

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διατροφική αξιολόγηση πασχόντων από κοιλιοκάκη:
Σχεδιασμός μελέτης αξιολόγησης.**

ΚΥΡΙΑΚΗ ΑΠΕΡΓΗ

ΑΘΗΝΑ 2010

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Κοντογιάννη Μερóπη, Λέκτορας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σκοπούλη Φωτεινή, Καθηγήτρια

Γιαννακούλια Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια

Κοντογιάννη Μερóπη, Λέκτορας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ: Περιγραφή της νόσου	5
1.1. Ορισμός	5
1.2. Επιδημιολογία	6
1.3. Παθογένεια	10
1.3.1. Γονίδια	12
1.3.2. Πεπτίδια	14
1.3.3. Ανοσολογική απόκριση	15
1.4. Κλινική εικόνα	18
1.4.1. Κλινική ταξινόμηση	19
1.4.2. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση	20
1.4.3. Συμπτωματολογία	21
1.5. Διάγνωση	26
1.5.1. Ορολογικές δοκιμασίες	27
1.5.2. Ενδοσκόπηση με βιοψία λεπτού εντέρου	30
1.5.3. Διαφορική διάγνωση	34
1.6. Επιπλοκές της κοιλιοκάκης	35
1.7. Θεραπεία	43
1.7.1. Υποψήφιοι για θεραπεία	44
1.7.2. Στόχοι διατροφικής παρέμβασης	45
2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ	46
2.1. Ο ρόλος του διαιτολόγου	46
2.2. Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης (ΔΕΓ)	48
2.2.1. Κατανάλωση βρώμης και τοξικότητα	54
2.2.2. Κατώφλι ημερήσιας πρόσληψης γλουτένης	56
2.3. Επιμονή των συμπτωμάτων	61
2.4. Συμμόρφωση και παρακολούθηση	62
2.4.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης	63
2.5. Εργαστηριακές μετρήσεις παρακολούθησης	66
2.6. Πιθανά προβλήματα από την συμμόρφωση στην δίαιτα ελεύθερης	

γλουτένης	67
2.7. Ποιότητα ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη	76
2.8. Ανίχνευση της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό	80

3. ΠΡΟΤΑΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

82

3.1.Υπάρχουσα γνώση	83
3.2.Σκοπός	86
3.3.Ανάπτυξη της πρότασης και μεθοδολογία	86
3.4.Περιγραφή της σημασίας και αναμενόμενη συμβολή της ερευνητικής πρότασης	90

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 92

1. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ: Περιγραφή της νόσου_

1.1.Ορισμός:

Η κοιλιοκάκη (celiac disease), είναι μία χρόνια νόσος που συχνά αναφέρεται ως κοιλιακό sprue (celiac sprue) ή εντεροπάθεια από ευαισθησία στη γλουτένη (gluten-sensitive enteropathy). Η χρόνια αυτή νόσος είναι γνωστή και με άλλες ονομασίες, μεταξύ των οποίων: ενδημική κοιλιοκάκη, μη τροπική κοιλιοκάκη, εντεροπάθεια στην γλουτένη ή εντεροπάθεια εξ ευαισθησίας στη γλουτένη και δυσανεξία στη γλουτένη. Η κοιλιοκάκη σαν όρος, προέρχεται από την ελληνική λέξη «κοιλιακός» (koiliakós, "κοιλιακή χώρα"), και εισήχθη τον 19ο αιώνα σε μετάφραση ενός κειμένου από την αρχαία ελληνική γλώσσα, όπου γίνεται μια πρώτη περιγραφή της νόσου και των συμπτωμάτων που την συνοδεύουν, από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη [Adams F, translator 1856].

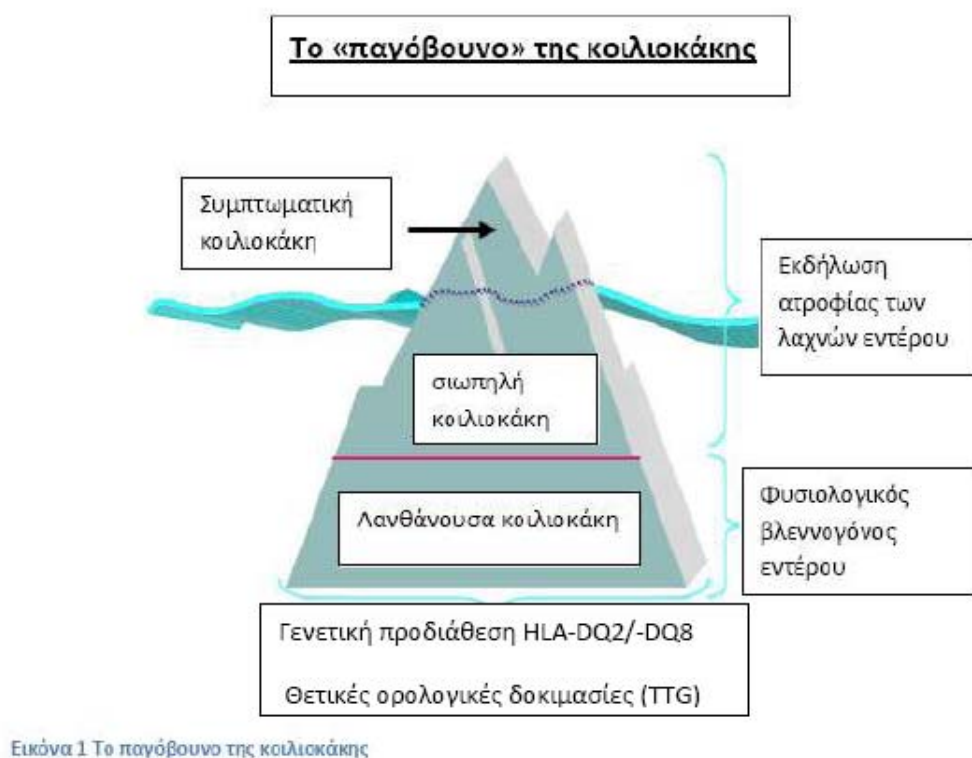
Πρόκειται για μια συχνή αυτοάνοση διαταραχή, η οποία οφείλεται σε γενετικούς, περιβαντολλογικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Χαρακτηρίζεται από την ανοσολογική απόκριση του πάσχοντος οργανισμού εναντίον της πρωτεΐνης γλουτένης, η οποία είναι ένα προϊόν αποδόμησης, που παράγεται κατά την πέψη του σίτου, καθώς και κατά την πέψη των αντίστοιχων πρωτεϊνών, που υπάρχουν στο κριθάρι και στη σίκαλη. Αυτή η λανθασμένη ανοσολογική απόκριση του πάσχοντος οργανισμού, οδηγεί σε φλεγμονή του εντέρου και χαρακτηριστικές ιστό-παθολογικές βλάβες, εντοπιζόμενες κυρίως στο εγγύς λεπτό έντερο, όπως είναι η ατροφία των εντερικών λαχνών και η υπερπλασία των εντερικών κρυπτών. Τα συμπτώματα της νόσου καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που εκτείνεται από διάρροια, εμέτους, απώλεια βάρους, χρόνια κόπωση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη των παιδιών και σημεία που φανερώνουν δυσασπορρόφηση, όταν εκδηλώνεται με την κλασσική μορφή της νόσου, έως την πλήρη αποχή των συμπτωμάτων, όταν εμφανίζεται με την λανθάνουσα μορφή. Συμπτώματα περιγράφονται και σε άλλα συστήματα οργάνων, πέραν του γαστρεντερικού. Οι ιστοπαθολογικές βλάβες της κοιλιοκάκης και πολλά από τα συμπτώματα, υποχωρούν αυτόματα με την παραμονή του ασθενούς σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης (ΔΕΓ) [van Heel D, et al. 2006].

1.2.Επιδημιολογία:

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου της κοιλιοκάκης, ακόμα και σήμερα, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, διότι σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς με κοιλιοκάκη δεν έχουν ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Συνεπώς, οι δυσκολίες στην αναγνώριση της κοιλιοκάκης έχουν σαν αποτέλεσμα σημαντική υποτίμηση του επιπολασμού της. Πριν κάποια χρόνια μάλιστα, θεωρούνταν ότι η κοιλιοκάκη ήταν μια σπάνια νόσος με συχνότητα περίπου 0,02%. [Barker JM, et al. 2008] και ότι εμφανίζονταν μόνο σε Καυκάσιους, κυρίως σε παιδιά, αποκλειστικά και μόνο με την τυπική συμπτωματολογία της νόσου, δηλαδή με απώλεια βάρους

και με διάρροια. Η αντίληψη αυτή σήμερα έχει πλέον ανατραπεί. Η κοιλιοκάκη είναι κοινή νόσος σε ολόκληρο τον κόσμο. Τα συμπτώματα ωστόσο, μπορεί να είναι ελάχιστα ή να παρουσιάζονται ως άτυπα. Η πρόσφατη αύξηση του αριθμού των νέων αναφερόμενων διαγνωσμένων περιπτώσεων πιθανόν να οφείλεται και στην εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων και πρακτικών [Leeds JS, et al. 2008].

Η επιδημιολογία της κοιλιοκάκης απεικονίζεται συχνά ως ένα παγόβουνο (Εικόνα 1). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι αδιάγνωστες περιπτώσεις της νόσου είναι πολύ περισσότερες από τον αριθμό των διαγνωσμένων με κοιλιοκάκη ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου της κοιλιοκάκης αποδίδεται με το συνολικό μέγεθος του παγόβουνου, ενώ η περιοχή κάτω από την γραμμή της επιφάνειας του νερού, αντιπροσωπεύει το συνολικό αριθμό των αδιάγνωστων περιπτώσεων, σε ένα δεδομένο πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Η περιοχή πάνω από την γραμμή του νερού - η κορυφή του παγόβουνου - αντιπροσωπεύει τον αριθμό των κλινικά διαγνωσμένων περιπτώσεων. Στην Ευρώπη, για κάθε περίπτωση ασθένειας που διαγιγνώσκεται με την κλινική υποψία για ύπαρξη της νόσου, θα υπάρξουν πολλές άλλες που θα παραμένουν αδιάγνωστες - είτε επειδή είναι λανθάνουσες, σιωπηλές, ασυμπτωματικές ή επειδή έτυχαν λανθασμένης διάγνωσης. Ο λόγος των διαγνωσμένων προς των αδιάγνωστων περιπτώσεων με κοιλιοκάκη στην Ευρώπη είναι περίπου 1:5 έως 1:13 [Bai J, et al., 2007].



Εικόνα 1. Το παγόβουνο της κοιλιοκάκης.

Είναι πλέον σαφές ότι το συνολικό μέγεθος του παγόβουνου είναι σε γενικές γραμμές το ίδιο σε ολόκληρο τον κόσμο, αν και το επίπεδο που βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια μπορεί να διαφέρει από ήπειρο σε ήπειρο. Σε μια σύγκριση ανάμεσα στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, η συχνότητα επιπολασμού της κοιλιοκάκης φαίνεται να είναι παρόμοια, τόσο όταν αυτή αφορά τον υγιή πληθυσμό αλλά και τις ομάδες "υψηλού κινδύνου". Ωστόσο, το παγόβουνο βυθίζεται περισσότερο στις ΗΠΑ, καθώς είναι λιγότεροι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με κοιλιοκάκη εκεί σε σύγκριση με τον αριθμό νέων διαγνώσεων στην Ευρώπη [Bai J, et al., 2007].

Η επίπτωση των ασθενών, με συμπτώματα πριν την διάγνωση της νόσου είναι 0,05-0,27%, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των μελετών [Bai J, et al., 2007]. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμό, που προέρχεται από τις περιοχές της Ευρώπης, της Ινδίας, της Νοτίου Αμερικής, της Αυστραλίας και των ΗΠΑ και περιελάμβαναν τόσο ορολογικές εξετάσεις, όσο και βιοψία λεπτού εντέρου, δείχνουν ότι η συχνότητα μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 0,33 και 1,06% στα παιδιά (5,66% σε μία μελέτη της Δυτικής Σαχάρας παιδιά) [Catassi C, et al. 1999] και μεταξύ 0,18-1,2% στους ενήλικες [van Heel D, et al. 2006]. Στον πληθυσμό της Αφρικής, της Ιαπωνίας και σε άτομα με κινεζική καταγωγή, διαγιγνώσκονται σπάνια ασθενείς με κοιλιοκάκη. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από μια πολύ χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης των γενετικών παραγόντων, που συμμετέχουν στην αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση της νόσου. Πολλές πληθυσμιακές μελέτες αποδεικνύουν επίσης, ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων ασθενών με κοιλιοκάκη παραμένουν αδιάγνωστες, διότι πολλοί κλινικοί δεν είναι εξοικειωμένοι με τη νόσο [Zipser R, et al. 2005].

Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι της τάξης του 0,75% στις ομάδες χαμηλού κινδύνου, αυξάνεται σε 1,8% στους ασθενείς με συμπτώματα, σε 2,6% σε δεύτερου βαθμού συγγενείς ασθενών με κοιλιοκάκη και σε 4,5% σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με κοιλιοκάκη. Αυτό το προφίλ είναι παρόμοιο με την επίπτωση στην Ευρώπη [Fasano A, et al. 2003]. Όσον αφορά στην επίπτωση ανάμεσα στα δύο φύλα, υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι τριπλάσιος στον γυναικείο πληθυσμό σε σύγκριση με τον επιπολασμό της νόσου στον ανδρικό πληθυσμό [Green PHR, et al. 2001]. Άλλες ομάδες του γενικού πληθυσμού που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου της κοιλιοκάκης, με ποσοστά επίπτωσης που κυμαίνονται από 5% έως 10%, περιλαμβάνουν τα άτομα με σύνδρομο Down και σύνδρομο Turner, με διαβήτη τύπου 1, με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, με υπερθυρεοειδισμό ή με υποθυρεοειδισμό, καθώς και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα [Barker JM, et al. 2008].

Επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου από αντιπροσωπευτικά δείγματα του Ελληνικού πληθυσμού δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα. Ωστόσο, έχουν γίνει μεμονωμένες προσπάθειες. Η προοπτική μελέτη των Ρώμα και συν. [2009], έγινε με στόχο να εντοπίσει την χρόνια τάση της

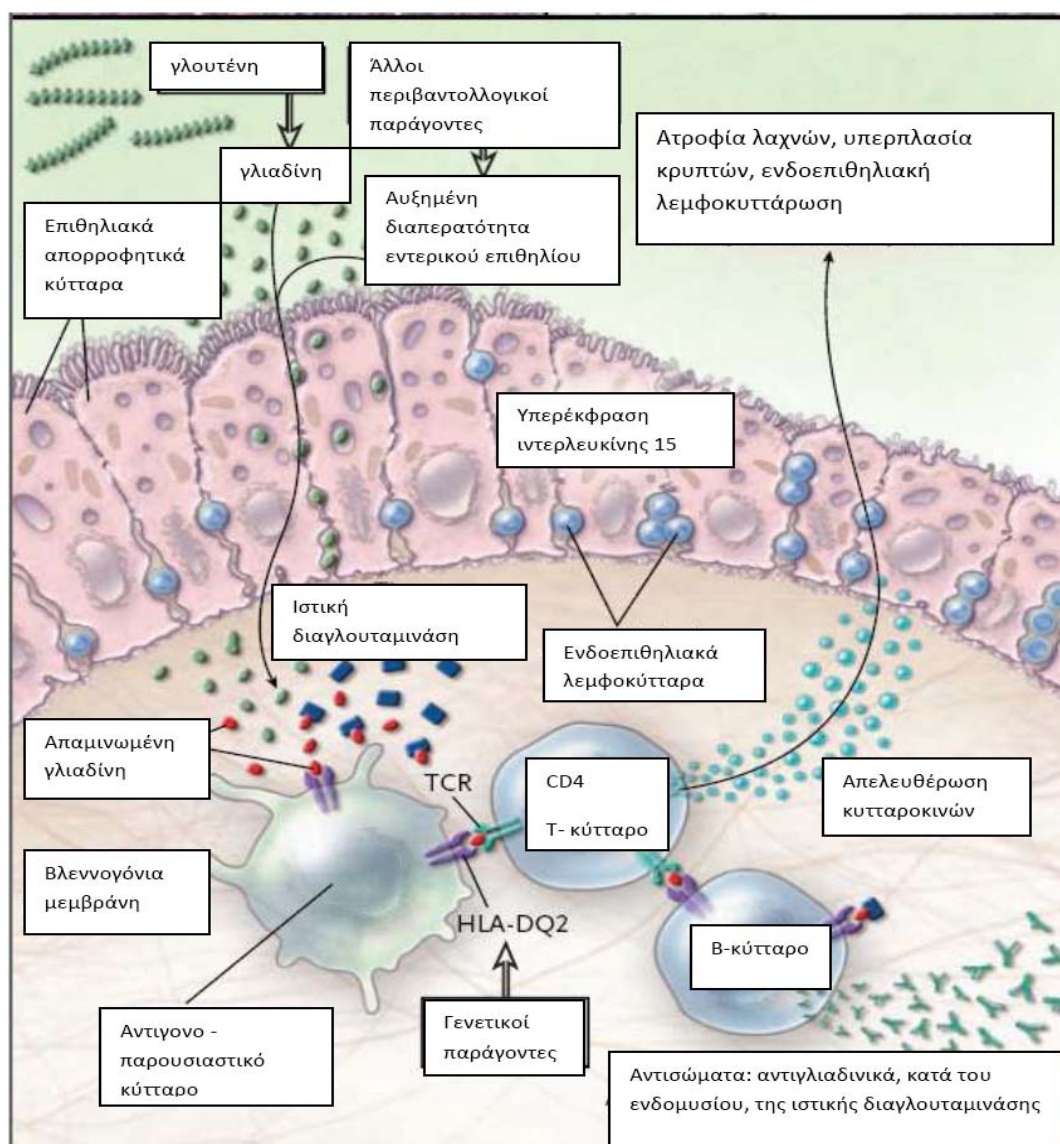
επίπτωσης της κοιλιοκάκης σε παιδιά στην Ελλάδα. Στην προσπάθεια αυτή, έγινε ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων όλων των παιδιών που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη, μεταξύ των ετών 1978 και 2007, σε ένα πανεπιστημιακό παιδιατρικό κέντρο. Οι περιπτώσεις της νόσου, ταξινομήθηκαν ανάλογα με το έτος διάγνωσης, και εξετάστηκαν παράλληλα δημογραφικά δεδομένα, τα συμπτώματα, η καθυστέρηση στη διάγνωση και η επίπτωση σχετικών διαταραχών υγείας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρατηρήθηκαν 284 νέα κρούσματα της κοιλιοκάκης. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξήθηκε σημαντικά κατά τα τελευταία έτη και παρατηρήθηκε σημαντική τάση αύξησης του επιπολασμού με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση, αύξηση του χρόνου μέχρι την τελική διάγνωση και μείωση της συχνότητα εμφάνισης της κλασικής μορφής της νόσου ή και της κυρίαρχης παρουσίας των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι κατά τα τελευταία χρόνια, η διάγνωση των ασθενών ήταν σημαντικά συχνότερη, γεγονός που οφείλεται στον συχνότερο έλεγχο των ασυμπτωματικών παιδιών με θετικό οικογενειακό ιστορικό για την κοιλιοκάκη ή προσωπική εμπειρία με σχετικές καταστάσεις. Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρατηρείται μια αλλαγή στην παρουσίαση των παιδιατρικών περιπτώσεων με κοιλιοκάκη στην Ελλάδα, καθώς η νόσος τείνει να εντοπίζεται πιο συχνά σε μεγαλύτερα παιδιά, πολλές φορές με άτυπα συμπτώματα, και είναι όλο και περισσότερο ανιχνεύσιμη μέσω του ορολογικού ελέγχου και για αυτό προτείνεται ότι η πιθανότητα της κοιλιοκάκης, θα πρέπει να εξετάζεται και μόνο με την παρουσία των άτυπων συμπτωμάτων [Roma E, et al. 2009].

Παράλληλα, οι Ρόκα και συν. [2007] πραγματοποίησαν μία μελέτη διερεύνησης του επιπολασμού της κοιλιοκάκης σε ενήλικο πληθυσμό του νομού Θεσσαλίας χρησιμοποιώντας έναν νέο διαγνωστικό αλγόριθμο. Η μελέτη περιέλαβε 2.230 συμμετέχοντες, από τους οποίους οι 1.226 ήταν γυναίκες και οι 1004 άνδρες, μέσης ηλικίας 46 χρόνων, με εύρος ηλικίας 18-80 έτη, οι οποίοι επιλέχθηκαν με συστηματική τυχαία δειγματοληψία, από τον ενήλικο γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν εντοπίστηκε κανένας ασθενής με επιλεκτική ανεπάρκεια IgA, τέσσερα άτομα βρέθηκαν θετικοί για τα αντισώματα κατά του ενδομυσίου (EMA), στα οποία η διάγνωση της ασθένειας επιβεβαιώθηκε με την πραγματοποίηση βιοψίας. Ως εκ τούτου, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε αυτό το δείγμα γενικού πληθυσμού ήταν 1: 558 ή 1,8 ανά 1000. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η πρώτη ορολογική μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου για την κοιλιοκάκη στην Ελλάδα έδειξε ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στην περιοχή της Θεσσαλίας, είναι από τους χαμηλότερους που έχει αναφερθεί στην Ευρώπη [Roka V, et al. 2007].

1.3.Παθογένεια:

Η κοιλιοκάκη, όπως αναφέρθηκε, είναι μια αυτοάνοση νόσος, που εμπλέκει γενετικούς,

περιβαντολλογικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, και προκαλείται από την αδικαιολόγητη αντίδραση του οργανισμού, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, σε μια πρωτεΐνη των φυτών, η οποία ανήκει στην οικογένεια των γλουτενίνων, τη γλουτένη (Εικόνα 2). Το ανοσοποιητικό σύστημα του πάσχοντος οργανισμού, αντιδρά με το μικρο-ιστό του εντερικού βλεννογόνου, απαντώντας σε μια αντίδραση φλεγμονής, που επάγεται από την γλιαδίνη, το διαλυτό στην αλκοόλη πεπτίδιο, που προέρχεται από την πέψη της γλουτένης και αποτελεί την προλαμίνη του σταριού. Έτσι, παράγονται ενδοθηλιακά T-λεμφοκύτταρα, που στοχεύουν ειδικά εναντίον της πρωτεΐνης- γλιαδίνης. Τα T-λεμφοκύτταρα σπεύδουν στην περιοχή, μετά από ενεργοποίηση από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (cell-mediated T-cell). Κατόπιν, ενεργοποιούνται τα B-λεμφοκύτταρα (humoral B-cell) του οργανισμού, για να παράγουν αυτο-αντισώματα. Η παρουσία των αυτό-αντισωμάτων στο συνδετικό ιστό, που περιβάλλει τον ενδομυϊκό χιτώνα, είναι άλλο ένα χαρακτηριστικό της νόσου. Ο στόχος αυτών των αυτο-αντισωμάτων είναι το ένζυμο ιστική διαγλουταμινάση (transglutaminase tTG), που φαίνεται να διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην παθογένεια της κοιλιοκάκης. Αυτή η ανοσολογική διεργασία οδηγεί σε απώλεια ή και βράχυνση των φυσιολογικών λαχνών του λεπτού εντέρου, μια κατάσταση που ονομάζεται ατροφία λαχνών, σε επιμήκυνση των κρυπτών και σε αύξηση του χρόνιου φλεγμονώδους διηθήματος. Σαν επακόλουθο αποτέλεσμα, επηρεάζεται η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, επειδή οι εντερικές λάχνες είναι υπεύθυνες για την απορρόφησή τους. Ωστόσο, σε υποκλινικές μορφές της νόσου, οι βλάβες αυτές μπορεί να ελλείπουν ακόμα και από το δωδεκαδάκτυλο. Στη συνέχεια περιγράφεται η συμμετοχή των τριών κυριότερων παραγόντων στην παθογένεια της νόσου, ήτοι των γονιδίων, των πρωτεϊνών των σιτηρών και της ανοσολογικής απόκρισης.



Εικόνα 2: Η αντίδραση της γλουτένης με περιβατολλογικούς, ανοσολογικούς και γενετικούς παράγοντες στην κοιλιοκάκη. (Μετάφραση από: Green PH, et al. N Engl J Med 2007;357(17):1731-43).

Η γλουτένη διασπάται από ένζυμα του εντερικού αυλού και στην ψυκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων σε αμινοξέα και πεπτίδια. Το πεπτίδιο της γλιαδίνης επάγει αλλαγές στο επιθήλιο του εντέρου με τη διαμεσολάβηση της φυσικής ανοσίας του ανοσοποιητικού συστήματος και στην βλεννογόνια κυτταρική μεμβράνη, μέσω της προσαρμογής του ανοσοποιητικού συστήματος με την ειδική ανοσία. Στο επιθήλιο, η γλιαδίνη καταστρέφει τα επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης -15, η οποία ενεργοποιεί τα ενδο-επιθηλιακά λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα αυτά γίνονται κυτταροτοξικά και σκοτώνουν όσα εντεροκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους την πρωτεΐνη MIC-A (μια πρωτεΐνη stress). Κατά την διάρκεια λοιμώξεων ή σαν αποτέλεσμα αλλαγών στην διαπερατότητα του επιθηλίου, η γλιαδίνη εισέρχεται μέσω της βλεννογονίας κυτταρικής μεμβράνης στο κύτταρο, όπου υφίσταται απαμίνωση από το ένζυμο της ιστικής διαγλουταμινάσης, επιτρέποντας την αντίδραση με τα HLA-DQ2 (ή HLA-DQ8), που υπάρχουν στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η γλιαδίνη παρουσιάζεται στα αντιδρώντα στην γλιαδίνη CD4+ T κύτταρα μέσω ενός T-κυτταρικού υποδοχέα, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτταροκινών που προκαλούν ιστική καταστροφή. Αυτό οδηγεί σε ατροφία των λαχνών και υπερπλασία των κρυπτών, όπως επίσης και ενεργοποίηση και αύξηση των B κυττάρων, που παράγουν τα αντισώματα.

1.3.1.Γονίδια:

Η κοιλιοκάκη, είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, στην οποία φαίνεται ότι οι

περισσότεροι ασθενείς έχουν και το ανάλογο γενετικό υπόβαθρο που συντελεί στην εκδήλωσή της, χωρίς ωστόσο αυτή η γενετική προδιάθεση να είναι και καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση της ασθένειας (Πίνακας 1). Η ασθένεια χαρακτηρίζεται ως πολυγονιδιακή νόσος, στην οποία φαίνεται ότι περισσότεροι από ένας γενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την ασθένεια, αλλά και ότι περισσότερα από ένα στοιχεία, γενετικά και περιβαντολλογικά, είναι αναγκαία για να εκδηλωθεί σε ένα άτομο ή όχι. Επομένως, η ύπαρξη των υπεύθυνων γονιδίων στο γονιδίωμα ενός ατόμου δεν αποτελεί από μόνη της αναγκαία και ικανή προϋπόθεση για την εκδήλωση της κοιλιοκάκης [Bai J, et al., 2007].

Στην κοιλιοκάκη υπάρχουν δύο γενετικοί τύποι από μετάλλαξη του γονιδίου HLA-DQ, το HLA-DQ2 και το HLA-DQ8, που προδιαθέτουν για την εμφάνιση της νόσου [von Blomberg BM, et al. 2007]. Τα γονίδια του HLA-DQ, είναι μέρος της τάξης του MHC II συστήματος των υποδοχέων στα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting receptor), που ονομάζεται επίσης και ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (human leukocyte antigen). Το σύστημα αυτό ξεχωρίζει τα κύτταρα του οργανισμού από τα ξένα στοιχεία, για τους σκοπούς του ανοσοποιητικού συστήματος. Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του έκτου χρωμοσώματος και ο γενετικός αυτός τύπος έχει χαρακτηριστεί ως CELIAC1. Υπάρχουν επτά HLA αλληλόμορφα του γονιδίου DQ, τα DQ2 και τα DQ4-DQ9. Πάνω από το 95% των ασθενών που έχουν κοιλιοκάκη φέρουν στο γονιδίωμά τους την ισομορφή DQ2 ή DQ8. Ο λόγος που αυτά τα γονίδια προάγουν μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κοιλιοκάκης είναι ότι οι υποδοχείς που σχηματίζονται από αυτά τα γονίδια δεσμεύουν τα πεπτίδια γλιαδίνης πιο στενά από τις άλλες μορφές των υποδοχέων των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων. Ως εκ τούτου, αυτές οι μορφές του υποδοχέα είναι πιθανότερο να ενεργοποιήσουν τα T-λεμφοκύτταρα και να ξεκινήσουν μια αυτοάνοση αντίδραση [van Heel D, et al. 2006].

Πίνακας 1. Γενετική προδιάθεση της κοιλιοκάκης.

Πληθυσμιακή ομάδα:	%παρουσία κοιλιοκάκης
Γενικός πληθυσμός:	1%
Άτομα με DQ2 ή DQ8:	2-3%
Πρώτου βαθμού συγγενείς με άγνωστο HLA:	10-15%
Πρώτου βαθμού συγγενείς με DQ2 ή DQ8:	20-30%

Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη φέρουν ένα διπλό αντίγραφο του αλληλόμορφου γονιδίου HLA-DQ2, είναι δηλαδή ομόζυγοι και αναφέρονται ως απλότυπος DQ2.5. Αυτός ο απλότυπος αποτελείται από δύο γειτονικά αλληλόμορφα γονίδια, τα DQA1 * 0501 και DQB1 * 0201, που κωδικοποιούν τις δύο υπομονάδες των ριβοσωμάτων, DQ α 5 και DQ β 2. Στα περισσότερα άτομα, η ισομορφή του DQ2.5 κωδικοποιείται από ένα από τα δύο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 6, που τα άτομα έχουν κληρονομήσει από τους γονείς τους. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν κληρονομήσει μόνο ένα αντίγραφο του απλότυπου DQ2.5 από τον ένα γονέα, ενώ ορισμένοι έχουν κληρονομήσει και τα δύο. Στην τελευταία περίπτωση, διατρέχουν και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της κοιλιοκάκης και με σοβαρές επιπλοκές της νόσου [Jores RD, et al. 2007].

Μερικά άτομα κληρονομούν το DQ2.5 από τον ένα γονέα και τμήματα του απλότυπου (DQB1 * 02 ή DQA1 * 05) από τον άλλο γονέα, με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Σπανιότερα, ορισμένα άτομα κληρονομούν το DQA1 * 05 αλληλόμορφο από τον ένα γονέα και το DQB1 * 02 από τον άλλο γονέα, μια περίπτωση που ονομάζεται trans-συνδυασμός απλότυπου (trans-haplotype association). Και αυτά τα άτομα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιοκάκης, όπως και σε εκείνες τις περιπτώσεις με ένα μόνο DQ2.5 αλληλόμορφο στο χρωμόσωμα 6. Ωστόσο, στην προκειμένη περίπτωση, η νόσος τείνει να μην είναι οικογενής. Στο 6% των ευρωπαίων ασθενών με κοιλιοκάκη που δεν έχουν DQ2.5 (cis και trans) ή DQ8 (κωδικοποιημένες με τον DQA1 * 03: DQB1 * 0302 απλότυπο), το 4% έχει την ισομορφή DQ2.2, και το υπόλοιπο 2% παρουσιάζει έλλειψη τόσο του DQ2 ή του DQ8 [Karell K, et al. 2003]. Συνεπώς, η έκφραση των HLA-DQ2 ή- DQ8 είναι απαραίτητος αλλά όχι επαρκής παράγοντας για την εμφάνιση της κοιλιοκάκης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από μελέτες σε αδέλφια και μονοζυγωτικούς διδύμους, όπου τα γονίδια HLA είναι απαραίτητα, αλλά δεν επαρκούν από μόνα τους για την εκδήλωση της νόσου και υπολογίζεται ότι συνεισφέρουν μόνο στο ένα τρίτο της γενετικής ποικιλομορφίας της κοιλιοκάκης [Bai J, et al., 2007].

