



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

**Κοιλιοκάκη: Παθοφυσιολογία, διάγνωση και θεραπευτική
αντιμετώπιση**

Σταμουλία Κοκκοβού



Photo source: www.bigstockphoto.com

Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παπανικολάου Γεώργιος

**Επίκουρος Καθηγητής στην Παθοφυσιολογία – Γενετική του
Ανθρώπου**

Κοντογιάννη Μερόπη

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής

Τέντα Ρωξάνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Η Σταμουλία Κοκκοβού δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Παπανικολάου Γεώργιο για την άψογη συνεργασία, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια διακπεραίωσης της πτυχιακής μου εργασίας.

Τις πιο θερμές ευχαριστίες μου θα ήθελα να δώσω στους αγαπημένους μου φίλους, που με βοήθησαν, ο καθένας με το δικό του τρόπο, ώστε να ολοκληρωθεί η εργασία αυτή.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στην οικογένειά μου, που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζει σε κάθε μου προσπάθεια. Σας ευχαριστώ από καρδιάς.

Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων	5
Περίληψη στα Ελληνικά.....	7
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)	8
Κατάλογος Εικόνων.....	9
Κατάλογος Πινάκων	9
Κεφάλαιο 1: Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου	10
1.1 Ορισμός κοιλιοκάκης	10
1.2 Επιδημιολογία.....	10
1.3 Παράγοντες Κινδύνου.....	13
Κεφάλαιο 2: Παθογένεση της νόσου.....	15
2.1 Αντιγόνο, η διαιτητική γλουτένη	16
2.1.1 Πρωτεΐνες γλουτένης & ιδιότητες	16
2.1.2 Δράση της γλουτένης.....	18
2.1.3 Ζονουλίνη και εντερική διαπερατότητα.....	19
2.2 Γενετική.....	21
2.3 Ανοσολογικοί Μηχανισμοί	22
2.3.1 Δημιουργία αποκρίσεων T κυττάρων ειδικών για γλουτένη.	22
2.3.2 Δημιουργία αυτοαντισωμάτων	23
2.3.3 Κυτταροκίνες στην ανοσοαπόκριση του εντερικού βλεννογόνου	24
2.3.4 Ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα.....	24
2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	25
2.4.1 Μικροοργανισμοί	25
2.4.2 Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες	26
Κεφάλαιο 3: Κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης.....	27
3.1 Ταξινόμηση και τύποι κοιλιοκάκης	27
3.1.1 Κλινική Ταξινόμηση	27
3.1.2 Ιστοπαθολογική Ταξινόμηση	29
3.2 Κλινικά σημεία και συμπτώματα.....	30
3.2.1 Γαστρεντερικές εκδηλώσεις	33

3.2.2 Ερπητοειδής δερματίτιδα	33
3.2.3 Σιδηροπενική αναιμία	34
3.2.4 Οστεοπόρωση	34
Κεφάλαιο 4. Διάγνωση της κοιλιοκάκης	36
4.1 Ορολογικές δοκιμασίες	36
4.2 Ταυτοποίηση των αντιγόνων HLA	39
4.3 Βιοψία λεπτού εντέρου	40
Κεφάλαιο 5. Διατροφική διαχείριση της Κοιλιοκάκης	42
5.1 Προϋποθέσεις προϊόντων ελεύθερων γλουτένης	42
5.2 Η βρώμη στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης	43
5.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη ΔΕΓ	44
5.4 Πιθανά Διατροφικά Προβλήματα από τη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης	47
5.5 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ΔΕΓ	50
5.6 Ισορροπημένη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης	52
5.6.1 Τρόφιμα Ελεύθερα Γλουτένης	52
5.6.2 Δυσκολίες στην καθημερινότητα της ΔΕΓ	58
5.7 Επιμονή Συμπτωμάτων	59
5.7.1 Ανθεκτική Κοιλιοκάκη	60
Συμπεράσματα	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64

Περίληψη στα Ελληνικά

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση εντεροπάθεια, η οποία εκδηλώνεται έπειτα από έκθεση του εντερικού βλεννογόνου στη γλουτένη. Οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται γύρω στο 1%, με ένα ποσοστό ασθενών να μην είναι κλινικά διαγνωσμένο. Τα συμπτώματα της κοιλιοκάκης παρουσιάζουν μεγάλο εύρος, μπορεί να είναι τυπικές γαστρεντερικές εκδηλώσεις, όπως διάρροια, στεατόρροια, κοιλιακό άλγος, αλλά και εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως σιδηροπενική αναιμία, οστεοπόρωση, και η ερπητοειδής δερματίτιδα. Η διάγνωση της νόσου γίνεται όσο στη διατροφή περιλαμβάνεται η γλουτένη και συμπεριλαμβάνει γενετικές, ορολογικές δοκιμασίες και επιβεβαιώνεται με βιοψία λεπτού εντέρου. Η θεραπεία για την κοιλιοκάκη είναι η διά βίου δίαιτα αυστηρά ελεύθερη γλουτένης. Ο ρόλος της βρώμης στη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προσμίξεων της με γλουτένη, αλλά και να αποκλειστεί κάθε ενδεχόμενο πυροδότησης συμπτωμάτων. Η συμμόρφωση στη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης είναι πολυπαραγοντική και ο ρόλος της θεραπευτικής ομάδας καταλυτικός, ώστε να προληφθούν πιθανά διατροφικά προβλήματα, καθώς και να αντιμετωπιστούν επίμονα συμπτώματα.

Λέξεις κλειδιά: κοιλιοκάκη, γλουτένη, διάγνωση, θεραπεία

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)

Celiac disease is an autoimmune enteropathy that occurs after exposure of the intestinal mucosa to gluten. It is due to genetic, environmental and immunological factors. The prevalence of the disease ranges around 1%, with a percentage of patients not being clinically diagnosed. The symptoms of celiac disease are wide-ranging: they can be typical gastrointestinal manifestations such as diarrhea, steatorrhea and abdominal pain, but also external intestinal manifestations such as iron deficiency anemia, osteoporosis and dermatitis herpetiformis. The diagnosis of the disease is made while the diet contains gluten, includes genetic and serological tests, and is confirmed by a small intestine biopsy. The only treatment for celiac disease is a lifelong strictly gluten-free diet. The role of oats in the Gluten Free Diet remains controversial as oat-gluten admixtures, as well as any possibility of triggering symptoms, must be excluded. Adherence to the Gluten Free Diet is multifactorial, and the role of the group of health professionals is essential in order to prevent possible nutritional problems and to treat persistent symptoms.

Keywords: celiac disease, gluten, diagnosis, treatment

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης θετικών ορολογικών τεστ κοιλιοκάκης.....	12
Εικόνα 2: Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης.....	16
Εικόνα 3. Μορφολογία του κόκκου σιταριού	17
Εικόνα 4: Τρόπος δράσης ζονουλίνης	20
Εικόνα 5: Ανοσολογικές αποκρίσεις που εμπλέκονται στην κοιλιοκάκη	23
Εικόνα 6: Το παγόβουνο της κοιλιοκάκης	29
Εικόνα 7: Φάσμα δυσαπορρόφησης & συμπτωμάτων κατά την ταξινόμηση Marsh	30
Εικόνα 8: Διαγνωστικός Αλγόριθμος Κοιλιοκάκης	39
Εικόνα 9: Μορφολογία λαχνών του λεπτού εντέρου	40
Εικόνα 10: Διαφορετικά είδη τροφίμων που περιέχουν γλουτένη	43

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Ασθένειες που σχετίζονται με την εμφάνιση κοιλιοκάκης	14
Πίνακας 2: Συμπτώματα ανά ηλικιακή ομάδα	32
Πίνακας 3: Κλινικές Εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης	33
Πίνακας 4: Συνήθεις διατροφικές ανεπάρκειες ασθενών με κοιλιοκάκη	48
Πίνακας 5: Σημεία κλειδιά στην αντιμετώπιση ασθενών με κοιλιοκάκη	52
Πίνακας 6: Τρόφιμα ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι γλουτένης	58
Πίνακας 7: Αίτια επίμονων συμπτωμάτων.....	60
Πίνακας 8: Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Κοιλιοκάκης	61

Κεφάλαιο 1: Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου

1.1 Ορισμός κοιλιοκάκης

Η κοιλιοκάκη (celiac disease) είναι μία αυτοάνοση εντεροπάθεια, που αναφέρεται και ως κοιλιακό sprue ή εντεροπάθεια από ευαισθησία στη γλουτένη. Η κοιλιοκάκη εκδηλώνεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση, έπειτα από έκθεση του εντερικού βλεννογόνου στη γλουτένη. Είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Χαρακτηρίζεται από ανοσολογική απόκριση έναντι της γλουτένης, η οποία προκαλεί φλεγμονή του εντέρου και ιστοπαθολογικές βλάβες στο λεπτό έντερο, όπως η ατροφία των εντερικών λαχνών και υπερπλασία των εντερικών κρυπτών.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από:

- δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών
- αλλοίωση του βλεννογόνου του εντέρου
- κλινική και ιστολογική βελτίωση του ασθενή, μετά την απομάκρυνση της γλουτένης από τη διατροφή

1.2 Επιδημιολογία

Πριν τη δεκαετία του 1990, η κοιλιοκάκη θεωρούνταν μια άγνωστη πάθηση που προσέβαλε κυρίως τα παιδιά και περιοριζόταν στην Δυτική Ευρώπη. Με τη βελτίωση των διαγνωστικών δοκιμασιών, όπως τα εξειδικευμένα ορολογικά τεστ για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι ενδομυσίου (IgA EMA), της ιστικής

τρανσγλουταμινάσης (IgA tTG) και των γλιαδινών (αντιγλιαδικά) (IgA και IgG AGA), η διάγνωση της νόσου διευκολύνθηκε και δόθηκε η δυνατότητα εκτίμησης του πραγματικού επιπολασμού της διαταραχής στο γενικό πληθυσμό. ^(2, 3)

Συστηματική έρευνα έδειξε ότι η κοιλιοκάκη αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Στην Ευρώπη υπάρχει διακύμανση στον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των διάφορων χωρών.

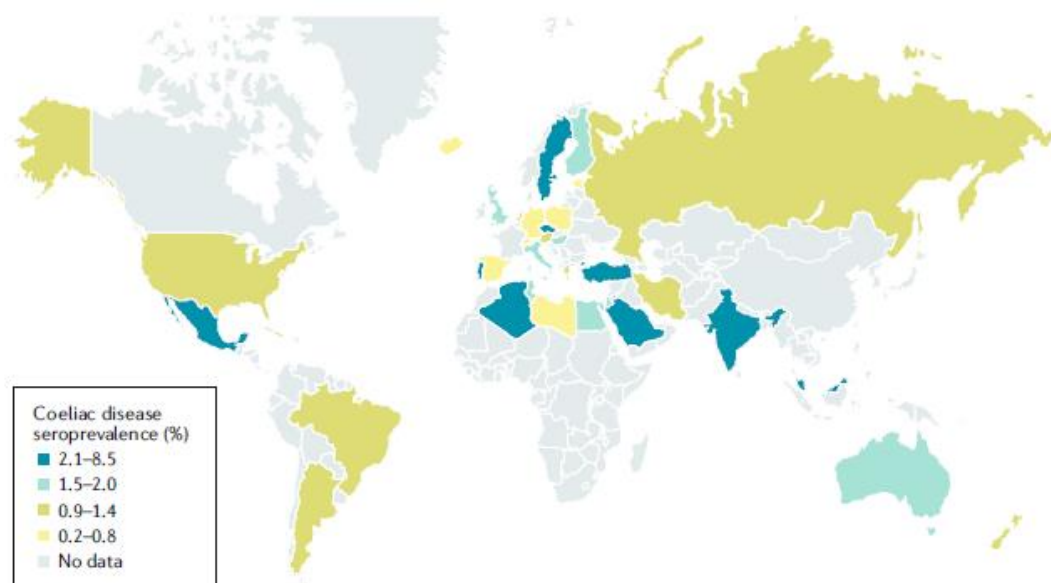
Οι χώρες με μεγαλύτερο επιπολασμό φαίνεται να είναι η Σουηδία, η Φινλανδία, η Τουρκία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ιταλία, η Τσεχία και η Πορτογαλία. Χαμηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στη Ρωσία, την Εσθονία, την Ισλανδία, την Πολωνία και την Ελβετία. Συνολικά, υπολογίζεται πως η κοιλιοκάκη επηρεάζει το 1 % του Ευρωπαϊκού πληθυσμού. ⁽⁴⁻⁶⁾ Παρόμοιες μελέτες σε περιοχές με υψηλά ποσοστά πληθυσμού ευρωπαϊκής καταγωγής, όπως τη Βόρεια και Νότια Αμερική και την Ωκεανία, έδειξαν στοιχεία συγκρίσιμα με της Ευρώπης. ^(7, 8)

Πληθυσμιακά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης έχουν επίσης αναφερθεί από την Ινδία και μερικές χώρες της Μέσης Ανατολής, την Ασία και την Αφρική, όπως φαίνεται στην εικόνα 1. ⁽⁹⁾ Από τις δέκα πιο πυκνοκατοικημένες χώρες, πληθυσμιακά δεδομένα επιπολασμού είναι διαθέσιμα για την Ινδία, τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τη Βραζιλία και τη Ρωσία. Υπάρχει ωστόσο έλλειψη δεδομένων όσον αφορά την Κίνα, την Ινδονησία, το Πακιστάν, τη Νιγηρία, το Μπακλαντές και την Ιαπωνία. ⁽¹⁰⁾ Σε γεωγραφικές περιοχές, όπως η Ανατολική και η υποσαχάρια Αφρική, η ασθένεια δείχνει να είναι πιο σπάνια, όμως παρατηρείται έλλειψη επιδημιολογικών μελετών. Με βάση αυτά, φαίνεται πως η κοιλιοκάκη επηρεάζει ανθρώπους παγκοσμίως.

Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν επίσημα στοιχεία πασχόντων στην επικράτεια, καθώς δεν έχει εκπονηθεί κάποια σχετική μελέτη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον επιπολασμό της νόσου στην Ευρώπη (1%), υπολογίζονται περί τα 100.000 άτομα που δεν έχουν διαγνωστεί και διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν και άλλα

σοβαρότερα θέματα υγείας, με την αντίστοιχη επιβάρυνση στην κοινωνική και νοσοκομειακή υποδομή της χώρας.

Οι περισσότερες μελέτες επιπολασμού της νόσου, βασίζονται σε ορολογικά δεδομένα χωρίς η διάγνωση της κοιλιοκάκης να έχει επιβεβαιωθεί με βιοψίες στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου.



Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης θετικών ορολογικών τεστ κοιλιοκάκης

Ο χάρτης δείχνει τα ποσοστά των ατόμων με θετικά ορολογικά τεστ αντι-ενδομυσίου αντισώματα (IgA EMA), τα αντισώματα εναντίον της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (IgA tTG). Πιο έντονα χρώματα δείχνουν υψηλότερη επίπτωση. Οι χώρες όπου δεν υπάρχουν μελέτες, απεικονίζονται χωρίς χρώμα.

Παρόλο που ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό έχει αυξηθεί, η διαταραχή παραμένει ακόμα σε μεγάλο βαθμό αδιάγνωστη. Τα στοιχεία του επιπολασμού της κοιλιοκάκης υποδηλώνουν ότι για κάθε ένα κλινικά

διαγνωσμένο ασθενή με κοιλιοκάκη, κατά μέσο όρο πέντε έως δέκα οροθετικά άτομα παραμένουν αδιάγνωστα, συνήθως λόγω άτυπων, λιγοστών ή απόντων συμπτωμάτων. Η διάγνωση εξαρτάται κυρίως από το επίπεδο εγρήγορσης των ιατρών για την αναγνώριση σημείων που θέτουν την κλινική υποψία της νόσου.

