HJ (2017). Dietary compliance in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Apr 21; 23(15): 2635–2639.
- Gaesser G.A, Angadi S.S. (2012). Gluten-free diet: Imprudent dietary advice for the general population? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112 (9) 1330-1333
- Gilissen LJWJ, van der Meer IM, Smulders MJM (2016). Why Oats Are Safe and Healthy for Celiac Disease Patients. *Med Sci (Basel).* 2016 Nov 26;4(4)
- Gluten-free diet: Imprudent dietary advice for the general population? Gaesser G.A., Angadi S.S. (2012) *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112 (9) 1330-1333
- Green Peter H.R. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med.* Oct 25;357(17):1731-43
- Gujral N et al. (2012). Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* Nov 14; 18(42): 6036–6059
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D (2010). Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* Mar;9(3):318-30
- Hadjivassiliou M, Aziz I, Sanders DS (2012). Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist? *BMJ.* 2012 Nov 30;345:e7907
- Hall NJ, Rubin G, Charnock A. (2009). Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug 15;30(4):315-30.
- Hollon, J., Leonard Puppa, E., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerrerio, A., & Fasano, A. (2015). Effect of Gliadin on Permeability of Intestinal Biopsy Explants from Celiac Disease Patients and Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients*, 7(3), 1565–1576

- König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, Whyte J, Troost F, Brummer RJ (2016). Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* Oct 20; 7(10):e196.
- Lebwohl Benjamin Yin Cao, Geng Zong, Frank B Hu, Peter H R Green, Alfred I Neugut, Eric B Rimm, Laura Sampson, Lauren W Dougherty, Edward Giovannucci, Walter C Willett, Qi Sun, Andrew T Chan (2017). Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357
- McGough N, Cummings JH (2005). Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proc Nutr Soc.* Nov;64(4):434-50
- Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May;41(9):807-20
- Niland, B., & Cash, B. D. (2018). Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), 82–91
- Palosuo Kati, Elina Varjonen, Outi-Maria Kekki, Timo Klemola, Nisse Kalkkinen, Harri Alenius, Timo Reunala (2000). Wheat  $\omega$ -5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. Pages 634–638
- Pietzak M (2012). Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is not a fad. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Jan;36(1 Suppl):68S-75S
- Sapone A et al. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* Feb 7;10:13.
- Saturni L, Gianna Ferretti, Tiziana Bacchetti (2010). The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients* 2010, 2(1), 00016-00034
- Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H (2016). Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* Jan;46 (1):10-20
- See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA (2015). Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;12(10):580-91

- Shewry PR et al. (2013). Natural Variation in Grain Composition of Wheat and Related Cereals. *J. Agric. Food Chem.*, 61 (35), 8295–8303
- Shewry PR, Hey SJ (2016). Do we need to worry about eating wheat? *Nutr Bull.* Mar;41(1):6-13
- Tonutti E, Bizzaro N (2014). Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* Apr-May;13(4-5):472-6
- Volta U, De Giorgio R (2012). New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Feb 28;9(5):295-9
- Wieser H. (2007). Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* Apr;24(2):115-9