Η συχνότητα αυτών των γονιδίων ποικίλλει γεωγραφικά. Το γονίδιο DQ2.5 έχει υψηλή συχνότητα σε λαούς της Βόρειας και της Δυτικής Ευρώπης στην Ισπανία, και πιο συχνά στην περιοχή της που ονομάζεται «Χώρα των Βάσκων» και στην Ιρλανδία [Michalski J, et al. 1996],

καθώς και σε κάποια τμήματα της Αφρικής και στην Ινδία [Kaur G, et al. 2002]. Ανιχνεύεται σπανίως κατά μήκος των ακτών του Δυτικού Ειρηνικού Ωκεανού. Το γονίδιο DQ8, φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη εξάπλωση από αυτή του γονιδίου DQ2.5 παγκοσμίως, και είναι πιο διαδεδομένο στη Νότια και Κεντρική Αμερική (μέχρι και 90% συχνότητα φαινοτύπου). Οι πληθυσμοί που δεν έχουν DQ2 γονίδιο, για παράδειγμα, οι Κινέζοι και οι Ιάπωνες δεν αναμένεται να αναπτύσσουν κοιλιοκάκη, με εξαίρεση τα άτομα που φέρουν το DQ8 [Layrisse Z, et al. 2001].

1.3.2.Πεπτίδια:

Υπάρχουν τέσσερις κύριες κατηγορίες πρωτεϊνών αποθήκευσης στους σπόρους των φυτών: οι αλβουμίνες, οι σφαιρίνες, οι προλαμίνες/ prolamins και οι γλουτελίνες/ glutelins. Οι προλαμίνες γενικά, είναι οι πρωτεΐνες αποθήκευσης στα φυτά και είναι πλούσιες σε προλίνη (prol-) και γλουταμίνη (-amin), οι οποίες είναι διαλυτές σε αλκοόλες και ανθεκτικές στις πρωτεάσες και πεπτιδάσες του εντέρου [Leeds JS, et al. 2008]. Συγκεκριμένα, η γλουτένη του σίτου, αποτελείται από δύο πρωτεΐνες την προλαμίνη γλιαδίνη και την γλουτελίνη γλουτενίνη, οι οποίες και αποτελούν το 80% των αποθηκευτικών πρωτεϊνών στα φυτά [Woychick JH, et al 2009]. Η γλουτένη είναι το απαραίτητο συστατικό στο αλεύρι, που ομογενοποιεί και δίνει την χαρακτηριστική συνοχή και δομή στο ψωμί και σε άλλα προϊόντα που ψήνονται στον φούρνο. Για αυτές τις ιδιότητές της, η γλουτένη χρησιμοποιείται ευρέως σαν πρόσθετο και σε άλλα τρόφιμα, κατά την παραγωγή, επεξεργασία και συσκευασία. Οι αντίστοιχες προλαμίνες, που υπάρχουν στα άλλα σιτηρά, καλούνται ορδεΐνες στο κριθάρι και σεκαλίνες στη σίκαλη. Ενώ, και οι τρεις προαναφερθείσες πρωτεΐνες είναι τοξικές για τον βλεννογόνο του εντέρου στα άτομα με κοιλιοκάκη, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για το ρύζι και το καλαμπόκι (με την προλαμίνη «ZEIN»), ενώ υπάρχουν αμφιβολίες για την βρώμη (πρωτεΐνη αβενίνη) [Bai J, et al., 2007].

Ενώ η γλουτένη είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου κοιλιοκάκης, η νόσος διαφοροποιείται από την αλλεργία στη γλουτένη λόγω της συμμετοχής των διαφορετικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και διαφορετικών ειδών αντισωμάτων. Στην περίπτωση της αλλεργίας, στα υπεύθυνα αλλεργιογόνα μπορεί να συμπεριλαμβάνονται και άλλες πρωτεΐνες πέρα από την κλασική γλουτένη, ενώ παρατηρούνται πολλές διαφορές από την παθογένεια έως τη συμπτωματολογία (Πίνακας 2).

1.3.3.Ανοσολογική απόκριση:

Η εμφάνιση και συμπτωματολογία της κοιλιοκάκης έχουν αναμφισβήτητα ένα ανοσολογικό υπόβαθρο. Πιο αναλυτικά, με την έκθεση του εντερικού βλεννογόνου στην γλιαδίνη και στις άλλες τοξικές προλαμίνες, το ένζυμο ιστική διαγλουταμινάση, το οποίο υπάρχει στον αυλό του εντέρου, μετασχηματίζει, μέσω διαδικασιών απαμίνωσης ή και

τρανσαμίνωσης, τις πρωτεΐνες των προλαμινών. Υπάρχει μάλιστα μια αυξανόμενη ευαισθησία όσο κατευθυνόμαστε από την περιοχή του εγγύς λεπτού εντέρου προς το άπω λεπτό έντερο (ειλεό). Το αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η επιτάχυνση της αντίδρασης της φλεγμονώδους διεργασίας στον πάσχοντα οργανισμό [Bai J, et al., 2007].

Πιο αναλυτικά, στον οργανισμό που έχει γενετική προδιάθεση για κοιλιοκάκη, μετά την κατανάλωση τροφής που περιέχει γλουτένη, πυροδοτείται λανθασμένα το ανοσολογικό του σύστημα αναγνωρίζοντας την γλουτένη ως επικίνδυνο αντιγόνο. Συγκεκριμένα, μία περιοχή της α-γλιαδίνης διεγείρει την κυτταρική μεμβράνη στα εντεροκύτταρα, ώστε να επιτρέψουν σε μεγαλύτερα μόρια να εισέλθουν στο μεσοκυττάριο χώρο. Η διατάραξη των στενά συνδεδεμένων κόμβων μεταξύ των εντεροκυττάρων επιτρέπει σε πεπτίδια μεγαλύτερα από τρία αμινοξέα να εισέλθουν στην κυκλοφορία [Lammers KM, et al. 2008]. Έτσι, η μεμβρανική διαρροή που προκαλείται από πεπτίδια της γλιαδίνης, διεγείρει τα δύο επίπεδα της.

Πίνακας 2. Σύγκριση των διαφορών ανάμεσα στην εντεροπάθεια λόγω ευαισθησίας στην γλουτένη του σίτου και στην αλλεργία στην γλουτένη.

	Εντεροπάθεια λόγω ευαισθησίας στην γλουτένη	Αλλεργία στην γλουτένη
Τυπικά συμπτώματα	Στεατόρροια, δυσθρεψία, διάρροια, δυσανεξία στη λακτόζη, αλλεργίες σε τρόφιμα	Έκζεμα, άσθμα
Πρωταρχικοί στόχοι στον ιστό	Επιθήλιο του λεπτού εντέρου	Χόριο, βρόγχοι, έντερο
Άτυπη παθολογία	Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνια δυσκοιλιότητα, νευροπάθειες, καρκίνος (λέμφου)	Αρθρίτιδα, ημικρανίες, αναφυλαξία (από άσκηση ή έμμεσα από την ασπιρίνη)
Δευτεροβάθμιοι στόχοι	Αίμα, έντερο, νευρικό σύστημα, αυτοαντιγόνα	Συνδετικός ιστός, ΚΝΣ, αγγεία
Ανοσοσφαιρίνες	IgA, IgG	IgA, IgE, IgG
Αναγνώριση αντισώματος	α/β,γ-γλιαδίνες (AGA), διαγλουταμινάση (ATA)	αλβουμίνες, σφαιρίνες, προλαμίνες (ω-Gliadin)(AGA), γλουτένες (LMW)(AGA)
HLA	DQ2.5, DQ8, DQ2.2/DQ7.5	Άγνωστο
Κύτταρα του	T-κύτταρα, ηωσινόφιλα,	Μαστοκύτταρα

ανοσοποιητικού	μονοκύτταρα	ηωσινόφιλα,
Φυσική απόκριση	(α-γλιαδίνη) ανοσοποιητικό, αύξηση της διαπερατότητας	(ω-5 γλιαδίνη) αύξηση της διαπερατότητας
Ασθένειες	κοιλιοκάκη, GSEA	Αλλεργία σίτου

ανοσολογικής απάντησης, την φυσική ανοσία και την ειδική (μέσω των βοηθητικών T-κυττάρων) απάντηση. Το ανθεκτικό στα πρωτεολυτικά ένζυμα πεπτίδιο, α-γλιαδίνη, περιέχει μια περιοχή αμινοξέων που διεγείρει τα λεμφοκύτταρα και οδηγεί στην απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-15. Αυτή η έμφυτη αντίδραση που προκαλεί η γλιαδίνη, προσελκύει τα φλεγμονώδη κύτταρα και αυξάνει την απελευθέρωση των φλεγμονωδών χημικών ουσιών. Η ισχυρότερη και πιο συχνά εμφανιζόμενη προσαρμοστική απάντηση στην γλιαδίνη, κατευθύνεται εναντίον ενός θραύσματος της α2-γλιαδίνης, αποτελούμενο από 33 αμινοξέα. [Leeds JS, et al. 2008]. Η απάντηση αυτή εναντίον του θραύσματος 33mer συμβαίνει στους περισσότερους ασθενείς με κοιλιοκάκη που φέρουν την ισομορφή του γονιδίου DQ2. Αυτό το πεπτίδιο, όταν τροποποιηθεί από το ένζυμο εντερική διαγλουταμινάση, έχει υψηλή πυκνότητα επικάλυψης επιτόπων των T-κυττάρων. Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα να δεσμευτεί το πεπτίδιο από την DQ2 ισομορφή υποδοχέων των T-κυττάρων, που συντίθεται από το αντίστοιχο γονίδιο και να μείνει συνδεδεμένο στο σύμπλοκο που σχηματίζεται μεταξύ των υποδοχέων των T-κυττάρων, που εκφράζουν την πρωτεΐνη του γονιδίου DQ2 και του πεπτιδίου. Κατόπιν, το σύμπλοκο θα αναγνωριστεί από τα T-κύτταρα ως αντιγόνο, επάγοντας την αντίδραση από το ανοσοποιητικό [Qiao SW, et al. 2004]. Επίσης, παράγονται αντισώματα έναντι της διαγλουταμινάσης, που κατευθύνονται εναντίον του ενζύμου της ιστικής διαγλουταμινάσης (tTG), και βρίσκονται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών [Dieterich W et al 1997]. Τα αντισώματα κατά του ενδομυσίου (EMA), πιστεύεται ότι κατευθύνονται εναντίον της κυτταρικής επιφάνειας της διαγλουταμινάσης, και τα αντισώματα αυτά χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα για την επιβεβαίωση της νόσου.

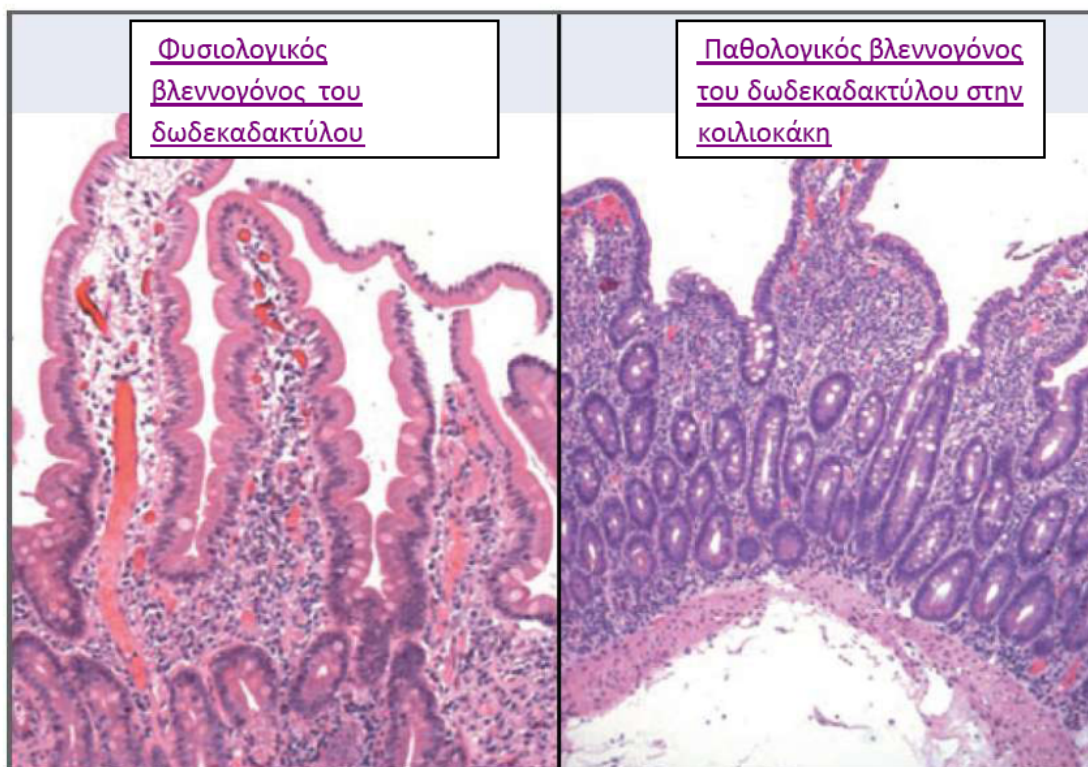
Η παραπάνω ανοσολογική απόκριση που συμβάλει στην εκδήλωση της κοιλιοκάκης, παρατηρείται παρουσία γλιαδίνης, σεκαλίνης και ορδεΐνης [Leeds JS, et al. 2008, Shan L, et al. 2005], ενώ η ικανότητα της αβενίνης, της προλαμίνης που βρίσκεται στην βρώμη, να επάγει αυτήν την ανοσολογική απόκριση παραμένει διαμφισβητούμενη [Leeds JS, et al. 2008].

Αποθηκευμένες βιοψίες από περιστατικά ασθενών με κοιλιοκάκη, έχουν αποκαλύψει ότι στις καταθέσεις βιοψιών των υποκλινικών περιστατικών, εντοπίζονται αυτοαντισώματα και πριν από την εμφάνιση της κλινικής νόσου. Αυτοαντισώματα βρίσκονται επίσης και σε ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, αναιμία ή δυσασπορρόφηση, δηλαδή κλινικά σημεία που εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό [Kaukinen K,

et al. 2005]. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με τις πιο πρόσφατες εργασίες, δείχνουν ότι η γλιαδίνη προκαλεί μια απάντηση φυσικής ανοσολογικής απόκρισης [Londei M, et al. 2005] και ότι η γλιαδίνη μπορεί να είναι υπεύθυνη για την πρωτογενή εκδήλωση της κοιλιοκάκης, ενώ η tTG είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για τις δευτερογενείς επιπτώσεις της νόσου, όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις και οι δευτεροπαθείς αυτοάνοσες ασθένειες.

1.4. Κλινική εικόνα:

Σε ενδοσκόπηση του δωδεκαδάκτυλου των ασθενών με κοιλιοκάκη παρουσιάζεται πλάτυνση των κρυπτών των πτυχών και ατροφία των λαχνών του εντέρου.[jejunal](#) Η νόσος επηρεάζει το βλεννογόνο του εγγύς λεπτού εντέρου, με σταδιακή μείωση της βαρύτητας των αλλοιώσεων καθώς κινούμαστε προς το άπω λεπτό έντερο, αν και σε σοβαρές περιπτώσεις, οι αλλοιώσεις μπορεί να έχουν επεκταθεί και στον ειλεό. Ο βαθμός της αλλοίωσης στο εγγύς λεπτό ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Η βλάβη στις «σιωπηλές» περιπτώσεις μπορεί να είναι πολύ ήπια, με μικρή ή καθόλου ανωμαλία ή και ανιχνεύσιμη ιστολογικά, με εμφανή αλλαγή της φυσιολογικής δομής του εντέρου στα μέσα της νήστιδας. Ανωμαλίες στο γαστρικό βλεννογόνο ή και στον βλεννογόνο του ορθού μπορούν να παρατηρηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών. Στην Εικόνα 3 απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του δωδεκαδάκτυλου που λαμβάνουν χώρα στην κοιλιοκάκη.



Εικόνα 3: Οι αλλοιώσεις που προκαλεί η κοιλιοκάκη στον βλεννογόνο του δωδεκαδάκτυλου.

1.4.1.Κλινική ταξινόμηση:

Η κλινική ταξινόμηση των τύπων της κοιλιοκάκης έχει τροποποιηθεί πολλές φορές κατά την διάρκεια ανάπτυξης και προόδου της ιατρικής επιστήμης. Σήμερα, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν με την ακόλουθη κατάταξη [Bai J, et al., 2007]:

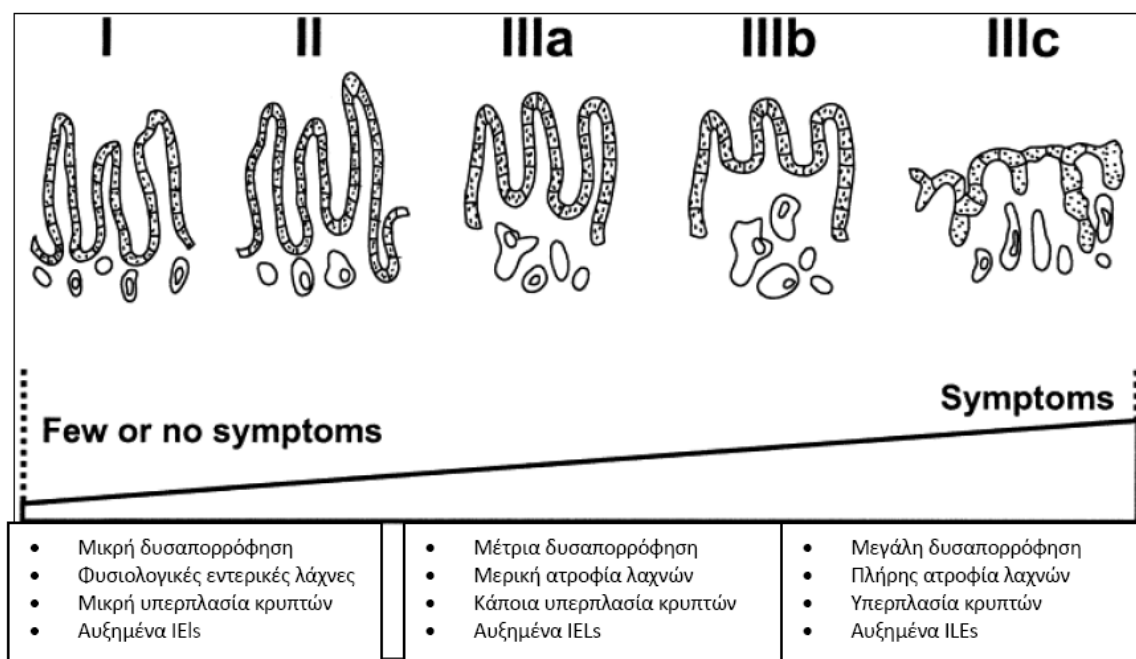
- **Κλασσική, ενεργός ή κλινική μορφή της κοιλιοκάκης:** με συμπτώματα κυρίως από το γαστρεντερικό, διάρροια με ή χωρίς δυσαπορρόφηση.
- **Άτυπη:** απουσία ή παροδική συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό, έξω-εντερικές εκδηλώσεις, συνήθως μονοσυμπτωματική ή ολιγοσυμπτωματική.
- **Σιωπηλή, ασυμπτωματική:** απουσία κλινικών εκδηλώσεων και ιστολογικά ευρήματα παρουσίας χαρακτηριστικής εντερικής βλάβης.

1.4.2.Ιστοπαθολογική ταξινόμηση:

Οι κλασικές ιστοπαθολογικές αλλαγές στο λεπτό έντερο που παρατηρούνται στην κοιλιοκάκη κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την ακόλουθη «ταξινόμηση κατά Marsh" (Εικόνα 4.): [Marsh M, et al. 1992]

- **Marsh στάδιο 0:** κανονικός βλεννογόνος. Το 5% των ασθενών με DQ γονίδια έχουν μικρο-εντερική βιοψία δειγμάτων που φαίνεται φυσιολογική
- **Marsh στάδιο 1:** αύξηση του αριθμού των ενδο-επιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IELs), συνήθως άνω των 20 κυττάρων ανά 100 εντεροκύτταρα.
- **Marsh στάδιο 2:** πολλαπλασιασμός των κρυπτών του Lieberkuhn. Εκτός από την αύξηση των IELs, υπάρχει μια αύξηση και στο βάθος των κρυπτών παρά τη μείωση του ύψους των λαχνών.
- **Marsh στάδιο 3:** μερική ή πλήρη ατροφία λαχνών. Αυτή είναι η κλασική βλάβη της νόσου. Βρίσκεται στο 40% των ασθενών με DQ και στο 10-20% των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών. Παρά τις σημαντικές αλλαγές του βλεννογόνου, πολλά άτομα είναι μη συμπτωματικά και ως εκ τούτου έχουν ταξινομηθεί ως υποκλινικές ή σιωπηλές περιπτώσεις. Αυτή η βλάβη είναι χαρακτηριστική της κοιλιοκάκης, αλλά δεν είναι ειδική για την κοιλιοκάκη. Μπορεί επίσης να συνδεθεί με σοβαρή γιαρδίαση, παιδικές ευαισθησίες έναντι τροφίμων, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή, χρόνια ισχαιμία του λεπτού εντέρου, τροπική κοιλιοκάκη, έλλειψη ανοσοσφαιρίνης, χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα, άλλες ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και απόρριψη αλλομοσχεύματος.

- **Marsh στάδιο 4:** υποπλασία της μικρο-αρχιτεκτονικής δομής του εντέρου. Καθώς αλλαγές της εικόνας παρατηρούνται όταν η γλουτένη απομακρύνεται από τη διαίτα, πολλές επίσημες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν μια επανάληψη βιοψίας μερικούς (4-6) μήνες μετά την έναρξη της διαίτας αποκλεισμού της γλουτένης. Ωστόσο αυτό μπορεί να θεωρηθεί το τελικό στάδιο βλάβης σε μια πολύ μικρή ομάδα ασθενών που πλέον και μετά την απόσυρση της γλουτένης από την διατροφή μπορεί να αναπτύξουν κακοήθεις επιπλοκές. Μπορεί να υπάρχει εναπόθεση κολλαγόνου στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο. Οι ασθενείς με βλάβες τύπου IV είναι συνήθως ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή χημειοθεραπεία.



Εικόνα 4. Φάσμα της δυσασπορρόφησης και των συμπτωμάτων στην κοιλιοκάκη. Ο βαθμός της δυσασπορρόφησης και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη συσχετίζεται συχνά με την έκταση τραυματισμού του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, όπως απεικονίζονται σχηματικά από το I έως το IIIc σύμφωνα με την ιστολογική βλάβη κατά Marsh. (Μετάφραση από: [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).

1.4.3.Συμπτωματολογία:

Τα συμπτώματα της νόσου της κοιλιοκάκης παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία που σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς. Συνήθως εκδηλώνονται με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά και από άλλα συστήματα του οργανισμού (Πίνακας 3). Σε πολλές περιπτώσεις, παραμένει ασαφές εάν η αλλοίωση στο έντερο που προκαλεί η γλουτένη είναι ο αιτιολογικός παράγοντας των συμπτωμάτων ή αν υπάρχει κοινή προδιάθεση των ασθενών για

εμφάνιση των εκδηλώσεων αυτών. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό περιλαμβάνουν: κοιλιακή διάταση, έμετο, διάρροια με υδαρείς, δύσσομες και με προσμίξεις λίπους κενώσεις. Η στεατόρροια έχει ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους ή καθυστερημένη ανάπτυξη στα παιδιά, κόπωση και κακουχία [Bai J, et al., 2007].

Ενώ η κοιλιοκάκη, είναι πρωτίστως μια νόσος του εντέρου, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να είναι περιορισμένα ή ακόμα και απόντα. Μερικοί ασθενείς διαγιγνώσκονται με κλινικά σημεία συσχετιζόμενα με μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών ή με διάφορα άλλα συμπτώματα, τα οποία, αν και στατιστικά συνδέονται, δεν έχουν σαφή σχέση με τη δυσλειτουργία του εντέρου. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το ευρύ φάσμα πιθανών συμπτωμάτων, η κλασική τριάδα κλινικών εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης: η χρόνια διάρροια, η καθυστέρηση στην ανάπτυξη στα παιδιά, και το αίσθημα χρόνιας κόπωσης, δεν αποτελεί πλέον απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση [Bai J, et al., 2007].

Σε νεογνά και παιδιά, η νόσος εμφανίζεται συνήθως με συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια, κοιλιακή διάταση, που εκδηλώνονται λίγο μετά την πρώτη έκθεσή τους στη γλουτένη, κατά την εισαγωγή στην διατροφή τους τροφίμων που την περιέχουν. Συνήθως, υπάρχουν και προβλήματα στην ανάπτυξη, που κινητοποιούν για τον έλεγχο του παιδιού. Επίσης, αν και όχι τόσο συχνά, εμφανίζονται συμπτώματα όπως: έμετος, ανορεξία, ευερεθιστότητα και ανησυχία. Είναι δυνατόν να εμφανιστεί και δυσκοιλιότητα ή και εναλλαγή με διάρροια. Η στένωση του πυλωρού μερικές φορές μπορεί να είναι ένας ενδεικτικός παράγοντας παρουσίας της κοιλιοκάκης. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να αντιμετωπίζουν σοβαρότερα προβλήματα δυσαπορρόφησης θρεπτικών συστατικών, και εντονότερα συμπτώματα από άλλα συστήματα οργάνων, όπως αναιμία, νευρολογικά προβλήματα και μειωμένη ανάπτυξη σε σχέση με την ηλικία τους [D'Amico MA, et al. 2005]. Άλλα προβλήματα που εμφανίζονται συχνά περιλαμβάνουν και ψυχοκοινωνικά προβλήματα. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τα συμπτώματα συχνά μειώνονται ή εξαφανίζονται και επανεμφανίζονται στην πρόωμη ενήλικη ζωή [Ciclitira P, et al. 2002].

Πίνακας 3. Κλασσικά και άτυπα συμπτώματα εκδήλωσης της κοιλιοκάκης [Bai J, et al., 2007]:

Κλασσικά συμπτώματα

Στους ενήλικες:

Χρόνια διάρροια

Απώλεια βάρους

Αναιμία

Κοιλιακή διάταση

Κόπωση και ανεξήγητη αδιαθεσία

Στα παιδιά:

Αποτυχία φυσιολογικής ανάπτυξης, απώλεια βάρους, ανάπτυξη βάρους ή και ύψους υπολειπόμενη από τις καμπύλες ανάπτυξης, χαμηλό ανάστημα

Έμετοι

Διάρροια

Επαναλαμβανόμενα κοιλιακά άλγη

Μυϊκή αδυναμία

Ευερέθιστο έντερο

Υποαλβουμιναιμία

Ευερεθιστότητα και μελαγχολία ή κατάθλιψη

Συμπτώματα εκτός γαστρεντερικού – άτυπα

Έλλειψη σιδήρου και σιδηροπενική αναιμία

Ερπετοειδής δερματίτιδα

Περιφερική νευροπάθεια

Έλλειψη φυλλικού οξέος

Μειωμένη οστική πυκνότητα

• • •

λόγους, όπως γίνεται και με τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα. Επίσης, η αναιμία και η οστεοπόρωση, που εμφανίζονται σε αυξημένο ποσοστό στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες στον γενικό πληθυσμό, αποτελούν ταυτόχρονα και συχνές επιπλοκές της αθεράπευτης κοιλιοκάκης. Συνεπώς, η ύπαρξη αυτών των κλινικών εκδηλώσεων αποτελεί και έναν επιπλέον λόγο αξιολόγησης για παρουσία ή όχι κοιλιοκάκης. Ωστόσο, η συχνότητα εκδήλωσης της νόσου στις γυναίκες παρουσιάζει σημαντική μείωση μετά τα 65 έτη [Green PHR, et al. 2001].

Γενικά, και στους ενήλικες η κοιλιοκάκη εκδηλώνεται με συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια, που συχνά συνοδεύεται με κοιλιακό πόνο και ανησυχία. Το εύρος

Σ

τους

ενήλικ

ες, η

κοιλιοκ

άκη

εμφανί

ζεται

δυο με

τρεις

φορές

πιο

συχνά

στις

γυναίκε

ς από

ότι

στους

άνδρες,

για

άγνωστ

ους

προς το

παρόν

των γαστρεντερικών συμπτωμάτων που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι μεγάλο, αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν κανονική λειτουργία του εντέρου ή ακόμη και να τείνουν προς εμφάνιση δυσκοιλιότητας [Spiegel BM, et al. 2004]. Ωστόσο, η διάρροια ήταν το κύριο σύμπτωμα σε λιγότερο από το 50% των περιπτώσεων, όπως φαίνεται από έρευνες κατά την προηγούμενη δεκαετία [Rampertab SD, et al. 2006]. Σε περιπτώσεις διάρροιας αυτή παρουσιάζεται με κενώσεις ωχρές, ογκώδεις και δύσοσμες, παράλληλα με κοιλιακό άλγος, κράμπες, τάση προς έμετο και κοιλιακή διάταση [Ferguson R, et al. 1976]. Καθώς το έντερο υφίσταται εκτεταμένες αλλοιώσεις, ένας βαθμός δυσανεξίας στη λακτόζη μπορεί να αναπτυχθεί. Η κοιλιοκάκη σχετίζεται επίσης με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου, η οποία μπορεί να επιδεινώσει τη δυσαπορρόφηση ή να προκαλέσει δυσαπορρόφηση και μετά τη θεραπεία [Tursi A, et al. 2003].

Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν άτυπα και ήπια συμπτώματα (άτυπη κοιλιοκάκη) ή μόνο υποτροπιάζουσα σιδηροπενική αναιμία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή ψυχικές διαταραχές (μονοσυμπτωματική νόσος). Τα σιωπηλά συμπτώματα στους ενήλικες περιλαμβάνουν κυρίως σιδηροπενική αναιμία και οστεοπόρωση, ενώ σε σημαντικό ποσοστό η διάγνωση τίθεται τυχαία, κατά την διενέργεια ενδοσκόπησης για άλλους λόγους, όπως για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [Green PH, et al 2000]. Άλλες λιγότερο συχνές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης περιλαμβάνουν, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, νευρολογικά συμπτώματα, ερπητοειδή δερματίτιδα, υποαλβουμιναιμία, υποκαλιαιμία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα [Green PH, et al. 2005]. Επίσης, μπορεί να παρουσιαστούν στοματικά έλκη. Τέλος, κάποιοι ενήλικες ασθενείς παρουσιάζουν μόνο κόπωση ή αναιμία [Leeds JS, et al. 2008].

Σημαντικό ποσοστό των ενήλικων ασθενών με κοιλιοκάκη είχε παλιότερα διαγνωστεί με συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου [Sanders DS, et al. 2001, Green PHR, et al. 2001] και είναι υπέρβαροι [Dickey W, et al. 2006]. Συχνά, οι ενήλικες ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα και δέχονται ενδονοσοκομειακή περίθαλψη και χειρουργικές επεμβάσεις, πριν διαγνωστούν με κοιλιοκάκη. [Green PHR, et al. 2001, Dickey W, et al. 1996].

Πολλές διαγνώσεις πραγματοποιούνται τυχαία εξαιτίας της διενέργειας αυξημένου ελέγχου ανίχνευσης για κοιλιοκάκη σε οικογένειες με άτομα- ασθενείς με κοιλιοκάκη ή με ιστορικό κοιλιοκάκης [Fasano A, et al. 2003]. Ανάλογες τυχαίες διαγνώσεις υπάρχουν και σε οικογένειες με ιστορικό συνδρόμου Down, Turner ή διαβήτη τύπου 1, που συσχετίζονται με την κοιλιοκάκη [Shamaly H, et al. 2006, Bettendorf M, et al. 2006]. Τα άτομα με κοιλιοκάκη έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάζουν και κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, συγκρινόμενα με τον υγιή πληθυσμό [Goh C, et al. 2007].

Από τις πλέον συνήθεις εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι κάποιες δερματοπάθειες, όπως η ερπητοειδής δερματίτιδα, με χαρακτηριστική έντονη φαγούρα, φυσαλίδες στο δέρμα και με

εξανθήματα στους αγκώνες, στα γόνατα και στους γλουτούς (Εικόνα 5). Η εμφάνιση της νόσου συνδέεται με ένα ένζυμο, τη διαγλουταμινάση του δέρματος. Οι ασθενείς, αν και δεν έχουν προβλήματα πέψης ή συμπτώματα από το γαστρεντερικό εμφανίζουν τις χαρακτηριστικές μικρές αλλαγές στο βλεννογόνο του εντέρου, που είναι πανομοιότυπες με εκείνες που προκαλεί η κοιλιοκάκη [Marks J, et al. 1966]. Η διάγνωση πραγματοποιείται με βιοψία του δέρματος και η θεραπεία περιλαμβάνει δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και φαρμακευτική αγωγή κατά τις περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων, όπως ο έντονος κνησμός και τα εξανθήματα [Marks J, et al. 1966].