1.3 Παράγοντες Κινδύνου

Οι παράγοντες που εξηγούν την διακύμανση της κοιλιοκάκης και τον αυξημένο επιπολασμό παραμένουν άγνωστοι. Οι διαφορετικοί προδιαθεσιακοί απλότυποι, είναι μία πιθανή εξήγηση της διακύμανσης, ακόμα και η εμφάνιση της κοιλιοκάκης διαφέρει σε πληθυσμούς με παρόμοιο HLA υπόβαθρο.⁽¹¹⁾

Η ποικιλομορφία πιθανόν εξηγείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, καλύτερα από ότι με τους γενετικούς παράγοντες. Πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να είναι η κατανάλωση δημητριακών που περιέχουν γλουτένη στα πρώτα στάδια της ζωής, η χαμηλότερη οικονομική κατάσταση, καθώς και ένα χειρότερο περιβάλλον υγιεινής.^(12, 13) Τα παιδιά εμφανίζουν 5 φορές συχνότερα την ασθένεια σε σχέση με τους ενήλικες. Το φύλο φαίνεται να είναι ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης, με την εμφάνιση της νόσου, κυρίως στο γυναικείο φύλο. Στο γενικό πληθυσμό η διάγνωση κοιλιοκάκης στις γυναίκες είναι 2-3 μεγαλύτερη από τους άνδρες, με το ποσοστό να διαμορφώνεται 60% - 70% γυναικών που νοσούν μεταξύ των ασθενών. Τέλος, η παρουσία συγκεκριμένων ασθενειών έχει σχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.^(14, 15)

- Συγγένεια α' βαθμού με άτομα που πάσχουν από κοιλιοκάκη (2-20%)
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (3-12%)
- Ανεπάρκεια IgA (2-8%)
- Αυτοάνοση Θυροειδίτιδα (4-7%)
- Σύνδρομο Sjögren (4-12%)
- Σύνδρομο Down (5-12%)
- Νόσος Addison (5%)
- Σύνδρομο Turner (3-4%)
- Σύνδρομο Williams (2-4%)

Τα ποσοστά στις παρενθέσεις υποδηλώνουν τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης σε κάθε ομάδα. Τα δεδομένα προέρχονται από τις αναφορές ^(14, 15)

Πίνακας 1. Ασθένειες που σχετίζονται με την εμφάνιση κοιλιοκάκης

Κεφάλαιο 2: Παθογένεση της νόσου

Παρά την έντατική έρευνα, οι μηχανισμοί της παθογένειας που οδηγούν σε ατροφία των λαχνών στην κοιλιοκάκη, παραμένουν ατελώς κατανοητοί.

Η κοιλιοκάκη φαίνεται να είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, τόσο από το ότι περισσότεροι του ενός γενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την ασθένεια, όσο και από το ότι περισσότεροι από ένας παράγοντες είναι απαραίτητοι για να εκδηλωθεί η νόσος σε ένα ασθενή. Σχεδόν όλοι οι άνθρωποι με κοιλιοκάκη έχουν είτε την παραλλαγή του HLA-DQ2 αλληλόμορφου, ή (λιγότερο συχνά) το HLA-DQ8 αλληλόμορφο. Ωστόσο, περίπου 20-30% των ανθρώπων χωρίς κοιλιοκάκη έχουν κληρονομήσει επίσης ένα από αυτά τα αλληλόμορφα.⁽¹⁶⁾ Αυτό υποδηλώνει ότι απαιτούνται πρόσθετοι παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης, δηλαδή η προδιάθεση με το αλληλόμορφο κινδύνου HLA είναι αναγκαία, αλλά δεν αρκεί για να αναπτυχθεί κοιλιοκάκη. Επιπλέον, περίπου το 5% των ανθρώπων που αναπτύσσουν κοιλιοκάκη δεν έχουν το τυπικό HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 αλληλόμορφο.

Μεταγενέστερες μελέτες διευκρίνισαν πολλά χαρακτηριστικά της κοιλιοκάκης, και ενώ, η παθογένεια και η παθοφυσιολογία της ασθένειας παραμένουν ατελώς κατανοητές, η νόσος θεωρείται ότι προκύπτει από την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων.



Εικόνα 2: Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης

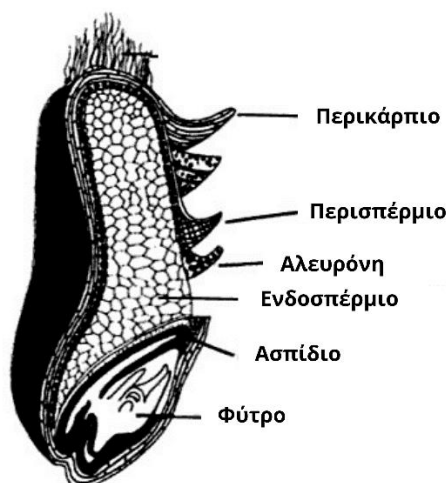
2.1 Αντιγόνο, η διαιτητική γλουτένη

2.1.1 Πρωτεΐνες γλουτένης & ιδιότητες

Με τον όρο «γλουτένη» αναφερόμαστε στις πρωτεΐνες, που είναι καθοριστικές στο να προδίδουν στο σιτάρι την ικανότητα απορρόφησης του νερού, τη συνεκτικότητα και την ελαστικότητα στη ζύμη.⁽¹⁷⁾

Η γλουτένη περιέχει πρωτεϊνικά συστατικά που υπάρχουν είτε ως μονομερή είτε συνδεδεμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς, ως oligo- 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.^(3, 18) 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 που κατατάσσονται σε τέσσερις ομάδες (α -, β -, γ -, δ -γλιαδίνες), έχουν μικρή ελαστικότητα και είναι λιγότερο συνεκτικές από τις γλουτενίνες. Η συνεισφορά τους είναι μεγαλύτερη στο ιξώδες και στην έκταση της ζύμης.⁽¹⁸⁾ Η γλουτενίνη περιλαμβάνει πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με δεσμούς δισουλφιδίου μεταξύ αλυσίδων. Οι δισουλφιδικοί δεσμοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη δομή και τις ιδιότητες των πρωτεϊνών γλουτένης.



Εικόνα 3. Μορφολογία του κόκκου σιταριού

Το 83% του καρπού του σίτου δομείται από το ενδοσπέρμιο, 14% από το πίτουρο και 3% από το φύτρο. Το ενδοσπέρμιο αποτελείται κυρίως από 80% άμυλο και 10% από πρωτεΐνες (κυρίως γλουτένης). Επιπλέον, επισημαίνεται πως το λευκό αλεύρι είναι προϊόν του ενδοσπερμίου. Οι γλουτενίνες και οι γλιαδίνες βρίσκονται μόνο στο ενδοσπέρμιο των ώριμων κόκκων σίτου. Η σύσταση το πίτουρου χαρακτηρίζεται κατά 19% από πρωτεΐνες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, καθώς και από αυξημένη περιεκτικότητα σε κυτταρίνη, πεντοζάνες, και άλλα συστατικά της διαιτητικής ίνας. Η σύσταση του φύτρου είναι κυρίως πρωτεΐνες και λιπίδια,

χαρακτηριστικό του είναι η αυξημένη σύνθεση σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, βασικά στοιχεία για την ανάπτυξη του νέου φυτού.

2.1.2 Δράση της γλουτένης

Οι πρωτεΐνες που είναι κυρίως υπεύθυνες για την ανοσολογική αντίδραση στην κοιλιοκάκη, είναι οι προλαμίνες. Οι προλαμίνες είναι πρωτεΐνες αποθήκευσης πλούσιες σε προλίνη (prol-) και γλουταμίνη (-amin) που υδρολύονται σε αλκοόλες και καθίστανται ανθεκτικές στις πρωτεάσες και πεπτιδάσες του εντέρου. Ως αποτέλεσμα, ποικίλα μακρά πεπτίδια γλιαδίνης παράγονται στην γαστρεντερική οδό που είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τις επιβλαβείς ανοσοποιητικές απαντήσεις που παρατηρούνται στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. ^(3, 19)

Οι προλαμίνες βρίσκονται σε δημητριακά με διαφορετικούς κόκκους που έχουν διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες προλαμίνες. Οι κυριότερες είναι, η γλιαδίνη που βρίσκεται στο σιτάρι, η χορδεΐνη και η σικαλίνη που συναντώνται στο κριθάρι και τη σίκαλη αντίστοιχα, η ασφαλής προς κατανάλωση ζειν στο καλαμπόκι, αλλά και αμφιλεγόμενη πρωτεΐνη, όσον αφορά την επικινδυνότητά της, αβενίνη που περιέχεται στη βρώμη.

Η ατελής γαστρεντερική πέψη της γλουτένης οδηγεί στην εμφάνιση γλουτενο-προερχόμενων γλιαδινικών πεπτιδίων, όπως το 33μερές (LQLQRPFRQRLPYRQRLPYRQRLPYRQRPF), περιλαμβάνει 6 μερικώς αλληλεπικαλυπτόμενους, πιθανώς βλαβερούς, επίτοπους και συχνά περιγράφεται ως η πιο σημαντική ανοσογονική ακολουθία για την κοιλιοκάκη μέσα στη γλουτένη. ⁽¹⁹⁾

Τα γλιαδινικά πεπτίδια προκαλούν διέγερση της έμφυτης (ή φυσικής) και της επίκτητης ανοσίας. Η αρχική μορφή των πεπτιδίων που έχει επίδραση στην έμφυτη απόκριση, είναι το πεπτίδιο 31-43/49, το οποίο έχει αποδειχθεί τόσο in vitro όσο και in vivo να είναι τοξικό σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Το πεπτίδιο 31-43 (p31-43)

διεγείρει την σύνθεση και απελευθέρωση της ιντερλευκίνης (IL)-15, μίας προφλεγμονώδους κυτταροκίνης, η οποία προωθεί την προσαρμοστική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού, εμπλέκοντας τα CD4⁺ T κύτταρα που αναγνωρίζουν διάφορα απαμινωμένα γλιαδινικά πεπτίδια. Αντίθετα με το p31-43, το οποίο δεν είναι ανοσογόνο για τα T κύτταρα, το πεπτίδιο 57-68 (p57-68), το οποίο προσδένεται στα μόρια HLA-DQ2/8, είναι αυτό που κυρίως αναγνωρίζεται από τα T κύτταρα, τα οποία απομονώνονται από το έντερο των ασθενών με κοιλιοκάκη. Τα λεγόμενα τοξικά πεπτίδια, από τα οποία το p31-43 είναι πιθανόν το πληρέστερα μελετημένο, διαμορφώνουν τη βιολογία του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου μέσω ενός έμφυτου ανοσοποιητικού μηχανισμού.⁽¹⁶⁾

Τα άπεπτα πεπτίδια πέρα από το να ενεργοποιούν ανοσολογική αντίδραση σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, γίνονται διαθέσιμα για εντερικό μεταβολισμό της γλουτένης από βακτήρια, καθώς αποτελούν μια ελκυστική πηγή ενέργειας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την εντερική μικροχλωρίδα.⁽²⁰⁾

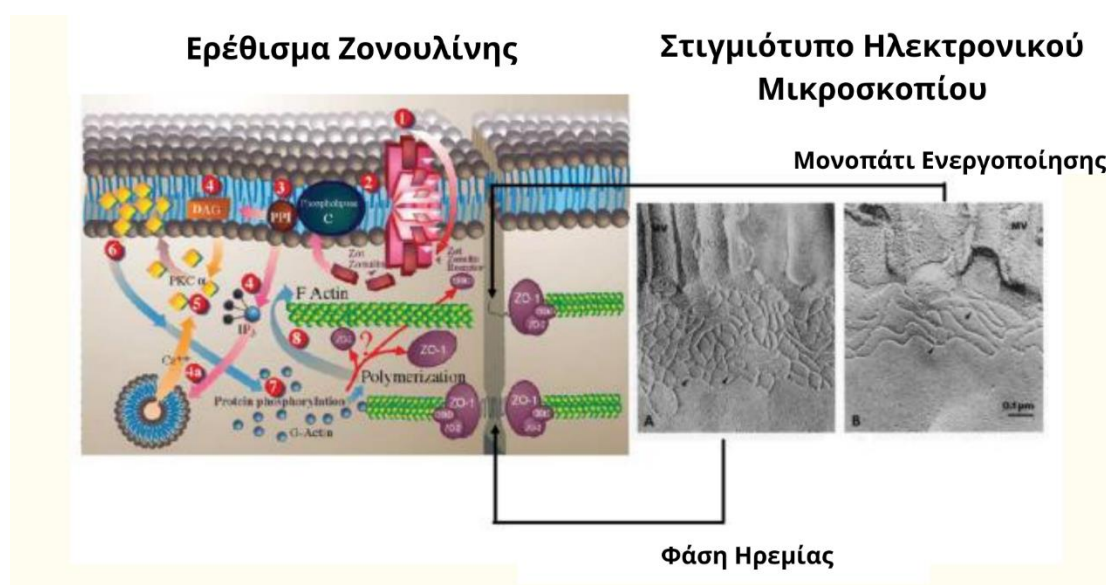
2.1.3 Ζονουλίνη και εντερική διαπερατότητα

Η ζονουλίνη είναι μια πρωτεΐνη που συντίθεται από εντερικά και ηπατικά κύτταρα και ρυθμίζει αναστρέψιμα την διαπερατότητα του εντέρου διαμορφώνοντας τη διαπερατότητα των στενών συνδέσεων (ή στενών συνδέσμων, tight junctions) μεταξύ των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός, ότι μη φυσιολογική απελευθέρωση της ζονουλίνης, έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, με αποτέλεσμα αντιγόνα, όπως η γλιαδίνη, να διέρχονται ευκολότερα του φραγμού. Η αύξηση της εντερικής διαπερατότητας λοιπόν, μπορεί να αποτελεί ταυτόχρονα και εναρκτήριο γεγονός, αλλά και συνέπεια της κοιλιοκάκης.⁽⁹³⁾

Σε μελέτες έχει φανεί πως η διέγερση των εντερικών κυττάρων με γλιαδίνη, επάγει την απελευθέρωση της ζονουλίνης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τη

συγκέντρωση μιας πρωτεϊνικής κινάσης που ρυθμίζει την εντερική διαπερατότητα. Επιπλέον, η παρουσία φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF- α και η ιντερφερόνη INF- γ , αυξάνουν τη διαπερατότητα μεταξύ της επιθηλιακής και ενδοθηλιακής στοιβάδας.

Η αύξηση αυτή της διαπερατότητας εξαρτάται από την παρουσία του υποδοχέα της ζονουλίνης, είναι όμως ανεξάρτητη κάποιας γενετικής προδιάθεσης, γεγονός που δηλώνει ότι η προκληθείσα από τη γλιαδίνη και σχετιζόμενη με τη ζονουλίνη αυξημένη κυτταρική διαπερατότητα είναι επαρκής, αλλά όχι ικανή συνθήκη για την ανάπτυξη των τυπικών συμπτωμάτων της κοιλιοκάκης.⁽⁹⁴⁾



Εικόνα 4: Τρόπος δράσης ζονουλίνης

Η ζονουλίνη αλληλεπιδρά με έναν ειδικό υποδοχέα μεμβράνης [1], του οποίου η κατανομή ποικίλλει στον εντερικό αυλό. Η πρωτεΐνη ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C [2], που υδρολύει τη φωσφατιδυλινοσιτόλη [3], ώστε να απελευθερωθεί 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (PIP-3) και διακυλογλυκερόλη (DAG) [4]. Ενεργοποιείται η πρωτεϊνική κινάση (PKC) είτε απευθείας (μέσω DAG), είτε μέσω της απελευθέρωσης του ενδοκυττάριου Ca^{2+} (μέσω PIP-3) [4^a]. Η ενεργοποιημένη PKC καταλύει τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών-στόχων με πολυμερισμό της διαλυτής G-ακτίνης σε F-ακτίνη [7]. Ο πολυμερισμός προκαλεί αναδιάταξη των νηματίων ακτίνης και μετατόπιση πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της ZO-1 από τη σύνδεση [8]. Σαν αποτέλεσμα, οι εντερικές στενές συνδέσεις χαλαρώνουν (βλ. στιγμιότυπο μικροσκοπίου). Όταν πάψει το ερέθισμα της ζονουλίνης, οι στενές συνδέσεις επιστρέφουν στην αρχική κατάσταση.⁽⁹³⁾

2.2 Γενετική

Η ανάπτυξη της κοιλιοκάκης απαιτεί, τόσο την κατανάλωση γλουτένης, όσο και γενετική προδιάθεση. Η γενετική προδιάθεση της κοιλιοκάκης υποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο μέσος επιπολασμός της κοιλιοκάκης, μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με κοιλιοκάκη, υπερβαίνει αυτόν του γενικού πληθυσμού, όντας ~8%.⁽¹⁵⁾ Από τους γενετικούς παράγοντες που έχουν προσδιοριστεί μέχρι σήμερα, οι HLA-DQ απλότυποι HLA- DQ2 και HLA- DQ8 είναι γνωστοί για υψηλότερο κίνδυνο, και αυτές οι μεταβλητές έχει εκτιμηθεί ότι συνεισφέρουν ~25-40% του γενετικού κινδύνου.^(21, 22) Αξιοσημείωτα, ~40% των Βορειοαμερικανικών και Ευρωπαϊκών πληθυσμών φέρουν επίσης αυτούς τους απλότυπους, και η μεγάλη πλειοψηφία από αυτούς δεν αναπτύσσουν ποτέ κοιλιοκάκη, συνεπώς φαίνεται ότι οι HLA- DQ2 και HLA- DQ8 είναι απαραίτητοι, αλλά όχι επαρκείς για να εκδηλωθεί η νόσος.

Περισσότερο από το 90% των ασθενών με κοιλιοκάκη είναι HLA- DQ2 θετικοί και σχεδόν όλοι οι υπόλοιποι έχουν το HLA- DQ8. Άλλες HLA- DQ παραλλαγές που σπάνια συσχετίζονται με την κοιλιοκάκη, είναι τα HLA- DQ2.2 και HLA- DQ7.5.⁽²³⁾ Ενδιαφέρον είναι το ότι η δόση γονιδίων HLA-DQ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκης, καθώς και ότι άτομα ομόζυγα για HLA- DQ2.5 έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για την ασθένεια.⁽²⁴⁾

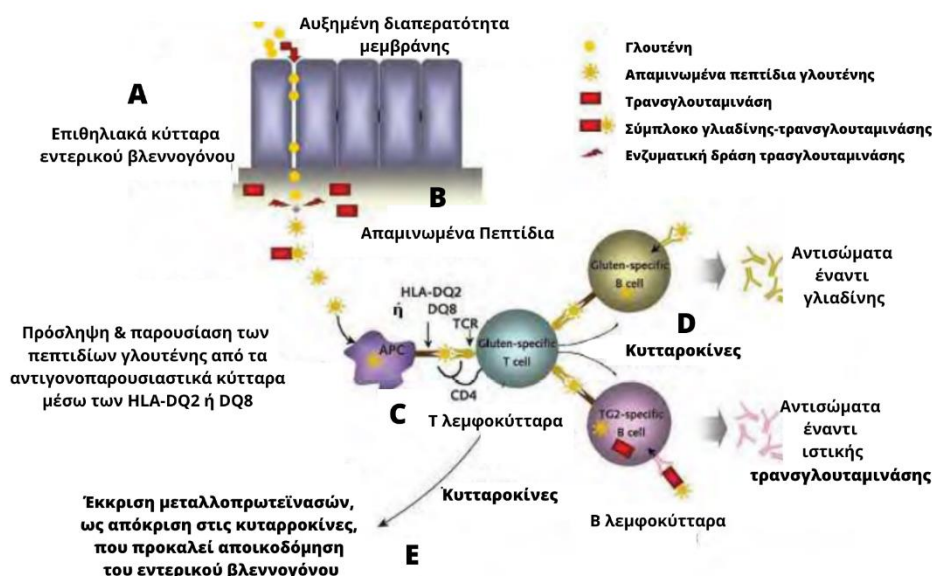
Εκτός από το HLA, 42 μη-HLA γενετικοί τόποι έχουν συσχετιστεί με την κοιλιοκάκη. Ωστόσο, η συμβολή των μη-HLA παραλλαγών, είναι σχετικά μέτρια, και έχει υπολογιστεί ότι ευθύνονται για ~15% του γενετικού κινδύνου της κοιλιοκάκης.^(22, 25, 26) Συνολικά, όλες οι γενετικές παραλλαγές που έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα συμπεριλαμβανομένης της HLA, εξηγούν μόνο το ~50% του γενετικού κινδύνου ανάπτυξης κοιλιοκάκης. Επιπρόσθετοι κληρονομικοί παράγοντες που αναμένουν αναγνώριση μπορεί ενδεχομένως να υπάρχουν.

2.3 Ανοσολογικοί Μηχανισμοί

2.3.1 Δημιουργία αποκρίσεων T κυττάρων ειδικών για γλουτένη.

Η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση στην κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από απαντήσεις των ειδικών για γλουτένη CD4⁺ T κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου^(27, 28) και από αντισώματα έναντι της γλιαδίνης σίτου και του ενζύμου ιστικής τρανσγλουταμινάσης (TG2 - κωδικοποιημένο από *TGM2*). Το 1997, η ανακάλυψη του TG2 ως κύριου αυτοαντιγόνου⁽²⁹⁾ επέτρεψε την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της κοιλιοκάκης και την ανάπτυξη εξαιρετικά ειδικών ορολογικών ποσοτικών προσδιορισμών για τη διάγνωση. Τα φυσικά πεπτίδια γλουτένης περιέχουν το αμινοξύ γλουταμίνη σε θέσεις κλειδιά, και αυτά μπορούν να απαμινωθούν επιλεκτικά με TG2.⁽³⁰⁾ Αυτή η βιοχημική τροποποίηση οδηγεί στην αντικατάσταση των υπολειμμάτων γλουταμίνης από γλουταμινικό οξύ, που αυξάνει τη συγγένεια δέσμευσης των πεπτιδίων της γλουτένης με μόρια HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 σε APCs (Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα).⁽³¹⁾ Ιστορικά, τα προ-φλεγμονώδη δενδριτικά κύτταρα, τα οποία εκφράζουν μόρια HLA-DQ, έχουν θεωρηθεί ως τα βασικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στην κοιλιοκάκη. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι τα ειδικά για την γλιαδίνη και τα TG2-ειδικά B κύτταρα θα μπορούσαν να ασκήσουν παρόμοιες λειτουργίες.⁽¹¹⁾ Τα ειδικά για γλουτένη CD4⁺ T κύτταρα αναγνωρίζουν τα HLA-παρουσιαζόμενα πεπτίδια γλιαδίνης από κυτταρικούς υποδοχείς των T κυττάρων (TCRs). Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν αναγνωριστεί ειδικά για τη γλουτένη T κύτταρα που φέρουν ένα TCR με διαφορετικούς τρόπους αναγνώρισης επίτοπου γλιαδίνης μόνο σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Καθώς οι TCR παράγονται σε μια τυχαία διαδικασία, οι TCRs υψηλής συγγένειας ειδικά για τη γλιαδίνη μπορούν να παραχθούν μόνο σε μια μειοψηφία HLA-DQ2 θετικών ή HLA-DQ8 θετικών ατόμων, παρέχοντας έτσι μια πιθανή εξήγηση γιατί μόνο ένα υποσύνολο αυτών των ατόμων αναπτύσσει κοιλιοκάκη.⁽³²⁾ Μόλις ενεργοποιηθούν, τα ειδικά για γλουτένη CD4⁺ T κύτταρα εκκρίνουν διάφορες κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IFN γ και

ιντερλευκίνη-21 (IL-21), δημιουργώντας έτσι ένα φλεγμονώδες περιβάλλον στο λεπτό έντερο που ευνοεί τη βλάβη των ιστών.



Εικόνα 5: Ανοσολογικές αποκρίσεις που εμπλέκονται στην κοιλιοκάκη⁽³³⁾

1. Απαμίνωση αμινοξέων γλουταμίνης, 2. Αντικατάσταση υπολειμμάτων γλουταμίνης από γλουταμινικό οξύ 3. Αύξηση συγγένειας δέσμευσης πεπτιδίων γλουτένης με HLA-DQ κύτταρα, 4. Αναγνώριση HLA πεπτιδίων από ειδικά CD4⁺ T-κύτταρα, μέσω κυτταρικών υποδοχέων TCRs, 5. Ενεργοποίηση CD4⁺ T-κυττάρων, 6. Έκκριση κυτταροκινών, όπως IFNγ και IL-21, 7. Δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος και βλάβη ιστών.

2.3.2 Δημιουργία αυτοαντισωμάτων

Εκτός από τη συμβολή στο δίκτυο των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στο λεπτό έντερο, τα ειδικά για τη γλουτένη CD4⁺ έχουν εμπλακεί στη δημιουργία αντιδράσεων αντισωμάτων που είναι χαρακτηριστικές για κοιλιοκάκη. Μετά την συνάντηση με HLA-συνδεδεμένη γλιαδίνη σε ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (APC) και την ενεργοποίησή του, ένα CD4⁺ κύτταρο μπορεί να παρέχει σήματα βοήθειας τόσο σε ειδικά για γλουτένη, όσο και την TG2 ειδικά B κύτταρα, προωθώντας έτσι την ενεργοποίησή τους και τη διαφοροποίησή σε

πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα εναντίον απαμινωμένων πεπτιδίων γλιαδίνης (DGPs) και TG2.⁽³⁴⁾ Και οι δύο πληθυσμοί αντισωμάτων μπορούν να ανιχνευθούν στην κυκλοφορία ασθενών με κοιλιοκάκη.

Τα αντισώματα γλιαδίνης, όσο και τα αντι TG2, έχει προταθεί ότι παίζουν ρόλο στην παθογένεση της κοιλιοκάκης. Για παράδειγμα, αυτά τα αντισώματα πιστεύεται ότι αυξάνουν τη διαπερατότητα του επιθηλιακού φραγμού, επιτρέποντας στα πεπτίδια γλιαδίνης να έχουν πρόσβαση στο βλεννογόνο και να επηρεάζουν τη βιολογία των επιθηλιακών κυττάρων. Είναι ενδιαφέρον ότι αποκρίσεις αντισωμάτων που στοχεύουν άλλα μέλη της οικογένειας της τρανσγλουταμινάσης, έχουν συσχετιστεί με ειδικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης. Αντισώματα που στοχεύουν τα TG3 και TG6, τα οποία εμφανίζονται στο πλαίσιο της ερπητοειδούς δερματίτιδας και της αταξίας γλουτένης, αντίστοιχα, έχουν θεωρηθεί ως πιθανοί συμπαράγοντες στην παθογένεση αυτών των εξωεντερικών εκδηλώσεων.⁽³⁵⁾

2.3.3 Κυτταροκίνες στην ανοσοαπόκριση του εντερικού βλεννογόνου

Ένα υποσύνολο των κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων της ιντερφερόνης (IFN γ) και IL-21 που παράγονται από ειδικά για τη γλουτένη CD4⁺ T κύτταρα ως αποτέλεσμα της προσαρμοστικής ανοσοποιητικής ενεργοποίησης, χρησιμεύουν ως σύνδεσμοι μεταξύ ειδικής και έμφυτης ανοσίας.⁽³⁶⁾ Στην κοιλιοκάκη, οι έμφυτες ανοσοαποκρίσεις χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση των ιντερφερονών IL-15, IL-18 στον βλεννογόνο, οι οποίες πιστεύεται ότι παράγονται από εντερικά επιθηλιακά κύτταρα ή/και δενδριτικά κύτταρα.⁽¹¹⁾

2.3.4 Ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα

Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IELs) είναι ένας ετερογενής πληθυσμός T κυττάρων που περιτολούν το φράγμα του βλεννογόνου και μπορούν να ασκήσουν τελεστικές λειτουργίες χωρίς έναυσμα ειδικού αντιγόνου. Αλληλεπιδρούν άμεσα με

εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση, όταν απαιτείται. Στην κοιλιοκάκη, ο αριθμός των IELs είναι αυξημένος και η ποσότητα τους συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ατροφίας του βλεννογόνου.⁽³⁷⁾ Τα IELs στον βλεννογόνο των ασθενών με κοιλιοκάκη δεν οδηγούνται από TCR-εξαρτώμενα αντιγόνα.⁽³⁸⁾ Αντίθετα, αυτά τα κύτταρα εμφανίζουν κυτταροτοξικό μετασχηματισμό, ο οποίος είναι κεντρικός στην επαγωγή της απόπτωσης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων.

2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η διαιτητική γλουτένη είναι ο πιο σημαντικός διαιτητικός παράγοντας που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, η μεγάλη πλειοψηφία των ανθρώπων εκτίθεται στη γλουτένη, και μόνο ένα υποσύνολο ατόμων που φέρουν τα αλληλόμορφα γενετικού κινδύνου θα αναπτύξουν την ασθένεια. Συνεπώς, άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν προταθεί να εμπλέκονται.

2.4.1 Μικροοργανισμοί

Η εντερική μικροχλωρίδα συνδέθηκε με την κοιλιοκάκη, αφού περιγράφηκαν βακτήρια με σχήμα ράβδου σχετιζόμενη με την βλέννα ασθενών με ενεργή ή υπό θεραπεία κοιλιοκάκη.⁽³⁹⁾ Προσδιορίστηκαν σε αφθονία τα είδη *Clostridium*, *Prevotella* και *Actinomyces* σε ασθενείς με κοιλιοκάκη.⁽⁴⁰⁾ Εκτός από βακτήρια, ιοί, συμπεριλαμβανομένων των ροταϊού και ρεοϊού, έχουν εμπλακεί στην έναρξη της κοιλιοκάκης.⁽⁴¹⁾ Αποδείξεις υποδεικνύουν ότι κάποιοι μικροοργανισμοί (για παράδειγμα *Helicobacter pylori* ή cytomegalovirus) μπορεί στην πραγματικότητα να προστατεύουν άτομα από την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης μέσω μη ξεκάθαρων μηχανισμών.⁽⁴²⁾

2.4.2 Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν επίσης εμπλακεί στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης, όπως οι πρακτικές σίτισης πρώιμης ηλικίας. Η συσχέτιση αναγνωρίστηκε αρχικά, λόγω της επιδημίας της κοιλιοκάκης στη Σουηδία, που προκλήθηκε μετά από αλλαγές στις πρακτικές σίτισης την περίοδο 1984-1996. Στην διάρκεια αυτής της περιόδου, η επικρατούσα μέθοδος σίτισης ήταν η καθυστέρηση της εισαγωγής της διαιτητικής γλουτένης και ενώ ο θηλασμός διακοπτόταν. Την ίδια περίοδο στη Σουηδία, η περιεκτικότητα σε γλουτένη των εμπορικά διαθέσιμων ροφημάτων γάλατος - δημητριακών και χυλών αυξήθηκε, γεγονός που μπορεί να συνεισφέρει στον υψηλό επιπολασμό της κοιλιοκάκης.

Μετά την αναγνώριση της επιδημίας, η σύσταση στους γονείς ήταν να εισάγεται η γλουτένη σταδιακά, κατά προτίμηση, ενώ ακόμα πραγματοποιείται θηλασμός, και η περιεκτικότητα σε γλουτένη μειώθηκε σε εμπορικά διαθέσιμα βρεφικά τρόφιμα, παράγοντες που υποθετικά έχουν συνεισφέρει στο τέλος της επιδημίας. ⁽⁴³⁾

Σήμερα, η εισαγωγή της γλουτένης, σύμφωνα με την ESPGHAN, συστήνεται μεταξύ του τέλους του 4ου μήνα έως τον 6ο μήνα. Αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι τόσο η γρήγορη, πριν από τους 4 μήνες, όσο και η καθυστερημένη εισαγωγή της γλουτένης, μετά από τους 6 μήνες, συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκης. Ο καλύτερος τρόπος εισαγωγής φαίνεται να είναι οι σταθερά αυξανόμενες ποσότητες γλουτένης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σύμφωνα με την οδηγία του 2006 της ΕΕ για τροφές απογαλακτισμού, οι τροφές που περιέχουν γλουτένη πρέπει να εισάγονται μετά τον 4ο μήνα.

Κεφάλαιο 3: Κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης

3.1 Ταξινόμηση και τύποι κοιλιοκάκης

Ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου δείχνει ατροφία των λαχνών και πλάτυνση των κρυπτών του εντέρου. Ο βαθμός της αλλοίωσης ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Στις περιπτώσεις της «σιωπηλής» κοιλιοκάκης, η βλάβη μπορεί να είναι ήπια ή ανιχνεύσιμη ιστολογικά με αλλαγή της δομής του εντέρου.

3.1.1 Κλινική Ταξινόμηση

Τυπική, ενεργός ή κλινική μορφή

Χαρακτηρίζεται από την υπαρξη συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια με ή χωρίς δυσσαπορόφηση.