α



β



γ

Εικόνα 5: (α,β):Ερπητοειδής δερματίτιδα, (γ): γωνιακή χειλίτιδα

[Aleadini & Green. "Celiac Disease; Understanding a Complex Autoimmune Disorder." Ann Intern Med 2005;142:289-298]

1.5. Διάγνωση:

Σήμερα, η διάγνωση της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει κυρίως ορολογικές δοκιμασίες, σπανιότερα γονδιακούς προσδιορισμούς και την καθιερωμένη βιοψία εντέρου, που θέτει τελικά στην πλειοψηφία των ασθενών τη διάγνωση.

Για να τεθεί η διάγνωση της κοιλιοκάκης, ο ασθενής θα πρέπει να έχει τα εξής κλινικά ευρήματα [Bai J, et al., 2007]:

1. Χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλαγές στη βιοψία εντέρου και
2. Κλινική βελτίωση- ύφεση των συμπτωμάτων, σαν απάντηση σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη.

1.5.1.Ορολογικές δοκιμασίες:

Για την διάγνωση της κοιλιοκάκης με βάση ορολογικούς δείκτες, χρησιμοποιούνται οι εξής δοκιμασίες, στους υποψήφιους για διάγνωση ασθενείς [Bai J, et al., 2007]:

- 1) η ανίχνευση αντισωμάτων, όπως τα IgA αντισώματα έναντι της γλιαδίνης (IgA AGA), τα IgG αντισώματα τα έναντι της γλιαδίνης (IgG AGA), τα αντισώματα έναντι ιστικής διαγλουταμινάσης 2 (IgA tTG), τα αντισώματα έναντι του ενδομυσίου (IgA EMA),
- 2) η ολική IgA,
- 3) η παρουσία συγκεκριμένων γονιδίων, του [HLA-DQ2](#) ή και του HLA-DQ8

Αντισώματα ορού:

Τα αντισώματα που κινητοποιούν για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι η ύπαρξη στον ορό των υποψηφίων ασθενών των IgA και IgG αντισωμάτων έναντι της γλιαδίνης (IgA AGA, IgG AGA), των αντισωμάτων έναντι της ιστικής διαγλουταμινάσης 2 (IgA tTG) και των αντισωμάτων έναντι ενδομυσίου (IgA EMA), που έχουν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (Πίνακας 4). Αν δεν υπάρχει ανεπάρκεια, χρησιμοποιούνται και τα επίπεδα της ολικής IgA σαν δείκτης παρουσίας ή όχι της νόσου [Bai J, et al., 2007].

Οι παραπάνω ορολογικές εξετάσεις αίματος είναι η πρώτη γραμμή έρευνας που απαιτείται για να γίνει η διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ο έλεγχος για την ανίχνευση των αντί-tTG αντισωμάτων, έχει αντικαταστήσει παλιότερες ορολογικές δοκιμασίες και έχει υψηλή ευαισθησία (99%) και ειδικότητα (> 90%) για τον εντοπισμό ασθενών με κοιλιοκάκη. Στις σύγχρονες αντί-tTG δοκιμασίες βάση έχει μια ανθρώπινη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, που χρησιμοποιείται ως αντιγόνο [Sblattero D, et al. 2000]. Πληροφοριακά αναφέρεται ότι παλιότερα για την διάγνωση της κοιλιοκάκης μετρούνταν και τα αντισώματα έναντι της ρετικουλίνης (ARA), αλλά σήμερα δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης για την παρουσία της νόσου και προτιμώνται τα αντισώματα έναντι του ενδομυσίου και της ιστικής διαγλουταμινάσης [Green P.H.R., et al. 2007]. Επίσης, τα αντιγλιαδινικά αντισώματα, δεν αποτελούν ευαίσθητο ή ειδικό δείκτη για την παρουσία κοιλιοκάκης και δεν εφαρμόζονται παρά μόνο σε παιδιά μικρότερα των 18 μηνών [Rostom A, et al. 2005]. Ωστόσο, μια νέα γενιά αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων πεπτιδίων της γλιαδίνης, φαίνεται ότι θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση [Sugai E, et al. 2006].

Πίνακας 4. Οι συνηθέστερες ορολογικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται για την ανίχνευση και τη

διάγνωση της κοιλιοκάκης.

Δοκιμασία:	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	O
Αντισώματα έναντι του ενδομυσίου (IgA EMA)	85-98	97-100	ι
Αντισώματα κατά της ιστικής διαγλουταμινάσης (IgA tTG)	90-98	94-97	κατ ευθ υντ
Αντιγλιαδινικά αντισώματα IgA (IgA AGA)	75-90	82-95	ήριε
Αντιγλιαδινικά αντισώματα IgG (IgG AGA)	69-85	73-90	ς γρα

μμές σήμερα, συνιστούν τα συνολικά επίπεδα ορού της IgA να ελέγχονται παράλληλα με πιθανή ανεπάρκεια της IgA στους ασθενείς, ώστε να εξακριβωθεί εάν τα άτομα είναι σε θέση να παράγουν τα αντισώματα στα οποία βασίζονται οι δοκιμασίες αυτές. Σε περίπτωση που δεν παράγουν IgA, τα αποτελέσματα θα είναι «ψευδώς αρνητικά». Σε αυτούς τους ασθενείς, τα IgG αντισώματα έναντι της διαγλουταμινάσης (IgG-tTG) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικά εργαλεία [Korponay-Szabó, et al. 2003].

Οι δοκιμασίες αντισωμάτων δεν θα πρέπει να αντικαθιστούν τα ευρήματα της βιοψίας σχετικά με την εντερική μορφολογία, για την πραγματοποίηση της διάγνωσης της νόσου κοιλιοκάκης, παρά μόνο στις περιπτώσεις εκείνες όπου το άτομο δεν δύναται ή δεν επιθυμεί να υποστεί τη διαδικασία της ενδοσκόπησης, ενώ παρουσιάζει ένα θετικό τίτλο αντισωμάτων EMA ή έναν υψηλότερο τίτλο IgA tTG, ο οποίος είναι και πιο ενδεικτικός δείκτης της διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντισωμάτων είναι χρήσιμο σαν εργαλείο για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης για τους ασθενείς με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη, καθώς μια μείωση στα επίπεδα τους στον ορό, θα αντικατόπτριζε και μείωση της πρόσληψης γλουτένης μετά από εφαρμογή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης και μια αύξηση την αύξηση στην κατάποση γλουτένης. Οι τίτλοι των tTG ή EMA μπορούν επίσης να παίζουν ρόλο στο χρονοδιάγραμμα για την διενέργεια της ενδοσκόπησης και της βιοψίας κατά τη διάρκεια μιας πρόκλησης αντίδρασης στην γλουτένη, η οποία χρησιμοποιείται στη διάγνωση των ασθενών, οι οποίοι είχαν ξεκινήσει μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μια πρώτη αποδεδειγμένη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ένας άλλος δυνητικός ρόλος για τις δοκιμασίες των αντισωμάτων είναι η χρήση τους στον προσυμπτωματικό έλεγχο ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, όπως των συγγενών των ασθενών με κοιλιοκάκη, των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων και των διαβητικών ατόμων του τύπου I. Ο βέλτιστος δείκτης αντισωμάτων ή η σειρά διενέργειας των δοκιμασιών για τα επίπεδα των αντισωμάτων, σαν εργαλείο για την ανίχνευση της κοιλιοκάκης δεν έχει καθοριστεί και

εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου στον εκάστοτε πληθυσμό [Rostom A, et al. 2005]. Δείγματα εντερικής βιοψίας θα πρέπει να λαμβάνονται από όλα τα άτομα με αυξημένα επίπεδα EMA ή tTG αντισωμάτων, όποτε αυτό είναι δυνατό.

Γενετικές δοκιμασίες:

Οι εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση των HLA γονιδίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση κοιλιοκάκης, είναι η γενετική τυποποίηση κατά HLA-DQ2 ή HLA-DQ8. Οι δοκιμές αντισωμάτων και HLA δοκιμές, φαίνεται ότι έχουν παρόμοια ακρίβεια (Πίνακας 5) [Hadithi M, et al.2007]. Ο έλεγχος για την ανίχνευση των HLA γονιδίων διενεργείται κυρίως σε οικογένειες με ιστορικό κοιλιοκάκης. Η παρουσία των εν λόγω γονιδίων δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την διάγνωση της κοιλιοκάκης, όμως τα άτομα που τα έχουν στο γονιδιώμα τους, έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια στιγμή στην ζωή τους δυσανεξία στην γλουτένη. Μετά από έναν θετικό έλεγχο για την παρουσία των γονιδίων, σειρά έχει ένας ορολογικός έλεγχος για την παρουσία των αντισωμάτων. Αν είναι θετικός, ιδανικά η διάγνωση θα πρέπει να ολοκληρωθεί με την διενέργεια βιοψίας, για τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών αλλοιώσεων στον βλεννογόνο του εντέρου που προκαλεί η κοιλιοκάκη. Αν ο ορολογικός έλεγχος είναι αρνητικός, τα άτομα δεν έχουν προς το παρόν αναπτύξει κάποια δυσανεξία στην γλουτένη, οφείλουν ωστόσο, να είναι περισσότερο κινητοποιημένα και ενημερωμένα για την κοιλιοκάκη, τα συμπτώματα και τις επιπλοκές της, καθώς και τα οφέλη μιας πρώιμης διάγνωσης. Οι γενετικές δοκιμασίες αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την διενέργεια ελέγχου σε μεγάλες ομάδες του γενικού πληθυσμού για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης κοιλιοκάκης σε αυτόν. [Bai J, et al., 2007].

Πίνακας 5. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των HLA γονιδίων για την διάγνωση κοιλιοκάκης.

Γενετική δοκιμασία	sensitivity Ευαισθησία %	specificity Ειδικότητα %
HLA-DQ2 HLA-DQ2	94	73
HLA-DQ8 HLA-DQ8	12	81

1.5.2.Ενδοσκόπηση

η με βιοψία λεπτού

εντέρου:

Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν εικόνα λεπτού εντέρου που εμφανίζεται φυσιολογική στην απλή ενδοσκόπηση. Απαιτούνται τουλάχιστον πέντε ταυτόχρονες λήψεις, από διαφορετικά σημεία, τα οποία σχετίζονται με υψηλή εξειδίκευση για την κοιλιοκάκη, για

την λήψη μιας κλινικά παθολογικής εικόνας από το λεπτό έντερο. Στην απεικόνιση, εμφανίζονται ελλείψεις στις πτυχώσεις του εντέρου και ένα μωσαϊκό μοτίβο στο βλεννογόνο του, που περιγράφεται ως «ραγισμένη -λάσπη»/ cracked-mud. Χαρακτηρίζεται από προβολή των αιμοφόρων αγγείων του υποβλεννογόνιου χιτώνα, καθώς και από ένα οζώδες μοτίβο βλεννογόνου [Niveloni S, et al. 1998]. Συχνά, η βλάβη στο δωδεκαδάκτυλο ή και στην ανώτερη νήστιδα μπορεί να είναι αποσπασματική, γεγονός που μπορεί να δικαιολογήσει και επανάληψη με μια δεύτερη βιοψία, αμέσως μετά από μια πρώτη με αρνητικά ευρήματα, σε επιλεγμένους ασθενείς, με θετικό αντίσωμα έναντι ενδομυσίου (EMA). Ωστόσο, αυτό δικαιολογείται μόνο εάν και τα τρία δείγματα από την πρώτη βιοψία δείχνουν μια φυσιολογική ιστολογία.

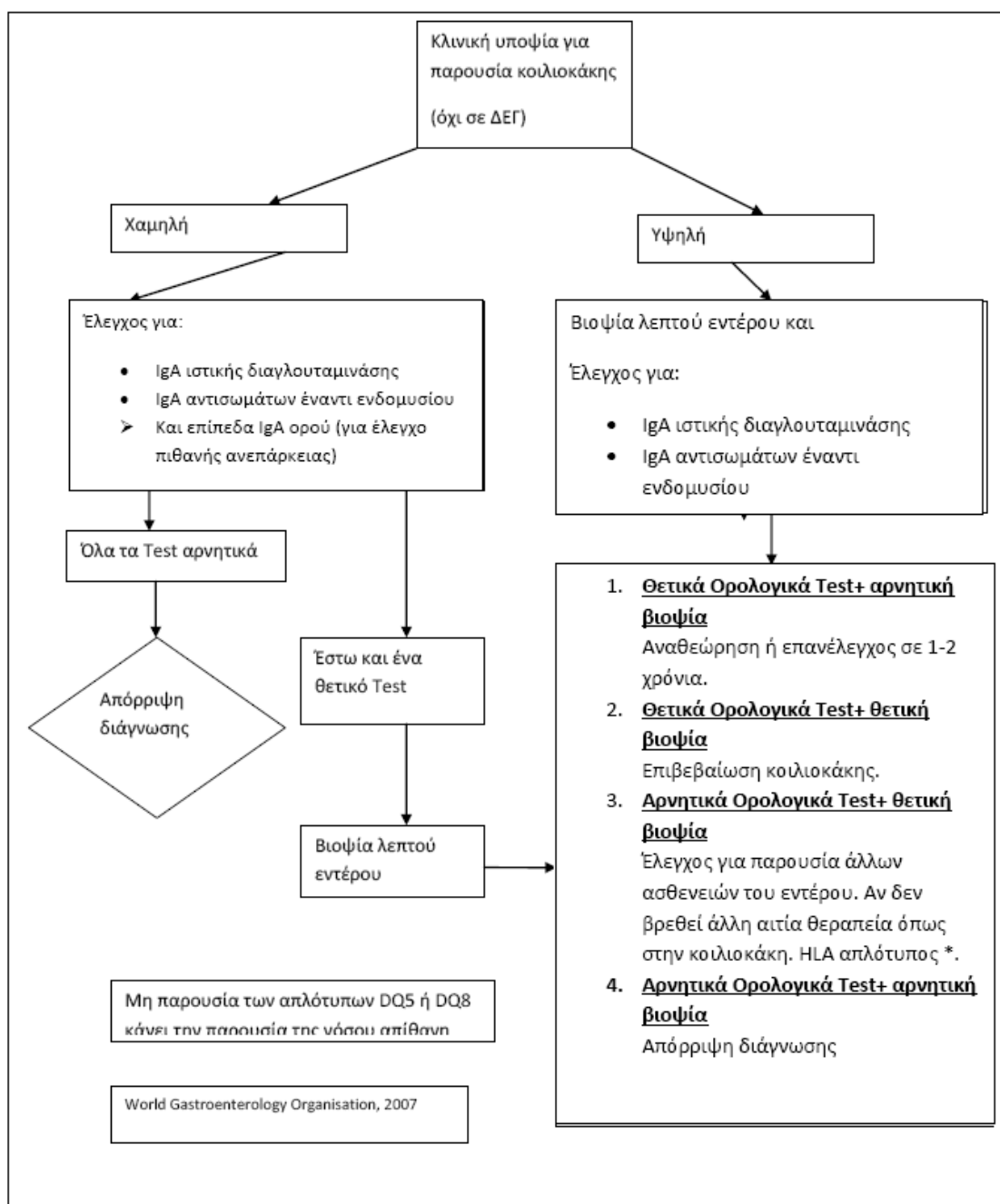
Γενικά, θεωρείται ότι πρέπει να πραγματοποιούνται πέραν της μίας, ενδοσκοπήσεις, με λήψη πολλαπλών δειγμάτων μέσω βιοψίας από το [δωδεκαδάκτυλο](#) (πέραν του [βολβού δωδεκαδακτύλου](#)) ή τη [νήστιδα](#). Είναι πολύ σημαντικό για το γιατρό να λάβει πολλαπλά δείγματα (τέσσερα έως οκτώ) από το δωδεκαδάκτυλο [American Gastroenterological Association, 2001]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ενδέχεται όλες οι περιοχές του εντέρου να μην έχουν επηρεαστεί εξίσου. Αν οι βιοψίες ληφθούν μόνο από υγιή ιστό του εντέρου, το αποτέλεσμα θα είναι «ψευδώς αρνητικό» [American Gastroenterological Association, 2001].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια εσκεμμένη πρόκληση αντίδρασης στην γλουτένη, ακολουθούμενη από βιοψία, μπορεί να διεξαχθεί για την επιβεβαίωση ή απόρριψη της διάγνωσης, αν και γενικά κάτι τέτοιο δεν συστήνεται. Μια κανονική βιοψία πριν και μετά την πρόκληση αντίδρασης, δείχνει ότι η διάγνωση μπορεί να ήταν εσφαλμένη [Ciclitira P, et al. 2002]. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του βλεννογόνου μετά την εφαρμογή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, δεν σημαίνει ότι έχουν "ξεπεράσει" την κοιλιοκάκη, αλλά η νόσος παραμένει, σε αντίθεση με κάποιες δυσανεξίες τροφίμων στην παιδική ηλικία [Bai J, et al., 2007]

Λόγω των σημαντικών επιπτώσεων που μπορεί να έχει η διάγνωση των ασθενών με κοιλιοκάκη στην ποιότητα ζωής, οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν μια θετική εξέταση αίματος να ακολουθείται από μια ενδοσκόπηση (γαστροσκόπηση) και βιοψία. αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες μπορεί να ακολουθούνται από μια σύσταση για ενδοσκόπηση και βιοψία δωδεκαδακτύλου, αν η υποψία παραμένει υψηλή. Ως εκ τούτου, η βιοψία του εντέρου εξακολουθεί να θεωρείται το «χρυσό πρότυπο» για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης [Ciclitira P, et al. 2002, American Gastroenterological Association, 2001].

Ο κανόνας συνιστά ότι οι ασθενείς με συμπτώματα υψηλού κινδύνου ή με θετικές ορολογικές εξετάσεις, θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση. Η μελέτη ορίζει ως υψηλού κινδύνου συμπτώματα: την απώλεια βάρους, την παρουσία αναιμίας με αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 120 g / l στις γυναίκες ή μικρότερη από 130 g / l στους άνδρες και τη διάρροια, με

περισσότερες από τρεις διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα [Hopper A, et al. 2007]. Μόνο η ενδοσκόπηση με βιοψία του λεπτού εντέρου μαζί με θετικές ορολογικές εξετάσεις για κοιλιοκάκη, παρέχουν μια οριστική διάγνωση. Αυτό είναι το χρυσό πρότυπο, (Σχήμα 1) για την σωστή διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, η ενδοσκόπηση με βιοψία του λεπτού εντέρου μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεων ασθενών, να μην αποτελεί αρκετά ευαίσθητη μέθοδο, για την ανίχνευση της νόσου.



Σχήμα 1.

Ο «χρυσός κανόνας» για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης [Bai J, et al., 2007].

Ο αριθμός και η ένταση των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων, συχνά μπορεί να καθορίζει τη σειρά διενέργειας των δοκιμασιών, αλλά όλα τα διαγνωστικά τεστ χάνουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα τους στην διάγνωση της νόσου, εάν ο πιθανός ασθενής έχει ήδη υιοθετήσει μια

δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Η εντερική βλάβη αρχίζει να επουλώνεται μέσα σε λίγες εβδομάδες, εάν η γλουτένη αφαιρεθεί από τη διατροφή, και σημειώνεται πτώση των αντισωμάτων στα φυσιολογικά επίπεδα εντός μερικών μηνών. Για όσους έχουν ήδη αρχίσει μια ελεύθερης γλουτένης δίαιτα, μπορεί να χρειαστεί να εκτελέσουν μια νέα πρόκληση με 10 g γλουτένης (τέσσερις φέτες ψωμιού) την ημέρα επί 2-6 εβδομάδες πριν την πραγματοποίηση των δοκιμασιών. Όσοι πάσχουν από σοβαρότερα συμπτώματα (π.χ. διάρροια) μπορεί να ελεγχθούν νωρίτερα [Ciclitira P, et al. 2002].

Σε συμπτωματικούς ασθενείς μια δεύτερη βιοψία πρέπει να γίνεται μετά από παραμονή ενός έτους σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Η τελική διάγνωση για την κοιλιοκάκη εξαρτάται από τα εργαστηριακά ευρήματα της δεύτερης βιοψίας. Αν η ιστολογία του εντέρου παρουσιάζει κλινική βελτίωση μετά την αυστηρή εφαρμογή της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης για έναν χρόνο, τότε το άτομο διαγιγνώσκεται για κοιλιοκάκη. Αν η εικόνα της ιστολογίας του εντέρου από την βιοψία παραμένει ίδια ή παρουσιάζει έξαρση, τότε διερευνάται ο παράγοντας της μη συμμόρφωσης με τη δίαιτα και εφόσον και αυτός ο παράγοντας αποκλειστεί, το άτομο ελέγχεται για άλλες νόσους, όπως νόσο του Crohn, ευερέθιστο έντερο, ανεπάρκεια λακτάσης κτλ. Η δοκιμασία πρόκλησης με χορήγηση γλουτένης σε θεραπευμένους ασθενείς, που εφαρμόζεται για τεκμηρίωση της διάγνωσης, πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα όταν μαζί με την κοιλιοκάκη συνυπάρχουν και άλλα νοσήματα. Ωστόσο εάν κάτι τέτοιο κριθεί σκόπιμο, η προσθήκη στην δίαιτα του υποψηφίου 750 mg σκόνης γλουτένης/kg σωματικού βάρους/24h, με μέγιστη την ποσότητα των 30g την ημέρα, είναι αρκετή για να προκαλέσει τις χαρακτηριστικές για την διάγνωση της κοιλιοκάκης βλάβες στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, στους περισσότερους ασθενείς, σε χρονικό διάστημα που ποικίλει από 2 μήνες ως 4 έτη [Mee A, et al. 1985].

Ανάλογα με τους διαθέσιμους πόρους, οι διαγνωστικές επιλογές μπορεί να διαφέρουν. Σε μια περιοχή με διαθέσιμους πόρους, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο χρυσός κανόνας, που περιγράφεται παραπάνω, δηλαδή ειδικές ορολογικές εξετάσεις, παράλληλα με ενδοσκόπηση που ακολουθείται από τις βιοψίες του λεπτού εντέρου για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της διάγνωσης. Σε μια περιοχή, στην οποία πολύ λίγοι πόροι είναι διαθέσιμοι, μόνο το ελάχιστο μπορεί να γίνει. Αν βιοψία δεν είναι διαθέσιμη, η "ορολογική μόνο" διάγνωση παραμένει εφικτή μέθοδος διάγνωσης της κοιλιοκάκης, επειδή οι ορολογικές δοκιμές είναι φθηνότερες από την ενδοσκόπηση και τη βιοψία και η στατιστική τους σημαντικότητα και εγκυρότητα παρόμοια [Bai J, et al., 2007].

Ο ευκολότερος και φθηνότερος τρόπος για την διάγνωση με ορολογική δοκιμασία είναι η μέθοδος ELISA. Αν η IgA αντί-tTG δοκιμή είναι διαθέσιμη, καθώς αποτελεί μια αρκετά ευαίσθητη και ειδική δοκιμασία, θα ήταν ιδανικό εργαλείο για περιοχές με χαμηλό εισόδημα. Συνεπώς, η μέτρηση των EMA ή των αντί-tTG αντισωμάτων στον ορό ή και των δύο, για τη

διάγνωση αποτελούν την πρώτη επιλογή [Bai J, et al., 2007].

Καθώς πολλές φορές η νόσος μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί, καλό θα ήταν να γίνεται έλεγχος για κοιλιοκάκη σε περιπτώσεις διάγνωσης άλλων ασθενειών του εντέρου με παρόμοια συμπτώματα, όπως είναι το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Επειδή, η κοιλιοκάκη μπορεί να είναι ολιγοσυμπτωματική, μη συμπτωματική ή λανθάνουσα κατά διαστήματα, οι γιατροί συχνά δεν την λαμβάνουν υπόψη. Επιπλέον, εμφανίζονται λανθασμένες αντιλήψεις για την κοιλιοκάκη, όπως ότι είναι μια σπάνια νόσος, ότι εμφανίζεται μόνο στους Καυκάσιους, στην βόρεια Ευρώπη και στις ΗΠΑ, ότι εμφανίζεται μόνο κατά την παιδική ηλικία και ότι θεραπεύεται πλήρως μετά από μια περίοδο θεραπείας με δίαιτα ελεύθερης γλουτένης [Bai J, et al., 2007].

1.5.3.Διαφορική διάγνωση:

Ιστολογικές αλλοιώσεις του λεπτού εντέρου παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην κοιλιοκάκη συναντώνται σε ένα σημαντικό αριθμό άλλων νοσογόνων καταστάσεων, δυσχεραίνοντας κάποιες φορές τη διάγνωση της νόσου. Τέτοιες ασθένειες με αλλοιώσεις του επιθηλίου του βλεννογόνου, οι οποίες είναι παρόμοιες με της κοιλιοκάκης, είναι οι εξής: η τροπική κοιλιοκάκη ή Tropical sprue, η HIV εντεροπάθεια, η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια και η βλάβη του επιθηλίου του εντέρου λόγω ακτινοβολίας. Επίσης παρόμοιες ιστοπαθολογικές βλάβες μπορεί να οφείλονται σε: πρόσφατες χημειοθεραπείες, νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή, παρουσία χρόνιας ισχαιμίας, γιαρδίαση, νόσο του Crohn, ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, σύνδρομο Zollinger-Ellison, αυτοάνοση εντεροπάθεια, εντεροπάθεια συνδεδεμένη με T-λέμφωμα, απόφραξη εντέρου και νοσήματα σχετικά με την σύνθεση του κολλαγόνου. Τα τελευταία τέσσερα, φαίνεται ότι συσχετίζονται και με την ταυτόχρονη παρουσία κοιλιοκάκης [Bai J, et al., 2007].

1.6.Επιπλοκές:

Οι ασθενείς με την ενεργό μορφή της κοιλιοκάκης που δε βρίσκονται υπό θεραπεία, έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η αθεράπευτη κοιλιοκάκη οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο, τόσο για [αδενοκαρκίνωμα](#), όσο και για [λέμφωμα](#) του λεπτού εντέρου, που επανέρχεται σε τιμές παρόμοιες με αυτές που αφορούν τον γενικό πληθυσμό, 3-5 χρόνια μετά την εφαρμογή και αυστηρή προσκόλληση στη δίαιτα ελεύθερης γλουτένης, ως μέρος της θεραπείας [Bai J, et al., 2007].

Η μακροχρόνια παρουσία της ασθένειας μπορεί να οδηγήσει και σε άλλες επιπλοκές της υγείας, όπως είναι η ελκώδης φλεγμονή στη νήστιδα, και η δημιουργία στενώσεων στο λεπτό έντερο [American Gastroenterological Association, 2001] ανεξήγητη υπογονιμότητα και

οστεοπόρωση.

Κακοήθεις επιπλοκές της κοιλιοκάκης:

Η εμφάνιση κακοήθων ασθενειών εμφανίζονται πιο συχνά σε ενήλικες ασθενείς, με αδιάγνωστη και μακροχρόνια αθεράπευτη κλασική κοιλιοκάκη. Το μικροαδενοκαρκίνωμα του εντέρου, τα πλακώδη καρκινώματα του οισοφάγου ή ο οισοφάγος Barrett, τα καρκινώματα του στοματοφάρυγγα και το μη-Hodgkin λέμφωμα, εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη σε σχέση με υγιή άτομα [Catassi C, et al. 2005].

Μια μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ ερεύνησε τον σταθμισμένο δείκτη θνησιμότητας των ατόμων με κοιλιοκάκη υπό παρακολούθηση, σε σχέση με το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου και την προγενέστερη ή ταυτόχρονη διάγνωση με κοιλιοκάκη [Green J, et al. 2003]. Παρόλο που τα ποσοστά ήταν μικρά, αυτή η μελέτη διαπίστωσε σημαντική αύξηση του δείκτη θνησιμότητας για μη-Hodgkin's λέμφωμα), για καρκίνο στο λεπτό έντερο, για καρκίνο του οισοφάγου και για μελάνωμα. Δεν υπήρξε σημαντική ωστόσο στατιστική διαφορά δείκτη θνησιμότητας για καρκίνο του κόλου, του στήθους και για τον καρκίνο συνολικά.

Μια άλλη ιταλική έρευνα, μέτρησε την επίδραση που πιθανόν να έχει η καθυστέρηση στην διάγνωση της κοιλιοκάκης στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε 1968 ενήλικες, που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη [Silano, et al. 2007]. Σε αυτήν την μελέτη, 55 άτομα διαγνώστηκαν με καρκίνο πριν ή ταυτόχρονα με την διάγνωση για κοιλιοκάκη, σε σύγκριση με 42,1 αναμενόμενες περιπτώσεις. Παρόλο που τα ποσοστά ήταν μικρά, αυτή η μελέτη αναγνώρισε 20 παρατηρημένες περιπτώσεις σε σύγκριση με 4,2 αναμενόμενες, με μη- Hodgkin's λέμφωμα, 7 με καρκίνο του κόλον σε σύγκριση με 6.2, 5 για καρκίνο στο λεπτό έντερο σε σύγκριση με 0.19 και 4 για Hodgkin's λέμφωμα σε σύγκριση με 0.4. Μικρότερος κίνδυνος βρέθηκε για καρκίνο του στήθους σε νέοδιαγνωσμένους ασθενείς [Silano, et al. 2007].

Οι συνηθέστερες περιπτώσεις αφορούν λεμφώματα, που περιπλέκουν την κλινική κατάσταση, σε μια ήδη διαγνωσμένη κοιλιοκάκη. Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρουσία λεμφωμάτων, καθώς και άλλων κακοηθειών, όπως τα μικρά αδενοκαρκινώματα του εντέρου, είναι δυνατόν να προηγούνται της διάγνωσης της νόσου, γεγονός που παρέχει επιπρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την σύνδεση της νόσου με την παρουσία αυτών [Freeman HJ et al. 1994].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση λεμφώματος είναι ποικίλοι. Η ηλικία κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης για κοιλιοκάκη φαίνεται να είναι ένας κρίσιμος παράγοντας κινδύνου. Αν η κοιλιοκάκη διαγνωσθεί καθυστερημένα, για πρώτη φορά, αργά στην ενήλικη ζωή, η πιθανότητα διάγνωσης λεμφώματος είναι πιο συχνή, από ότι εάν η κοιλιοκάκη είχε διαγνωστεί νωρίτερα. Η διάρκεια παραμονής σε δίαιτα χωρίς γλουτένη, πιθανόν να είναι εξίσου σημαντικός παράγοντας. Σε μια μακροχρόνια μελέτη 285 παιδιών με κοιλιοκάκη, που

αντιμετωπίζεται με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, περιγράφηκε μόνο μία περίπτωση λεμφώματος στο λεπτό έντερο [Solaymani-Dodaran M, et al. 2007].

Πρόσφατες μελέτες προτείνουν επίσης ότι ο μεγαλύτερος αυτός κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχει μειωθεί, πιθανόν λόγω της χρήσης του ορολογικού ελέγχου, στις δοκιμασίες για ανίχνευση της νόσου, ειδικά σε άτομα με περιορισμένα συμπτώματα [Gao Y, et al. 2009].

Η διάγνωση του λεμφώματος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να είναι πρόκληση για την θεραπευτική ομάδα που διαχειρίζεται τον ασθενή για κοιλιοκάκη, και ενίοτε η παρουσία του μπορεί να είναι δραματικά εκτεταμένη. Τα περισσότερα λεμφώματα στην κοιλιοκάκη συμβαίνουν στο λεπτό έντερο. Συνήθως, αυτά τα λεμφώματα ανευρίσκονται στο μέσο του λεπτού εντέρου, αλλά μπορεί να εντοπιστούν και στον ειλεό. Επίσης, μπορεί να αναπτυχθεί λέμφωμα στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ πιο σπάνια έχουν αναφερθεί λεμφώματα στο στόμαχο και στο παχύ έντερο, που συνδέονται με την κοιλιοκάκη [Catassi C, et al. 2005]. Έχουν παρατηρηθεί εξελκώσεις ή ουλοποίηση, καθώς και στενώσεις σε όγκους που παρεμποδίζουν την διέλευση του εντέρου [Freeman HJ, et al. 2003]. Περιστασιακά, εμφανίζεται λέμφωμα που μπορεί να είναι πολυεστιακό ή διάχυτο με εντόπιση μόνο στον βλεννογόνο. Ταυτόχρονα με τα λεμφώματα στο έντερο, ενδέχεται να εντοπιστούν λεμφώματα και σε άλλα σημεία μέσα στον οργανισμό [Catassi C, et al. 2005].