Τα παιδιά εμφανίζουν καθυστερημένη ανάπτυξη, μη φυσιολογική σύσταση κοπράνων, κοιλιακή διάταση, απώλεια μυϊκής μάζας, υποτονικότητα, μειωμένη όρεξη και κακή διάθεση. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, συχνά ευρήματα αποτελούν η χρόνια διάρροια, η κοιλιακή διάταση, ο νανισμός (ύψος προς ηλικία χαμηλότερο από 2 τυπικές αποκλίσεις), και η αναιμία είναι συχνά ευρήματα.

Άτυπη κοιλιοκάκη

Χαρακτηρίζεται από απουσία συμπτωμάτων ή παροδική εμφάνιση από το γαστρεντερικό, εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Η άτυπη κοιλιοκάκη παρατηρείται συνήθως σε μεγαλύτερα παιδιά. Τα εντερικά χαρακτηριστικά μπορεί να απουσιάζουν ή να περιλαμβάνουν ασυνήθιστες ενοχλήσεις, όπως επαναλαμβανόμενο κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετό, φούσκωμα, οδοντική υποπλασία του σμάλτου και επαναλαμβανόμενη αφθώδη στοματίτιδα.

Διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου, μόνες τους ή σε συνδυασμό, έχουν περιγραφεί ως τώρα, πιθανώς επηρεάζοντας οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα του σώματος.

Σιωπηλή, ασυμπτωματική κοιλιοκάκη

Χαρακτηρίζεται από απουσία κλινικών εκδηλώσεων και ιστολογικά ευρήματα, παρουσία χαρακτηριστικής εντερικής βλάβης. Η σιωπηλή κοιλιοκάκη είναι συνήθης σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης, ασθενείς με συσχετιζόμενες αυτοάνοσες (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι) ή γενετικές διαταραχές (σύνδρομα Down, Turner ή William).

Κοινά χαρακτηριστικά είναι:

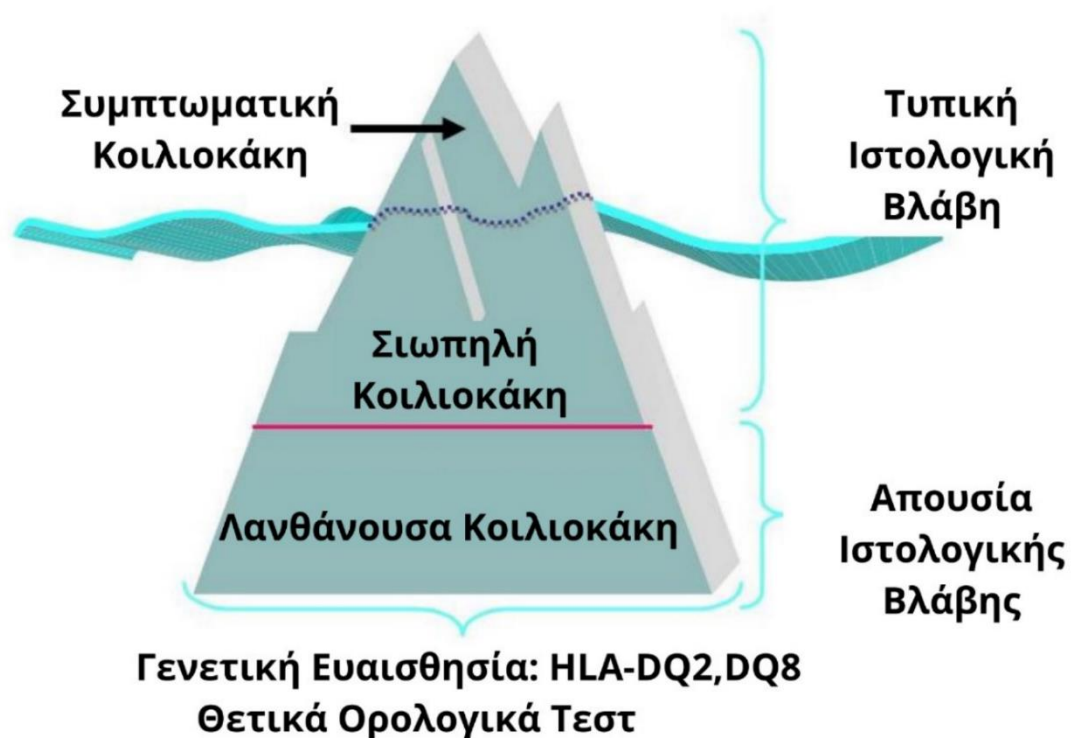
- Διαταραχές στην συμπεριφορά, όπως ευερεθιστότητα και μειωμένη σχολική απόδοση,
- Μειωμένη φυσική κατάσταση και χρόνια κόπωση,
- Έλλειψη σιδήρου με ή χωρίς αναιμία, και
- Μειωμένη οστική πυκνότητα.

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

Δυνητική ή λανθάνουσα κοιλιοκάκη

Χαρακτηρίζεται από ένα φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο ή με λεπτές ιστολογικές ανωμαλίες, όπως αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς είναι θετικοί για αντι-tTG αντισώματα ή/και EMA ή/και υποεπιθηλιακές αποθέσεις αντι-tTG IgA στη βιοψία.

Το Παγόβουνο της Κοιλιοκάκης



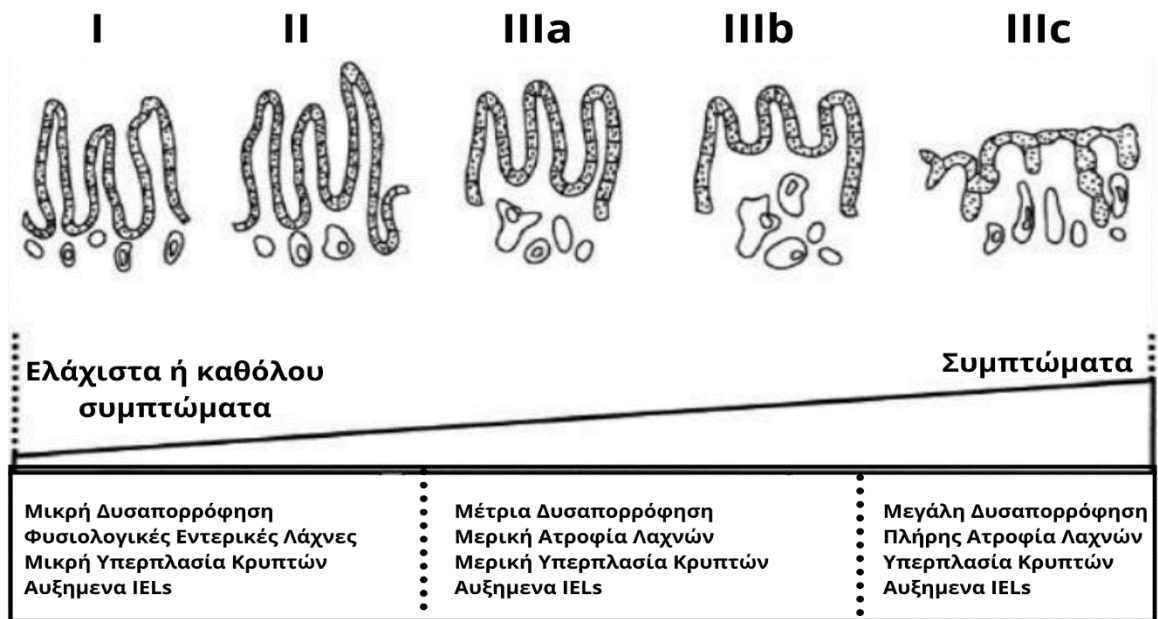
Εικόνα 6: Το παγόβουνο της κοιλιοκάκης

3.1.2 Ιστοπαθολογική Ταξινόμηση

Ιστοπαθολογική ταξινόμηση της κοιλιοκάκης σύμφωνα με την «ταξινόμηση κατά Marsh» ⁽⁴⁴⁾

- Στάδιο 0: φυσιολογικός βλεννογόνος
- Στάδιο 1: αύξηση του αριθμού των ενδο-επιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs), τα οποία βρίσκονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού και του παχέος εντέρου
- Στάδιο 2: πολλαπλασιασμός των κρυπτών του Lieberkuhn. Εκτός από την αύξηση των IELs, υπάρχει αύξηση και στο βάθος των κρυπτών παρά τη μείωση του ύψους των λαχνών.

- Στάδιο 3: μερική ή πλήρης ατροφία λαχνών. Παρά τις σημαντικές αλλαγές του βλεννογόνου, πολλά άτομα είναι μη συμπτωματικά και για το λόγο αυτό ταξινομούνται ως σιωπηλές περιπτώσεις.
- Στάδιο 4: υποπλασία της μικρο-αρχιτεκτονικής δομής του εντέρου. Μπορεί να θεωρηθεί το τελικό στάδιο βλάβης και οι ασθενείς είναι συνήθως ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή χημειοθεραπεία.



Εικόνα 7: Φάσμα δυσασπορρόφησης & συμπτωμάτων κατά την ταξινόμηση Marsh

3.2 Κλινικά σημεία και συμπτώματα

Η κοιλιοκάκη υποδιαγιγνώσκεται, εν μέρει λόγω των ποικίλων κλινικών συμπτωμάτων. Με την πάροδο του χρόνου, η πιο κοινή κλινική παρουσίαση της κοιλιοκάκης έχει μετατοπιστεί από συμπτώματα δυσασπορρόφησης σε ηπιότερες πολύ-οργανικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται, τόσο στην παιδική ηλικία, όσο και στην ενηλικίωση, αντανακλώντας τη συστημική φύση της νόσου.^(45, 46) Τα κοιλιακά συμπτώματα είναι ακόμα συνήθη, αλλά οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν μόνο ήπια

συμπτώματα, όπως μαλακά κόπρανα, κοιλιακή δυσφορία ή μετεωρισμό, ή μπορεί να μην έχουν καθόλου γαστρεντερικά προβλήματα. Είναι σημαντικό ότι τα εξωεντερικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ένα σημαντικό ποσοστό των κλινικών εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης.

Σε νεογνά και παιδιά, η κοιλιοκάκη εμφανίζεται κυρίως με συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως κοιλιακή διάταση, και διάρροια. (Πίνακας 2) Τα συμπτώματα εμφανίζονται με την εισαγωγή της γλουτένης για πρώτη φορά στη διατροφή των παιδιών. Συχνά, συνυπάρχουν και προβλήματα ανάπτυξης του παιδιού. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται συμπτώματα, όπως ανορεξία, έμετος, ανησυχία. Τα μεγαλύτερα παιδιά αντιμετωπίζουν πιο συχνά προβλήματα αναιμίας και δυσασπορρόφησης θρεπτικών συστατικών.⁽⁴⁷⁾

Συμπτώματα	<2 ετών	2-5 ετών	>5 ετών
Κόπωση	68	80	91
Διάρροια	84	74	57
Σιδηροπενική αναιμία	23	55	58
Κοντό ανάστημα	12	47	56
Προβλήματα συμπεριφοράς	18	19	35
Δυσκοιλιότητα	28	25	20
Κοιλιακό άλγος/διάταση	21	23	27
Έμετος	21	22	29
Δερματικές εκδηλώσεις	13	16	23

Μαθησιακές δυσκολίες	4	6	19
-------------------------	---	---	----

Πίνακας 2: Συμπτώματα ανά ηλικιακή ομάδα
(μετάφραση πίνακα D'Amico M.A., et al. 2005⁽⁴⁷⁾)

Στους ενήλικες, η συχνότητα της κοιλιοκάκης είναι δύο με τρεις φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ό τι εκείνη στους άντρες, όπως και τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται πιο συχνά στις γυναίκες από τους άντρες, είναι η αναιμία και η οστεοπόρωση.⁽⁴⁸⁾

Γαστρεντερικές Εκδηλώσεις	Εξω- εντερικές εκδηλώσεις
• Διάρροια • Χαλαρή σύσταση κοπράνων • Δυσπεψία • Μετεωρισμός • Κοιλιακός πόνος • Εμετός • Χρόνια δυσκοιλιότητα • Ανορεξία • Μείωση βάρους	• Ερπητοειδής δερματίτιδα • Υποπλασία οδοντικού σμάλτου • Αφθώδες έλκος • Χαμηλό ανάστημα • Καθυστερημένη εφηβεία • Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες • Ηπατίτιδα • Σιδηροπενική αναιμία • Υποαλβουναίμία • Έλλειψη φυλλικού οξέος • Αρθρίτιδα • Οστεοπενία • Οστεοπόρωση

- Κατάγματα
- Υποτροπιάζουσες κεφαλαλγίες
- Επιληψία
- Κατάθλιψη
- Χρόνια κόπωση

Πίνακας 3: Κλινικές Εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης

3.2.1 Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Στους ενήλικες η κοιλιοκάκη εκδηλώνεται συνήθως με γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως διάρροια, με συχνό τον κοιλιακό πόνο. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν κανονική λειτουργία του εντέρου, ενώ κάποιοι τείνουν να εμφανίσουν δυσκοιλιότητα.⁽⁴⁹⁾ Στην περίπτωση της διάρροιας, παρουσιάζονται δύσοσμες κενώσεις, σε συνδυασμό με κοιλιακό άλγος, τάση προς έμετο και κοιλιακή διάταση.⁽⁵⁰⁾ Λόγω των αλλοιώσεων που υφίσταται το έντερο, μπορεί να εμφανιστεί δυσανεξία στη λακτόζη. Επιπλέον, η κοιλιοκάκη σχετίζεται με υπερανάπτυξη βακτηρίων που μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της δυσαπορρόφησης.⁽⁵¹⁾

3.2.2 Ερπητοειδής δερματίτιδα

Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι έντονα κνησμώδης δερματοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από ομαδοποιημένες, συμμετρικές βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής, τον αυχένα και τους γλουτούς. Η εμφάνισή της σε άτομα με κοιλιοκάκη ανέρχεται σε ποσοστό έως και 10% των ενηλίκων και αποτελεί την πιο χαρακτηριστική εξωεντερική εκδήλωση.⁽⁵²⁾ Ο κνησμός και ο καύσος μπορεί να είναι τόσο σοβαρά, ώστε να προκαλούν πόνο. Οι δερματικές βλάβες υποχωρούν με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

3.2.3 Σιδηροπενική αναιμία

Η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είναι και η μόνη εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Η απορρόφηση του σιδήρου πραγματοποιείται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο. Η απορρόφησή του από τον αυλό του εντέρου προς το αίμα πραγματοποιείται μέσω των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου, συνεπώς η ακεραιότητά του είναι καθοριστική. Για τη σιδηροπενική αναιμία, σε περιπτώσεις εκτεταμένης νόσου, ευθύνονται και οι αιμορραγίες του δέρματος ή του βλεννογόνου ή αιμορραγίες από το πεπτικό σύστημα, που επιβαρύνουν την αναιμία.

3.2.4 Οστεοπόρωση

Μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της κοιλιοκάκης είναι η μείωση της οστικής πυκνότητας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με τη δυσαπορρόφηση του ασβεστίου, η οποία συνεπάγεται από υπερέκκριση παραθορμόνης, που οδηγεί στην απώλεια του φλοιώδους ιστού και στην αύξηση του οστικού μεταβολισμού. Οι πάσχοντες από κοιλιοκάκη, φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στην οστεοπόρωση, καθώς το ανοσοποιητικό τους φαίνεται να επιτίθεται στον οστικό ιστό, με αυτοαντισώματα έναντι οστεοπροτεργίνης, μιας κυτταροκίνης που ανήκει στην υπεροικογένεια του TNF (Tumor Necrosis Factor) και έχει χορηγηθεί πειραματικά, σαν αντιοστεολυτικό φάρμακο, για την θεραπεία της οστεοπόρωσης.⁽⁵³⁾ Ακόμα ένας λόγος εμφάνισης της οστεοπόρωσης είναι η αδυναμία απορρόφησης της βιταμίνης D, καθώς υπάρχει και μειωμένη απορρόφηση λίπους.

Ακόμα και μετά τη συμμόρφωση σε ΔΕΓ, η οστεοπόρωση παραμένει, καθώς πολύ συχνά, μειώνεται η πρόσληψη του διαιτητικού ασβεστίου, αφενός γιατί υπάρχει ο αποκλεισμός των δημητριακών και του ψωμιού, τα οποία προσφέρουν το 25% της ημερήσιας πρόσληψης, αφετέρου γιατί μειώνεται η κατανάλωση

γάλακτοκομικών που είναι σύνηθες να καταναλώνονται με δημητριακά ή σε μορφή σάντουιτς, πίτσας κλπ.⁽⁵⁴⁾

Συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή στα άτομα με κοιλιοκάκη, όσον αφορά τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και συστήνεται χορήγηση συμπληρωμάτων ώστε να εξασφαλιστεί πρόσληψη 1000mg ασβεστίου ημερησίως, για ενήλικες άνω των 18 ετών και 1500mg ασβεστίου ημερησίως για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες άνω των 55 ετών. Επιπλέον, συστήνεται αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και η αποφυγή αλκοόλ και καπνίσματος. Άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθρίτιδα, νευρολογικά συμπτώματα (για παράδειγμα περιφερική νευροπάθεια), κόπωση, διαταραχές εμμήνου ρήσεως ή ψυχικές διαταραχές είναι επίσης συχνές. Το κλειδί για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι η αύξηση της ευαισθητοποίησης των κλινικών γιατρών για το ευρύ φάσμα των συμπτωμάτων.

Κεφάλαιο 4. Διάγνωση της κοιλιοκάκης

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης γίνεται με τη χρήση συνδυασμού ορολογικών δοκιμασιών, βιοψίας του λεπτού εντέρου και αξιολόγησης της απόκρισης στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (ΔΕΓ).

4.1 Ορολογικές δοκιμασίες

Διάφορες ορολογικές δοκιμασίες αντισωμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχική διαγνωστική δοκιμασία σε ασθενείς με κλινική υποψία κοιλιοκάκης.⁽⁵⁵⁾ Αυτές περιλαμβάνουν:

1. IgA αντισώματα έναντι του ενδομυσίου (EMA)
2. IgA αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (IgA tTG)
3. IgA ή IgG αντισώματα έναντι απαμινωμένων πεπτιδίων γλιαδίνης (IgA ή IgG DGP), από τα οποία τα IgG είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς με γνωστή IgA ανεπάρκεια

Ορολογικός Δείκτης	Ειδικότητα (%)	Ευσαιθησία (%)
IgA EMA	98-100	75-100
IgA tTG	91-99	75-95
IgA DGP	93-96	82-96
IgG DGP	99-100	70-95
IgA + IgG DGP	96-99	76-97

Η δοκιμασία EMAs (αντισώματα έναντι ενδομυσίου), που είναι μια μορφή περιαγγειακού συνδετικού ιστού και TG2-Ab δοκιμών, μπορούν να υποστηρίξουν τη διαγνωστική διαδικασία στην επιλογή ασθενών για ενδοσκόπηση, στη διάρκεια της

οποίας, συλλέγονται διαγνωστικά δείγματα βιοψίας δωδεκαδακτύλου. Οι EMAs και TG2-Abs έχουν εξαιρετική ευαισθησία (90-100%) και σχεδόν 100% ειδικότητα για την κοιλιοκάκη.^(56, 57) Η δοκιμασία EmA έχει θεωρηθεί ο χρυσός κανόνας για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων κοιλιοκάκης. Όμως, καθώς αυτή η δοκιμή βασίζεται στον έμμεσο ανοσοφθορισμό, είναι υποκειμενική, χαμηλής απόδοσης, επίπονη και δαπανηρή. Η απόδοση των εμπορικών δοκιμασιών για TG2-Abs μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την ποιότητα του αντιγόνου TG2 και ως εκ τούτου ορισμένες δοκιμασίες μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, γενικά χαμηλές τιμές TG2-Ab συνδέονται μερικές φορές με αυτοάνοσες ασθένειες, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και λοιμώδεις ασθένειες.

Πιο πρόσφατα ανεπτυγμένες δοκιμές χρησιμοποιούν DGPs (απαμινωμένα γλιαδινικά πεπτίδια) ως αντιγόνο για την ανίχνευση ειδικών DGP αντισωμάτων. Η δοκιμασία απαμινωμένου γλιαδινικού πεπτιδίου IgG μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς περιορισμό σε άτομα με ανεπαρκή παρουσία IgA. Πολλά άτομα με κοιλιοκάκη, έχουν ανιχνεύσιμα, αλλά χαμηλά επίπεδα IgA αντισωμάτων, και για αυτά τα άτομα, η ακρίβεια των εξετάσεων που βασίζονται στα IgA θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται. Ο ορολογικός έλεγχος μπορεί να μην είναι ακριβής σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και να είναι λιγότερο ακριβής σε εκείνα που είναι μικρότερα των 2 ετών.

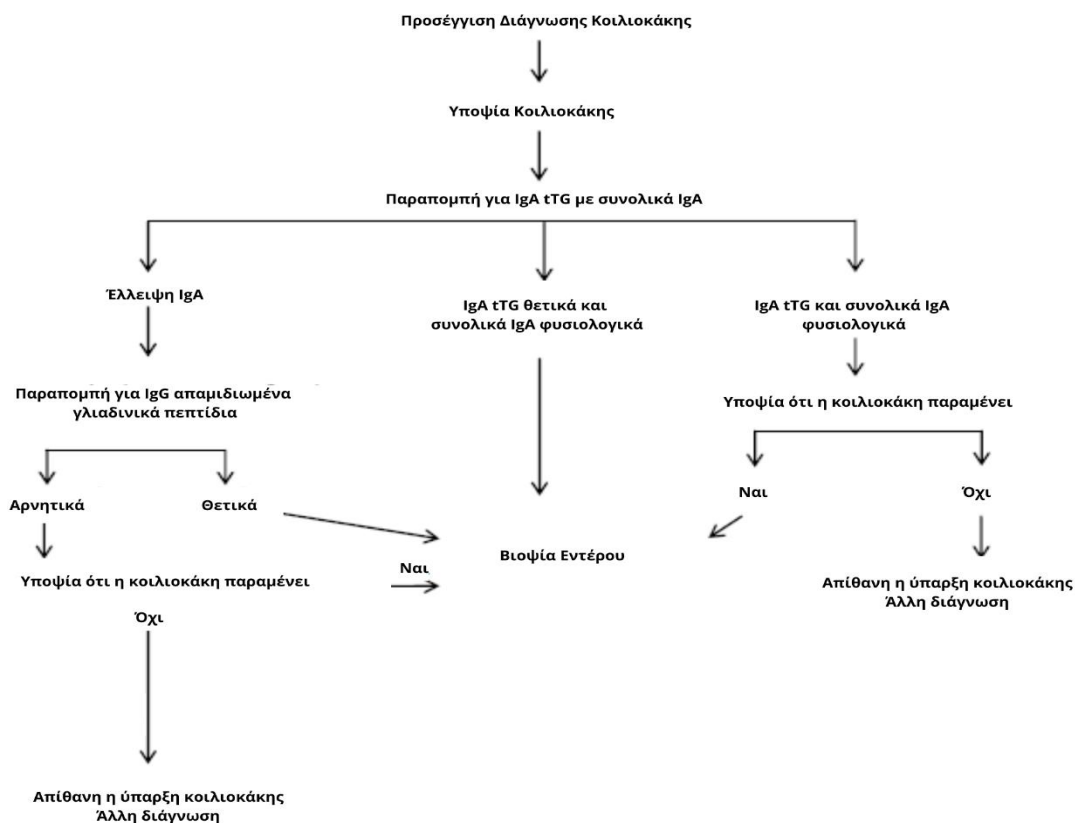
Συγκεκριμένα, οι πιο ακριβείς ορολογικές δοκιμασίες για την κοιλιοκάκη είναι για τους IgA ισότυπους EMAs και TG2-Abs, και μόνο στην περίπτωση της επιλεκτικής IgA ανεπάρκειας απαιτούνται δοκιμές αντισωμάτων ισότυπου IgG.⁽⁵⁸⁾

Επιπλέον, ~10% των ασθενών με κοιλιοκάκη είναι οροαρνητικοί και συνεπώς δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν με καμία από τις σημερινές ορολογικές μεθόδους. Σε οροαρνητικές περιπτώσεις, η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση της βλάβης του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, η οποία, όπως και τα συμπτώματα, ανταποκρίνεται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη.⁽⁵⁹⁾

Οι ορολογικές δοκιμασίες δεν επαρκούν για την διάγνωση της κοιλιοκάκης. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται, όταν η βιοψία δείξει τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα που σχετίζονται με δυσαπορρόφηση του λεπτού εντέρου.

Η εντερική βιοψία με σκοπό την επιβεβαίωση της παρουσίας κοιλιοκάκης δεν είναι απαραίτητη στα άτομα που έχουν μία βιοψία δέρματος με την τυπική ιστοπαθολογία της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Επιπλέον, η διάγνωση της κοιλιοκάκης χωρίς βιοψία γίνεται στα βρέφη ή στα παιδιά με σημάδια ή συμπτώματα κοιλιοκάκης και επίπεδα IgA tTG υψηλότερα κατά 10 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό, σύμφωνα με Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής.

Εξαιτίας της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, αυτές οι δοκιμασίες πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη του αποκλεισμού της γλουτένης. Πολλοί ασθενείς ξεκινούν ΔΕΓ από μόνοι τους, πριν να γίνει μία οριστική διάγνωση για κοιλιοκάκη. Στην σοβαρή μορφή κοιλιοκάκης, αν η δοκιμασία γίνει εντός 2 μηνών από την έναρξη ΔΕΓ, υπάρχει πιθανώς ελάχιστη επίδραση στα ορολογικά αποτελέσματα και στα ευρήματα της βιοψίας. Τα άτομα με θετικά ορολογικά αποτελέσματα που έχουν μία διάγνωση κοιλιοκάκης στην εντερική βιοψία, τυπικά έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα έξι με δώδεκα μήνες μετά την εισαγωγή της ΔΕΓ.



Εικόνα 8: Διαγνωστικός Αλγόριθμος Κοιλιοκάκης

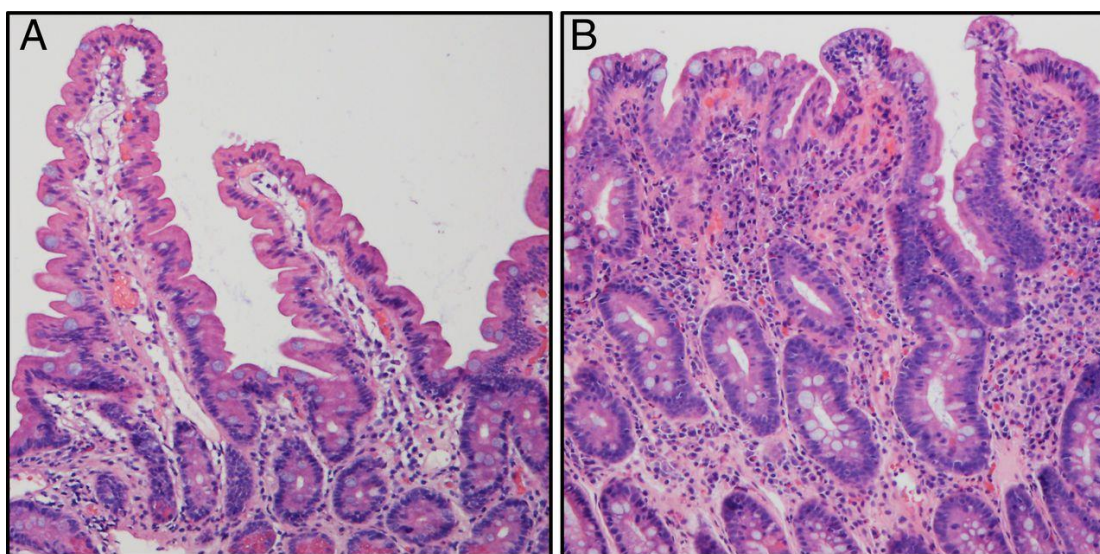
4.2 Ταυτοποίηση των αντιγόνων HLA

Η πλειοψηφία των ασθενών με κοιλιοκάκη φέρουν το HLA DQ2. Το DQ8 είναι παρόν στους περισσότερους από τους απομεινάντες ασθενείς. Η θετική προγνωστική αξία της παρουσίας του DQ2 είναι χαμηλή και εκείνη του DQ8 ακόμα χαμηλότερη. Η προγνωστική αξία της απουσίας του DQ2 και του DQ8 ωστόσο είναι εξαιρετικά υψηλή που σχεδόν αποκλείει την ύπαρξη κοιλιοκάκης.

Η χρήση της HLA ταυτοποίησης είναι υψηλής σημασίας, γιατί μπορεί να ταυτοποιήσει παιδιά από ομάδες κινδύνου, που υπάρχει πιθανότητα να αναπτύξουν κοιλιοκάκη στο μέλλον. Επίσης, μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη της νόσου σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, χωρίς σωστή διάγνωση.

4.3 Βιοψία λεπτού εντέρου

Σε άτομα που είναι οροθετικά για αυτοαντισώματα ειδικά για την κοιλιοκάκη ή όταν η κλινική υποψία για κοιλιοκάκη είναι υψηλή λόγω σοβαρών συμπτωμάτων, εφαρμόζονται περαιτέρω διαγνωστικές διαδικασίες. Η διάγνωση της κοιλιοκάκης βασίζεται ιστορικά στην επίδειξη ατροφίας των λαχνών του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, ενδοεπιθηλιακής λεμφοκυττάρωσης και υπερπλασίας κρυπτών σε δείγματα βιοψίας που λήφθηκαν κατά την γαστροσκόπηση.^(11, 60)



Εικόνα 9: Μορφολογία λαχνών του λεπτού εντέρου

A) Φυσιολογική εικόνα λαχνών, B) Ατροφία λαχνών σε άτομα με κοιλιοκάκη.

Ωστόσο, υπάρχουν πολλές προκλήσεις στη διαγνωστική μέθοδο που βασίζεται στη βιοψία. Κατ' αρχάς, μπορεί να εμφανιστεί συγκρίσιμη ατροφία λαχνών κατά τη θεραπεία με ορισμένα φάρμακα, κατά τη διάρκεια ιϊκών και βακτηριακών λοιμώξεων και ως συνέπεια αυτοάνοσης εντεροπάθειας. Ως εκ τούτου, η ατροφία λαχνών καθ' εαυτή δεν είναι ένα συγκεκριμένο παθολογικό εύρημα για την

κοιλιοκάκη. Δεύτερον, στο πλαίσιο της κοιλιοκάκης, η ατροφία λαχνών είναι η τελική φάση της βαθμιαίας καταστροφής των εντερικών λαχνών και μπορεί να χρειαστεί χρόνια ή ακόμα και δεκαετίες για να αναπτυχθεί. Εντούτοις, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ήδη διάφορα συμπτώματα πριν την ανάπτυξη της εμφανούς βλάβης του λεπτού εντέρου. Επιπλέον, έχει φανεί ότι οι ασθενείς επωφελούνται από μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ακόμη και σε πρώιμη φάση ανάπτυξης της νόσου, γεγονός που υποστηρίζει την ιδέα ότι η κοιλιοκάκη εκτείνεται πέρα από την ατροφία των λαχνών.

⁽⁶¹⁾ Μια τέτοια κατάσταση με θετικά αντισώματα ορού ειδικά για τη νόσο, αλλά με κανονική μορφολογία του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, συχνά χαρακτηρίζεται ως πιθανή κοιλιοκάκη.

Κεφάλαιο 5. Διατροφική διαχείριση της Κοιλιοκάκης

Σαν κύρια διαχείριση της κοιλιοκάκης έχει προταθεί μετά τον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (GFD), με εξαιρετικά αποτελέσματα. Ο όρος «ελεύθερη γλουτένης» χρησιμοποιείται για μια δίαιτα που στερείται των επιβλαβών πεπτιδίων της γλουτένης, πρακτικά δηλαδή, καθετί που περιέχει το σιτάρι, τη σίκαλη, το κριθάρι και όλες τις διασταυρώσεις αυτών των σιτηρών. Το σιτάρι αποτελεί τη βάση για τα περισσότερα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων των ψωμιών, των ζυμαρικών, των αρτοσκευασμάτων και πολλών σνακ. Χρησιμοποιείται συχνά ως πυκνωτικό για σάλτσες και ως σταθεροποιητής γεύσης, βλέπουμε λοιπόν ότι καθίσταται δύσκολη η πλήρης αποφυγή του.