Η θεραπεία του λεμφώματος στην κοιλιοκάκη, δεν διαφέρει ουσιωδώς από τη θεραπεία του λεμφώματος σε περίπτωση απουσίας της κοιλιοκάκης. Συνήθως, συνιστάται η χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. Πιστεύεται ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι καλύτερα στην πρώιμη διάγνωση [Ciccocioppo R, et al. 2007]. Στα άτομα, τα οποία διαγιγνώσκονται ως ασθενείς με κοιλιοκάκη παράλληλα με την διάγνωση για παρουσία λεμφώματος, θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής κλινική και διατροφική αξιολόγηση, λόγω του αυξημένου κινδύνου υποθρεψίας, ειδικά εάν υπάρχει χρόνια διάρροια ή η απώλεια βάρους είναι εμφανής. Η διενέργεια διαγνωστικού ελέγχου για την κοιλιοκάκη, θα πρέπει να προηγείται της θεραπείας αντιμετώπισης του λεμφώματος, καθώς η χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσουν ιστοπαθολογικές βλάβες στον βλεννογόνο του εντέρου, που θα μπορούσαν να συγκαλύψουν τις βλάβες λόγω της κοιλιοκάκης. Η ταυτόχρονη αναγνώριση ιστοπαθολογικών αλλαγών λόγω μιας μη διαγνωσμένης κοιλιοκάκης και λόγω της αντικαρκινικής θεραπείας, μπορεί να έχει σημαντικές θρεπτικές επιπλοκές για τον ασθενή [Freeman HJ, et al. 1996].

Τα μικρά αδενοκαρκίνωματα του εντέρου είναι συνήθως σπάνια στον γενικό πληθυσμό, αλλά μπορεί να είναι πιο συχνά αναγνωρίσιμα στην κοιλιοκάκη. Έχει προταθεί ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα σύνολο παραγόντων, που οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη [Catassi C, et al. 2005]. Άλλες μελέτες ωστόσο,

αναφέρουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αδενώματος του δωδεκαδακτύλου δεν αυξάνεται στην κοιλιοκάκη [Rampertab SD, et al. 2003] και ότι τα περισσότερα αδενώματα εμφανίζονται στο εγγύς λεπτό έντερο και μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία ή απόφραξη. Αν γίνει πλήρης εκτομή του λεπτού εντέρου, η πρόγνωση είναι καλύτερη από την μερική αφαίρεση του τμήματος του εντέρου που φέρει τον όγκο [Holmes GK, et al. 1976]. Ορισμένες ευρωπαϊκές μελέτες έχουν επίσης αναφέρει αύξηση κινδύνου για καρκίνο του οισοφάγου και του φάρυγγα [Freeman HJ, et al. 1996]. Το γεγονός αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από αμερικανικά κέντρα, αλλά σε μία μελέτη, ένα υπό φαρυγγικό πλακώδες καρκίνωμα ανιχνεύτηκε σε έναν ασθενή με κοιλιοκάκη και με προηγούμενο διαγνωσμένο λέμφωμα [Freeman HJ, et al. 1996]. Στην ίδια μελέτη, εκτός από τον καρκίνο του οισοφάγου ή του στομάχου δεν είχαν εντοπιστεί άλλες εντοπίσεις καρκίνου, παρά τις επανειλημμένες ενδοσκοπικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και της θεραπείας της κοιλιοκάκης. Ο οισοφάγος «Barrett», γνωστός πρόδρομος του τύπου 1 αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, επίσης αναφέρεται [Freeman HJ, et al. 1996].

Ενδεχομένως, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ περιβαλλοντολογικών ή άλλων συνεισφερόντων παραγόντων σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές που είναι υπεύθυνοι για ανάπτυξη καρκινού. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η αδιάγνωστη κοιλιοκάκη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μη-Hodgkin's και Hodgkin's λέμφωμα, αλλά τα συνολικά ποσοστά είναι χαμηλά [Freeman HJ, et al. 2009]. Ο κίνδυνος για καρκίνο του ορθοκολικού ήταν οριακά αυξημένος, κυρίως στο κατión και εγκάρσιο κόλον, σε έναν υποπληθυσμό ατόμων με ερπητοειδή δερματίτιδα [Askling J, et al. 2002]. Σε άλλες μελέτες, δεν ανιχνεύθηκε αυξημένος κίνδυνος ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, ιδίως εάν η διάγνωση για κοιλιοκάκη είχε γίνει σε πολύ μεγάλη ηλικία. [Freeman HJ, et al. 1996].

Η εμφάνιση κακοήθειας μπορεί να συμβεί και σε άλλα μέρη πέραν του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς κοιλιοκάκη, και για ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει επιπρόσθετος αυξημένος κίνδυνος λόγω της νόσου [Catassi C, et al. 2005].

Οστεοπόρωση:

Μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της κοιλιοκάκης είναι η μειωμένη οστική πυκνότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός σχετίζεται πιθανότατα με τη δυσαπορρόφηση ασβεστίου, που έχει αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης, η οποία και αυξάνει τον οστικό μεταβολισμό και την απώλεια φλοιώδους οστού [Walters JFR, et al. 2008]. Οι πάσχοντες από κοιλιοκάκη μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην οστεοπόρωση, διότι το ανοσοποιητικό τους σύστημα επιτίθεται στον οστικό ιστό, σύμφωνα με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα που αναφέρουν αυτοαντισώματα έναντι της οστεοπροτεγερίνης σε άνδρα με κοιλιοκάκη και παράλληλα βαριάς μορφής οστεοπόρωση και

υψηλό οστικό μεταβολισμό [Riches PL, et al. 2009]. Επίσης, η οστεοπόρωση στην κοιλιοκάκη έχει αποδοθεί και στην αδυναμία απορρόφησης της βιταμίνης D, λόγω της μειωμένης απορρόφησης λίπους, εκτός από την μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου [Walters JFR, et al. 2008]. Ωστόσο, και μετά την συμμόρφωση σε μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, τα προβλήματα οστεοπόρωσης εμμένουν. Σε σχετική έρευνα από τον McFarlane και τους συνεργάτες του [1995], βρέθηκε ότι το 47% των γυναικών και το 50% των ανδρών με κοιλιοκάκη είχαν οστεοπόρωση, που την όριζαν ως απώλεια οστικής πυκνότητας μεγαλύτερη των δύο τυπικών αποκλίσεων από την κορυφαία οστική πυκνότητα, όπως μετράται με την μέθοδο απορροφησομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης μειώνει το ασβέστιο της δίαιτας με δύο τρόπους. Πρώτον, με τον αποκλεισμό της κατανάλωσης ψωμιού και δημητριακών που συμβάλλουν στο 25% περίπου του προσλαμβανόμενου διαιτητικού ασβεστίου [Gregory J, et al. 1990] και δεύτερον, με την τάση που εμφανίζουν οι ασθενείς με κοιλιοκάκη να καταναλώνουν λιγότερο γάλα, λόγω περιορισμού των δημητριακών πρωινού και τυριού, λόγω αποφυγής κατανάλωσης πίτσας, σάντουιτς κ.τ.λ. Συμφωνά με τον Βρετανικό Υπουργείο Υγείας και άλλων αρμόδιων φορέων [Department of Health, 1991, Department of Health, 1998] για την υγεία των οστών συνιστάται η ημερήσια διαιτητική πρόσληψη αναφοράς ασβεστίου για τον ενήλικο πληθυσμό άνω των 19 ετών να είναι 700 mg ασβεστίου. Ωστόσο, ο McFarlane και οι συνεργάτες [1995] του έδειξαν ότι τα άτομα που ακολουθούν μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και λάμβαναν 860 mg ασβεστίου ημερησίως, είχαν οστεοπόρωση, ενώ αυτοί που λάμβαναν 1054 mg είχαν φυσιολογικές τιμές οστικής πυκνότητας. Για αυτό τον λόγο, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, όσον αφορά τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και συστήνεται χορήγηση συμπληρωμάτων ώστε να διασφαλιστεί πρόσληψη της τάξεως 1000mg ασβεστίου ημερησίως, για ενήλικες άνω των 18 ετών και 1500mg ασβεστίου ημερησίως για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες άνω των 55 ετών [Lewis NR, et al. 2007]. Για την πρόληψη της οστεοπόρωσης συστήνεται επίσης στους ασθενείς με κοιλιοκάκη να αυξήσουν τη σωματική τους δραστηριότητα και να περιορίσουν το κάπνισμα, όπως και την κατανάλωση αλκοόλ [Shea B, et al. 2002].

Δυσαπορρόφηση:

Οι βλάβες που προκαλεί η κοιλιοκάκη στο λεπτό έντερο, το καθιστούν λιγότερο ικανό να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά της τροφής, όπως είναι τα μέταλλα και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες A, D, E, και K [Ciclitira P, et al. 2002]. Τα άτομα που παρουσιάζουν την κλασσική και πιο σοβαρή μορφή της νόσου, μπορεί να έχουν στεατόρροια, με σημεία δυσαπορρόφησης και χαμηλά επίπεδα στον ορό χοληστερόλης, καροτενοειδών, ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου, καλίου και αλβουμίνης. Αντίθετα, συχνά αυτά τα άτομα έχουν αυξημένα τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης. Έχουν επίσης παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης, λόγω της μειωμένης

απορρόφησης λίπους και συνεπώς βιταμινών Α, Κ και πολλών μετάλλων, που σχηματίζουν χηλικά σύμπλοκα με το λίπος και αποβάλλονται πριν απορροφηθούν [Oxentenko AS, et al. 2002]. Πολλοί ασθενείς, όμως, ακόμα και με την κλασσική μορφή της κοιλιοκάκης, παρουσιάζονται στην κλινική αξιολόγηση χωρίς δυσαπορρόφηση. Πιο συχνά εμφανίζεται σιδηροπενία, λόγω δυσαπορρόφησης του σιδήρου και του φυλλικού οξέος, ενώ σχετικά σπάνια παρουσιάζεται έλλειψη και στην βιταμίνη Β12. [Oxentenko AS, et al. 2002].

Διαταραχές ανάπτυξης:

Η αδυναμία απορρόφησης των υδατανθράκων και των λιπών της τροφής μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους, καθυστερημένη ή καχεκτική ανάπτυξη στα παιδιά και κόπωση ή έλλειψη ενέργειας. Αδυναμία ανάπτυξης στην παιδική ηλικία ή και μειωμένη σωματική διάπλαση μεταγενέστερα, μπορεί να συμβεί ακόμη και αν δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα στο βλεννογόνο του εντέρου, με έντονα συμπτώματα από το γαστρεντερικό και σοβαρό υποσιτισμό. Η αξιολόγηση του βαθμού υστέρησης της ανάπτυξης περιλαμβάνεται συχνά στους ελέγχους ανίχνευσης της κοιλιοκάκης .

Διαταραχές στο αιμοποιητικό σύστημα:

Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 10%) ασθενών με κοιλιοκάκη εμφανίζει διαταραχές στην φυσιολογική πήξη του αίματος, που οφείλονται στην ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ λόγω δυσαπορρόφησης και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης βαριάς αιμορραγίας. Πιο συχνή επιπλοκή της κοιλιοκάκης είναι η εκδήλωση αναιμίας και πιο συγκεκριμένα σιδηροπενικής αναιμίας λόγω δυσαπορρόφησης του σιδήρου και μεγαλοβλαστικής αναιμίας, λόγω έλλειψης φυλλικού οξέος, καθώς και βιταμίνης Β12 [Harper JW, et al. 2007]. Επίσης αξίζει να σημειωθεί πως το ποσοστό του επιπολασμού ασθενών με σιδηροπενική αναιμία που τελικά διαγιγνώσκονται με κοιλιοκάκη είναι 4,7% [Patterson & Johnson, 2003].

Αυτοάνοσα νοσήματα:

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως εάν η νόσος δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, υπόθεση που όμως παραμένει υπό διερεύνηση. Συγκεκριμένα, η IgA ανεπάρκεια παρουσιάζεται στο 2% των ασθενών με κοιλιοκάκη, και αυτή η κατάσταση με την σειρά της προδιαθέτει για μια δεκαπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κοιλιοκάκης [Crabbé P, et al. 1967, Collin P, et al. 1992], αλλά και για αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και αυτοάνοσων ασθενειών. Οι αυτοάνοσες διαταραχές που παρατηρούνται πιο συχνά είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, [Holmes G, et al. 2001], η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα [Collin P, et al. 2002], η πρωτοπαθής χολική κίρρωση [Kingham J, et

al. 1998] και η μικροσκοπική κολίτιδα, οι νόσοι του θυρεοειδούς αδένος, το σύνδρομο Sjogren's, το σύνδρομο Addison, η αυτοάνοση νόσος του ήπατος και η μυοκαρδιοπάθεια [Bai J, et al., 2007, Matteoni C, et al. 2003].

Διαταραχές στο νευρικό σύστημα:

Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν παρατηρηθεί νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα όπως: επιληψία, αταξία, μυελοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια και σχιζοφρένεια [Eaton W, et al. 2002]. Όλα φαίνεται να έχουν σαφή συσχέτιση με την κοιλιοκάκη, αλλά η δύναμη των συσχετισμών αυτών, καθώς και η αιτιώδης συνάφεια εξακολουθούν να υπόκεινται σε συζήτηση [Pengiran T D, et al. 2002].

Υπογονιμότητα:

Η υπογονιμότητα είναι μία συχνή επιπλοκή της αθεράπευτης κοιλιοκάκης και ένδειξη παρουσίας της νόσου. Επίσης, αποτελεί σημαντικό κίνητρο για τη συμμόρφωση των ασθενών με την θεραπεία. Γενικά, η κοιλιοκάκη έχει συνδεθεί με καθυστερημένη εμμηναρχή, πρόωμη εμμηνόπαυση και αμηνόρροια. Συνδέεται και με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών στις γυναίκες και υπογονιμότητα στους άνδρες. Ωστόσο, αν και οι έρευνες έχουν δείξει ύπαρξη υπογονιμότητας στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, ο αριθμός των κυήσεων και των παιδιών στις οικογένειες των ασθενών είναι φυσιολογικός, γεγονός που δείχνει ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα [Bai J, et al., 2007].

Επιπλέον, ασθενείς με κοιλιοκάκη αναφέρεται ότι συχνά γεννούν μωρά χαμηλού σωματικού βάρους, με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και μικρότερη διάρκεια θηλασμού. Ωστόσο, η εφαρμογή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης αναστρέφει όλα τα παραπάνω [Bai J, et al., 2007].

Η κοιλιοκάκη μπορεί να διαγνωστεί για πρώτη φορά καθυστερημένα κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ή κατά την επιλόχειο φάση, καθώς και σε τυχαίο έλεγχο σε γυναίκες με προβλήματα χαμηλής γονιμότητας. Η εγκυμοσύνη μπορεί να παρουσιάσει μια δυσμενή πορεία σε αδιάγνωστες ασθενείς με κοιλιοκάκη, ιδιαίτερα σε εκείνες που δεν είχαν συμπτώματα νωρίτερα. Μια σοβαρή κλινική εικόνα της νόσου μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη λοχεία, σε ποσοστό έως 17% των γυναικών ασθενών [Bai J, et al., 2007].

Υποσπληνισμός:

Ο υποσπληνισμός, δηλαδή ύπαρξη ενός υπολειπόμενου σε μέγεθος και μειωμένης ενεργότητας σπληνός, είναι ένα συχνό σημείο στους ασθενείς. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν αυτό πράγματι αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων με τον ίδιο τρόπο, όπως και σε άλλα άτομα στα οποία δεν λειτουργεί φυσιολογικά ο σπλήνας [Ferguson A, et al. 1970].

1.7.Θεραπεία:

Σήμερα, η αρχική προσέγγιση του ασθενούς, μετά την πρώτη διάγνωση για κοιλιοκάκη, περιλαμβάνει τη συνταγογράφηση και εφαρμογή εφόρου ζωής μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης (ΔΕΓ). Παράλληλα, διάφορες πειραματικές θεραπείες και άλλες προσεγγίσεις είναι υπό μελέτη και αποτελούν αντικείμενο ερευνητικής δραστηριότητας, με στόχο την μείωση της ανάγκης για αυστηρή εφαρμογή της ΔΕΓ [van Heel D, et al. 2006]. Τέτοιες προσεγγίσεις είναι:

- Ο συνδυασμός των ενζύμων «prolyl endopeptidase» και της ειδικής για τη γλουταμίνη του κριθαριού, κυστεϊνικής ενδοπεπτιδάσης (barley glutamine-specific cysteine endopeptidase) (EP-B2), που θα διασπούν το «putative 33-mer» πεπτίδιο στο δωδεκαδάκτυλο. Αυτός ο συνδυασμός θα επιτρέπει στους ασθενείς με την νόσο να καταναλώνουν προϊόντα που περιέχουν γλουτένη [Siegel M, et al. 2006].
- Η αναστολή της ζονουλίνης (zonulin), μια ενδογενούς πρωτεΐνης σηματοδότησης, που συνδέεται με την αυξημένη διαπερατότητα του τοιχώματος του εντερικού επιθηλίου και συνεπώς με αυξημένη παρουσίαση της γλιαδίνης στο ανοσοποιητικό σύστημα [Fasano A, et al. 2000].
- Άλλες θεραπείες που στοχεύουν σε άλλα λιγότερο κατανοητά μονοπάτια της παθογένειας της κοιλιοκάκης, όπως η δράση των HLA-DQ2 γονιδίων ή στην ιστική διαγλουταμινάση και στην αλληλεπίδραση MICA/NKG2D, που ενδέχεται να εμπλέκονται στην καταστροφή των εντεροκυττάρων [van Heel D, et al. 2006].

Συνεπώς, μέχρι και σήμερα, η ΔΕΓ, θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία της κοιλιοκάκης και οι ασθενείς μαζί με την διάγνωση θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένο διαιτολόγο και κατάλληλη ομάδα στήριξης. Στον Πίνακα 6 περιγράφονται έξι σημεία- κλειδιά της αντιμετώπισης ασθενών με κοιλιοκάκη, όπως αναφέρονται από το NIH και τον Αμερικάνικο Διαιτολογικό Σύλλογο [NIH, 2004, ADA, 2007].

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ταχεία κλινική ανταπόκριση σε μια ΔΕΓ, μέσα σε 2 εβδομάδες, αν και το ποσοστό της απάντησης ποικίλλει. Σε ορισμένα περιστατικά με ανθεκτική ή επιμένουσα κοιλιοκάκη, η δίαιτα δεν αρκεί για την πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων και πιθανότατα να χρειαστεί περιστασιακή ανοσοκατασταλτική αγωγή κυρίως με κορτικοστεροειδή [Bai J, et al., 2007].

Πίνακας 6. Έξι σημεία – κλειδιά της αντιμετώπισης ασθενών με κοιλιοκάκη [NIH, 2004, ADA, 2007]:.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Συμβουλευτική από εκπαιδευμένο διαιτολόγο.2. Εκπαίδευση – μόρφωση σχετικά με την ασθένεια. |
|--|

3. Δια βίου συμμόρφωση σε ΔΕΓ.
4. Αναγνώριση και αντιμετώπιση διατροφικών ανεπαρειών.
5. Πρόσβαση σε ομάδα υποστήριξης.
6. Συνεχής και μακροχρόνια παρακολούθηση από πολυπαραγοντική ομάδα.

1.7.1.Υποψήφιοι για θεραπεία:

Η θεραπεία με ΔΕΓ συνιστάται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς, με εντερικές ιστοπαθολογικές ανωμαλίες, χαρακτηριστικές της νόσου κοιλιοκάκης. Η θεραπεία με την δίαιτα συνιστάται επίσης και για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, που είναι θετικοί στα ορολογικά αντισώματα για την νόσο και ιδανικά έχουν πραγματοποιήσει βιοψία λεπτού εντέρου στην οποία παρουσιάζεται η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα αλλοιώσεων της κοιλιοκάκης. Σε ασθενείς με θετικές ορολογικές δοκιμασίες, οι οποίοι δεν έχουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, υπάρχουν λίγα στοιχεία από μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η ΔΕΓ έχει μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία και δεν επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Κάτι ανάλογο ισχύει και για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη και διαβήτη τύπου 1, οι οποίοι δεν έχουν τα συμπτώματα της νόσου, καθώς φαίνεται ότι η ΔΕΓ βελτιώνει τον διαβήτη βραχυπρόθεσμα, αλλά τα μακροπρόθεσμα οφέλη για την φροντίδα του διαβήτη και της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών με την δίαιτα δεν είναι γνωστά [Bai J, et al., 2007].

1.7.2.Στόχοι διατροφικής παρέμβασης:

Ο κυριότερος στόχος της διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι ο αποκλεισμός όλων των πηγών γλουτένης από την διατροφή του ασθενούς, είτε πρόκειται για φανερές ή κρυφές πηγές. Επιπλέον, ο διαιτολόγος οφείλει να εκπαιδεύσει σωστά τον ασθενή ώστε να μάθει να γνωρίζει και να επιλέγει τα τρόφιμα, που φυσικά δεν περιέχουν γλουτένη, καθώς και τα τρόφιμα του εμπορίου, που είναι ειδικά παρασκευασμένα και ονομάζονται «ελεύθερα γλουτένης». Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν τροφές που είναι φυσικές πηγές υψηλής συγκέντρωσης σε σίδηρο και σε φυλλικό οξύ, ειδικά εάν η ανεπάρκεια σε αυτά είναι τεκμηριωμένη [Bai J, et al., 2007].

Κάθε ασθενής θα πρέπει να έχει μια τουλάχιστον συνεδρία με διαιτολόγο, που είναι γνώστης της ΔΕΓ, καθώς δεν είναι όλοι οι διαιτολόγοι εξοικειωμένοι με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις της δίαιτας αυτής, ενώ κρίνεται σκόπιμο να ενσωματωθεί σε τοπικές ή εθνικές ομάδες υποστήριξης των ασθενών με κοιλιοκάκη, που παρέχουν τις περισσότερες από τις απαιτούμενες πληροφορίες [Coeliac UK. <http://coeliac.co.uk>].

2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ:

Δεδομένου ότι η δίαιτα ελεύθερης γλουτένης (ΔΕΓ), αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την θεραπεία και την συνολική κατάσταση της υγείας των ασθενών με κοιλιοκάκη, η διατροφική αξιολόγηση των ασθενών αυτών είναι απαραίτητη. Η διατροφική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται από έναν ειδικό πάνω σε θέματα διατροφής, με παράλληλη γνώση για τη νόσο κοιλιοκάκη, όπως διαιτολόγο ή ομάδα θεραπείας και υποστήριξης, και θα πρέπει να μεριμνάται για κάθε ασθενή από την στιγμή της πρώτης διάγνωσης, καθώς και να πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Κατά τον έλεγχο του ασθενούς, θα πρέπει να περιλαμβάνεται αξιολόγηση κάποιων ανθρωπομετρικών στοιχείων, όπως το βάρος και συχνά επιθυμητή είναι η εκτίμηση της μυϊκής και λιπώδους μάζας του σώματος, καθώς και εκτίμηση της οστικής πυκνότητας. Επίσης, θα πρέπει να πραγματοποιούνται και να αξιολογούνται τακτικά αναλύσεις σε κάποιους βιοχημικούς δείκτες. Τέλος, συνιστάται τακτικός έλεγχος των δεικτών αντισωμάτων ορού, ειδικών για την νόσο κοιλιοκάκη, για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και της πορείας της νόσου [Ciclitira P, et al. 2002].

2.1.Ο ρόλος του διαιτολόγου στη θεραπεία της κοιλιοκάκης:

Ο διαιτολόγος διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της πορείας των ασθενών με κοιλιοκάκη, συμμετέχοντας ενεργά, τόσο στην εκτίμηση της διατροφικής τους κατάστασης και της συνολικής κατάστασης υγείας, αξιολογώντας των κίνδυνο για πιθανές επιπλοκές, όσο και στην διατροφική τους εκπαίδευση και συμμόρφωση με την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης [NIH, 2004, ADA, 2007].

Συνήθως, η διατροφική εκτίμηση του ασθενούς, βασίζεται σε μια συνέντευξη, που περιλαμβάνει ανάκληση 24-ώρου ή ένα 3-μερο ή 7-μερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων. Κάποιες φορές είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων, ποσοτικά ή ποιοτικά, ειδικά κατασκευασμένα για την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης [Catassi C, et al. 2008].

Παράλληλα, για την διατροφική εκτίμηση, θα πρέπει να αξιολογούνται και κάποια ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως το βάρος ως προς το ιδανικό βάρος για ύψος και την ηλικία του, αν πρόκειται για παιδιατρικό ασθενή. Επιθυμητή είναι η εκτίμηση της σύστασης του σώματος με την αξιολόγηση της μυϊκής και λιπώδους μάζας του σώματος, με λήψη δερματοπτυχών τρικεφάλου και περιφέρειας μέσου βραχίονα ή με άλλες μεθόδους, όπως η βιοηλεκτρική εμπέδηση, ανάλογα με τα διαθέσιμα εργαλεία. Πιθανόν, να πραγματοποιηθεί μια μέτρηση DEXA για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας [Ciclitira P, et al. 2002].

Τέλος, θα πρέπει να αξιολογούνται τα αποτελέσματα βιοχημικών δεικτών, όπως μια γενική αίματος, αλλά και δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, και να ανιχνεύει την παρουσία ανεπάρκειας ή κινδύνου για εμφάνιση ανεπάρκειας κάποιων θρεπτικών συστατικών, όπως είναι η ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού ή βιταμίνης B₁₂. Οι μετρήσεις των δεικτών αντισωμάτων (IgA AGA, IgG AGA, IgA tTG, IgA EMA) μπορεί να αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον διαιτολόγο, βοηθώντας τον να εκτιμήσει την συμμόρφωση του ασθενούς στην ΔΕΓ και να αξιολογήσει την πορεία της νόσου [Ciclitira P, et al. 2002].

Ο διαιτολόγος ή η θεραπευτική ομάδα, σε συνεργασία με τον εκάστοτε ασθενή, θα πρέπει να εξασφαλίσει την υιοθέτηση μία υγιεινούς και ισορροπημένης διαίτας, που θα προάγει μία καλή κατάσταση θρέψης και θα προλάβει τυχόν επιπλοκές της νόσου, όπως η οστεοπόρωση ή εμφάνιση αναιμίας[Bai J, et al., 2007].

Ο ρόλος του διαιτολόγου φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα- κλειδί και για την αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης μέσω της παροχής σωστής διατροφικής εκπαίδευσης. Όλοι ασθενείς μετά την διάγνωση της κοιλιοκάκης, θα πρέπει ιδανικά να παραπέμπονται σε διαιτολόγο, ο οποίος και θα τους εξηγήσει την φύση της νόσου, θα εκτιμήσει την διατροφική επάρκεια της παρούσας διαίτας, θα μάθει τον ασθενή να αναγνωρίζει τις πηγές γλουτένης, καθώς και πώς θα πρέπει στο εξής να προσαρμόσει τη δίαιτα. Θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην θετική πλευρά της διαίτας, δηλαδή στα τρόφιμα εκείνα που μπορούν να καταναλωθούν και να αντικαταστήσουν αυτά που απαγορεύονται. Ο κάθε ασθενής πρέπει να ενθαρρύνεται να αποκτήσει τον πλήρη έλεγχο της διαίτας, ώστε να μην περιορίζει τις κοινωνικές, επαγγελματικές και οικογενειακές του δραστηριότητες. Στην περίπτωση που ο ασθενής είναι παιδί, ο διαιτολόγος θα ήταν σκόπιμο να έρθει σε επαφή με κάποιον αρμόδιο στον παιδικό σταθμό ή στο σχολείο του παιδιού και να τον ενημερώσει σχετικά με τη ΔΕΓ [Hall N.J, et al. 2009].

Ιδιαίτερες περιπτώσεις είναι οι περιπτώσεις όπου ο ασθενής είναι έφηβος. Ο διαιτολόγος δεν θα έπρεπε να ξεχνά ότι η περίοδος της εφηβείας είναι μια δύσκολη περίοδος όσον αφορά τη διαιτητική συμμόρφωση. Οι έφηβοι έχουν την τάση να εγκαταλείπουν την δίαιτα για πολλούς λόγους, που μπορεί να οφείλονται σε πιέσεις που πιθανόν να δέχονται από τους συνομηλίκους τους ή λόγω του ότι δεν επιθυμούν να αισθάνονται διαφορετικοί [Hall N.J, et al. 2009].

Άλλη μια περίοδος που χρήζει ιδιαίτερης μεταχείρισης είναι και η περίοδος της εγκυμοσύνης κατά την οποία μπορούν να επιδεινωθούν τα συμπτώματα ή να υπάρξουν μη συμπτωματικές διατροφικές ανεπάρκειες [Bai J, et al. 2007].

Η παρακολούθηση των ασθενών με κοιλιοκάκη συστήνεται εφόρου ζωής από μια εξατομικευμένη θεραπευτική ομάδα καθώς μπορεί να υπάρξουν μακροχρόνιες επιπλοκές της ασθένειας. Για αυτό έχουν συνταχθεί οδηγίες που βοηθούν τους επαγγελματίες υγείας να

ανταποκριθούν υπεύθυνα στην παρακολούθηση ασθενών με κοιλιοκάκη [British Society of Gastroenterology, 2002, Primary Care Society for Gastroenterology, 2001].

2.2.Δίαιτα ελεύθερης γλουτένης (ΔΕΓ):

Όλοι οι ασθενείς από τη στιγμή της διάγνωσης θα πρέπει να συμμορφωθούν αυστηρά, σε μια ΔΕΓ για το υπόλοιπο της ζωής τους. Η δίαιτα αυτή αποκλείει τρόφιμα που περιέχουν κριθάρι, σίκαλη, σιτάρι και βρώμη, καθώς και όλα τα προϊόντα που παράγονται από αυτά, όπως ψωμί, κέικ, ζυμαρικά, άλευρα, δημητριακά πρωινού και άλλα γλυκά, αλλά και ροφήματα όπως οι μπίρες. Η δίαιτα περιλαμβάνει κρέας, ψάρι, ρύζι, καλαμπόκι, φρούτα και λαχανικά που φυσικά δεν περιέχουν γλουτένη. Παραδείγματα τροφίμων που είναι ασφαλή για κατανάλωση και εκείνων που δεν μπορούν να καταναλωθούν παρεντίθενται στον Πίνακα 7.

Για τον ακριβή ορισμό των προϊόντων ελεύθερων γλουτένης, που μπορούν να καταναλωθούν από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη, θα πρέπει να γίνει διαχωρισμός των τροφίμων που να περιλαμβάνει 3 άξονες [COMMISSION REGULATION, 2009]:

A) Τα τρόφιμα για άτομα με «δυσανεξία στη γλουτένη», είναι τα είδη διατροφής που προορίζονται για την ειδική διατροφή, δηλαδή τη ΔΕΓ. Αυτά προέρχονται από ειδικές διαδικασίες παρασκευής ή και υποβάλλονται σε ειδική επεξεργασία, για να ικανοποιήσουν τις ειδικές διατροφικές ανάγκες των ατόμων με δυσανεξία στη γλουτένη.

B) Ως γλουτένη, νοείται το κλάσμα πρωτεΐνης που προέρχεται από σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι, βρώμη ή διασταυρωμένες ποικιλίες αυτών και των παραγώγων τους, το οποίο είναι αδιάλυτο σε διάλυμα νερού και χλωριούχου νατρίου και στο κλάσμα στο οποίο ορισμένα άτομα παρουσιάζουν δυσανοχή

Γ) Ως σιτάρι, νοείται κάθε είδους του γένους *Triticum*

Στα φαρμακεία και σε ειδικά καταστήματα βιολογικών προϊόντων υπάρχουν ειδικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης (ψωμί, ζυμαρικά κ.τ.λ.), που οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορούν να προμηθευτούν μετά από συνταγογράφηση.

Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ακόμη και μικρές ποσότητες γλουτένης, όταν αυτή προσλαμβάνεται σε τακτική βάση από ασθενείς με κοιλιοκάκη, μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην ιστολογία του βλεννογόνου του εντέρου, όπως παρουσιάζεται στην βιοψία [Bai J, et al., 2007]. Τα προηγούμενα χρόνια, τα προϊόντα που περιείχαν λιγότερο από 200 ppm ή 200 mg γλουτένης /kg βάρους, θεωρούνταν ως ελεύθερα γλουτένης. Το 2008, θεσπίστηκε το όριο των 20 ppm ή 20mg/kg, από τον Κώδικα Alimentarius, ως η ποσότητα γλουτένης που καθορίζει ποια είναι τα τρόφιμα χωρίς γλουτένη. Έτσι όσα τρόφιμα περιέχουν <20 ppm (20mg γλουτένης/kg τροφίμου) μπορούν να φέρουν την επισήμανση “ελεύθερα γλουτένης” και όσα περιέχουν 20 – 100 ppm γλουτένης μπορούν να αναφέρουν «πολύ χαμηλή γλουτένη». Τη συγκεκριμένη αναθεώρηση του Κώδικα Alimentarius αποφάσισε να θέσει σε ισχύ η Ευρωπαϊκή

Ένωση με τον Ευρωπαϊκό κανονισμό Νο 41/2009 της 20ης Ιανουαρίου του 2009, για την επισήμανση των τροφίμων που προορίζονται για ασθενείς με δυσανεξία στη γλουτένη. Σύμφωνα με τον κανονισμό αυτό οι ευρωπαϊκές βιομηχανίες τροφίμων πρέπει να προσαρμόσουν σχετικά τις επισημάνσεις τροφίμων έως το 2012[COMMISSION REGULATION, 2009].

Πίνακας 7: Ο διαχωρισμός των τροφίμων ως προς την περιεκτικότητά τους σε γλουτένη.

ΤΡΟΦΙΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ:	ΠΙΘΑΝΟΝ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΓΛΟΥΤΕΝΗ:	ΤΡΟΦΙΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΓΛΟΥΤΕΝΗ:
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΕΥΡΑ:		
Ρύζι, ρυζάλευρο, πίτουρο ρυζιού, καλαμπόκι (αραβόσιτος), καλαμποκάλευρο, σόγια, αλεύρι σόγιας, πατάτα, άμυλο και αλεύρι πατάτας, αρακάς, ρεβίθια, σησάμι, ταπιόκα, αμάρανθος, όσπρια (όλα και τα άλευρα τους), φαγόπυρο, λιναρόσπορος, ξηροί καρποί και τα άλευρά τους, κινάα, αλεύρι όλυρας (αγριοσίταρο), ταπιόκα (μανιόκα, cassava, yucca), τριτικήλη, Teff (ή TEF), κεχρί, χαρούπι (και τα άλευρά τους)	Νιφάδες καλαμποκιού, διογκωμένο ρύζι σε δημητριακά πρωινού, βρώμη, δημητριακά πρωινού που έχουν ως βάση το ρύζι και το καλαμπόκι	Κριθάρι, σιτάρι, σίκαλη, μη καθαρή βρώμη, καθώς και τα άλευρα αυτών, σιμιγδάλι, κουσκούς, πίτουρο, και σπέρμα σταριού, βύνη, πλιγούρι, αλεύρι Spelt ή Dinkel, Einkorn, Emmer, Farro, άλευρο Graham, σιτηρό kamut, Farina, βύνη (εκχυλίσματα βύνης, άρωμα βύνης, σιρόπι), Matzoh, Seitan (επίσης γνωστή ως "κρέας από σιτάρι"), Σιμιγδάλι, πίτουρο σιταριού, φύτρο σιταριού, άμυλο σιταριού, δημητριακά πρωινού που έχουν ως βάση το σιτάρι, μούσλι
ΨΩΜΙ, ΚΕΙΚ, ΜΠΙΣΚΟΤΑ:		
Ειδικά σκευάσματα ελεύθερα γλουτένης, (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 κ.τ.λ., κούκις, μπάρες δημητριακών, κρέπες
ΖΥΜΑΡΙΚΑ:		
Ζυμαρικά από καλαμπόκι, ρύζι και ειδικά ζυμαρικά ελεύθερα γλουτένης		Όλα φρέσκα, αποξηραμένα, κονσερβοποιημένα
ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ:		

Όλα τα φρέσκα κρέατα και πουλερικά. Τα κονσερβοποιημένα ή συσκευασμένα που περιέχουν μόνο τα φυσικά τους υγρά. Τα λουκάνικα και τα αλλαντικά που περιέχουν μόνο κρέας	Λουκάνικα, κονσέρβες κρέατος	Λουκάνικα και κρεατοσκευάσματα που δεν είναι 100% κρέας, κρεατόπιτες, γεύματα που συνοδεύονται από σάλτσες, μαρινάτα Κρέατος και αρτύματα (μπορούν να περιέχουν υδρολυμένο σιτάρι, ή πρωτεΐνη σταριού, ή σάλτσα σόγιας με βάση το σιτάρι), γαλοπούλα (νωπή ή κατεψυγμένη) όταν ραντίζεται με ζωμό (μπορεί να περιέχουν υδρολυμένη πρωτεΐνη σταριού), υποκατάστατα κρέατος για χορτοφάγους, χοτ ντογκ, λουκάνικα
ΨΑΡΙ:		
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 απομμήσεις
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΑΥΓΑ:		
Γάλα, γιαούρτι, αφρόγαλα, τυρί (αγελαδινό, κατσικίσιο, σόγιας), βούτυρο γάλακτος, μαργαρίνη, κρέμα γάλακτος, αυγά	Τετηγμένα τυριά, τυρία 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)

ΛΑΧΑΝΙΚΑ:		
Όλα τα λαχανικά, ωμά, κατεψυγμένα, σε λάδι, σε κονσέρβες	Έτοιμα φαγητά με πυκνωτικά μέσα	Κροκέτες ή αλευρωμένα, μείγματα λαχανικών με σιτάρι ή στάρι
ΦΡΟΥΤΑ:		
Όλα τα φρούτα φρέσκα, κατεψυγμένα, σε σιρόπι, αποξηραμένα	Σακχαρόπηκτα φρούτα	Ξηρά φρούτα με επικάλυψη αλεύρου
ΔΙΑΦΟΡΑ:		
Σπιτικές σούπες και ζωμοί, Ζάχαρη, μαρμελάδα, ζελέ, μέλι, σορμπέ, σαντιγί, αλάτι, πιπέρι, 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, καφές, τσάι.	Σιρόπι για ποτά, χυμοί φρούτων με φυτικές ίνες, μείγμα για ρόφημα σοκολάτας, μπεικιν πάουντερ μαγιά, μαγιά μπύρας, καρυκεύματα, άχνη ζάχαρη, γλειφιτζούρια, παγωτά, επιδόρπια του εμπορίου, (μπορούν να περιέχουν υδρολυμένη πρωτεΐνη σίτου ή άμυλο σιταριού)	Σούπες και ζωμοί του εμπορίου, κύβοι και ενισχυτικά/ βελτιωτικά γεύσης, προϊόντα που περιέχουν βύνη, ψημένοι ξηροί καρποί, τυρί σόγιας με γεύσεις, σοκολάτες, τσάι με γεύσεις, καφές με γεύσεις, στιγμιαίος καφές, καφές από κριθάρι σάλτσα σόγιας και σάλτσα Teriyaki, Worcestershire sauce, έτοιμες σως και dressings του εμπορίου (είναι κατασκευασμένες συνήθως από συστατικά και βελτιωτικά που περιέχουν σιτάρι), προζύμι

ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ ΠΟΤΑ:		
υψηλής καθαρότητας ποτά, κρασί, λικέρ, σαμπάνια, μπράντυ, τεκίλα, τσέρι, αποσταγμένα αλκοολούχα ποτά, όπως το ρούμι, το ουίσκι, βότκα, ούζο, βερμούτ, μπράντυ, γράπα, μύρες ειδικά παρασκευασμένες για ΔΕΓ		Σχεδόν όλα τα μη αποσταγμένα αλκοολούχα ποτά (μπύρα, μπύρα lager), malt ουίσκι
ΣΝΑΚ:		
Καθαρό ποπ κορν, πατατάκια, ρυζογκοφρέττες	ποπ κορν, Τορτίγιες καλαμποκιού, chips καλαμποκιού	Ποπ κορν με γεύσεις, πατατάκια με γεύσεις, σνακ τύπου γαριδάκια κτλ

Μετάφραση από: Case, S. Gluten-Free Diet: A Comprehensive Resource Guide.

Regina, Saskatchewan, Canada, 2006, Case Nutrition Consulting.

Η κατανάλωση γευμάτων εκτός σπιτιού αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα για τους ασθενείς, που όμως μπορεί να αντιμετωπιστεί με κατάλληλο σχεδιασμό, καθώς τα περισσότερα εστιατόρια είναι προδιατεθειμένα να βοηθήσουν. Καλό θα ήταν ωστόσο να αποφεύγονται σούπες και πιάτα που σερβίρονται με σάλτσες (sauces, seasonings) , όπου είναι πιθανόν να έχει χρησιμοποιηθεί κάποιο άλευρο για την πήξη τους και την απόκτηση κρεμώδους υφής. Στις Δυτικές χώρες οι ασθενείς που δηλώνουν ότι βρίσκονται σε ΔΕΓ στην πραγματικότητα καταναλώνουν 2,5-5 γρ. γλουτένης ημερησίως [Kupper C, et al. 2005].

Η γλουτένη που περιέχεται σε σιτηρά (σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι, βρώμη, σίτος σπέλτα, σιτηρό kamut ή οι υβριδικές τους ποικιλίες) είναι ένα από τα 14 αλλεργιογόνα των τροφών και θα πρέπει να δηλώνεται στην ετικέτα των συστατικών, ανεξάρτητα από το ποσό που χρησιμοποιήθηκε. Όλα τα συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των προσθέτων, των αρτυμάτων, των βοηθητικών μέσων επεξεργασίας και διαλυτών, περιλαμβάνονται στην επισήμανση, βάσει αυτών των κανονισμών. Τα ακόλουθα συστατικά εξαιρούνται από την επισήμανση των αλλεργιογόνων, καθώς στοιχεία έχουν δείξει ότι η επεξεργασία τους αφαιρεί τον αλλεργιογόνο παράγοντα. Είναι επομένως κατάλληλα για τα άτομα με κοιλιοκάκη και περιλαμβάνουν: τα σιρόπια γλυκόζης, που προέρχονται από σιτάρι ή κριθάρι, συμπεριλαμβανομένης και της δεξτρόζης, τις μαλτοδεξτρίνες με βάση το σιτάρι και τα σιτηρά που χρησιμοποιούνται σε προϊόντα, όπως είναι η απόσταξη των οиноπνευματωδών ποτών (Πίνακας 7).

Άλλα συστατικά χωρίς γλουτένη, όπως φαίνονται και στον Πίνακα 7, που όμως

περιλαμβάνουν φυτικές πρωτεΐνες, είναι η καραμέλα, οι τεχνητές γλυκαντικές ουσίες, για παράδειγμα η ασπαρτάμη, η δεξτρόζη, το κόμμι, το άμυλο καλαμποκιού, το τροποποιημένο άμυλο αραβοσίτου, η σορβιτόλη, η μαλτιτόλη και η ισομαλτόζη, το στεατικό μαγνήσιο, η μαλτιτόλη, η μαλτοδεξτρίνη, το όξινο γλουταμινικό νάτριο, η βύνη ρυζιού και το ξανθανικό κόμμι.

Ο ασθενής με κοιλιοκάκη θα πρέπει να διαβάζει προσεκτικά τις ετικέτες των συσκευασμένων τροφίμων που επιλέγει και να μην καταναλώνει όσα αναγράφουν στην ετικέτα τα συστατικά που φαίνονται στον Πίνακα 8, γιατί περιέχουν γλουτένη και χρειάζονται προσοχή [CODEX STAN 118, 1979]:

Πίνακας 8: Συστατικά και πρόσθετα των τροφίμων που δεν πρέπει να καταναλώνονται από άτομα με κοιλιοκάκη:

αλεύρι σίτου, άμυλο σίτου, τροποποιημένο άμυλο σίτου, πίτουρο σιταριού, βύνη κριθαριού, αλεύρι κριθαριού, πίτουρο βρώμης, αλεύρι ή άμυλο σίκαλης.

Η τήρηση μιας ΔΕΓ, εάν και αποτελεί την μόνη θεραπεία για την κοιλιοκάκη και προστατεύει από την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών της νόσου, όπως λεμφωμάτων, σίγουρα δεν είναι μια εύκολη υπόθεση. Κατά την παραμονή σε μια ΔΕΓ μπορεί να εμφανιστούν κάποια προβλήματα, όπως δυσκοιλιότητα ή άλλες ανεπάρκειες θρεπτικών συστατικών, τα οποία όμως είναι συχνά αντιμετωπίσιμα και σίγουρα δεν προκαλούν μεγαλύτερες επιπλοκές από την ίδια την νόσο, ώστε να αποτελέσουν λόγο εγκατάλειψης της θεραπείας[Bai J, et al., 2007].

2.2.1.Κατανάλωση βρώμης και τοξικότητα:

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η θεραπεία της κοιλιοκάκης είναι η αυστηρή παραμονή σε μια ΔΕΓ για όλη τη ζωή του ασθενούς. Αυτό σημαίνει ότι η διατροφή των ασθενών με κοιλιοκάκη δεν πρέπει να περιέχει σιτάρι, σίκαλη ή κριθάρι. Η κατανάλωση βρώμης από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι αμφισβητούμενη. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η βρώμη μπορεί να καταναλωθεί, ως μέρος της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, αλλά πρέπει να είναι καθαρή, χωρίς προσμίξεις [Janatuinen EK, et al. 1995, Srinivasan U, et al. 1996], ενώ ένα μικρό ποσοστό (λιγότερο από 5%) των πασχόντων εκτιμάται ότι παρουσιάζει δυσανεξία και στην αβενίνη της καθαρής βρώμης, και συνεπώς δεν θα πρέπει να την καταναλώνει [Lundin K, et al. 2003, Storsrud S, et al. 2003].

Είναι πολύ πιθανό, ότι οι προσμίξεις της βρώμης, οι οποίες και προέρχονται από μόλυνσή της με άλλους σπόρους, κατά την επεξεργασία της στα χωράφια ή στα κανάλια διανομής, οφείλονται για τα συμπτώματα που προκαλούνται μετά την κατανάλωσή της από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη [Ciclitira P, et al. 2002]. Σε γενικές γραμμές, η βρώμη είναι μολυσμένη και ως εκ τούτου δεν συνιστάται [Kupper C, et al. 2005], αν και η «χωρίς γλουτένη» βρώμη

είναι διαθέσιμη σε ορισμένες χώρες, όπου ισχύουν αυστηρές τοπικές ρυθμίσεις.

Ο κάθε ασθενής μπορεί να δοκιμάσει με προσοχή την ανοχή του στη βρώμη, υπό την προϋπόθεση ότι για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, έχει εφαρμόσει αυστηρά την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, χωρίς αυτή να συμπεριλαμβάνει βρώμη και έχει παρουσιάσει κλινική βελτίωση, με ύφεση των συμπτωμάτων [[Canadian Celiac Association](#), 2008].

Ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός (EC) No 41/2009 της 20ης Ιανουαρίου του 2009 σχετικά με την σύσταση και την κατάλληλη σήμανση των τροφών, που προορίζονται για τα άτομα με δυσανεξία στην γλουτένη, καταλήγει στην πρόταση ότι: «Όλα τα άτομα, που έχουν κάποιο βαθμό δυσανεξίας στη γλουτένη, δεν είναι σε θέση να περιλαμβάνουν τη βρώμη στη διατροφή τους, χωρίς αυτό να έχει αρνητικές συνέπειες για την υγεία τους». Αυτή η θέση είναι και ένα θέμα από τα αντικείμενα της συνεχιζόμενης μελέτης και έρευνας στην επιστημονική κοινότητα. Ωστόσο, ένας σημαντικός παράγοντας ανησυχίας, είναι η μόλυνση της βρώμης με σιτάρι, σίκαλη ή κριθάρι που μπορεί να προκύψει κατά τη συγκομιδή των σιτηρών, κατά την μεταφορά, αποθήκευση και επεξεργασία. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος μόλυνσης με γλουτένη προϊόντων που περιέχουν βρώμη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όσον αφορά την επισήμανση των προϊόντων. Η βρώμη που περιέχεται σε τρόφιμα, τα οποία προορίζονται για τα άτομα με δυσανεξία γλουτένη, πρέπει να είναι ειδικά παρασκευασμένη και επεξεργασμένη, κατά τέτοιον τρόπο, ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση της από σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι ή διασταυρούμενες ποικιλίες τους. Η περιεκτικότητα της βρώμης σε γλουτένη, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg / kg τροφίμου [Bai J, et al., 2007].

Σε μια συγχρονική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ένταξη της βρώμης στη ΔΕΓ είχε σαν αποτέλεσμα μια αύξηση στην πρόσληψη σιδήρου, φυτικών ινών, θειαμίνης και ψευδαργύρου, σε σχέση με μια δίαιτα ΔΕΓ, που δεν περιλαμβάνει την κατανάλωση βρώμης[Garsed & Scott, 2002]. Αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο για τα άτομα, που διαπιστώνεται ότι η χαμηλή πρόσληψη σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β, σιδήρου και ινών οφείλεται σε κακές διατροφικές τακτικές, ιδίως διότι τα συνήθη δημητριακά για το πρωινό, μπορεί να είναι δύσκολο να αντικατασταθούν σε μια δίαιτα ΔΕΓ. Αυτή η παρατήρηση είναι μεν σημαντική, αλλά δεν πρέπει να λησμονηθεί ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν δυσανεξία ακόμη και στην καθαρή βρώμη [Garsed & Scott, 2002].

Ελλήψει ομόφωνης κατευθυντήριας γραμμής, τίθεται παρακάτω Πίνακας 9 όπου φαίνονται οι προτάσεις Διεθνών Οργανισμών για την κατανάλωση βρώμης στην κοιλιοκάκη.

2.2.2. Κατώφλι ημερήσιας πρόσληψης γλουτένης:

Η διαμάχη γύρω από το τι συνιστά τη ΔΕΓ, οφείλεται στις μη ακριβείς τεχνικές για την ανίχνευση γλουτένης και στην έλλειψη αξιόπιστων επιστημονικών στοιχείων για το ασφαλές

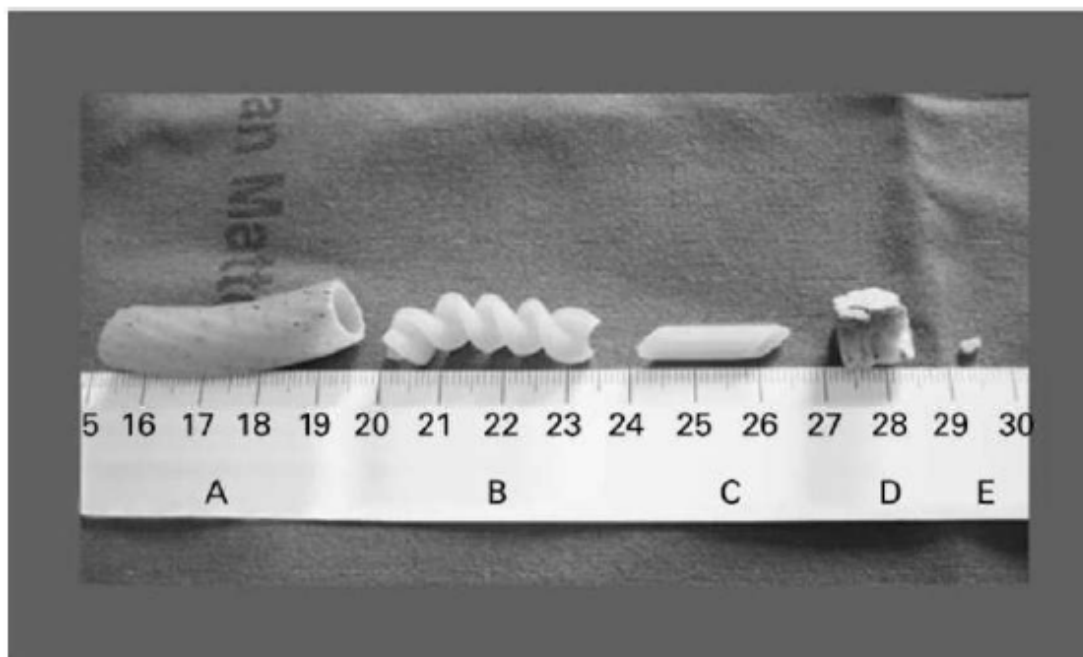
όριο στην κατανάλωσή της, ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενούς [Lippincott W, et al. 2005]. Χαρακτηριστική για την αντίληψη της περιεκτικότητας των τροφών σε γλουτένη είναι η Εικόνα 6.

Πίνακας 9: Οι θέσεις Διεθνών Οργανισμών για την ένταξη της βρώμης σε μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης:

Οργανισμός	Θέση στην κατανάλωση βρώμης	Τρόπος προσθήκης στην δίαιτα ΔΕΓ
Gluten Intolerance Group (GIG)	Οι ασθενείς θα πρέπει να εργάζονται προσεκτικά με την θεραπευτική ομάδα για το εάν η βρώμη συμπεριληφθεί στην διατροφή και αν αυτό συμβεί θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος των αντισωμάτων.	Όριο: 1 φλιτζάνι μαγειρεμένη αμόλυντη βρώμη την ημέρα
Celiac Center at Beth Israel Deaconess Medical (BIDMC), Harvard Medical School	Η βρώμη δεν προτείνεται σε νέο-διαγνωσμένους ασθενείς. Η βρώμη μπορεί να προστεθεί στην ΔΕΓ σε ασθενείς που έχουν καλά ρυθμισμένη κοιλιοκάκη και τα συμπτώματα έχουν σταματήσει και τα επίπεδα της διαγλουταμινάσης IgA tTG είναι σε φυσιολογικά επίπεδα.	Σταδιακή προσθήκη υπό την επίβλεψη ιατρού. Όριο: 50γρ. -1/2 φλιτζ. μαγειρεμένης ή ¼ φλιτζ. ωμής/ ημέρα αμόλυντης βρώμης.
Celiac Disease Center at Columbia University, New York City	Κατανάλωση καθαρής βρώμης από εταιρίες που ισχυρίζονται ότι είναι κατάλληλη για ΔΕΓ.	Όριο: 50γρ./ ημέρα. Σταδιακή προσθήκη για αποφυγή δυσάρεστων συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό λόγω της αύξησης των φυτικών ινών.
Celiac Mayo Clinic	Η βρώμη δεν συστήνεται σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη κοιλιοκάκη. Σε ασθενείς που επιλέγουν να εντάξουν την βρώμη πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά η απόκριση. Οι ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα από την κατανάλωση γλουτένης θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί.	Η καθαρότητα της βρώμης θα πρέπει να πιστοποιείται με έλεγχο του προϊόντος.
Celiac Disease Foundation	Η βρώμη μπορεί να προστεθεί στην ΔΕΓ σε ασθενείς μετά από απόφαση της	Όριο: 1 φλιτζ. καθαρής μαγειρεμένης βρώμης/

	θεραπευτικής ομάδας που θα ελέγχει τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της διαγλουταμινάσης ετησίως.	ημέρα.
Canadian Celiac Association	Οι ασθενείς που επιλέγουν να εντάξουν την βρώμη θα πρέπει να ελέγχονται από τον ιατρό τους για το εάν παρουσιάζουν δυσανεξία.	Ενήλικες: 50-70γρ./ημέρα (1/2-3/4 φλιτζ.) καθαρής ξερής βρώμης. Παιδιά: 20-25γρ./ημέρα (1/4 φλιτζ.) καθαρής ξερής βρώμης.
Dietitians of Canada	Οι ασθενείς που επιλέγουν να εντάξουν την βρώμη θα πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση από την ιατρό ή τον διαιτολόγο και πριν την εισαγωγή να έχουν σταθεροποιηθεί.	Ενήλικες: 50-70γρ./ημέρα (1/2-3/4 φλιτζ.) καθαρής ξερής βρώμης. Παιδιά: 20-25γρ./ημέρα (1/4 φλιτζ.) καθαρής ξερής βρώμης.
University of Maryland Center for Celiac Research	Συμφώνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία: μέχρι να πιστοποιηθεί η καθαρότητα της βρώμης δεν πρέπει να καταναλώνεται από ασθενείς με κοιλιοκάκη και όσοι έχουν δυσανεξία θα πρέπει να εντοπίζονται	
American Dietetic Association	Η κατανάλωση της βρώμης θα πρέπει να γίνεται βάσει της ατομικής ανοχής και έως την διάθεση καθαρής πιστοποιημένης βρώμης να είναι σε στενή συνεργασία με τον ιατρό/διαιτολόγο.	Όριο: 50γρ. την ημέρα καθαρής βρώμης, πιστοποιημένης με έλεγχο του προϊόντος
Celiac Sprue Association (CSA)	Ο σύλλογος CSA συνιστά ότι η μη κατανάλωση βρώμης είναι η μόνη χωρίς κινδύνους επιλογή για όσους είναι σε ΔΕΓ. Το κάθε άτομο είναι υπεύθυνο να αποφασίσει αυτό που θεωρεί καλύτερο για τη βέλτιστη υγεία και ευεξία του.	

* **Μετάφραση από:** Case, S. Gluten-Free Diet: A Comprehensive Resource Guide.
Regina, Saskatchewan, Canada, 2006, Case Nutrition Consulting.



Εικόνα 6: Διαφορετικά είδη τροφίμων που περιέχουν γλουτένη

Τα δείγματα A, B και C είναι τρία διαφορετικά είδη ζυμαρικών, το D είναι ένα μικρό κομμάτι ψωμιού και το E ένα ψίχουλο από ψωμί. Καθώς το 75% της γλουτένης προέρχεται από την πρωτεΐνη του σίτου, σύμφωνα με το βάρος και την ποσότητα των πρωτεϊνών που περιέχονται στο κάθε τρόφιμο, σύμφωνα με την ένδειξη στην ετικέτα του, υπολογίστηκε η ποσότητα της γλουτένης.

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

[Biagi F, et al. 2009]

Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Ιταλία, διαπιστώθηκε ότι ακόμα και η κατανάλωση 50 mg γλουτένης / ημέρα για 90 ημέρες είχε τοξική επίδραση στον εντερικό βλεννογόνο [Catassi C, et al. 2007], ενώ σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μια μέση ημερήσια πρόσληψη γλουτένης ~ 10 mg την ημέρα, είναι μάλλον απίθανο να προκαλέσει ιστολογικές βλάβες [Akobeng AK, et al. 2008].

Στον Πίνακα 10, φαίνονται τα αποτελέσματα μιας μελέτης ανασκόπησης για την σχέση ανάμεσα την πρόσληψη γλουτένης και την τοξική επίδρασή της στον εντερικό επιθήλιο.

Πίνακας 10: Συσχέτιση ανάμεσα στην ποσότητα της κατανάλωσης γλιαδίνης-γλουτένης και παθολογικών ευρημάτων σχετικών με την κοιλιοκάκη.

Συγγραφέας	Αρ. ασθενών	Κατανάλωση γλουτένης	Διάρκεια	Μη φυσιολογικά ευρήματα στην βιοψία λεπτού εντέρου
Cicilitira et al [19]	7	1,2-2,4mg γλιαδίνης/ημέρα	>1 χρόνο	Όχι
Cicilitira [22]	10	1,2-2,4mg γλιαδίνης/ημέρα	>1 χρόνο	Όχι
Montgomery [23]	8	2,5-5mg γλουτένης/ημέρα	6-27 μήνες	Αυξημένα IELs
Catassi et al [20]	10	100mg γλιαδίνης/ημέρα	14+3 μήνες	Δόσο εξαρτώμενα μειωμένα Vh/CrD, αυξημένα IELS
	10	500mg γλιαδίνης/ημέρα		
Catassi et al [21**]	13	10mg γλουτένης/ημέρα	90 ημέρες	Σημαντική μείωση των Vh/CrD
	13	50mg γλουτένης/ημέρα		
Vh/CrD ύψος λαχνών/βάθος κρυπτών IELs ενδο επιθηλιακά λεμφοκύτταρα				
Troncone R et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008 11 (3): 329-33				

H

απάντηση για το πόσο γλουτένη είναι ασφαλής για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη παραμένει υπό διερεύνηση. Η έλλειψη πληροφοριών να υποστηρίξουν συγκεκριμένες συστάσεις οδηγεί τους ειδικούς στο να προτείνουν στους ασθενείς να αποφεύγουν την διαιτητική πρόσληψη γλουτένης όσο το δυνατόν περισσότερο, ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο των επιπλοκών της νόσου και να περιορίσουν τα συμπτώματα. Επιπρόσθετα, η πλήρης αφαίρεση της γλουτένης από τους κόκκους που περιέχουν γλουτένη, παρουσιάζει σημαντικές τεχνικές δυσκολίες και οικονομικούς περιορισμούς και ως εκ τούτου η παραγωγή τροφίμων εντελώς απαλλαγμένων από γλουτένη είναι δύσκολη. Κατά συνέπεια, πολλά από τα τρόφιμα, που προορίζονται για αυτήν την ειδική διατροφή- θεραπεία και είναι διαθέσιμα στην αγορά, ενδέχεται να περιέχουν μικρές ποσότητες καταλοίπων γλουτένης. Τα άτομα με δυσανεξία στην γλουτένη, παρουσιάζουν διαφορετικού βαθμού ανοχή στην γλουτένη. Έτσι, η επιλογή των τροφίμων που αποτελούν συστατικά της διατροφής του κάθε ασθενούς με κοιλιοκάκη, ποικίλει ανάλογα με την διακύμανση στις μικροποσότητες της μέγιστης ποσότητας γλουτένης, που μπορεί ο κάθε ασθενής να ανεχθεί, χωρίς η κατανάλωση αυτή να του προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου. Για να μπορέσει ο κάθε ασθενής να βρει στην αγορά ποικιλία τροφίμων, κατάλληλων για τις ανάγκες και για το επίπεδο της ευαισθησίας του, μια σειρά από προϊόντα, με διαφορετικά χαμηλά επίπεδα γλουτένης, εντός περιορισμένου φάσματος, πρέπει να είναι διαθέσιμη, ώστε κάθε ασθενής να μπορεί να επιλέξει αυτά που μπορεί να καταναλώσει. Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι τα διάφορα προϊόντα θα πρέπει

να φέρουν μία ειδική σήμανση, ώστε να εξασφαλισθεί η ορθή χρήση των εν λόγω προϊόντων, από άτομα με δυσανεξία στη γλουτένη, με παράλληλη υποστήριξη αυτών των προϊόντων από τις διάφορες εκστρατείες ενημέρωσης που τα προωθούν [COMMISSION REGULATION (EC) No 41/2009].

Συχνά προκαλούνται προβλήματα από την κατανάλωση κρυφών πηγών γλουτένης σε τρόφιμα του εμπορίου, από έτοιμα γεύματα και φαρμακευτικά σκευάσματα, που περιέχουν άλευρο σίτου ή άμυλο γλουτένης, ως πρόσθετα και δεν επισημαίνονται. Σε πολλές χώρες έχουν ιδρυθεί εθνικές Εταιρίες Κοιλιοκάκης οι οποίες παρέχουν στους ασθενείς υποστήριξη και πληροφορίες, καθώς και έναν οδηγό με τα τρόφιμα και ποτά που περιέχουν γλουτένη και έναν με όσα μπορούν να καταναλωθούν ελεύθερα.