Παρ'όλα αυτά, μια αυστηρή δίαιτα, ελεύθερη γλουτένης, είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς. Φαίνεται όμως ότι η θρεπτική σύσταση της δίαιτας κάποιες φορές δεν είναι πλήρης. Συχνά, μια τέτοια δίαιτα είναι πλούσια σε απλούς υδατάνθρακες και η σύστασή της σε φυτικές ίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία είναι μειωμένη.⁽⁶²⁾

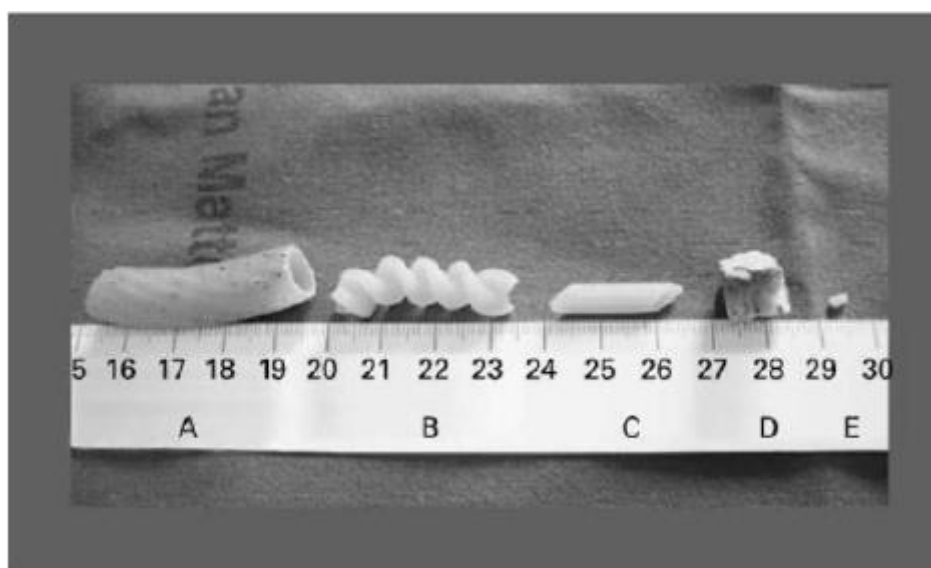
5.1 Προϋποθέσεις προϊόντων ελεύθερων γλουτένης

Σαν προϊόντα ελεύθερα γλουτένης από το 2013, χαρακτηρίζονται από τον US FDA, όσα προϊόντα περιέχουν <20 ppm γλουτένης, που ισοδυναμεί με 20mg ανά κιλό τροφίμου, όταν αυτό μετράται με διαπιστευμένο σύστημα. Μια δίαιτα χωρίς καθόλου γλουτένη θα ήταν ιδανική, όμως κάτι τέτοιο στην πραγματικότητα δεν μπορεί να ισχύσει στο 100%, αφ' ενός γιατί είναι δύσκολο να ακολουθηθεί, αφ' ετέρου γιατί δεν υπάρχουν τόσο εξειδικευμένες αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευση της γλουτένης στα τρόφιμα.

Τα ειδικά τρόφιμα είναι πλέον πολλά και φέρουν την ένδειξη «Ελεύθερο Γλουτένης» ή «Gluten Free». Τα προϊόντα αυτά υπάρχουν σε χώρους στα σούπερ

μάρκετ με ειδική σήμανση. Επιπλέον, υπάρχει η αντίστοιχη σήμανση και σε φαρμακευτικά προϊόντα. Στην Ελλάδα, τα άτομα που έχουν ιατρική γνωμάτευση ότι πάσχουν από κοιλιοκάκη, έχουν πρόσβαση σε υποκατάστατα προϊόντα με συνταγή ιατρού.

Όταν ένα τρόφιμο φέρει τον ισχυρισμό ελεύθερο γλουτένης ή κάποιο παρόμοιο ισχυρισμό, όπως free of gluten, without gluten, no gluten, αλλά δεν πληροί τις προϋποθέσεις που το ορίζουν ως ελεύθερο γλουτένης, θεωρείται παραπλανητικό.



Εικόνα 10: Διαφορετικά είδη τροφίμων που περιέχουν γλουτένη

Τα δείγματα A, B, C είναι διαφορετικά είδη ζυμαρικών, το D είναι ένα μικρό κομμάτι ψωμιού και το E είναι ένα ψίχουλο ψωμιού. Η ποσότητα γλουτένης που περιέχεται στο καθένα είναι:

A: 209mg B: 86mg C: 32mg D: 28mg E 0-5mg

5.2 Η βρώμη στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης

Παρόλο που η βρώμη περιέχει <20ppm γλουτένης και πληροί τις προϋποθέσεις για την ασφάλεια των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης, η ένταξή της στη δίαιτα παραμένει αμφιλεγόμενη.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Εντάσσοντας τη βρώμη στη ΔΕΓ, προστίθεται μια πηγή διαλυτών φυτικών ινών, μετάλλων και ιχνοστοιχείων, καθώς φαίνεται ότι μειώνεται και η μεταγευματική γλυκόζη στο αίμα.⁽⁶⁶⁾

Πληθώρα στοιχείων δείχνει ότι η βρώμη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και δεν έχουν αρνητικές συνέπειες στη μορφολογία του βλεννογόνου του εντέρου, ούτε κλινικά συμπτώματα, ακόμα και μετά από μακροπρόθεσμη κατανάλωση. ⁽⁹⁾ Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που η κατανάλωση βρώμης πυροδοτεί κλινικά συμπτώματα και προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου. ⁽⁶⁷⁾

Δεν έχει διευκρινιστεί αν τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην κατανάλωση καθαρής, χωρίς προσμίξεις, βρώμης ή αν οφείλονται σε επιμόλυνση της βρώμης με δημητριακά που περιέχουν γλουτένη. Απαιτούνται περισσότερες διευκρινίσεις σχετικά με την ανεκτικότητα της βρώμης από τα άτομα με κοιλιοκάκη και η εισαγωγή στη ΔΕΓ παραμένει ένα θέμα υπό συζήτηση.

Με την προσθήκη της βρώμης σε μια ΔΕΓ, όταν αυτή είναι ανεκτή, φαίνεται πως εμπλουτίζεται σημαντικά η λίστα των τροφίμων που μπορούν να καταναλωθούν με ασφάλεια. Από διατροφικής πλευράς, η βρώμη αποτελεί καλή πηγή σιδήρου, φυτικών ινών, θειαμίνης και ψευδαργύρου. Η βρώμη του εμπορίου, όταν εισάγεται στη δίαιτα ατόμων με κοιλιοκάκη, πρέπει να είναι επιβεβαιωμένα καθαρή και χωρίς προσμίξεις. ⁽⁶⁸⁾

5.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη ΔΕΓ

Πέρα από την παρουσία της γλουτένης στα περισσότερα τρόφιμα, ένα κρίσιμο σημείο στη ΔΕΓ είναι η συμμόρφωση ενός ασθενή σε αυτή. Έχει φανεί ότι η συμμόρφωση στη ΔΕΓ από 36% ως 96%, ⁽⁶⁹⁾ με το 20-80% των ασθενών να μην τηρούν αυστηρά τη δίαιτα είτε περιστασιακά, είτε παρατεταμένα.

Στους λόγους μη συμμόρφωσης σε μια ΔΕΓ κατατάσσεται η έλλειψη γευστικότητας, η κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού, ελλιπούς διαθεσιμότητα προϊόντων. Επιπλέον μελέτες, έχουν εντάξει στους παράγοντες μη συμμόρφωσης την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του ασθενή, τη συμπτωματολογία του, αλλά και την ψυχολογική του κατάσταση. Άλλοι παράγοντες που δε βοηθούν τα άτομα με

κοιλιοκάκη να αφαιρέσουν εντελώς τη γλουτένη από τη διατροφή τους είναι η ελλιπής πληροφόρησή τους για το περιεχόμενο και τη σύνθεση των τροφίμων, το κόστος των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης, αλλά και η δυσκολία ανάγνωσης των ετικετών είτε αυτό οφείλεται στο χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, τον αναλφαριθμητισμό, προβλήματα όρασης, είτε στην απουσία εκπαίδευσής τους για τη σωστή ανάγνωση της ετικέτας. Επιπρόσθετα, η αδυναμία τήρησης των κανόνων υγιεινής κατά την προετοιμασία φαγητού για τα άτομα με κοιλιοκάκη, αποτελεί ακόμα έναν παράγοντα μη συμμόρφωσης. Τέλος, έχει φανεί πως άτομα με ήπια συμπτώματα ή απουσία αυτών, οδηγούνται συχνότερα στη μη συμμόρφωση, σε αντίθεση με εκείνους που εμφανίζουν άμεση συμπτωματολογία μετά από κατανάλωση γλουτένης.

Η τακτική διαιτολογική παρακολούθηση του ασθενή, αλλά και η ένταξή του σε μια ομάδα υποστήριξης, φαίνεται πως δρα θετικά στη συμμόρφωσή του.⁽⁶⁹⁾

Κόστος και Διαθεσιμότητα

Το κόστος μιας δίαιτας ελεύθερη γλουτένης διαφέρει σε κάθε χώρα. Συνήθως όμως, η δίαιτα αυτή είναι πιο ακριβή, καθώς είναι πιο ακριβά τα ειδικά προϊόντα. Αυτό αποτελεί πρόβλημα για τη διατροφική θεραπεία ατόμων με περιορισμένους οικονομικούς πόρους. Στην Ελλάδα, όσον αφορά τα παιδιά, τα ασφαλιστικά ταμεία καλύπτουν μέσω συνταγογράφησης, προϊόντα που φτάνουν τα 150 ευρώ, ενώ στους ασφαλισμένους ενήλικες καλύπτεται αγορά προϊόντων ύψους 100 ευρώ μηνιαίως. Πέρα από το υψηλό κόστος της δίαιτας, υπάρχει και η περιορισμένη διαθεσιμότητα στα ειδικά προϊόντα και σκευάσματα.

Ηλικία

Ένας παράγοντας που δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως το πώς επηρεάζει τη συμμόρφωση, είναι η ηλικία διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Έχει φανεί πως εμφανίζουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΔΕΓ άτομα που έχουν διαγνωστεί κατά την παιδική τους ηλικία (κάτω των 4 ετών), προτείνοντας πως μια έγκαιρη διάγνωση, οδηγεί σε μεγαλύτερη προσκόλληση. Απέναντι στα αποτελέσματα άλλων μελετών, είναι μια μελέτη που έδειξε ότι τα ποσοστά ενηλίκων που δε συμμορφώνονται, είναι μεγαλύτερα σε εκείνους που διαγνώστηκαν κατά την παιδική τους ηλικία, σε σχέση με εκείνους που διαγνώστηκαν όντας ενήλικες. ⁽⁷⁰⁾

Πληροφόρηση

Η ανεπαρκής πληροφόρηση σχετικά με το ποια τρόφιμα περιέχουν γλουτένη ή και ποιες είναι οι κρυφές πηγές γλουτένης, αποτελούν έναν ακόμα παράγοντα μη συμμόρφωσης. Είναι πολύ σημαντικό ο ασθενής να μπορεί να αναγνωρίζει την παρουσία γλουτένης σε τρόφιμα και φάρμακα, αλλά και σε προϊόντα όπως καλλυντικά, πρόσθετα τροφίμων, κόλλα σε φακέλους επιστολής. Επιπλέον, ο κίνδυνος της επιμόλυνσης μέσα στο σπίτι είναι μεγάλος, αν υπάρχει ελλειψής ενημέρωση για σωστούς χειρισμούς κατά την αποθήκευση, την επεξεργασία ή το μαγείρεμα του φαγητού.

Επαγγελματίες υγείας

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη εμπιστεύονται τις συμβουλές των επαγγελματιών υγείας και ακολουθούν τις οδηγίες που δίνονται από διαιτολόγους και γαστρεντερολόγους. Η έλλειψη εμπιστοσύνης, σχετίζεται με μειωμένη συμμόρφωση στη ΔΕΓ. Όταν ο ασθενής παρακολουθείται συστηματικά από διαιτολόγο, βελτιώνεται η συμμόρφωσή του, αλλά και άλλα διατροφικά σημεία. Ο ρόλος του διαιτολόγου σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, είναι να δημιουργεί ένα πλήρες και

ισορροπημένο πλάνο, να δίνει στον ασθενή όλες τις επιλογές ελεύθερες γλουτένης, ώστε να δημιουργείται μια θετική στάση του ασθενή απέναντι στο διατροφικό πλάνο. Επιπλέον, καθοδηγεί για την ορθή χρήση των συνταγογραφούμενων ελεύθερων γλουτένης τροφίμων, αλλά βοηθά και στο να ξεπεραστούν πιθανές δυσκολίες. Η ένταξη σε ομάδες υποστήριξης ατόμων με κοιλιοκάκη, φαίνεται να έχουν αυξημένα ποσοστά προσκόλλησης στη ΔΕΓ.⁽⁷⁰⁾

Συναισθηματικές διαταραχές

Στα άτομα με κοιλιοκάκη έχει φανεί πως υπάρχουν αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης και άγχους, τα οποία είναι υπό συζήτηση για το αν εμφανίζονται ως απόρροια της νόσου ή αν παρουσιάζονται λόγω της ύπαρξης μιας χρόνιας νόσου, η οποία χρήζει αντιμετώπισης και δια βίου αλλαγές στον τρόπο ζωής. Έχει φανεί ότι αν υπάρχει συμμόρφωση στις αλλαγές που συστήνονται στα άτομα με κοιλιοκάκη, τότε τα συμπτώματα της κατάθλιψης φαίνεται να βελτιώνονται.⁽⁷⁰⁾

5.4 Πιθανά Διατροφικά Προβλήματα από τη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης

Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι ζωτικής σημασίας στη θεραπεία της κοιλιοκάκης. Μια τέτοια δίαιτα συνεπάγεται δια βίου αποκλεισμό της γλουτένης από τη διατροφή, συνεπώς τον αυστηρό αποκλεισμό τροφίμων όπως το σιτάρι, το κριθάρι, η σίκαλη και όσων την περιέχουν. Αυτός ο αποκλεισμός μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές ανεπάρκειες, κυρίως στα παιδιά, όπου απαιτείται ενέργεια και επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξή τους. Τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη θρεπτική αξία των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης που κυκλοφορούν στην αγορά.

Το 20-40% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχει φανεί ότι παρουσιάζει διατροφικές ανεπάρκειες που σχετίζονται με το ισοζύγιο ενέργειας ή πρωτεϊνών, τις φυτικές ίνες, τα μέταλλα και τις βιταμίνες. Οι ελλείψεις μπορεί να προκύψουν κατά

τη διάγνωση, αλλά και κατά τη διάρκεια εφαρμογής της ΔΕΓ. Κατά τη διάγνωση, οι ελλείψεις οφείλονται στην ατροφία των λαχνών που έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, όπως σίδηρος, χαλκός, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12 και ψευδάργυρος. Στα άτομα που ακολουθούν τη ΔΕΓ, οι διατροφικές ανεπάρκειες πιθανόν οφείλονται στις εσφαλμένες διατροφικές επιλογές των ασθενών, αλλά και στη χαμηλή διατροφική ποιότητα των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης.

Κατά τη διάγνωση	Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης	Προϊόντα ελεύθερα γλουτένης	Μακροπρόθεσμη εφαρμογή ΔΕΓ
Ενέργεια/Πρωτεΐνη			
Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες
Σίδηρος	Σίδηρος	Σίδηρος	
Ασβέστιο	Ασβέστιο		
Βιταμίνη D	Βιταμίνη D		
Μαγνήσιο	Μαγνήσιο		
Ψευδάργυρος			
Φυλλικό οξύ, Νιασίνη	Φυλλικό οξύ, Νιασίνη	Φυλλικό οξύ, Νιασίνη	Φυλλικό οξύ, Νιασίνη
Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12	Βιταμίνη B12
Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη	Ριβοφλαβίνη

Πίνακας 4: Συνήθεις διατροφικές ανεπάρκειες ασθενών με κοιλιοκάκη ⁽⁷¹⁾

Φυτικές ίνες

Η αφαίρεση των προϊόντων σίτου από τη διατροφή μειώνει την καθημερινή πρόσληψη φυτικών ινών. Σε μια ΔΕΓ μπορεί να αυξηθεί η πρόσληψή τους, με την

άυξηση κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες και ελεύθερων γλουτένης. Εάν κριθεί απαραίτητο, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και κάποιο συμπλήρωμα διαλυτών ινών ή βοτάνων. Για να μη δημιουργηθούν δυσάρεστα συμπτώματα, η αύξηση των φυτικών ινών στη ΔΕΓ πρέπει να γίνει σταδιακά και ταυτόχρονα να ενθαρρύνεται και η επαρκής πρόσληψη υγρών. Αν οι ασθενείς είναι νεοδιαγνωσμένοι και έχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως διάρροια, κοιλιακή διάταση και μετεωρισμό, θα πρέπει να αυξήσουν την πρόσληψη φυτικών ινών, μόλις τα συμπτώματα υποχωρήσουν.

Ασβέστιο και Βιταμίνη D

Λόγω της βλάβης στον εντερικό βλεννογόνο και συγκεκριμένα στην περιοχή, όπου παράγεται το ένζυμο λακτάση, μπορεί να παρουσιαστεί δευτεροπαθής ανεπάρκεια λακτάσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη ανικανότητα πέψης της λακτόζης. Με την αποκατάσταση της ιστολογικής εικόνας του εντέρου, οι πάσχοντες μπορούν να ανεχθούν ξανά τη λακτόζη.⁽⁷²⁾ Δεδομένου του σημαντικού κίνδυνου εμφάνισης οστεοπενίας και οστεοπόρωσης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι απαραίτητη.

Πηγές ασβεστίου σε μία δίαιτα δυσανεξίας της λακτόζης αποτελεί το ενισχυμένο γάλα σόγιας και γάλα ρυζιού, εμπλουτισμένοι χυμοί με ασβέστιο, σολομός κονσέρβας και σαρδέλες με τα κόκαλα. Τα άτομα με ήπια έως μέτρια δυσανεξία στη λακτόζη, μπορεί να μην έχουν καμία δυσκολία στο να ανέχονται ορισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα με μειωμένη περιεκτικότητα λακτόζης, όπως τα σκληρά τυριά, το γιαούρτι με ζωντανή καλλιέργεια και το γάλα με μειωμένη λακτόζη.⁽⁷³⁾

Επιπλέον, συχνό πρόβλημα είναι και η πρόσληψη βιταμίνης D, καθώς οι ασθενείς μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ορού, λόγω δυσαπορρόφησης. Οι κυριότερες πηγές βιταμίνης D είναι το συκώτι, ο κρόκος του

αυγού, τα ψάρια, το βούτυρο και εμπλουτισμένα προϊόντα εμπορίου, όπως γάλα και χυμοί.

Φυλλικό Οξύ

Η σύσταση για το γενικό πληθυσμό σχετικά με την πρόσληψη του φυλλικού οξέος είναι της τάξης των 400μg ημερησίως και για τις γυναίκες που σχεδιάζουν μια εγκυμοσύνη ή βρίσκονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης φτάνουν τα 600μg ημερησίως. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με κοιλιοκάκη ενδέχεται να μην μπορούν να καλύψουν την ελάχιστη απαιτούμενη πρόσληψη για τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 μg και να χρειάζεται να εντάξουν εμπλουτισμένα τρόφιμα και πιθανόν συμπληρωματική χορήγηση να είναι απαραίτητη.⁽⁷⁴⁾ Οι κυριότερες πηγές φυλλικού οξέος είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα φρούτα, όπως επίσης, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί.

Μαγνήσιο

Έχει βρεθεί ότι περίπου 20% των ασθενών με κοιλιοκάκη παρουσιάζει ανεπάρκεια μαγνησίου. Η έλλειψη μαγνησίου μειώνει την έκκριση της παραθορμόνης και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπενία. Έχει φανεί πως συμπληρώματα μαγνησίου σε ασθενείς, αυξάνουν την έκκριση της παραθορμόνης και την οστική πυκνότητα.⁽⁷⁵⁾ Οι κυριότερες πηγές μαγνησίου στην διατροφή είναι πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όσπρια και ξηροί καρποί.

5.5 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ΔΕΓ

Η επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους των ατόμων με κοιλιοκάκη που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, παρέχει αντικρουόμενα δεδομένα.

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως η συμμόρφωση με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, έχει θετική επίδραση στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους, με μείωση του σωματικού λίπους, ομαλοποίηση του Δείκτη Μάζας Σώματος και σε υπέρβαρα και σε ελλειποβαρή άτομα. ⁽⁷⁶⁾ Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη έχει φανεί πως η συχνότητα υπέρβαρου και παχύσαρκου είναι μικρότερη στα άτομα με κοιλιοκάκη έναντι του υγιούς πληθυσμού, τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά την εφαρμογή της ΔΕΓ. Ακόμα και αν παρουσιάστηκε αύξηση στο BMI, αυτή παρέμεινε χαμηλότερα από τον υγιή πληθυσμό. ⁽⁷⁷⁾

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες, όπου τα αποτελέσματά τους δείχνουν αρνητική επίδραση στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Φάνηκε να διπλασιάζεται σε ένα χρόνο το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων που ακολουθούσαν ΔΕΓ. Οι συγγραφείς αποδίδουν την αύξηση βάρους, μερικώς, στο γεγονός ότι ο αποκλεισμός τροφίμων από τη διατροφή, οδηγεί στην επιλογή τροφίμων θερμιδικά πυκνών, πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και απλούς υδατάνθρακες. Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη κατανάλωση φαγητού, που πιθανόν αποδίδεται στη μη επαρκή κατανάλωση φυτικών ινών και συνεπώς σε μείωση του κορεσμού. ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾

Τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα δημιουργούν θέμα αντιπαράθεσης για το ποια τελικά είναι η επίδραση της ΔΕΓ στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους. Η αύξηση του βάρους σε πολλά παιδιά, οδηγεί στην ανάκτηση του χαμένου ύψους, με αποτέλεσμα ένα ομαλοποιημένο BMI. Ακόμα και αν δεν υπάρχουν σαφή αποτελέσματα, το βάρος είναι σημαντικό ζήτημα για τη διαχείριση της κοιλιοκάκης από τους παιδιάτρους και τους διαιτολόγους, ώστε να προληφθούν τυχόν επιπλοκές που σχετίζονται με αυτό.

5.6 Ισορροπημένη Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης

Για μια ισορροπημένη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης αποτελεί κρίσιμο σημείο η εκπαίδευση πάνω στην κοιλιοκάκη από εξειδικευμένο διαιτολόγο ή/και γιατρό με εμπειρία στην κοιλιοκάκη. Η εκπαίδευση είναι σημαντική, λόγω της πολυπλοκότητας της δίαιτας, όπου χρειάζεται διεξοδική προσέγγιση. Επιπλέον, για τη δια βίου συμμόρφωση σε ΔΕΓ, φαίνεται καθοριστικός παράγοντας η σωστή και ολοκληρωμένη εκπαίδευση, ώστε να προλαμβάνονται ή να αντιμετωπίζονται διατροφικές ανεπάρκειες. Στον παρακάτω πίνακα παραθέτονται τα έξι σημεία κλειδιά στην αντιμετώπιση των ασθενών με κοιλιοκάκη.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Συμβουλευτική από εκπαιδευμένο διαιτολόγο.2. Εκπαίδευση – μόρφωση σχετικά με την ασθένεια.3. Δια βίου συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (ΔΕΓ).4. Αναγνώριση και αντιμετώπιση διατροφικών ανεπαρειών.5. Πρόσβαση σε ομάδα υποστήριξης.6. Συνεχής και μακροχρόνια παρακολούθηση από πολυπαραγοντική ομάδα. |
|--|

Πίνακας 5: Σημεία κλειδιά στην αντιμετώπιση ασθενών με κοιλιοκάκη
NIH recommendations for future research on celiac disease and related conditions (2004) ADA, 2007

(81)

5.6.1 Τρόφιμα Ελεύθερα Γλουτένης

Συστήνεται η κατανάλωση τροφίμων που είναι από τη φύση τους ελεύθερα κοιλιοκάκης, καθώς έχει φανεί πως είναι πληρέστερα σε θρεπτικά συστατικά. Επιπλέον, η ενημέρωση και η αύξηση της ευαισθητοποίησης για τη διαθεσιμότητα των φυσικά ελεύθερων σε γλουτένη προϊόντων, θα βοηθήσει στην προώθηση κατανάλωσής τους, με αποτέλεσμα η ΔΕΓ να είναι πιο ισορροπημένη και οικονομικά συμφέρουσα.

Τρόφιμα Ελεύθερα Γλουτένης	Τρόφιμα που πιθανόν περιέχουν γλουτένη	Τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη
Δημητριακά και Άλευρα		
Ρύζι, ρυζάλευρο, πίτουρο ρυζιού Καλαμπόκι(αραβόσιτος), καλαμποκάλευρο Σόγια, αλεύρι σόγιας Πατάτα, άμυλο και αλεύρι πατάτας Αλεύρι αρακά Σησάμι Ταπιόκα Αμάρανθος Όσπρια (όλα και τα άλευρά τους) Φαγόπυρο Λιναρόσπορος Ξηροί καρποί και τα άλευρά τους Κινόα Αλεύρι όλυρας (αγριοσίταρο) Ταπιόκα (μανιόκα, cassava, yucca) Τριτικάλη Teff (ή TEF) Κεχρί Χαρούπι (και τα άλευρά τους)	Νιφάδες καλαμποκιού Διογκωμένο ρύζι σε δημητριακά πρωινού Βρώμη Δημητριακά πρωινού με βάση το ρύζι και το καλαμπόκι	Κριθάρι, σιτάρι, σίκαλη, μη καθαρή βρώμη, καθώς και τα άλευρα αυτών Σιμιγδάλι Κουσκούς Πίτουρο, σπέρμα, φύτρο, άμυλο σιταριού Πλιγούρι Αλεύρι Spelt, Dinkel, Einkorn, Emmer, Farro, άλευρο Graham, Kamut Φαρίνα Βύνη (εκχυλίσματα βύνης, άρωμα βύνης, σιρόπι) Matzoh, Seitan (επίσης γνωστή ως "κρέας από σιτάρι")

		Δημητριακά πρωινού με βάση το σιτάρι, Μούσλι
Αρτοποιασκευάσματα		
Ειδικά σκευάσματα ΕΓ (όπως ειδικά ψωμιά, ζύμες κέικ, μπισκότα, κουλούρια, μίγματα αλεύρων) Μαρέγκα Σαντιγί Αμυγδαλωτά Ταχίνι		Όλα τα κανονικά ψωμιά Τσουρέκια Κέικ Κουλούρια Μπισκότα Κρουασάν Κράκερ Πάστες Πουτίγκες Πίτσες Φύλλο για πίτες Πίτες για σουβλάκια, Αραβικές πίτες, κλπ Μπάρες δημητριακών Κρέπες
Ζυμαρικά		
Ζυμαρικά από καλαμπόκι, ρύζι Ειδικά ζυμαρικά ελεύθερα γλουτένης		Όλα τα φρέσκα, αποξηραμένα, κονσερβοποιημένα
Κρέας και Πουλερικά		

Όλα τα φρέσκα κρέατα & πουλερικά Κονσερβοποιημένα/συσκευασμένα μόνο με τα φυσικά τους υγρά Λουκάνικα και αλλαντικά που περιέχουν μόνο κρέας ή με την σήμανση ΕΓ	Λουκάνικα Κονσέρβες κρέατος	Λουκάνικα & κρεατοσκευάσματα που δεν είναι 100% κρέας Γεύματα που συνοδεύονται από σάλτσες, μαρινάτα κρέατος και αρτύματα (μπορεί να περιέχουν υδρολυμένο σιτάρι ή πρωτεΐνη σιταριού ή σάλτσα σόγιας με βάση το σιτάρι) Γαλοπούλα (νωπή/κατεψυγμένη) *ο ζωμός ενδέχεται να περιέχει υδρολυμένη πρωτεΐνη σιταριού Υποκατάστατα κρέατος για χορτοφάγους
Ψάρι και Θαλασσινά		
Όλα τα φρέσκα, κατεψυγμένα, κονσερβοποιημένα που δεν προετοιμάζονται με αλεύρι ή έτοιμες σάλτσες		Όλα όσα προετοιμάζονται με αλεύρι (τηγανητά) ή έτοιμες σάλτσες, κροκέτες, πανέ (fish

		sticks, fish fingers) , θαλασσινά προϊόντα απομιμήσεις
Γαλακτοκομικά και Αυγά		
Γάλα, γιαούρτι, αφρόγαλα Τυρί (αγελαδινό, κατσικίσιο, σόγιας) Βούτυρο γάλακτος Μαργαρίνη Κρέμα γάλακτος Αυγά	Τετηγμένα τυριά, τυριά σε φέτες Τυριά με επικάλυψη μούχλας (μπρι, ροκφόρ, κτλ) Γιαούρτι με φρούτα Κρέμα σαντιγί	Γιαούρτι με μούσλι ή άλλα δημητριακά Γάλα με βύνη Τυριά σε μορφή κρέμας (cheese spread) Τυροκροκέτες και σκοτσέζικα αυγά (scotch eggs)
Λαχανικά		
Όλα τα λαχανικά, ωμά, κατεψυγμένα, σε λάδι, σε κονσέρβες	Έτοιμα φαγητά με πυκνωτικά μέσα	Κροκέτες ή αλευρωμένα, μείγματα λαχανικών με σιτάρι ή στάρι
Φρούτα		
Όλα τα φρούτα φρέσκα, κατεψυγμένα, σε σιρόπι, αποξηραμένα	Σακχαρόπηκτα φρούτα	Ξηρά φρούτα με επικάλυψη αλεύρου
Διάφορα		
Σπιτικές σούπες και ζωμοί Ζάχαρη, μαρμελάδα, ζελέ, μέλι, σορμπέ, σαντιγί, αλάτι, πιπέρι,	Σιρόπι για ποτά Χυμοί φρούτων με φυτικές ίνες	Σούπες και ζωμοί του εμπορίου

μπαχαρικά, απλά τουρσιά, ελιές, τοματοπολτός/κέτσαπ, αγνά βότανα, μουστάρδα, ξύδι (βαλσαμικό, μηλόξυδο, άσπρο, από κρασί) Κοινά βοηθητικά συστατικά ψησίματος από μεγάλες μάρκες σε σκόνη που είναι ΕΓ (καθαρό κακάο, σοκολάτα ψησίματος, τα τσιπ από χαρουπιές, το όξινο γλουταμινικό νάτριο (MSG), όξινο τρυγικό οξύ, σόδα, η ασπαρτάμη, βανίλια), τσάι, καφές, κακάο, χυμοί φρούτων, καθαρό τυρί σόγιας, αποξηραμένα μυρωδικά (ρίγανη κτλ.), αναψυκτικά	Μείγμα για ρόφημα σοκολάτας Μπεικιν πάουντερ Μαγιά Μαγιά μύρας Καρυκεύματα Άχνη ζάχαρη Γλειφιτζούρια Παγωτά Επιδόρπια εμπορίου (πιθανά ίχνη υδρολυμένης πρωτεΐνης σίτου ή άμυλο σιταριού)	Κύβοι, ενισχυτικά/ βελτιωτικά γεύσης, Προϊόντα που περιέχουν βύνη Ψημένοι ξηροί καρποί Τυρί σόγιας με γεύσεις Σοκολάτες Τσάι/καφές με γεύσεις, στιγμιαίος καφές, καφές από κριθάρι Σάλτσα σόγιας, σάλτσα Teriyaki, Worcestershire sauce, Έτοιμες σάλτσες και dressings εμπορίου Προζύμι
Αλκοολούχα Ποτά		
Υψηλής καθαρότητας ποτά, κρασί, λικέρ, σαμπάνια, τεκίλα, τσέρι Αποσταγμένα αλκοολούχα ποτά, όπως το ρούμι, το ουίσκι, βότκα, ούζο, βερμούτ, μπράντυ, γκράπα Μπύρες ειδικά παρασκευασμένες για ΔΕΓ		Σχεδόν όλα τα μη αποσταγμένα αλκοολούχα ποτά (μπύρα, μπύρα lager) Malt ουίσκι
Σνακ		

Καθαρό ποπ κορν Πατατάκια Ρυζογκοφρέτες	Ποπ κορν Τορτίγιες καλαμποκιού Chips καλαμποκιού	Ποπ κορν/πατατάκια με γεύσεις Σνακ τύπου γαριδάκια κτλ
---	--	---

Πίνακας 6: Τρόφιμα ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι γλουτένης

Μετάφραση από Case, S., 2010. *Gluten-Free Diet: A Comprehensive Resource Guide- Expanded And Revised Edition*. Canada: Iona Glabus.