2.3. Επιμονή των συμπτωμάτων:

Ασθενείς, που μετά από παραμονή ενός έτους σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, εξακολουθούν να παρουσιάζουν τα συμπτώματα της νόσου, χωρίς καμία ύφεση και δεν εμφανίζουν κάποια ιστολογική βελτίωση, είτε πάσχουν από άλλο νόσημα, είτε δεν τηρούν αυστηρά την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Η επιμονή των συμπτωμάτων μπορεί να οφείλεται στην παρουσία των κρυφών πηγών γλουτένης σε επεξεργασμένα τρόφιμα ή και σε κάποια φάρμακα, αν και αυτό είναι πιο σπάνιο, που υπάρχουν στην διατροφή του ασθενούς. Τα συμπτώματα αυτά σχεδόν πάντα οφείλονται στην ακούσια συνεχιζόμενη λήψη της γλουτένης, αφού αυτή είναι η πιο κοινή αιτία, αλλά και σε μια λάθος διάγνωση, πιθανή παράλληλη ή και αποκλειστική δυσανεξία στην λακτόζη ή στη φρουκτόζη. Δυσανεξίες σε άλλα τρόφιμα είναι επίσης μια πιθανή αιτία [Bai J, et al. 2007]. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν και πιο σοβαρές υποκείμενες αιτίες όπως σοβαρή παγκρεατική ανεπάρκεια ή μικροσκοπική κολίτιδα ή βακτηριακή υπερανάπτυξη. Τα παραπάνω, μπορεί να αποτελούν την κύρια αιτία των συμπτωμάτων, αλλά και να συνυπάρχουν μαζί με την κοιλιοκάκη. Επιπλέον, μπορεί η νόσος να μην είναι η κοιλιοκάκη, αλλά κολίτιδα Collagenous, ελκώδης κολίτιδα, εντεροπάθεια σχετιζόμενη με T-λέμφωμα ή τέλος ανθεκτική κοιλιοκάκη. Τα τρία τελευταία μπορεί επίσης να θεωρηθούν ως επιλοκές της μακροχρόνιας και αθεράπευτης κοιλιοκάκης [American Gastroenterological Association, 2001].

Η διάγνωση της ανθεκτικής κοιλιοκάκης, πραγματοποιείται σε ασθενείς με τα κοινά χαρακτηριστικά κλινικά σημεία της κοιλιοκάκης, όπως ατροφία λαχνών, με επιπλέον το γεγονός ότι τα συμπτώματα όπως διάρροια, καθώς και αδυναμία, εξακολουθούν να εμμένουν χωρίς καμία ύφεση, παρά την παραμονή του ασθενούς σε μια ΔΕΓ. Ωστόσο, κατά την πρώτη εφαρμογή μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη παρατηρείται ένα διάστημα προσαρμογής, κατά την διάρκεια του οποίου τα συμπτώματα υπάρχουν αλλά υποχωρούν σταδιακά, καθώς ο βλεννογόνος του εντέρου

αναπλάθεται. Η διάρκεια της προσαρμοστικής περιόδου ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, από λίγες ημέρες έως και κάποιες εβδομάδες [Kupper C, et al. 2005], και δεν πρέπει να οδηγεί στην εγκατάλειψη της ΔΕΓ [Bai J, et al. 2007].

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη θεωρείται ότι είναι μια μορφή πρώτου βαθμού ενδοεπιθηλιακού λεμφώματος και εκδηλώνεται με σοβαρή δυσασπορρόφηση, που δεν ανταποκρίνεται σε μια ΔΕΓ. Όσοι ασθενείς διαγιγνώσκονται καθυστερημένα για κοιλιοκάκη σε ηλικία πάνω από τα 50 έτη, θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο πιθανής παρουσίας λεμφώματος. Οι ασθενείς που πάσχουν από την ανθεκτική μορφή της κοιλιοκάκης, συνήθως ανταποκρίνονται καλά σε αγωγή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως κυκλοσπορίνη, κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη [American Gastroenterological Association, 2001].

2.4. Συμμόρφωση και παρακολούθηση:

Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει συμφωνία για κάποιον χρυσό κανόνα για τη μέτρηση ή τον έλεγχο της συμμόρφωσης στην θεραπεία της κοιλιοκάκης. Η «φυσιολογική» εικόνα στην ιστολογία του εντέρου μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 12 μήνες από την έναρξη της ΔΕΓ, όμως η χρήση επαναλαμβανόμενων βιοψιών σαν εργαλείο ελέγχου και παρακολούθησης της συμμόρφωσης δεν συστήνεται και δεν είναι αποδεκτή. Οι ορολογικές δοκιμασίες δεν είναι αρκετά ευαίσθητες για την ανίχνευση παραβάσεων από τη ΔΕΓ και η συσχέτιση τους με την ιστολογική εικόνα είναι αμφισβητήσιμη. Η διατροφική αξιολόγηση από έναν ειδικό, συνήθως βασίζεται σε μια συνέντευξη ή στο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων, που θεωρείται το πλέον αντικειμενικό και μη επεμβατικό εργαλείο μέτρησης της συμμόρφωσης. Επιπλέον, η έλλειψη συμφωνίας σχετικά με το τι συνιστά μια «αυστηρή» ΔΕΓ, είναι ένα σημαντικό αμφιλεγόμενο κλινικό θέμα, όπως είναι και η έννοια ενός ασφαλούς ορίου κατανάλωσης για την γλουτένη και η διακύμανση των επιπέδων της ανοχής στην γλουτένη κάθε ασθενούς [Catassi C, et al. 2008]. Εντούτοις, η γλουτένη περιέχεται σε τρόφιμα τα οποία δεν είναι δυνατόν να καταναλωθούν κατά λάθος, από έναν προσεκτικό και συνειδητοποιημένο, σχετικά με τη δίαιτα ΔΕΓ [Akobeng AK, et al. 2007].

Η συμμόρφωση ορίζεται συχνά ως μία διακριτή μεταβλητή με τιμές: πολύ αυστηρή, αυστηρή, σχεδόν-μέτρια αυστηρή και μη συμμόρφωση. Ορισμένες μελέτες θεωρούν το «πολύ αυστηρή» ή «αυστηρή», ως συμμόρφωση, ενώ άλλες μόνο το «πολύ αυστηρή» [Hall N.J., et al. 2009].

Αυτές οι κατηγορίες αυτές ορίζονται είτε περιγραφικά, π.χ. ως «λιγότερο από μια μερίδα γλουτένης την εβδομάδα» ή με μια εκτίμηση των χιλιοστόγραμμων γλουτένης που καταναλώνονται ή αλλιώς με αόριστες δηλώσεις, όπως «τηρεί τη δίαιτα τις περισσότερες φορές». Τα υψηλότερα ποσοστά μη συμμόρφωσης εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία και σε

μειονότητες του πληθυσμού (π.χ. Ασιάτες) [Hall N.J., et al.2009]. Τακτικός διαιτητικός έλεγχος και λεπτομερής συζήτηση της ασθένειας από τον ιατρό, έχει επίσης διαπιστωθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη προσκόλληση στη ΔΕΓ [American Gastroenterological Association, 2001].

2.4.1.Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερης γλουτένης:

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση των ασθενών με κοιλιοκάκη στη ΔΕΓ είναι πολλοί, ξεκινώντας από τις πρακτικές δυσκολίες εύρεσης κατάλληλων τροφίμων μέχρι την επίπτωση που μπορεί να υπάρξει στις κοινωνικές και επαγγελματικές τους σχέσεις.

Συμφώνα με μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας [Hall N.J, et al. 2009] υπάρχουν ενδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονιών, τη μόρφωσή τους, τις γνώσεις τους γύρω από την κοιλιοκάκη και τη συμμόρφωση των παιδιών στη ΔΕΓ. Επίσης, τα παιδιά που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη συμμόρφωση με τη ΔΕΓ, έχουν περισσότερες γνώσεις σχετικά με την ασθένεια. Και στους ενήλικες ασθενείς της νόσου, οι περισσότερες γνώσεις συσχετίζονται θετικά με συμμόρφωση. Για αυτό τον λόγο, κάθε είδους παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τη βελτίωση των γνώσεων των ασθενών και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος για την κοιλιοκάκη, τη ΔΕΓ και την αναγνώριση των προϊόντων που περιέχουν γλουτένη, θα βελτίωναν πιθανόν τη συμμόρφωση και την αυτοπεποίθηση του ατόμου κατά την επιλογή τροφίμων ελεύθερων γλουτένης. Ακόμη, και η συμμετοχή σε τοπικούς συλλόγους ατόμων με κοιλιοκάκη, έχει αποδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας βελτίωσης της συμμόρφωσης στη ΔΕΓ [Hall N.J, et al. 2009].

Επιπλέον, η ηλικία διάγνωσης της νόσου αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει την συμμόρφωση στη ΔΕΓ. Έτσι διάγνωση της νόσου μετά την ηλικία των 4 ετών ή στην ενήλικη ζωή φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένη συμμόρφωση [Biagi F, et al. 2009]. Ως αρνητικοί παράγοντες για την συμμόρφωση αναφέρονται επίσης η παρουσία κατάθλιψης, καθώς και αρνητικά συναισθήματα όπως ο θυμός, ο φόβος, η αγωνία ή η λύπη κατά την διάγνωση [Ciacci C, et al. 2002].

Παράλληλα, μπορεί να προκύψουν πρακτικά προβλήματα και να επηρεάσουν αρνητικά την συμμόρφωση. Τέτοια μπορεί να είναι για παράδειγμα η δυσκολία εύρεσης κατάλληλων τροφίμων εκτός σπιτιού, όπως σε καντίνες, και συνήθως ο ασθενής πρέπει να παίρνει από το σπίτι κολατσιό, στα κεράσματα, στην επιλογή κατάλληλων φαγητών σε κοινωνικές εκδηλώσεις, όπως γιορτές, διακοπές, παιδικές κατασκηνώσεις κ.τ.λ. [Hall N.J, et al. 2009].

Πολύ ισχυροί παράγοντες που καθορίζουν τον βαθμό της συμμόρφωσης με την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι επίσης το υψηλό κόστος των τροφίμων της δίαιτας, η φτώχη

διαθεσιμότητα προϊόντων ΕΓ, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, η μειωμένη γευστικότητα των κατάλληλων τροφών, η απουσία των συμπτωμάτων, ακόμα και όταν οι διαιτητικοί περιορισμοί δεν ακολουθούνται πιστά και η ανεπαρκής πληροφόρηση για την κρυφή περιεχόμενη γλουτένη κάποιων τροφίμων και φαρμάκων [Green & Cellier, 2007].

Ο παράγοντας της εκπαίδευσης είναι πολύ σημαντικός καθώς η ανεπαρκής διαιτητική συμβουλευτική, η ανεπαρκής αρχική ενημέρωση από τον ιατρό που κάνει τη διάγνωση, η μειωμένη ιατρική ή διαιτολογική παρακολούθηση επηρεάζουν την συμμόρφωση. Φαίνεται ότι ο διαιτολόγος με την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με κοιλιοκάκη και την παροχή σωστής διατροφικής εκπαίδευσης και υποστήριξης, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον βαθμό συμμόρφωσης των ασθενών στην δίαιτα ΔΕΓ. Αντιθέτως, αναφέρεται ότι η έλλειψη συμμετοχής σε κάποια ομάδα υποστήριξης, η λανθασμένη πληροφόρηση από ιατρούς, διαιτολόγους, ομάδες υποστήριξης ή το διαδίκτυο και η μειωμένη ιατρική παρακολούθηση μετά την παιδική ηλικία των 4 ετών έχουν αρνητική επίδραση στον βαθμό της συμμόρφωσης των ασθενών [Green & Cellier, 2007].

Επίσης, για τα παιδιά και τους εφήβους υπάρχει μεγαλύτερη δυσκολία για αυστηρή συμμόρφωση στη ΔΕΓ, καθώς τα περισσότερα δημοφιλή γεύματα και σνακ που απευθύνονται σε αυτήν την κοινωνική ομάδα, όπως το φαγητό από fast food, η πίτσα και τα περισσότερα γλυκίσματα είναι ακατάλληλα, γεγονός που προκαλεί προβλήματα στις εξόδους για φαγητό. Η έλλειψη δεδομένων για το ποια ποτά είναι κατάλληλα, και το εάν ή όχι η ζύμωση επηρεάζει την τοξική δράση της γλουτένης, αλλά και ποια ποτά είναι «ελεύθερα γλουτένης», επηρεάζει επίσης τη συμμόρφωση, ενώ μεγάλης σημασίας τόσο για τα παιδιά, αλλά και τους ενήλικες είναι η δυσκολία συμμετοχής στα μυστήρια της εκκλησίας, όπως στον Εκκλησιασμό και την Θεία κοινωνία, λόγω της ακαταλληλότητας του αντίδωρου και του άρτου και άλλων τροφίμων που παρέχοντα σε διάφορα μυστήρια και εκκλησιαστικές εκδηλώσεις [Green & Cellier, 2007].

Η συμμόρφωση στη ΔΕΓ συχνά απαιτεί ενασχόληση με τη μαγειρική για την παρασκευή των καθημερινών γευμάτων και τροφίμων που αποτελούν κύριο συστατικό της διατροφής του ασθενούς π.χ. ψωμιού. Χρειάζεται οργάνωση και προγραμματισμός π.χ. για την προμήθεια των κατάλληλων υλικών, την σωστή αποθήκευση των τροφίμων, αλλά και προσοχή στην χρήση κοινών ηλεκτρικών συσκευών, όπως της μηχανής ψωμιού, τοστιέρας κ.τ.λ., ώστε να μην υπάρχει επιμόλυνση με γλουτένη [Hall N.J, et al. 2009].

Τέλος, είναι απαραίτητη η συνεχής πρόσβαση σε έγκυρη πληροφόρηση και ο έλεγχος στις ετικέτες των τυποποιημένων προϊόντων, στους καταλόγους των προϊόντων του εμπορίου για τρόφιμα ελεύθερων γλουτένης και αντίστοιχα τρόφιμα που αποτελούν πηγές γλουτένης. Σε αυτό, πολύτιμη είναι η βοήθεια από την ομάδα διαιτολόγων που παρακολουθεί τον ασθενή σχετικά με τη ΔΕΓ [Hall N.J, et al. 2009].

2.5.Εργαστηριακές μετρήσεις παρακολούθησης:

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου μέχρι και σήμερα βασίζεται στην βιοψία του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Ο τίτλος των αντισωμάτων AGA και EMA στον ορό μειώνεται και για αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης σαν δείκτης στην παρακολούθηση των ασθενών, αλλά με μικρότερη αξιοπιστία [Hall N.J, et al. 2009]. Οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά την παρακολούθηση των ασθενών με κοιλιοκάκη, καθώς επίσης και τα επίπεδα των αντί-tTG τίτλων [Ciclitira P, et al. 2002].

Άλλες εξετάσεις που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση αλλά και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου, είναι κάποιες εξετάσεις αίματος, όπως μια πλήρης γενική αίματος, με αξιολόγηση του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του αριθμού και τύπου λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων, καθώς και μετρήσεις σακχάρου, έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά και κάποιων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες [Ciclitira P, et al. 2002].

Σε τακτά χρονικά διαστήματα συνίσταται διενέργεια ελέγχου στους ηλεκτρολύτες, στο ασβέστιο ορού, καθώς και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και της λειτουργίας του ήπατος, μέσω των ηπατικών ενζύμων. Επίσης, οι δοκιμασίες πήξεως του αίματος, όπως ο χρόνος προθρομβίνης, μπορεί να είναι χρήσιμες για τον εντοπισμό ελλείψεων κυρίως της βιταμίνης K, η οποία και προδιαθέτει τους ασθενείς σε αιμορραγία [Ciclitira P, et al. 2002].

Συνίσταται επίσης, τακτικός έλεγχος για πιθανή ανεπάρκεια σιδήρου, με αξιολόγηση της φερριτίνης και του σιδήρου ορού, καθώς και για ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12. Η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας είναι απαραίτητη, επειδή συνήθως υπάρχουν προβλήματα οστεοπενίας και για αυτόν τον λόγο, ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν έλεγχο όλων των ασθενών για την οστεοπόρωση με χρήση DXA / DEXA scanning [Ciclitira P, et al. 2002].

Η κλινική βελτίωση παρατηρείται σε μερικές μέρες ή εβδομάδες από την έναρξη της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, ενώ η αποδρομή των ιστοπαθολογικών βλαβών καθυστερεί και μπορεί να μην επιτευχθεί πλήρως ούτε μετά τα 2 έτη. Στις Δυτικές χώρες οι ασθενείς που δηλώνουν ότι βρίσκονται σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης στην πραγματικότητα καταναλώνουν 2,5-5 γρ. γλουτένης ημερησίως [Kupper C, et al. 2005].

2.6.Πιθανά προβλήματα από τη συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερης γλουτένης:

Η τήρηση μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, εάν και αποτελεί την μόνη θεραπεία για την κοιλιοκάκη και προστατεύει από την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών της νόσου, όπως λεμφωμάτων, σίγουρα δεν είναι μια εύκολη υπόθεση. Κατά την παραμονή σε μια δίαιτα

ελεύθερης γλουτένης μπορεί να εμφανιστούν κάποια προβλήματα, όπως δυσκοιλιότητα ή άλλες ανεπάρκειες θρεπτικών συστατικών, τα οποία όμως είναι συχνά αντιμετωπίσιμα και σίγουρα δεν προκαλούν μεγαλύτερες επιπλοκές από την ίδια την νόσο, ώστε να αποτελέσουν λόγο εγκατάλειψης της θεραπείας [Bai J, et al. 2007].

Ανεπάρκεια λακτάσης:

Σε πολλούς νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με κοιλιοκάκη, που παρουσιάζουν έντονα γαστρεντερικά συμπτώματα δυσασπορρόφησης με διάρροια, θα πρέπει να εφαρμόζεται τουλάχιστον για τις πρώτες εβδομάδες μια δίαιτα ελεύθερης λακτόζης, παράλληλα με την εφαρμογή της ΔΕΓ. Αυτήν την πρώτη περίοδο προσαρμογής, κατά την οποία το έντερο αναγεννά τον βλεννογονικό του επιθήλιο, εάν ο ασθενής έχει παράλληλα δυσανεξία στην πρόσληψη λακτόζης, η συνεχιζόμενη λήψη της δεν βοηθά την ανάρρωση. Για αυτό, θα έπρεπε να η λακτόζη να αποκλειστεί από την διατροφή του. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου όμως, θα πρέπει να εξασφαλιστεί, ιδιαίτερα σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς ο κίνδυνος οστεοπενίας είναι γενικά αυξημένος σε όλους τους ασθενείς με κοιλιοκάκη [Meyer D, et al. 2001].

Κυρίως σε παιδιά με αθεράπευτη κοιλιοκάκη η μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου της λακτάσης είναι πιο διαδεδομένη. Ωστόσο, τα περισσότερα προσφάτως διαγνωσμένα παιδιά ανέχονται συνήθως την κατανάλωση λακτόζης, ιδίως σε μέτριες ποσότητες. Επομένως, διατροφικός περιορισμός στην λακτόζη δεν είναι συνήθως απαραίτητος. Τα μικρά παιδιά με πιο σοβαρή μορφή της νόσου μπορεί να επωφεληθούν από μια δίαιτα χωρίς λακτόζη, αρχικά, μαζί με την έναρξη της ΔΕΓ, μέχρι την υποχώρηση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων και σταδιακή επανεισαγωγή της στην δίαιτα [Lippincott W, et al. 2005].

Δυσκοιλιότητα:

Μια συχνή επιπλοκή της ΔΕΓ, που εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, είναι η δυσκοιλιότητα. Στην κοιλιοκάκη, κύριος λόγος εμφάνισης δυσκοιλιότητας είναι η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών μέσω της διατροφής, λόγω αποκλεισμού πολλών από τα προϊόντα της ομάδας ψωμιού- αμυλούχων τροφίμων, που στην κοινή διατροφή προσφέρουν το μεγαλύτερο ποσό των φυτικών ινών. Επίσης, τα περισσότερα υποκατάστατα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης που χρησιμοποιούνται, όπως ψωμί, μπισκότα, κ.τ.λ. περιέχουν σημαντικά λιγότερες φυτικές ίνες από τα αντίστοιχα συμβατικά [Parrish CR, et al 2006].

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να έχουν μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, που συμπληρώνεται με ολόκληρους αναποφλοιώτους κόκκους ρυζιού, καλαμπόκι, πατάτες και λαχανικά με την φλούδα, όταν είναι εφικτό, όσπρια και γενικά άφθονα προϊόντα ολικής αλέσεως από τους επιτρεπόμενους σπόρους, καθώς και προτίμηση των εμπλουτισμένων με φυτικές ίνες τροφίμων χωρίς γλουτένη. Επίσης συστήνεται και η πρόσληψη υγρών να είναι αυξημένη [Parrish CR, et al 2006].

Αλλαγές στο βάρος και στην σύσταση του σώματος:

Η διαχείριση του σωματικού βάρους αποτελεί πολύ συχνά έναν μείζον θέμα για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη, αφού παρατηρείται συνήθως μια αύξηση του σωματικού βάρους που συσχετίζεται με την ικανοποιητική ανταπόκριση του οργανισμού στη ΔΕΓ [Dickey W, et al. 2006]. επίσης, συχνά αναφέρεται μια αύξηση στην πρόσληψη ενέργειας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που βρίσκονται σε ΔΕΓ και ιδίως σε γυναίκες. Η αυξημένη ενεργειακή αυτή πρόσληψη αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη κατανάλωση απλών υδατανθράκων [Robins G, et al. 2008].

Ανεπάρκειες σε θρεπτικά συστατικά:

Πολλές από τις μελέτες που έχουν συγκρίνει τη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών ασθενών με κοιλιοκάκη, που βρίσκονται σε ΔΕΓ και τις συγκρίνουν με αυτές του γενικού πληθυσμού δεν βρίσκουν σημαντικές διαφορές [Robins G, et al. 2008]. Εντούτοις, υπάρχουν και διατροφικές μελέτες, που έχουν διαπιστώσει ότι ενήλικες με κοιλιοκάκη σε ΔΕΓ, συχνά καταναλώνουν μικρότερη από τη συνιστώμενη πρόσληψη φυλλικού οξέος, βιταμινών του συμπλέγματος Β, σίδηρου, ασβεστίου και φυτικών ινών, καθώς και λιγότερες μερίδες δημητριακών ολικής αλέσεως [Green PH, et al. 2001, Thompson T, et al. 2005, Hallert C, et al. 2002]. Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται οι συνηθέστερες διατροφικές ανεπάρκειες που μπορεί να εμφανιστούν σε έναν ασθενή με κοιλιοκάκη, ανάλογα με την εμφάνιση και αντιμετώπιση της νόσου.

Πίνακας 11: Συνήθεις διατροφικές ανεπάρκειες ασθενών με κοιλιοκάκη.

Κατά την διάγνωση	Λίαιτα ελεύθερη γλουτένης	Προϊόντα ελεύθερα γλουτένης	Μακροπρόθεσμη εφαρμογή της ΔΕΓ
Kcal/ πρωτεΐνη			
Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες	Φυτικές ίνες
Σίδηρος	Σίδηρος	Σίδηρος	
Ασβέστιο	Ασβέστιο		
Βιταμίνη D	Βιταμίνη D		
Μαγνήσιο	Μαγνήσιο		
Ψευδάργυρος			
Φυλλικό οξύ, νιασίνη, βιταμίνη B12, ριβοφλαβίνη	Φυλλικό οξύ, νιασίνη, βιταμίνη B12, ριβοφλαβίνη	Φυλλικό οξύ, νιασίνη, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη	Φυλλικό οξύ, νιασίνη, βιταμίνη B12

Μια μελέτη, που διεξαχθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο, διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη κατανάλωναν πολύ χαμηλότερο ποσό από το συνιστώμενο σε φυτικές ίνες (18g την ημέρα) [Kinsey L, et al. 2008]. Στην ίδια μελέτη, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών σε ΔΕΓ, απέτυχε να φθάσει ακόμη και το Κατώτερο Όριο Πρόσληψης Αναφοράς (LRNI) για το ασβέστιο και την βιταμίνη D, ενώ ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις ομάδες των γυναικών ηλικίας 19-64 ετών, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, τα άτομα με κοιλιοκάκη, βρέθηκαν να λαμβάνουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά από τα συνιστώμενα, για την ενέργεια που προέρχεται από λίπος και σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ενέργειας από πρωτεΐνες, σε σύγκριση με τις διαιτητικές τιμές αναφοράς για τον γενικό πληθυσμό.

Παλαιότερη μελέτη πάλι από το Ηνωμένο Βασίλειο ανέφερε ότι αναφέρει ότι πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με κοιλιοκάκη που μελετήθηκαν, είχαν πρόσληψη σιδήρου, χαλκού, μαγνησίου και φυλλικού οξέος, η οποία ήταν μικρότερη από την Πρόσληψη Αναφοράς (RNI) [McFarlane XA, et al. 1995].

Σε μια κανονική διατροφή, κύρια πηγή των παραπάνω θρεπτικών συστατικών είναι κατά κύριο λόγο το σιτάρι, τα εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού, τα ψωμιά και τα ζυμαρικά. Ωστόσο, επειδή πολλά από τα ειδικά προϊόντα της ΔΕΓ δεν είναι εμπλουτισμένα και συχνά έχουν ως βάση το άσπρο ρύζι ή άλλα ραφινάρισμένα αλεύρα, τα τρόφιμα αυτά είναι συχνά φτωχές πηγές σιδήρου, φυλλικού οξέος, θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, νιασίνης και φυτικών ινών [Thompson T, et al. 2000].

Λόγω της σπανιότητας των στοιχείων αναφοράς σχετικά με τη διατροφή ΔΕΓ στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Διαιτητική Ομάδα Μελέτης για την κοιλιοκάκη του Leeds, «the Leeds Coeliac Dietary Study Group» διεξάγει μια μελέτη μεγάλης κλίμακας με ασθενείς σε δίαιτα ΔΕΓ, για τον καθορισμό ενός σημείου αναφοράς για την διατροφή ΔΕΓ στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα οποία θα είναι διαθέσιμα για τους ερευνητές και κλινικούς ιατρούς. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορίσει ποσοτικά το θρεπτικό περιεχόμενο της δίαιτας ΔΕΓ και να αξιολογηθεί η διατροφική επάρκεια. Τα πρώτα δεδομένα από τη μελέτη αυτή, ανέλυσαν ημερολόγια κατανάλωσης τροφίμων για πέντε ημέρες σε εβδομήντα συμμετέχοντες με κοιλιοκάκη σε ΔΕΓ δίαιτα [Robins G, et al. 2008] και βρήκαν ότι οι γυναίκες με κοιλιοκάκη είχαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας από αυτήν του γενικού πληθυσμού (1912 vs 1618 kcal / ημέρα) και ότι περίπου το ένα τρίτο αυτής της επιπρόσθετης ενέργειας προερχόταν από την πρόσληψη μη γαλακτικών εξωγενών σακχάρων (non-milk extrinsic sugars). Αντίθετα, οι άνδρες με κοιλιοκάκη βρέθηκε ότι δεν είχαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς [Robins G, et al. 2008]. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής προτείνουν,

επίσης, ότι σημαντικός αριθμός ασθενών (ανδρών και γυναικών) που ακολουθεί δίαιτα ΔΕΓ δεν καλύπτουν επαρκώς τις συνιστώμενες ημερήσιες προσλήψεις, κάποιων μικροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου [Robins G, et al. 2008].

Κάθε διατροφική έλλειψη, όπως σε σίδηρο, φυλλικό οξύ, ασβέστιο και πολύ σπάνια, ανεπάρκεια σε βιταμίνη B12 πρέπει να διορθώνεται, αρχικά με την διατροφή και εφόσον δεν υπάρχει βελτίωση με την λήψη συμπληρωμάτων, που πρέπει να συνταγογραφούνται από τον γιατρό ή την ομάδα που παρακολουθεί τον ασθενή και να είναι αποδεδειγμένο ότι δεν περιέχουν γλουτένη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η διατροφική ανεπάρκεια είναι ένα σημαντικό πρόβλημα σε άτομα που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη και ακολουθούν αυστηρά μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης [Robins, G, et al. 2009]. Μια κακή συμμόρφωση προς τη ΔΕΓ, μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης μπορεί να οδηγήσει σε συνεχείς ελλείψεις θρεπτικών συστατικών και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα τα χαμηλά επίπεδα αυτών των θρεπτικών συστατικών να μην δεν διορθώνονται. Η εφαρμογή της ΔΕΓ οδηγεί σε σταδιακή αποκατάσταση των επιπέδων των θρεπτικών συστατικών που ήταν σε μειωμένα επίπεδα, καθώς το έντερο θεραπεύεται και απορροφά πλέον πιο αποτελεσματικά [NICE, 2009].

Για την κάλυψη των αναγκών σε μικροθρεπτικά συστατικά συνήθως συστήνεται η κατανάλωση θρεπτικά πυκνών τροφίμων όπως αυτά που αναφέρονται στον Πίνακα 12 και τα οποία επιτρέπονται στα πλαίσια της ΔΕΓ.

Φυτικές ίνες:

Η αφαίρεση των προϊόντων σίτου από την τυπική διατροφή μειώνει την περιεκτικότητα της σε φυτικές ίνες σημαντικά. Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης μπορεί να αυξηθεί με την κατανάλωση τροφών, πλούσιες σε φυτικές ίνες, που επιτρέπονται στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Εάν είναι απαραίτητο, ένα συμπλήρωμα φυτικών ινών θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί. Η πρόσληψη φυτικών ινών, θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά και θα πρέπει να ενθαρρυνθεί και η παράλληλη πρόσληψη υγρών. Τα άτομα τα οποία είναι νεοδιαγνωσμένα και εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως διάρροια, κοιλιακή διάταση και μετεωρισμό, θα πρέπει να περιμένουν έως ότου τα συμπτώματα αρχίσουν να υποχωρούν, πριν την αύξηση της πρόσληψης τροφών, πλούσιων σε ίνες [Parrish CR, et al 2006].

Πίνακας 12: Επιλογές θρεπτικά πυκνών τροφίμων που συνεισφέρουν σημαντική ποσότητα μικροθρεπτικών συστατικών στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Ολόκληροι σπόροι επιτρεπτοί στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης*: Teff, αμάρανθος, φαγόπυρο, ινδικό ρύζι Grass, κεχρί, πίτουρο ρυζιού, κινόα (quinoa), σόργο, αναποφλοιώτο ρύζι, άγριο ρύζι, «καθαρή» χωρίς προσμίξεις |
|---|

βρώμη (εάν επιτρέπεται βλέπε παράγραφο βρώμης).
▪ Οι εμπλουτισμένοι ή ενισχυμένοι σπόροι*: Εμπλουτισμένο λευκό ρύζι, εμπλουτισμένο καλαμποκάλευρο ή αλεύρι καλαμποκιού.
▪ Νωπά φρούτα και λαχανικά*: Ιδίως εκείνα που είναι χρώματος βαθύ πορτοκαλί, κόκκινο και πράσινο. Τα φρούτα και τα λαχανικά που τρώγονται με την φλούδα, ιδανικά ωμά ή ελαφρώς ψημένα.
▪ Όσπρια*: Όλα τα ξερά φασόλια (μαύρα φασόλια, Great Northern, Pinto, κλπ), φακές, μπιζέλια, σόγια και άλευρα σόγιας, αλεύρι ρεβιθιού.
▪ Ξηροί καρποί και σπόροι*: Καρύδια, αμύγδαλα, φιστίκια, καρύδια, άλευρα ξηρών καρπών, λιναρόσπορο, σουσάμι .
▪ Τα ειδικά τρόφιμα της δίαιτας που γίνονται με δημητριακά ολικής αλέσεως ή αλεύρι από φασόλια*: ζυμαρικά από καστανό ρύζι, από φακές ή κινόα, ειδικά ψωμιά και μείγματα που γίνονται από άλευρα σόγιας, δημητριακά πρωινού που παρασκευάζονται από φαγόπυρο, δημητριακά με αμάρανθο και νιφάδες σόγιας.
▪ Ειδικά τρόφιμα της δίαιτας εμπλουτισμένα με βιταμίνες του συμπλέγματος Β και σίδηρο*: εμπλουτισμένα προϊόντα άρτου και ζυμαρικά, καφέ ρύζι, ταπιόκα.

* πηγές φυτικών ινών

Ανεπάρκεια ασβεστίου και βιταμίνης D:

Τα άτομα που παρουσιάζουν δυσανεξία στη λακτόζη κατά την διάγνωση, μπορεί να έχουν χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D για χρόνια, λόγω της αποφυγής των γαλακτοκομικών προϊόντων [Thompson T, et al. 2005]. Αν και η ανοχή στη λακτόζη συχνά βελτιώνεται καθώς το άτομο ακολουθεί μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης, σε αρκετούς ασθενείς η δυσανεξία στη λακτόζη μπορεί να επιμένει και ορισμένοι ασθενείς δεν καταφέρνουν να καταναλώσουν τις απαραίτητες μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων. Δεδομένου του σημαντικού κίνδυνου εμφάνισης οστεοπενίας και οστεοπόρωσης σε ασθενείς με κοιλιοκάκης, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι απαραίτητη [Thompson T, et al. 2005].