5.6.2 Δυσκολίες στην καθημερινότητα της ΔΕΓ

Η συμμόρφωση στη ΔΕΓ γίνεται πιο δύσκολη, όταν υπάρχει «κρυμμένη» γλουτένη στα τρόφιμα ή επιμόλυνση κατά τη διάρκεια της παραγωγής. Για να μειωθούν οι πιθανότητες επιμόλυνσης συστήνεται η προετοιμασία φαγητών και γευμάτων στο σπίτι, όπου τηρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις. Τα βασικά σημεία για τη μαγειρική στο σπίτι, απαιτούν την οργάνωση και τον προγραμματισμό. Στην προσπάθεια αυτή βοηθάει ένα εβδομαδιαίο πλάνο γευμάτων, ώστε να γίνει η αγορά των απαραίτητων προμηθειών. Εκτός από την οργάνωση των ελεύθερων γλουτένης γευμάτων είναι σημαντικό να αποθηκεύονται σωστά, ώστε να μην υπάρχουν προσμείξεις ή επιμολύνσεις με τη γλουτένη. Επίπλέον, απαραίτητο είναι να χρησιμοποιούνται διαφορετικά σκεύη μαγειρικής ή πολύ σχολαστικά καθαρισμένα (πχ. τοστιέρα, ταψιά, τηγάνια).

Όσον αφορά τα παιδιά και τη συμμόρφωση στη ΔΕΓ, εστιάζεται η προσοχή σε συγκεκριμένα σημεία. Η προετοιμασία του σχολικού κολατσιού από το σπίτι, αποτελεί πολύ βασικό παράγοντα, ώστε να μη γίνουν επιλογές από το κυλικείο του σχολείου. Πολύ σημαντική επίσης είναι η ενημέρωση των παιδιών για την αποφυγή κερασμάτων μέσα στην τάξη, όπως επίσης και ποιες θα πρέπει να είναι οι επιλογές σε ένα παιδικό πάρτι.

Στην Ελλάδα, αποτελεί βασικό τρόπο ψυχαγωγίας η κατανάλωση φαγητού σε εστιατόρια. Σήμερα υπάρχουν ολοένα και περισσότερα καταστήματα που απευθύνονται στα άτομα με κοιλιοκάκη και πληρούν τις προϋποθέσεις στην επιλογή υλικών, αλλά και στον τρόπο παρασκευής και αποθήκευσης. Οι σύλλογοι που δραστηριοποιούνται στην Ελλάδα για τα άτομα με κοιλιοκάκη, παρέχουν κατάλογο με τα εγκεκριμένα καταστήματα που ολοένα και εμπλουτίζεται.

Η έλλειψη δεδομένων για το ποια ποτά είναι κατάλληλα επηρεάζει επίσης τη συμμόρφωση. Μεγάλη σημασία έχει τόσο για τα παιδιά, όσο και για τους ενήλικες η δυσκολία συμμετοχής στα μυστήρια της εκκλησίας, όπως στον εκκλησιασμό και τη Θεία κοινωνία, λόγω της ακαταλληλότητας του αντίδωρου και του άρτου.

5.7 Επιμονή Συμπτωμάτων

Η πλειοψηφία των ατόμων με κοιλιοκάκη παρουσιάζει κλινική βελτίωση μετά την έναρξη ΔΕΓ. Τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε μερικές εβδομάδες συνήθως και η υποχώρηση αυτή προηγείται της ιστολογικής ανάκαμψης, η οποία μπορεί να χρειαστεί περίπου 12-24 μήνες, ακόμα και να μην επανέλθει πλήρως. Ένα ποσοστό ασθενών αναφέρει ότι δεν υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από 6-12 μήνες εφαρμογής δίαιτας ελεύθερης γλουτένης.

Τα επίμονα συμπτώματα πολύ συχνά οφείλονται στην έκθεση των ασθενών σε ισχνές ποσότητες γλουτένης, που μπορεί να υπάρχουν ακόμα και σε τρόφιμα που χαρακτηρίζονται ως ελεύθερα γλουτένης.⁽⁸²⁾ Τα συμπτώματα σχεδόν πάντα οφείλονται στην ακούσια συνεχιζόμενη λήψη της γλουτένης, αφού αποτελεί την πιο κοινή αιτία, υπάρχουν ωστόσο και άλλοι λόγοι για την ύπαρξη των επίμονων συμπτωμάτων και παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

- Ακούσια κατάποση γλουτένης
- Λάθος Διάγνωση
- Δυσανεξία στη φρουκτόζη ή τη λακτόζη
- Άλλες τροφικές δυσανεξίες
- Παγκρεατική Ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (IBS)
- Μικροσκοπική Κολίτιδα
- Βακτηριακή Υπερανάπτυξη
- Λαμβλίαση (λοίμωξη Giardia)
- Ελκώδης Κολίτιδα
- Εντεροπάθεια σχετιζόμενη με T-λέμφωμα
- Ανθεκτική Κοιλιοκάκη

Πίνακας 7: Αίτια επίμονων συμπτωμάτων ⁽⁸³⁾

Τα παραπάνω, μπορεί να αποτελούν την κύρια αιτία των συμπτωμάτων, αλλά και να συνυπάρχουν μαζί με την κοιλιοκάκη.

5.7.1 Ανθεκτική Κοιλιοκάκη

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη θεωρείται ως μία μορφή πρώτου βαθμού ενδοεπιθηλιακού λεμφώματος, όπου εξακολουθούν να υπάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις και οι ιστολογικές ανωμαλίες, παρά την αυστηρή συμμόρφωση στη ΔΕΓ. Η διάγνωσή της γίνεται, όταν τα συμπτώματα επιμένουν, παρά την αυστηρή συμμόρφωση σε μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και υπάρχει ατροφία των λαχνών.

Όταν η διάγνωση της κοιλιοκάκης γίνεται σε ηλικία πάνω από τα 50 έτη, θα πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω έλεγχος για πιθανή παρουσία λεμφώματος. Η φαρμακευτική θεραπεία που συστήνεται για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής κοιλιοκάκης, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

- Κορτικοστεροειδή (περδνιζόνη, βουδεσονίδη)
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Interleukin 10
- Infliximab, Alemtuzumab (περιστασιακή χρήση)
- Anti-IL-15, Tofacitinib

Πίνακας 8: Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Κοιλιοκάκης
(Πηγή: ΕΛΙΓΑΣΤ)

Εάν δεν αντιμετωπιστεί η ανθεκτική κοιλιοκάκη υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής δυσθρεψίας, η οποία πιθανόν να χρειαστεί παρεντερική υποστήριξη σίτισης.

Συμπεράσματα

Η κοιλιοκάκη αποτελεί ένα σύνδρομο δυσαπορρόφησης που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Πυροδοτείται από την κατάποση γλουτένης και των πρωτεϊνών από δημητριακά όπως το σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι σε άτομα με γενετική προδιάθεση, επηρεάζοντας σύμφωνα με μελέτες περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού. Η πρόληψη της εμφάνισης ή η πρώιμη διάγνωσή της είναι εφικτή, χάρη στις σύγχρονες γνώσεις για την παθογένεια της νόσου και στα σύγχρονα εργαλεία διάγνωσης. Η ταξινόμηση του κάθε ασθενή, γίνεται βασιζόμενη στα συμπτώματα και την ιστοπαθολογική εικόνα. Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για έναν αριθμό από επιπλοκές στην υγεία των ασθενών. Η πρόληψη της κοιλιοκάκης στηρίζεται στη διατήρηση του μητρικού θηλασμού για τουλάχιστον ένα χρόνο, καθώς εστιάζεται η προσοχή στη χρονική στιγμή που θα γίνει η εισαγωγή της γλουτένης στη διατροφή κατά τη βρεφική ηλικία, με τις συστάσεις να αναφέρονται μεταξύ του διαστήματος 4-6 μηνών.

Η μοναδική επί του παρόντος θεραπεία για τη νόσο είναι μία αυστηρή εφ' όρου ζωής δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η οποία είναι σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών της κοιλιοκάκης. Η Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης αποτελεί ένα διατροφικό πλάνο που αποκλείει κάθε διατροφική πηγή γλουτένης και θα πρέπει να σχεδιάζεται έτσι, ώστε να αποφεύγονται πιθανές διατροφικές ελλείψεις. Οι ασθενείς με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στις κρυφές πηγές γλουτένης. Ο ρόλος της βρώμης στη ΔΕΓ, αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα μεταξύ των ειδικών, ωστόσο οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν σε μια μη υπερβολική κατανάλωση βρώμης, εγγυημένα μη επιμολυσμένης με γλουτένη, αν και μόνο αν είναι ανεκτή από τους ασθενείς, καθώς συστήνεται και η τακτική παρακολούθηση για πιθανή υποτροπή των ασθενών. Η συμμόρφωση στη ΔΕΓ δεν είναι πάντα εύκολη

και πολλοί ασθενείς εμπίπτουν σε διατροφικές υποτροπές με κίνδυνο εμφάνισης επίμονων συπτωμάτων και ανθεκτικής κοιλιοκάκης. Για την καλύτερη δυνατή συμμόρφωση των ασθενών στη ΔΕΓ είναι σημαντικό να γίνεται τακτική παρακολούθηση και κατάλληλη εκπαίδευση των ασθενών, καθώς και των οικογενειών τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The European Society for Pediatric Research: membership list 1979-1980. *Pediatr Res.* 1980;14(4 Pt 2):698-701.
2. McMillan SA, Watson RP, McCrum EE, Evans AE. Factors associated with serum antibodies to reticulin, endomysium, and gliadin in an adult population. *Gut.* 1996;39(1):43-7.
3. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):647-55.
4. Korponay-Szabo IR, Szabados K, Pustai J, Uhrin K, Ludmany E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ.* 2007;335(7632):1244-7.
5. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52(7):960-5.
6. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
7. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124040.
8. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1538-44; quiz 7, 45.
9. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of Adult Celiac Disease in India: Regional Variations and Associations. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):115-23.

10. Makharia GK, Mulder CJ, Goh KL, Ahuja V, Bai JC, Catassi C, et al. Issues associated with the emergence of coeliac disease in the Asia-Pacific region: a working party report of the World Gastroenterology Organization and the Asian Pacific Association of Gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):666-77.
11. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493-525.
12. Andren Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-Control Study on a Swedish Birth Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):403-9 e3.
13. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med*. 2008;40(3):223-31.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
15. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1539-48.
16. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):294-302.
17. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002;357(1418):133-42.
18. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*. 2007;24(2):115-9.

19. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.
20. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, Johnston CW, Bernier SP, Russell AK, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4):670-83.
21. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011;43(12):1193-201.
22. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007;39(7):827-9.
23. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64(4):469-77.
24. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):966-71.
25. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42(4):295-302.
26. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008;40(4):395-402.

27. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*. 1993;178(1):187-96.
28. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Pena SA, Mearin LM, Molberg O, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050-4.
29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801.
30. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713-7.
31. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Raki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2226-36.
32. Rossjohn J, Koning F. A biased view toward celiac disease. *Mucosal Immunol*. 2016;9(3):583-6.
33. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):644-50.
34. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. 2015;27(5):343-52.
35. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):23-38.
36. Sarra M, Cupi ML, Monteleone I, Franze E, Ronchetti G, Di Sabatino A, et al. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa. *Mucosal Immunol*. 2013;6(2):244-55.

37. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*. 1993;34(2):208-14.
38. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(3):730-45.
39. Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):894-904.
40. Ou G, Hedberg M, Horstedt P, Baranov V, Forsberg G, Drobni M, et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(12):3058-67.
41. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44-50.
42. Lerner A, Arleevskaya M, Schmiedl A, Matthias T. Microbes and Viruses Are Bugging the Gut in Celiac Disease. Are They Friends or Foes? *Front Microbiol*. 2017;8:1392.
43. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165-71.
44. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
45. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019.

46. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:194.
47. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(3):249-58.
48. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):126-31.
49. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1721-32.
50. Stokes PL, Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Familial aspects of coeliac disease. *Q J Med.* 1976;45(180):567-82.
51. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):839-43.
52. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):75-9.
53. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1459-65.
54. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone.* 1999;24(3):249-55.

55. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
56. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(12):1258-68.
57. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
58. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1272-6.
59. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH, Kandasamy V, Whiteley JC, Partridge D, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut*. 2017;66(9):1563-72.
60. Webb C, Halvarsson B, Norstrom F, Myleus A, Carlsson A, Danielsson L, et al. Accuracy in celiac disease diagnostics by controlling the small-bowel biopsy process. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(5):549-53.
61. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):253-8.
62. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):573-81.
63. Comino I, Moreno Mde L, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11825-31.

64. Pinto-Sanchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, Ford AC, Murray JA, Armstrong D, et al. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology*. 2017;153(2):395-409 e3.
65. Rashid M, Butzner D, Burrows V, Zarkadas M, Case S, Molloy M, et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a position statement by the Canadian Celiac Association. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(10):649-51.
66. Clemens R, van Klinken BJ. The future of oats in the food and health continuum. *Br J Nutr*. 2014;112 Suppl 2:S75-9.
67. Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Maki M, Laippala P, et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):27-31.
68. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients*. 2010;2(1):16-34.
69. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(1):27-31.
70. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(4):315-30.
71. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S121-7.
72. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005;71(2):106-10.
73. Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(11):1389-96.

74. Dickey W, Stewart F, Nelson J, McBreen G, McMillan SA, Porter KG. Screening for coeliac disease as a possible maternal risk factor for neural tube defect. *Clin Genet*. 1996;49(2):107-8.
75. Rujner J, Socha J, Syczewska M, Wojtasik A, Kunachowicz H, Stolarczyk A. Magnesium status in children and adolescents with coeliac disease without malabsorption symptoms. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1074-9.
76. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):295-7.
77. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, et al. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):177-82.
78. Sonti R, Green PH. Celiac disease: Obesity in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(5):247-8.
79. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(11):1371-2.
80. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients*. 2014;6(1):207-20.
81. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
82. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-86.
83. Stasi E, Marafini I, Caruso R, Soderino F, Angelucci E, Del Vecchio Blanco G, et al. Frequency and Cause of Persistent Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-term Gluten-free Diet. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):239-43.

84. Glissen Brown, J.R. and Singh, P., 2019. Coeliac disease. *Paediatrics and international child health*, 39(1), pp.23-31.
85. Coeliac.gr. (2019). Κουλιοκάκη Ελλάς. [online] Available at: <http://www.coeliac.gr/> [Accessed 20 Nov. 2019].
86. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013 Feb 1;47(2):121-6.
87. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007 Jan 1;42(2):171-8.
88. Rubio-Tapia, A., Hill, I.D., Kelly, C.P., Calderwood, A.H. and Murray, J.A., 2013. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 108(5), p.656.
89. Green, P.H. and Jabri, B., 2006. Celiac disease. *Annu. Rev. Med.*, 57, pp.207-221.
90. McGough, N. and Cummings, J.H., 2005. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(4), pp.434-450.
91. ΙΔΡΥΜΑ, Τ., Συμβούλιο, Δ., Υπηρεσίες, Σ., Στοιχεία, Ο., Διατροφή, Ε., Πρωτόκολλα, Μ., Ασθενείς, Σ., Εκδηλώσεις, Ε., Συνέδρια, Ά. and Εντέρου, Κ., 2020. *ΕΛΙΓΑΣΤ*. [online] Eligast.gr. Available at: <<https://www.eligast.gr/>> [Accessed 20 April 2020].
92. PHR GREEN CEIAC DISEASE & McGough, N. and Cummings, J.H., 2005
93. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vazquez H, Pedreira S, Mazure R, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(4):335-41.

94. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(4):408-19.