Σε μια δίαιτα χωρίς λακτόζη, οι πηγές ασβεστίου περιλαμβάνουν ενισχυμένο γάλα σόγιας και γάλα ρυζιού, εμπλουτισμένους με ασβέστιο χυμούς, σολομό 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 από τα μειωμένης λακτόζης, γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως τα σκληρά τυριά, το γιαούρτι με ζωντανή καλλιέργεια και το γάλα με μειωμένη λακτόζη [Thompson T, et al. 2005].

Άλλες φυσικές πηγές ασβεστίου είναι όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα μικρά ψάρια που καταναλώνονται με τα κόκαλα, το μπρόκολο, το κουνουπίδι, τα λαχανάκια Βρυξελλών, τα όσπρια και τα αμύγδαλα. Εντούτοις, μερικά άτομα μπορεί να μην είναι σε θέση να καλύψουν τις συνιστώμενες ημερήσιες προσλήψεις ασβεστίου αποκλειστικά μέσω της διατροφής και συνεπώς η χρήση των συμπληρωμάτων είναι συχνά απαραίτητη για να καλύψουν τις συνιστώμενες προσλήψεις (1000 mg για όσους ασθενείς είναι άνω των δεκαοκτώ ετών και 1200 mg για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [Shea B, et al. 2002] και άνδρες άνω των πενήντα πέντε ετών [Lewis NR, et al. 2007]).

Η πρόσληψη βιταμίνης D είναι επίσης συχνά χαμηλή, και ασθενείς μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα ορού, λόγω δυσαπορρόφησης [Ferretti J, et al. 2003]. Οι κυριότερες πηγές βιταμίνης D είναι το συκώτι, ο κρόκος του αυγού, τα ψάρια, το βούτυρο και εμπλουτισμένα προϊόντα εμπορίου, όπως γάλα και χυμοί.

Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος:

Όσο αφορά το γενικό πληθυσμό, υπάρχει σύσταση για πρόσληψη φυλλικού οξέος της τάξεως των 400 μg ανά ημέρα, η οποία φθάνει τα 600 μg για τις γυναίκες που σχεδιάζουν μια εγκυμοσύνη ή βρίσκονται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Αν και η βάση αυτών των στοιχείων είναι περιορισμένη, μπορεί να υπάρξει ανάγκη για περαιτέρω αύξηση των απαιτήσεων για το φυλλικό οξύ, πριν ή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, αν υπάρχει ιστορικό ανεπάρκειας φυλλικού οξέος πριν από τη διάγνωση της νόσου [Dickey W, et al. 1996]. Οι γυναίκες με κοιλιοκάκη σε αναπαραγωγική ηλικία μπορεί να έχουν δυσκολία στην κάλυψη της ελάχιστης απαιτούμενης πρόσληψης για την συνιστώμενης ημερήσια δόση των 400 μg φυλλικού οξέος χωρίς τη χρήση των εμπλουτισμένων τροφίμων και πιθανόν η συμπληρωματική χορήγηση να είναι απαραίτητη [Dickey W, et al. 1996]. Οι κυριότερες πηγές φυλλικού οξέος στην διατροφή είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα φρούτα, όπως επίσης, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί.

Ανεπάρκεια μαγνησίου:

Σε μελέτη 41 ασθενών με κοιλιοκάκη βρέθηκε ότι το 20% των ατόμων είχε ανεπάρκεια μαγνησίου [Rujner J, et al. 2004]. Αυτή η ένδειξη είναι σημαντική, γιατί η έλλειψη μαγνησίου μειώνει την έκκριση της παραθορμόνης και επομένως να μπορεί επηρεάσει τον κύκλο των διεργασιών σχηματισμού και αποδόμησης των οστών. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπενία [Rude RK, et al. 1996]. Συμπληρώματα μαγνησίου χορηγούμενα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχει φανεί ότι αυξάνουν την έκκριση της παραθορμόνης και την οστική πυκνότητα [Rujner J, et al. 2004]. Οι κυριότερες πηγές μαγνησίου στην διατροφή είναι πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όσπρια και ξηροί καρποί.

Ανεπάρκεια ψευδαργύρου:

Τα επίπεδα του ψευδαργύρου μπορεί να είναι χαμηλά κατά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Μια μελέτη, που εξέτασε την απορρόφηση του ψευδαργύρου σε άτομα, τα οποία μόλις είχαν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς, που είχαν ενταχθεί σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης για κάποιο χρονικό διάστημα. Η απορρόφηση του ψευδαργύρου βρέθηκε ότι ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των νέο- διαγνωσθέντων ασθενών, αλλά απορρόφηση φαίνεται ότι διορθώνεται στην ομάδα των ασθενών που είχε συμμορφωθεί με τη ΔΕΓ [Crofton RW, et al. 1983].

Πέρα από τα παραπάνω θρεπτικά συστατικά υπάρχουν και κάποια άλλα στοιχεία που πιθανόν είναι απαραίτητα σε συμπληρωματικές δόσεις ασθενείς με κοιλιοκάκη. Τέτοια διατροφικά στοιχεία που ίσως χρειαστεί να δοθούν και συμπληρωματικά σε άτομα με κοιλιοκάκη είναι:

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και κυρίως τα ω3 λιπαρά οξέα, τα οποία μειώνουν το βαθμό της φλεγμονής, που υπάρχει στην κοιλιοκάκη μετά την πέψη της γλουτένης, στην αθεράπευτη ή αδιάγνωστη νόσο και κατά την πυροδότηση και έξαρση των συμπτωμάτων, λόγω της μειωμένης συμμόρφωσης στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Τα ω-3 λιπαρά οξέα βοηθούν στην προστασία ενάντια στις καρδιαγγειακές παθήσεις αλλά είναι γνωστά ιδιαίτερα και για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους. Πηγές τους είναι τα λιπαρά ψάρια (σολομός, σαρδέλα, τσιπούρα, σκουμπρί, τόνος) και ο λιναρόσπορος [Libonati J, et al. 2009].

Η επαρκής πρόσληψη και πιθανόν η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης K, λόγω πιθανής προγενέστερης ανεπάρκειας και κυρίως εάν υπάρχουν έντονα συμπτώματα δυσαπορρόφησης και στεατόρροιας, καθώς η έλλειψή της μπορεί να επιφέρει σοβαρές διαταραχές στην πήξη του αίματος, με μείωση στην σύνθεση των παραγόντων πήξεως και εμφάνιση μωλώπων, εκχυμώσεων και αιμορραγικών επεισοδίων, καθώς επίσης και διαταραχές στον οστικό μεταβολισμό και στην μεταλλοποίηση των οστών. Οι κυριότερες πηγές είναι το μπρόκολο, το λάχανο, το μαρούλι, το σπανάκι, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το κουνουπίδι, το ελαιόλαδο και το συκώτι [Semrad CE, et al. 2007, Vaynshtein G, et al. 2004].

Η έλλειψη βιταμίνης B12, αν και παρατηρείται πιο σπάνια, είναι πρόσθετος παράγοντας για εμφάνιση αναιμίας και πρέπει να προσεχθεί, ειδικά όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια ή έντονη διάρροια, και να χορηγηθεί συμπληρωματικά [[Dahlele A](#), et al. 2001]. Βιταμίνη B12 υπάρχει σε όλα τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Αντίθετα, τα φυτικά τρόφιμα δεν περιέχουν καθόλου B12.

Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που να δείχνουν ότι οι διατροφικές ανεπάρκειες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα σε άτομα με πρόσφατη διάγνωση

κοιλιοκάκης, συμπεριλαμβανομένων των σιδήρου, ασβεστίου και των βιταμινών του συμπλέγματος Β. Επίσης, δεν υπάρχει υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης στοιχείων που να υποστηρίζουν ότι η διάγνωση ενός ατόμου με κοιλιοκάκη έχει ως επακόλουθο αποτέλεσμα καλύτερη διατροφική κατάσταση, ιδίως επειδή οι ανάγκες διατροφής ορισμένων ατόμων με κοιλιοκάκη μπορεί να αυξηθούν. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να υποστηρίξουν τον εμπλουτισμό των ειδικών υποκατάστατων τροφίμων ελεύθερων γλουτένης (ΕΓ), αν και υπάρχει το επιχείρημα για τον εμπλουτισμό των αλεύρων ΕΓ που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των προϊόντων ΕΓ, έτσι ώστε η διατροφική τους σύνθεση να είναι συγκρίσιμη αυτών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των κανονικών βασικών προϊόντων που περιέχουν γλουτένη. Ωστόσο, δεν υπονοείται ότι δεν υπάρχουν ειδικά θέματα διατροφής για τα άτομα με κοιλιοκάκη σε μια ΔΕΓ. Λόγω της έλλειψης διαθέσιμων στοιχείων οι ασθενείς με κοιλιοκάκη θα πρέπει να συμβουλευονται την θεραπευτική ομάδα σε τακτά χρονικά διαστήματα, για να λαμβάνουν συνεχή διαιτητική υποστήριξη, προκειμένου να επιτευχθεί μια ισορροπημένη διατροφή. Έτσι, είναι πιθανόν και να βελτιστοποιηθεί η διατροφική πρόσληψη, που με την αξιοποίηση της εξυγίανσης του εντερικού βλεννογόνου, θα έχει ως αποτέλεσμα τη θεραπεία των διατροφικών ελλείψεων, λόγω της ατροφίας λαχνών [Parrish CR, et al 2006].

2.7.Ποιότητα ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη:

Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες έχουν ως στόχο την εκτίμηση της επίδρασης της ΔΕΓ στη διάθεση, τη συμπεριφορά και την ποιότητα ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη. Σε ανασκόπηση 13 μελετών της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 13, με αντικείμενο έρευνας πάνω στην ποιότητα ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη, παρατηρήθηκε ότι τα εργαλεία που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη, είναι παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής ασθενών με άλλα νοσήματα, όπως είναι το SF12 ή το SF-36 και Psychological General Well-Being Questionnaire (PGWB) και εστιάζουν στην οργανική, κοινωνική και συναισθηματική δυσλειτουργία ως επίδραση της θεραπείας. Κάποιες ομάδες ανέπτυξαν και ειδικά ερωτηματολόγια για την εκάστοτε μελέτη, που και αυτά περιλαμβάνουν ερωτήσεις σχετικά με δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά συμπτώματα πριν τη διάγνωση, διαταραχές σχετικές με την διάγνωση, το οικογενειακό ιστορικό, και συνήθως μια σειρά ερωτήσεων από ειδικούς σχετικά με την υποκειμενική από πλευράς των ασθενών αντίληψη της ζωής και γενικής κατάστασης της υγείας τους και τον τρόπο ζωής τους πριν και μετά την διάγνωση.

Το συμπέρασμα, που προκύπτει από αυτήν την ανασκόπηση, είναι ότι τα άτομα, που

εκτιμάται ότι έχουν την μεγαλύτερη συμμόρφωση στην δίαιτα ΔΕΓ, καθώς και τα άτομα, τα οποία έλαβαν την διάγνωση για κοιλιοκάκη σε μικρή ηλικία, φαίνεται να έχουν ποιότητα ζωής ίδια με αυτήν του αντίστοιχου πληθυσμού, από όπου προερχόταν το δείγμα της μελέτης. Αντιθέτως, όσο μικρότερη είναι η συμμόρφωση με την ΔΕΓ ή και όσο πιο καθυστερημένα λαμβάνει χώρα η διάγνωση, τόσο μικρότερη φαίνεται πως είναι η αντίληψη για την ποιότητα ζωής των ασθενών [Hall NJ, et al. 2009].

Στην έρευνα των Horman και συν. [2009], που διεξήχθη με στόχο την μελέτη της συμμόρφωσης στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης των ασθενών με κοιλιοκάκη, παρατηρήθηκε ότι η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής για τον χρονίως πάσχοντα με κοιλιοκάκη, αποτελεί σημαντική παράμετρο για την τήρηση της θεραπείας. Εξίσου σημαντική είναι και η πρόληψη της συνοσηρότητας και των επιπλοκών της νόσου για ασθενείς με κοιλιοκάκη, η οποία επιτυγχάνεται με αυστηρή προσκόλληση στη ΔΕΓ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η αυστηρή προσκόλληση στη δίαιτα-θεραπεία δεν έχει αρνητικές συνέπειες στην ποιότητα ζωής και πρέπει να επιδιώκεται από όλους τους ασθενείς [Horman EG, et al. 2009].

Πίνακας 13: Οι μελέτες που εξετάστηκαν για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με κοιλιοκάκη:

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ
The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey.	Zarkadas M, et al. J Hum Nutr Diet. 2006 Feb;19(1):41-9.
Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease.	Häuser W, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Mar 1;25(5):569-78.
Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children.	Rashid M, et al. Pediatrics. 2005 Dec;116(6):e754-9
Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease.	Mustalahti K, et al. Eff Clin Pract. 2002 May-Jun;5(3):105-13
Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten.	Johnston SD, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov;16(12):1281-6.
The Canadian celiac health survey – the Ottawa chapter pilot.	Cranney A, et al. BMC Gastroenterol. 2003 May 11;3:8
A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease.	Biagi F, et al. Br J Nutr. 2009 Sep;102(6):882-7. Epub 2009 Mar 31
Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: A multicenter study.	Casellas F, et al. World J Gastroenterol. 2008 Jan 7;14(1):46-52
Dietary compliance and health-related quality of life in patients with coeliac disease.	Hopmana EGD, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Sep;21(9):1056-61
Follow-up of Patients With Celiac Disease: Achieving Compliance With Treatment.	Pietzak MM Gastroenterology. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S135-41
Review article: future research on coeliac disease – a position report from the European multistakeholder platform on celiac disease (CDEUSSA)	Troncone R, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jun 1;27(11):1030-43. Epub 2008 Feb 29.

Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease.	Hall NJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug 15;30(4):315-30. Epub 2009 May 26
Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting	Morisky DE et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008 May;10(5):348-54

Παράλληλα, σε μία πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη με στόχο να εκτιμηθούν οι απόψεις των ασθενών σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της νόσου, φάνηκε ότι ακόμα και μετά από χρόνια παραμονής σε ΔΕΓ, πολλοί ασθενείς θεωρούν ότι αποτελεί ένα ουσιαστικό εμπόδιο στην ζωή τους, με το 25% να δηλώνει λύπη για την διάγνωση [Ciacci C, et al. 2002]. Πιο συγκεκριμένα στα πλαίσια της μελέτης, ταχυδρομήθηκαν ερωτηματολόγια σε 177 άτομα που ακολουθούσαν για τουλάχιστον 12 μήνες την θεραπεία με δίαιτα ελεύθερης γλουτένης (μ.ο. 60 μήνες). Από αυτά, επιστράφηκαν συμπληρωμένα τα 147. Μετά από σύγκριση των ατόμων, που κατά τη διάγνωση είχαν τα κλασσικά συμπτώματα της νόσου, με αυτούς, που δεν παρουσίαζαν τέτοια συμπτώματα, το 68% ανέφερε μειωμένη απόλαυση του φαγητού, το 46% πιστεύει ότι τα κατάλληλα τρόφιμα για την δίαιτα κοστίζουν ~16 ευρώ περισσότερο ανά εβδομάδα, το 54% ανέφερε ότι δεν κάνει πράγματα που το ευχαριστεί εξαιτίας της δίαιτας, και το 27% των ατόμων που διαγνώστηκαν με απουσία των κλασσικών συμπτωμάτων της κοιλιοκάκης, δήλωσε ότι έχει μετανιώσει που αποδέχτηκε τη διαδικασία της διάγνωσης, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα άτομα με την κλασσική συμπτωματολογία της νόσου ήταν μόλις 10% [Ciacci C, et al. 2002].

Όσον αφορά τα παιδιά υπάρχουν 2 μελέτες, που όμως έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, σχετικά με την ποιότητα ζωής και τη ΔΕΓ [Kolsteren MMP J et al. 2001, van Doorn RK, et al. 2008].

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μελέτη που διεξήχθη σε εφήβους, στους οποίους η μη συμμόρφωση στη δίαιτα αποτελεί σύνηθες πρόβλημα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, από τους 283 έφηβους με κοιλιοκάκη που κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα σε σύγκριση με 82 υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας αναφέρθηκαν προβλήματα που σχετίζονταν με το σχολείο, την οικογένεια, την οργανική αλλά και την ψυχολογική υγεία των ασθενών, καθώς και μειωμένη αυτό-εκτίμηση, καταθλιπτική διάθεση, διαφορετική αντίληψη των προβλημάτων και οργανικές ενοχλήσεις [Wagner G, et al. 2008]. Ωστόσο, οι έφηβοι που δε συμμορφώνονται επαρκώς με την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης παρουσιάζονταν με χειρότερη ποιότητα ζωής και αίσθημα κακής υγείας σε σύγκριση με όσους εφήβους είχαν αυστηρή συμμόρφωση και με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, όσοι έφηβοι είχαν διάγνωση μετά το 6ο έτος της ζωής φαίνεται να είχαν χειρότερη ποιότητα ζωής, σε σχέση με την διάγνωση σε ηλικία μικρότερη των 6 ετών [Wagner G, et al.

2008]. Τα αποτελέσματα πρέπει να εκτιμηθούν υπό το πρίσμα της ψυχολογία της εφηβείας και οι παρεκκλίσεις από τη δίαιτα να ερμηνευτούν από το γεγονός ότι τα παιδιά αναζητούν την ένταξη σε ομάδες και δε θέλουν να φαίνονται διαφορετικοί.

2.8. Ανίχνευση της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό:

Υπάρχει έντονος προβληματισμός για τη σκοπιμότητα της ανίχνευσης της κοιλιοκάκης στον γενικό πληθυσμό. Οι συνέπειες της διάγνωσης των ασυμπτωματικών ατόμων, μέσω μαζικής ανίχνευσης του πληθυσμού, δεν είναι ξεκάθαρες, καθώς η επίπτωση που έχει η διάγνωση στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών δεν είναι πάντα θετική. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ιδιαίτερα στον τομέα της ποιότητας ζωής όσον αφορά τις ηθικές συνέπειες της ανίχνευσης την νόσου σε ομάδες κινδύνου χωρίς όμως συμπτώματα, καθώς και στο γενικό πληθυσμό [van de Water & Mulder,2009]. Από την άλλη πλευρά, η διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου, για την παρουσία της νόσου της κοιλιοκάκης, ιδιαίτερα στα άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα, είναι σημαντική για την καλή σωματική και ψυχική υγεία και την φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών, καθώς και την ποιότητα της ζωής τους, όταν υπάρχει υποψία για την νόσο [Bai J, et al. 2007].

Η καθιέρωση της διενέργειας προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση της νόσου στον γενικό πληθυσμό, πρέπει να πληροί τα πέντε κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, που είναι απαραίτητα για την αιτιολόγηση μιας τέτοιας ενέργειας στον γενικό πληθυσμό. Τα πέντε αυτά κριτήρια είναι: (α) η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη σε κλινική βάση, (β) η νόσος είναι μια κοινή διαταραχή, που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στο γενικό πληθυσμό, (γ) οι δοκιμασίες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες και συγκεκριμένες, (δ) η θεραπεία της νόσου είναι διαθέσιμη και (ε) η μη έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές της υγείας, που είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν, από ότι η ίδια η νόσος [WHO, 2003].

Στον αντίποδα, των υποστηρικτών για την διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου στον γενικό πληθυσμό, υπάρχει η άποψη που αντιτίθεται σε αυτόν, αναφέροντας την ύπαρξη σημαντικών επιπτώσεων στους περιορισμένους πόρους μιας περιοχής και μη ύπαρξη απόδειξης για το αν η διενέργεια ενός τέτοιου προγράμματος είναι ο πιο έγκυρος τρόπος διαχείρισης της νόσου. Υπάρχουν επίσης και ηθικές επιπτώσεις σχετικά με την επιρροή που έχει η διάγνωση ενός ατόμου με σιωπηλή ή λανθάνουσα κοιλιοκάκη στην ποιότητα ζωής του. Η διάγνωση και η εφαρμογή της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, επηρεάζουν την ζωή των ατόμων σε πολλούς τομείς όπως στον κοινωνικό, οικονομικό, ψυχολογικό και επαγγελματικό και δεν έχει εκτιμηθεί η θεραπευτική αξία τους σε περιπτώσεις λανθάνουσας ή σιωπηλής μορφής της νόσου. Η τρέχουσα

άποψη είναι ότι δεν υπάρχουν αρκετά διαθέσιμα στοιχεία για να υποστηρίξουν μια απόφαση διενέργειας μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου στο γενικό πληθυσμό και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αξιολόγηση των κινδύνων που επιφέρει η παρουσία της λανθάνουσας ή σιωπηλής κοιλιοκάκης [Bai J, et al. 2007].

3. ΠΡΟΤΑΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

ΤΙΤΛΟΣ:

Μελέτη αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης, της συμμόρφωσης στη δίαιτα και της ποιότητας ζωής σε ενήλικες ασθενείς με κοιλιοκάκη.

3.1 Υπάρχουσα γνώση:

Η κοιλιοκάκη (celiac disease), είναι μία χρόνια νόσος που συχνά αναφέρεται ως κοιλιακό sprue (celiac sprue) ή εντεροπάθεια από ευαισθησία στη γλουτένη (gluten-sensitive enteropathy). Πρόκειται για μια συχνή αυτοάνοση διαταραχή, η οποία οφείλεται σε γενετικούς, περιβαντολλογικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Χαρακτηρίζεται από την ανοσολογική απόκριση του πάσχοντος οργανισμού εναντίον της πρωτεΐνης γλουτένης, η οποία είναι ένα προϊόν αποδόμησης, που παράγεται κατά την πέψη του σίτου, καθώς και κατά την πέψη των αντίστοιχων πρωτεϊνών, που υπάρχουν στο κριθάρι και στη σίκαλη [van Heel D, et al. 2006]. Για την διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται δείκτες αντισωμάτων ορού, όπως τα IgA και IgG αντισωμάτων έναντι της γλιαδίνης (IgA AGA, IgG AGA), τα αντισώματα έναντι της ιστικής διαγλουταμινάσης 2 (IgA tTG) και τα αντισώματα έναντι ενδομυσίου (IgA EMA), η βιοψία του λεπτού εντέρου και ο έλεγχος για την παρουσία γονιδίων των HLA-DQ2/-DQ8 [Bai J, et al., 2007].

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την παρουσία γονιδίων HLA-DQ2/-DQ8, τα πεπτίδια και την ανοσολογική απόκριση του πάσχοντος οργανισμού. Η κοιλιοκάκη οφείλεται στην λανθασμένη ανοσολογική απόκριση, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, σε μια πρωτεΐνη των φυτών, η οποία ανήκει στην οικογένεια των γλουτενίνων, τη γλουτένη. Αναπτύσσεται μέσω των T- κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς και μέσω της παραγωγής αντισωμάτων κατά του ίδιου του οργανισμού (αυτό- αντισωμάτων έναντι ρετικουλίνης, διαγλουταμινάσης, κ.λπ.) και κατά ξένων αντιγόνων (Γλιαδίνης, κ.λπ.), με αποτέλεσμα την φλεγμονή του εντέρου και δημιουργία χαρακτηριστικών ιστό-παθολογικών βλαβών, εντοπιζόμενες κυρίως στο εγγύς λεπτό έντερο, όπως είναι η ατροφία των εντερικών λαχνών και η υπερπλασία των εντερικών κρυπτών [van Heel D, et al. 2006].

Τα συμπτώματα της νόσου καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που εκτείνεται από διάρροια, εμέτους, απώλεια βάρους, χρόνια κόπωση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη των παιδιών και σημεία που φανερώνουν δυσανορρόφηση, όταν εκδηλώνεται με την κλασική μορφή της νόσου, έως την πλήρη αποχή των συμπτωμάτων, όταν εμφανίζεται με την λανθάνουσα μορφή. Συμπτώματα περιγράφονται και σε άλλα συστήματα οργάνων, πέραν του γαστρεντερικού και περιλαμβάνουν έλλειψη σιδήρου και σιδηροπενική αναιμία, ερπετοειδής δερματίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, έλλειψη φυλλικού οξέος, μειωμένη οστική πυκνότητα, και ανεξήγητη υπογονιμότητα [Bai J, et al., 2007]. Από τις πλέον συνήθεις εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι κάποιες δερματοπάθειες, όπως η ερπητοειδής δερματίτιδα [Marks J, et al. 1966]. Επιπλέον, η παρουσία οστεοπόρωσης, υπογονιμότητας, καθώς και καταθλιπτικής διάθεσης εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με αθεράπευτη κοιλιοκάκη [Ciclitira P, et al. 2002].

Η θεραπεία της κοιλιοκάκης επιβάλλει τη δια βίου τήρηση μιας δίαιτας ελεύθερης

γλουτένης (ΔΕΓ), όπου γίνεται αποκλεισμός όλων των πηγών γλουτένης από την διατροφή του ασθενούς, είτε πρόκειται για φανερές ή κρυφές πηγές. Οι ιστοπαθολογικές βλάβες της κοιλιοκάκης και πολλά από τα συμπτώματα, υποχωρούν αυτόματα με την παραμονή του ασθενούς σε ΔΕΓ [Bai J, et al., 2007].

Μέχρι και σήμερα, η ΔΕΓ, θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπείας της κοιλιοκάκης και οι ασθενείς μαζί με την διάγνωση θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένο διαιτολόγο και κατάλληλη ομάδα στήριξης. Τα σημεία κλειδιά για την σωστή θεραπεία της νόσου, περιλαμβάνουν την συμβουλευτική από εκπαιδευμένο διαιτολόγο για κάθε ασθενή, την εκπαίδευση – μόρφωση σχετικά με την ασθένεια, την δια βίου συμμόρφωση στην ΔΕΓ, την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση τυχόν διατροφικών ανεπαρειών, την πρόσβαση σε ομάδα υποστήριξης και μια συνεχής και μακροχρόνια παρακολούθηση από μια πολυπαραγοντική ομάδα [NIH, 2004, ADA, 2007]. Σε ορισμένα περιστατικά με ανθεκτική ή επιμένουσα κοιλιοκάκη, η δίαιτα δεν αρκεί για την πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων και πιθανότατα να χρειαστεί περιστασιακή ανοσοκατασταλτική αγωγή κυρίως με κορτικοστεροειδή [Bai J, et al., 2007].

Η συμμόρφωση στη δίαιτα είναι ένα θέμα που έχει απασχολήσει αρκετά τους ερευνητές, καθώς έχει άμεση σχέση με την διατροφική κατάσταση και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας των ασθενών με κοιλιοκάκη, και έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες για την αξιολόγηση του βαθμού της συμμόρφωσης των ασθενών, αλλά και για την διερεύνηση των παραγόντων που την επηρεάζουν. Οι πληροφορίες που είναι διαθέσιμες για τους παράγοντες που επηρεάζουν συχνότητα κατανάλωσης ή κατάποσης της γλουτένης ή τις δυσκολίες που παρουσιάζουν ασθενείς στην προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης είναι περιορισμένες.

Από μια μελέτη ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας από τους Hall NJ και συν. [2009] φαίνεται ότι δεν υπάρχει μια αποδεδειγμένη μέθοδος παρακολούθησης της συμμόρφωσης των ασθενών στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης ή αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επίσης, η επίδραση της ΔΕΓ στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ένα άλλο θέμα στο οποίο έχουν γίνει προσπάθειες από κάποιους μελετητές. Το συμπέρασμα, που προκύπτει από την εν λόγω ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τους ενήλικες ασθενείς με κοιλιοκάκη από είναι ότι τα άτομα, που εκτιμάται ότι έχουν την μεγαλύτερη συμμόρφωση στην δίαιτα ΔΕΓ, καθώς και τα άτομα, τα οποία έλαβαν την διάγνωση για κοιλιοκάκη σε μικρή ηλικία, φαίνεται να έχουν ποιότητα ζωής ίδια με αυτήν του αντίστοιχου πληθυσμού, από όπου προέρχονταν το δείγμα της μελέτης. Αντιθέτως, όσο μικρότερη είναι η συμμόρφωση με την ΔΕΓ ή και όσο πιο καθυστερημένα λαμβάνει χώρα η διάγνωση, τόσο μικρότερη φαίνεται πως είναι η αντίληψη για την ποιότητα ζωής των ασθενών [Hall NJ, et al. 2009].

Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει συμφωνία για κάποιον χρυσό κανόνα για τη μέτρηση ή

τον έλεγχο της συμμόρφωσης στην θεραπεία της κοιλιοκάκη. Επιπλέον, η έλλειψη συμφωνίας σχετικά με το τι συνιστά μια «αυστηρή» ΔΕΓ, είναι ένα σημαντικό αμφιλεγόμενο κλινικό θέμα, όπως είναι και η έννοια ενός ασφαλούς ορίου κατανάλωσης για την γλουτένη και η διακύμανση των επιπέδων της ανοχής στην γλουτένη κάθε ασθενούς [Catassi C, et al. 2008]. Συνεπώς, περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό είναι απαραίτητη, για την διαλεύκανση του βαθμού συμμόρφωσης στην ΔΕΓ, των παραγόντων που την επηρεάζουν και για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, παράλληλα με την ανάπτυξη των κατάλληλων εργαλείων, όπως ειδικών ερωτηματολογίων, για την αξιολόγηση των ασθενών με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, σχετικές μελέτες στον Ελληνικό χώρο δεν είναι διαθέσιμες

Η τήρηση μιας ΔΕΓ, εάν και αποτελεί τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία για την κοιλιοκάκη και προστατεύει από την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών της νόσου, όπως λεμφωμάτων, σίγουρα δεν είναι μια εύκολη υπόθεση. Τόσο η νόσος όσο και η συμμόρφωση σε μία ΔΕΓ κάποιες φορές συμβάλουν στην ανάπτυξη κάποιων ανεπαρκειών σε θρεπτικά συστατικά με κυριότερες τη μειωμένη πρόσληψη φυλλικού οξέος, βιταμινών του συμπλέγματος Β, σίδηρου, ασβεστίου και φυτικών ινών, καθώς και λιγότερες μερίδες δημητριακών ολικής αλέσεως [Green PH, et al. 2001, Thompson T, et al. 2005, Hallert C, et al. 2002]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που να δείχνουν ότι οι διατροφικές ανεπάρκειες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα σε άτομα διαγνωσμένα με κοιλιοκάκη. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι μετά την διάγνωση ενός ατόμου με κοιλιοκάκη, η διατροφική κατάσταση βελτιώνεται, ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένες διατροφικές απαιτήσεις, όπως είναι οι έφηβοι ή γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης [Robins et al, 2008]. Τέλος, κατά την παραμονή σε μια ΔΕΓ μπορεί να εμφανιστούν και κάποια επιπρόσθετα προβλήματα, όπως δυσκοιλιότητα, τα οποία όμως είναι συχνά αντιμετωπίσιμα και σίγουρα δεν προκαλούν μεγαλύτερες επιπλοκές από την ίδια την νόσο, ώστε να αποτελέσουν λόγο εγκατάλειψης της θεραπείας [Bai J, et al., 2007].

3.2 Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας επιδημιολογικής μελέτης είναι να εκτιμήσει το βαθμό συμμόρφωσης σε μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε δείγμα ενηλίκων ασθενών με κοιλιοκάκη και επιπλέον να εφαρμόσει ένα πρόγραμμα διατροφικής αξιολόγησης και εκτίμησης της ποιότητας ζωής σε δείγμα που θα αποτελείται από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη και από υγιείς μάρτυρες εξομοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο με τους ασθενείς της μελέτης.

3.3 Ανάπτυξη της πρότασης και μεθοδολογία:

Η παρούσα ερευνητική πρόταση αφορά μία μελέτη εκτίμησης της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και επιπλέον την πραγματοποίηση λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης και εκτίμησης της ποιότητας ζωής με στόχο τη σύγκριση των ασθενών με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.

Κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς της μελέτης:

Ηλικία: 18 - 65 ετών

Διάγνωση: Στο δείγμα των ασθενών θα συμπεριληφθούν άτομα που πληρούν όλα τα παρακάτω κριτήρια:

- α) Χαρακτηριστικές για την κοιλιοκάκη ιστοπαθολογικές αλλαγές στην εντερική βιοψία,
- β) Κλινική βελτίωση- ύφεση των συμπτωμάτων, μετά από υιοθέτηση δίαιτας ελεύθερης γλουτένης,
- γ) Ανίχνευση αντισωμάτων, όπως τα αντισώματα έναντι της γλιαδίνης (IgA AGA και IgG AGA), τα αντισώματα τα έναντι της γλιαδίνης (), τα αντισώματα έναντι ιστικής διαγλουταμινάσης 2 (IgA tTG), τα αντισώματα έναντι του ενδομυσίου (IgA EMA).

Θεραπεία: Υιοθέτηση δίαιτας ελεύθερης γλουτένης τουλάχιστον για το τελευταίο εξάμηνο.

Κριτήρια εισόδου για τους μάρτυρες της μελέτης:

Οι μάρτυρες θα είναι υγιείς ενήλικες εξομοιωμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία (± 5 έτη) με τους ασθενείς της μελέτης.

Για όλους τους συμμετέχοντες (ασθενείς και μάρτυρες) θα καταγραφεί το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, θα διερευνηθούν οι διατροφικές τους συνήθειες, με ειδικά σχεδιασμένα και σταθμισμένα ερωτηματολόγια, οι συνήθειες σωματικής δραστηριότητας και θα μετρηθούν βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, περιφέρειες μέσης/ ισχίων) (βλ. Μεθοδολογία μετρήσεων). Παράλληλα θα εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής με κατάλληλο ερωτηματολόγιο, έγκυρο για τον ελληνικό πληθυσμό.

Σε όλους τους συμμετέχοντες θα πραγματοποιηθεί μία αιμοληψία μετά από νηστεία 8 ωρών και θα αποθηκευτεί ορός και πλάσμα σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) για μελλοντικό προσδιορισμό βασικών αιματολογικών (αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμού και τύπου λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων, φερριτίνης και σιδήρου) και βιοχημικών δεικτών (σάκχαρο, λιπιδαιμικό προφίλ, τρανσαμινάσες, βιταμίνες B₁₂, φυλλικό οξύ και D, ασβεστίου, μαγνησίου, ψευδαργύρου), αλλά και δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες.

Τέλος, στο δείγμα των ασθενών θα εκτιμηθεί η συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Το παρόν πρωτόκολλο θα κατατεθεί στην Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, προκειμένου να εγκριθεί η εφαρμογή του.

Μεθοδολογία μετρήσεων

Ατομικό και Οικογενειακό Ιστορικό- Κλινική εξέταση: Θα καταγραφεί λεπτομερώς το ατομικό ιστορικό και βασικά στοιχεία του οικογενειακού ιστορικού (π.χ. παρουσία κοιλιοκάκης ή ιστορικό λεμφωμάτων του λεπτού εντέρου σε συγγενείς α' βαθμού).

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις και σύσταση σώματος: Θα μετρηθεί το βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων και θα υπολογιστεί ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), βάση του οποίου τα άτομα θα κατηγοριοποιηθούν σε φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα. Επιπλέον θα μετρηθούν οι περιφέρειες μέσης και ισχίων και θα υπολογιστεί ο λόγος περιφέρειας μέσης/ ισχίων. Η εκτίμηση της σύστασης όλου του σώματος (λιπώδης, μυϊκή και οστική μάζα) θα γίνει με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας (Dual X ray absorptiometry – DXA) και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας, με την ίδια μέθοδο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης.

Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών και διαιτητικής πρόσληψης: Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών για ασθενείς και μάρτυρες θα γίνει με τη συμπλήρωση ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, που θα στηρίζεται σε έγκυρα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για ενήλικες [Catassi C, et al. 1994, Maki M et al, 1997 Butterworth JR, et al. 2004]. Από την επεξεργασία του θα προκύψουν στοιχεία για τις προσλήψεις ομάδων τροφίμων και την συμμόρφωση στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Παράλληλα, για την εκτίμηση της πρόσληψης θερμίδων, μακροθρεπτικών συστατικών (π.χ. ολικό & κορεσμένο λίπος, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, απλά σάκχαρα), μικροθρεπτικών συστατικών (π.χ. βιταμινών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων) και γλουτένης από την διατροφή θα πραγματοποιηθούν 3 ανακλήσεις 24ώρου, από έμπειρο διαιτολόγο (μία την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη και άλλες δύο τηλεφωνικά).

Αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης: Ελλείψει κάποιου έγκυρου και καθιερωμένου τρόπου εκτίμησης της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η συμμόρφωση των ασθενών της μελέτης στη δίαιτά τους πρόκειται να αξιολογηθεί με τους ακόλουθους τρόπους:

- α) Με βάση τις ανακλήσεις εικοσιτετραώρου όπου κατάλληλα εκπαιδευμένος διαιτολόγος θα μπορεί να αξιολογεί για πιθανές πηγές (εμφανείς και κρυφές) γλουτένης στη δίαιτα του ασθενούς.
- β) Με τη συμπλήρωση σχετικού ερωτηματολογίου που έχει δημοσιευθεί από τους Butterworth JR και συν. (2004).
- γ) Με κλίμακα τύπου Likert, βαθμολογημένες από το 1 έως το 6 όπου:

1= Εξαιρετική συμμόρφωση: Ο ασθενής καταναλώνει γλουτένη λιγότερο από 3 φορές τον

χρόνο.

2=Καλή συμμόρφωση: Ο ασθενής καταναλώνει γλουτένη 1 φορά το μήνα.

3= Μέτρια συμμόρφωση: Ο ασθενής καταναλώνει γλουτένη 2-3 φορές το μήνα.

4= Φτωχή συμμόρφωση: Ο ασθενής καταναλώνει γλουτένη 1-2 φορές την εβδομάδα

5= Πολύ φτωχή συμμόρφωση: Ο ασθενής καταναλώνει >2 φορές την εβδομάδα γλουτένη.

6= Ο ασθενής δεν ακολουθεί δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής: Η ποιότητα ζωής θα εκτιμηθεί σε ασθενείς και μάρτυρες με μεταφρασμένο στα ελληνικά ειδικό ερωτηματολόγιο (the Greek SF-36 Health Survey), του οποίου η εγκυρότητα έχει εκτιμηθεί στον ελληνικό πληθυσμό [Pappa E et al., 2005].

3.4 Περιγραφή σημασίας και αναμενόμενη συμβολή της ερευνητικής πρότασης:

Με την παρούσα μελέτη οι ερευνητές στοχεύουν στην αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και στις συνέπειες που φέρει η διάγνωση της νόσου τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στην κατάσταση θρέψης. Αντίστοιχα στοιχεία από δείγματα Ελληνικού πληθυσμού δεν υπάρχουν για αυτό και η συγκεκριμένη μελέτη πρόκειται να παρέχει πρωτότυπη πληροφόρηση σχετικά με την κατάσταση των ασθενών με κοιλιοκάκη στην Ελλάδα.

Η κοιλιοκάκη είναι μια μόνιμη διαταραχή, [Green PHR, et al. 2001] και η αυστηρή συμμόρφωση σε μια δίαιτα ΔΕΓ είναι υποχρεωτική, ώστε οι ασθενείς να διατηρήσουν μια καλή κατάσταση θρέψης και να αποφύγουν τις μακροχρόνιες επιπλοκές [Cranney A et al. 2003]. Η αποδοχή της ΔΕΓ από τους ασθενείς είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενη από την αρχική επεξήγηση της αναγκαιότητας για την αφαίρεση της γλουτένης από την διατροφή του ασθενούς και τις συνέπειες της μη τήρησής της [Alaedini A, et al. 2005]. Δυστυχώς, ακόμη και σήμερα υπάρχουν γιατροί που δεν γνωρίζουν την ανάγκη για τήρηση της ΔΕΓ δια βίου και οι οποίοι μπορεί να μην χορηγήσουν τα κατάλληλα προϊόντα του εμπορίου για την ΔΕΓ ή που μπορεί να μην έχουν όλες τις απαραίτητες γνώσεις για την εκπαίδευση του ασθενούς [Green PHR, et al. 2001].

Η τακτική παρακολούθηση των διαιτητικών συνηθειών συνιστάται ως ένα μέσο για τη βελτίωση της συμμόρφωσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, επειδή η εφαρμογή μιας αυστηρής ΔΕΓ βελτιώνει την ποιότητα των ασθενών [Hall NJ, et al. 2009]. Παρόλα αυτά, μελέτες έχουν δείξει ότι δεν είναι όλοι οι ασθενείς σε θέση να τηρήσουν μια ΔΕΓ. Μια Καναδική έρευνα για την υγεία ασθενών με κοιλιοκάκη διαπίστωσε ότι μόνο το 88% των ασθενών τηρούσε μια αυστηρή ΔΕΓ [Cranney A, et al 2003].

Με την παρούσα μελέτη οι ερευνητές ευελπιστούν σε μία ολοκληρωμένη προσέγγιση του τρόπου ζωής ενηλίκων ασθενών με κοιλιοκάκη, η οποία θα αναδείξει το βαθμό επάρκειας της διαχείρισης των ασθενών από τη θεραπευτική ομάδα, την αναγκαιότητα της συμμετοχής ενός διαιτολόγου στην ομάδα παρακολούθησης και θα προσπαθήσει να συμβάλει στη μελλοντική καλύτερη προσέγγιση των ασθενών αυτών ώστε να εξασφαλιστεί όσο το δυνατόν καλύτερη συμμόρφωση στη ΔΕΓ με κατά το δυνατόν λιγότερα προβλήματα στην κατάσταση θρέψης και την ποιότητα ζωής.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

Adams F, translator (1856). " On The Cœliac Affection ". The extant works of Aretaeus, The Cappadocian . London: Sydenham Society. September 4, 2006, <<http://web.archive.org/web/20070311164628/http://www.chlt.org/sandbox/dh/aretaeusEnglish/page.102.a.php>> .

Akobeng AK, Thomas AG. "Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease." *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1044–1052.

Aleadini A, Green P. "Celiac Disease; Understanding a Complex Autoimmune Disorder." 2005 *Ann Intern Med* 2005; 142:289-298

American Gastroenterological Association (AGA) Institute. "American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue." *Gastroenterology* 2001; 120: 1522–5.

American Gastroenterological Association (AGA) Institute. "Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease." *Gastroenterology* 2006; 131:1981–2002.

Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. "Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis." *Gastroenterology* 2002; 123:1428-1435.

Bai J. , Zeballos E, Fried M, Corazza G ,Schuppan D, Farthing M, Catassi C,Greco L,Cohen H, Krabshuis J. "Guidelines: Celiac Disease, 2007". World Gastroenterology Organisation Practice. June 12, 2010. <<http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>>

Besterman HS, Cook GC, Sarson DL N D Christofides, M G Bryant, M Gregor, S R Bloom, "Gut hormones in tropical malabsorption.", *BMJ* 1979; 2:1252-5.

Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ. "Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment.", *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:149-54.

Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. "A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease.", *Br J Nutr*. 2009 Sep;102(6):882-7. Epub 2009 Mar 31.

Black AE. "Physical activity levels from a meta-analysis of doubly-labelled water studies for validating energy intake as measured by dietary assessment.", *Nutr Rev* 1996; 54:170-174.

British society of Gastroenterology. Guidelines for the management of patients with coeliac disease. <Date Access>. <<http://bsg.org.uk>> .

Canadian Celiac Association: "Position Statement on Oats". May 12, 2006,<<http://www.celiac.ca/Articles/PABoats.html>>.

Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A." A

prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease.”, *Am J Clin Nutr* 2007;85:160–166.

Catassi C, Rätsch I, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. "Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?". *Lancet* 1999; 354:647–648.

Catassi, C., Bearzi, I. & Holmes, G. K. “Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers.”, *Gastroenterology* 2005 ;128:S79–S86

Ciacchi C, Cavallaro R, Romano R, Galletta DS, Labanca F, Marino M, Donisi M, Mazzacca G. “Increased risk of surgery in undiagnosed celiac disease.” *Dig Dis Sci* 2001;46:2206-2208.

Ciccocioppo R, Perfetti V, Corazza GR. “Treating ETTCL: a matter of early diagnosis and chemotherapy strategies.” *Dig Liver Dis* 2007;39:642-645.

Ciclitira, P. "Interim Guidelines for the Management of Patients with Coeliac Disease". *British Society of Gastroenterology*. March 07,2007. <<http://www.bsg.org.uk/bsgdisp1.php?id=c9c5177d2b91e3228066>>.

CODEX STANDARD FOR FOODS FOR SPECIAL DIETARY USE FOR PERSONS INTOLERANT TO GLUTEN. Adopted in 1979; amended 1983; revised 2008

Coeliac UK International societies World Wide Web: <http://coeliac.co.uk>

Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. "Endocrinological disorders and celiac disease". *Endocr Rev* 23 2002; 464–483.

Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack . "Selective IgA deficiency and coeliac disease". *Scand J Gastroenterol* 27 1992; 367–71.

COMMISSION REGULATION (EC) No 41/2009. Official Journal of the European Union, 21.1.2009.<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:016:0003:0005:EN:PDF>. Accessed June 2010.

Cook GC. “Aetiology and pathogenesis of post infective tropical malabsorption”. *Lancet* 1984;i: 721-3

Corrao, G., Corazza, G. R., Bagnardi, V., Brusco, G., Ciacchi, C., Cottone, M., Sategna, G. C., Usai, P., Cesari, P., Pelli, M. A., Loperfido, S., Volta, U., Calabro, A. & Certo, M. “Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study.” *Lancet* 2001; 358:356–361.

Crabbé P, Heremans J . "Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome". *Am J Med*. 1967 Feb; 42 (2): 319–26.

Craig D, Robins G, Howdle D. “Advances in celiac disease.” *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:142–148.

Crofton R, Glover S, Ewen S, Aggett P, Mowat N, Mills C . ”Zinc absorption in celiac disease and dermatitis herpetiformis: a test of small intestinal function.” *Am J Clin Nutr*. 1983;38:706-12.

Dahele A, Ghosh S." Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease."Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):745-50.

Department of Health, Nutrition and Bone Health with Reference to Calcium and Vitamin D. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Report in Health and Social Subjects no. 49. 1998 London: HM Stationery Office.

Department of Health. Dietary Reference Values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report on Health and social subjects :41 London: HMSO, 1991

Dewar D, Pereira SP and Ciclitira PJ "The pathogenesis of coeliac disease". Int J Biochem Cell Biol. 2004 Jan;36(1):17-24.

Dickey W, Kearney N. "Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet." Am J Gastroenterol 2006; 101:2356-2359.

Dickey W, McConnell JB. "How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? "J Clin Gastroenterol 1996; 23: 21-3.

Dickey W, Steward 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): 107-108.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E, Schuppan D. "Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease". Nat Med 1997; 3 (7): 797–801.

Drossman DA, Thompson WG, Talley N, Funch-Jensen P, Jannsens J, Whitehead WE. "Identification of sub groups of functional gastrointestinal disorders." Gastroenterol Int 1990;3:159.

Eaton W, Mortensen P, Esben A, Byrne M, Mors O, Ewald H. "Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers". Br Med J 2002; 328: 438–9.

Farrell, R. J. "Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions." Jama 2005; 293: 2410–2412.

Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, Elitsur Y, Green P, Guandalini S, Hill I, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman S, Murray J, Horvath K "Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study". Arch Intern Med. 2003 Feb 10; 163(3):286-92.

Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum S "Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease". Lancet (9214) 2000; 355 : 1518–1519.

Ferguson A, Hutton M, Maxwell J, Murray D. "Adult coeliac disease in hyposplenic patients". Lancet 1 1970; 7639: 163–164.

Ferguson R, Basu M, Asquith P, Cooke W . "Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration". *Br Med J* 1 1976; 6000: 11–13.

Ferretti J, Mazure R, Tanoue P, Marino A, Cointry G, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Mauriño E, Zanchetta J, Bai JC. "Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients." *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):382-90.

Fleckenstein B, Molberg O, Qiao SW, Schmid DG, Mulbe E von der, Elgstoen K, Jung G and Soflid ML. "Gliadin T cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease. Role of enzyme specificity and pH influence on the transamidation versus deamidation process." *J Bio Chem* 2002; 277 (37): 34109–34116.

Freeman HJ. "Free perforation due to intestinal lymphoma in biopsy-defined or suspected celiac disease." *J Clin Gastroenterol* 2003;37:299-302.

Freeman HJ. "Fulminant liver failure with necrotizing foci in the liver, spleen and lymph nodes in celiac disease due to malignant lymphoma." *Can J Gastroenterol* 1996;10:225-229.

Freeman HJ. "Lymphoproliferative and intestinal malignancies in 214 patients with biopsy-defined celiac disease." *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:429-434.

Freeman HJ. "Occult celiac disease in an octogenarian presenting with a small intestinal adenocarcinoma." *Can J Gastroenterol* 1994;8:354-357.

Freeman HJ. "T cell lymphoma of the thyroid gland in celiac disease." *Can J Gastroenterol* 2000;14: 635-636.

Freeman Hugh J. "Adult Celiac Disease and Its Malignant Complications" *Gut Liver*. 2009 December; 3(4): 237–246.

Gallagher, Eimear "Gluten-free Food Science and Technology.", Dublin, Ireland : Blackwell Publishing Ltd,2009.

Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, Caporaso NE, Landgren O. "Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association." *Gastroenterology* 2009;136:91-98.

Garsed K & Scott BB. "Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review." *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42 (2): 171-8.

Goddard A, McIntyre A, Scott B. "Guidelines for the management of iron deficiency anaemia." *Gut*. 2000 June; 46 (Suppl 4) : iv1–iv5.

Goddard CJ, Gillett HR "Complications of coeliac disease: are all patients at risk?". *Postgrad Med J* 2006 Nov; 82 (973): 705–712.

Goh C, Banerjee K. "Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population." *Postgrad Med J* 2007;83:132-6.

Goldman L, Ausiello D. "Cecil Medicine." Philadelphia. Murphy. K, Saunders & Elsevier

Inc(23rd Ed),2007.

Green P, Cellier C. "Celiac disease" *N Engl J Med*. 2007 Oct 25; 357(17):1731-43.

Green P, Shane E, Rotterdam H, Forde KA, Grossbard L. "Significance of unsuspected celiac disease detected at endoscopy." *Gastrointest Endosc* 2000; 51:60-65.

Green P. "The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population." *Gastroenterology* 2005; 128: Suppl 1:S74-S78

Green P, Stavropoulos S, Panagi S, Goldstein S, McMahon D, Absan H, Neugut AI. "Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey." *Am J Gastroenterol*. 2001;96: 126-131.

Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. "The dietary and nutritional survey of adults. London: Office of Population Cetsuses and Surveys, 1990".

Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Peña AS. "Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease". *Ann Intern Med*. 2007 Sep 4;147(5):294-302..

Hall N, Rubin G, Charnock. "Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. March 24,2009.

Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T. "Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years." *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16(7):1333-1339.

Harper J, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green P. "Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology". *Am J Hematol*. 2007 Nov;82(11):996-1000.

Häuser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stallmach A . " Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey " *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;18(7):747-54.

Häuser W, Stallmach A, Caspary WF, Stein J. "Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease." *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 1;25(5):569-78.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. "Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1-19.

Hill ID. "What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? " *NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease* 2004; 27-31.

Holmes G. "Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening". *Diabet Med*

2001; 18 (3): 169–77.

Holmes GK, Stokes PL, Sorahan TM, Prior P, Waterhouse JA, Cooke WT. “Coeliac disease, gluten-free diet, and malignancy.” *Gut* 1976;17: 612-619.

Hopman EG Koopman HM, Wit JM, Marin ML. “Dietary compliance and health-related quality of life in patients with coeliac disease.” *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;21(9):1056-61.

Hopper A, Cross S, Hurlstone D, McAlindon M, Lobo A, Hadjivassiliou M, Sloan M, Dixon S, Sanders D. “Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool”. *BMJ*. 2007 Apr 7;334(7596):729.

Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, Kosma VM, Järvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ., “A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease.” *N Engl J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1033-7.

Jax Peter Lowell, “The Gluten-Free Bible”, New York: Henry Holt and Company, LLC, 2005.

Jolanta Rujnera¹, Jerzy Sochaa, Małgorzata Syczewskab, Anna Wojtasikc, Hanna Kunachowiczc, Anna Stolarczyka “Magnesium status in children and adolescents with coeliac disease without malabsorption symptoms.” *Clin Nutr*. 2004 Oct ;23(5): 1074-9.

Jores R, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, De Virgiliis S, Congia M. "HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease". *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(1):48-53.

Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J; European Genetics Cluster on Celiac Disease. "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 Apr;64(4):469-77.

Kaukinen K, Peraaho M, Collin P, Partanen J, Woolley N, Kaartinen T, Nuuntinen T, Halttunen T, Maki M, Korponay-Szabo I. "Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: A Prospective and randomized clinical study". *Scand J Gastroenterology*. 2005; 40 (5): 564–572.

Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rapthap CC, Bhan MK, Mehra NK. "Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes". *Hum Immunol*. 2002 Aug; 63(8):677-82.

Kim, C.-Y., Quarsten, H., Bergseng, E., Khosla, C., Sollid, L.M. “Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease.” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 23;101(12):4175-9.

Kingham J, Parker D. ” The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences.” *Gut*. 1998 Jan;42(1):120-2.

Kinsey L, Burden S, Bannerman E. “A dietary survey to determine if patients with coeliac

disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compare to that of the British general population." *Eur J Clin Nutr.* 2008 62(11):1333-42.

Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. "Pathomechanisms in celiac disease." *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:373–87.

Korponay-Szabó I, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács J, Mäki M, Hansson T. "Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency". *Gut.* 2003 Nov;52(11):1567-71.

Kupper C. "Dietary guidelines and implementation for celiac disease". *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S121-7.

Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, Shea-Donohue T, Tamiz A, Alkan S, Netzel-Arnett S, Antalis T, Vogel SN, Fasano A.. "Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3". *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):194-204.

Layrisse Z, Guedez Y, Domínguez E, Paz N, Montagnani S, Matos M, Herrera F, Ogando V, Balbas O, Rodríguez-Larralde A (2001). "Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range". *Hum Immunol.* 2001 Sep;62(9):992-1000.

Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS ."Coeliac disease". *Br Med Bull.* 2008; 88(1):157-70.

Libonati J, Libonati C ."Understanding Celiac Disease RN." *BSN* June 2009: Issue Today's Dietitian Vol. 11 No. 6 P. 50.

Lim ML. "A perspective on tropical sprue." *Curr Gastroenterol Rep.* 2001 Aug;3 (4):322-7.

Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Quarantino S, and Maiuri L. "Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease." *Mol Immunol.* 2005 May;42 (8):913-8.

Lundin K, Nilsen E, Scott H, Løberg E, Gjølén A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K ."Oats induced villous atrophy in coeliac disease". *Gut.* 2003 Nov;52(11): 1649-52.

Marks J, Shuster S, Watson AJ. "Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis." *Lancet.* 1966 Dec 10; 2(7476):1280–1282.

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 Jan;102(1):330-54.

McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson D A "Osteoporosis in treated adult Coeliac Disease" . *Gut.* 1995 May; 36(5): 710–714.

McFarlane X, Marsham J, Reeves D, Bhalla AK, Robertson D. "Subclinical nutritional deficiency in treated coeliac disease and nutritional content of the gluten-free diet." *J Hum Nutr Diet.* 1995 8: 231-237.

McNamara, Father Edward. "Liturgy: Gluten-free Hosts". *Catholic Online.* June 17,2007. <

<http://www.catholic.org/featured/headline.php?ID=1340>>

Mee S.A, Burke M, Vallon A, Newman J, Cotton P. "Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens". *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 September 21; 291(6498): 769–772.

Meyer D, Stavropolous, S., Diamond, B., Shane, E. & Green, P. H. "Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease." *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan; 96(1):112-9.

Michael A. D'Amico, Jessica Holmes, Stavros N. Stavropoulos ,Marisa Frederick , Joseph Levy , Amy R. DeFelice , Philip G. Kazlow , Peter H. R. Green . "Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding." *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:249-58.

Michalski J, McCombs C, Arai T, Elston R, Cao T, McCarthy C, Stevens F . "HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland". *Tissue Antigens*. 1996; 47(2): 127–33.

Mora S. "Celiac disease in children: impact on bone health." *Rev Endo Metab Disord*. 2008 9(2): 123-30.

Mowat A. "Coeliac disease - a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry". *Lancet*. 2003 Apr 12; 361(9365):1290-2.

Nava V, Cohen P, Bishop M, Fowler D, Jaffe E, Ozdemirli M. "Enteropathy-type T-cell lymphoma after intestinal diffuse large B-cell lymphoma." *Am J Surg Pathol* 2007;31:476-480.

NICE Clinical Guideline 86. "Coeliac Disease: Recognition and assessment of coeliac disease". Nice Organization. May 16,2010. < <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf>>.

Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, Cabanne A, Boerr LA, Valero J, Kogan Z, Maurino E, Bai JC. "Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement". *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 47 (3): 223–229.

Nixie Raymond, MS, RD, LDN, CSP, Clinical Dietitian, Newton-Wellesley Hospital, Newton, MA. Jenny Heap, MS, RD, LN, Clinical Dietitian, Digestive Center for Women, Chevy Chase, MD. Shelley Case, B. Sc., RD, Consulting Dietitian, Case Nutrition Consulting, Regina, SK, Canada, Medical Advisory Board: Celiac Disease Foundation, Gluten Intolerance Group, Canadian Celiac Association.

Norris J, Barriga K, Hoffenberg E, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery L, Sokol R, Erlich H, Eisenbarth G, Rewers M. "Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease". *JAMA* 2005; 293 (19): 2343–2351.

Oxentenko, A, Grisolano, S, Murray, J. A., Burgart, L. J., Dierkhising, R. A. & Alexander, J. A. "The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease." *Am. J. Gastroenterol* 2002;97:933–

Green P, Cellier, M." Celiac Disease". N Engl J Med. 2007;357(17):1731-43.

Paenij-Dekking, L., Kooy-Winkelaar, Y., van, V. P., Drijfhout, J. W., Jonker, H., van, S. L., Smulders, M. J., Bosch, D., Gilissen, L. J. & Koning, F. "Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients." Gastroenterology 2005;129:797-866.

Patterson R, Johnson S. "Iron deficiency anaemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to?" Postgraduate Medical Journal 2003, 79(930): 226-228.

Pengiran Tengah D, Wills A, Holmes G "Neurological complications of coeliac disease"Postgrad Med J 78 2002; 921: 393-8.

Primary Care Society for Gastroenterology. "Guidelines on the follow up care of adults with Coeliac disease.". Primary Care Society for Gastroenterology. <<http://pcsg.org.uk>>

Qiao S, Bergseng E, Molberg Ø, Xia J, Fleckenstein B, Khosla C, Sollid L. "Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion". J Immunol. 2004 Aug 1;173(3):1757-62.

Rabbi Avraham Juravel. "Gluten Intolerance, Celiac, Allergies And Pesach". Orthodox Union.- Oukosher Organization. March 09,2006. <<http://oukosher.org/index.php/common/article/gluten_intolerance_celiac_allergies_and_pesach/>>

Rampertab S, Fleischauer A, Neugut AI, Green P. "Risk of duodenal adenoma in celiac disease." Scand J Gastroenterol 2003; 38:831-833

Rampertab S, Pooran N, Brar P, Singh P, Green P. "Trends in the presentation of celiac disease." Am J Med. 2006 Apr;119(4):355.e9-14.

Ratzinger J."The Use of Mustum and Low-Gluten Hosts at Mass". United States Conference of Catholic Bishops. July 3, 2007. <<http://www.usccb.org/liturgy/innews/1103.shtml>>.

Riches P, McRorie E, Fraser W, Determann C, Van't Hof R, Ralston SH. "Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin." N Engl J Med. 2009 Oct 8;361(15):1459-65.

Robins G,Akobeng A, McGough N, Merrikin E, Kirk E. : A systematic literature review on the nutritional adequacy of a typical gluten-free diet with particular reference to iron, calcium, folate and B vitamins. Food Standards Agency. September 2008. <<http://www.food.gov.uk/>>

Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, Yiannaki EE, Koukoulis GN, Stefanidis I, Koukoulis GK, Germenis AE. "Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece." Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:982-7.

Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. "Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-

year study." *Digestion*. 2009; 80:185-91.

Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. "The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review." *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S38-46.

Rostom A, Dubé C, Cranney A. "The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review." *Gastroenterology* 2005;128: Suppl 1:S38-S46.

Rostom A, Murray J, Kagnoff M. "American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease" *Gastroenterology* 2006;131(6):1981-2002.

Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Murray J A "Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease". *Gastroenterology* 2009 Jul;137(1):88-93.

Rude R, Olerich M. "Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy." *Osteoporos Int*. 1996; 6(6):453-61.

Salim A, Phillips A, Farthing M. "Pathogenesis of gut virus infection". *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1990 Sep;4(3):593-607.

Salmi T, Collin P, Korponay-Szabó I, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, Király R, Lorand L, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K (2006). "Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits". *Gut*. 2006 Dec;55(12):1746-53.

Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. "Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care." *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1504-8.

Sari, R., Yildirim, B., Sevinc, A. & Buyukberber, S. "Gluten-free diet improves iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease." *J Health Popul Nutr*. 2000 Jun;18(1):54-6.

Sategna GC, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. "Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders." *Gut* 2001, 49:502-505.

Sategna GC, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. "Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders." *Gut*. 2001 Oct;49(4):502-5.

Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T. "Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease". *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1253-7.

Scott A. "Bishops in Italy Approve a German-made Low Gluten Eucharistic Host". Celiac. August 2, 2002. < http://www.celiac.com/st_prod.html?p_prodid=696>

Scott EM, Gaywood I, Scott BB. "Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease." British Society of Gastroenterology. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/ibd/guidelines-for-osteoporosis-in-inflammatory-bowel-disease-and-coeliac-disease.html>>

Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideoni O, Shamir R. "Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 May;44(5):583-6.

Shan L, Qiao S, Arentz-Hansen H, Molberg Ø, Gray G, Sollid LM, Khosla C. "Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue". J Proteome Res. 2005 Sep-Oct;4(5):1732-41.

Shea, B., Wells, Cranney, A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G. "Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis." Endocr Rev. 2002; 23:552-9.

Siegel M, Bethune M, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, Stuge T, Gray G, Lee P, Khosla C. "Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue". Chem Biol 2006 Jun; 13(6): 649–58.

Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. "Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk." BMC Gastroenterol. 2007 Mar 9;7:8.

Skovbjerg H, Norén O, Anthonsen D, Moller J, Sjöström H. "Gliadin is a good substrate of several transglutaminases: possible implication in the pathogenesis of coeliac disease." Scand J Gastroenterol. 2002 Jul;37(7):812-7.

Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RF. "Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study." Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):864-70.

Spiegel B, DeRosa V, Gralnek I, Wang V, Dulai G. "Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis." Gastroenterology. 2004 Jun;126(7):1721-32.

Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, Feighery C. "Absence of oats toxicity in adult coeliac disease". BMJ. 1996 Nov 23;313(7068):1300-1.

Stein S, Yuan C, Glick J, Wasik M. "Natural killer-like T-cell lymphoma of the small intestine with a distinct immunophenotype and lack of association with gluten- sensitive enteropathy." Arch Pathol Lab Med 2003;127: 142-146.

Størsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson L, Nilsson O, Kilander A. "Adult coeliac

patients do tolerate large amounts of oats.” *Eur J Clin Nutr.* 2003 Jan;57(1):163-9.

Storsrud S., Hulthen LR, Lenner RA. “Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences.” *Br J Nutr.* 2003 90, 101-107.

Sugai E, Vazquez H, Nachman F. “Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease.” *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.

Parrish CR, Raymond N, Heap J, Case S. The Gluten-Free Diet: An Update for Health Professionals. *Practical Gastroenterology* 2006; Sep: 67-92.

Thompson T. “Folate, iron and dietary fiber contents of the glutenfree diet.” *J Am Diet Assoc.* 2000 Nov;100(11):1389-96.

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 Apr;98(4):839-43.

Van de Water JM, Mulder CJ. “Celiac disease: Assessment of quality of life.” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;6(4):204-5.

Van Heel D, West J. “Recent advances in coeliac disease”. *Gut.* 2006 Jul;55(7):1037-46.

Vaynshtein G, Rosenbaum H, Groisman GM, Markel A. “Celiac sprue presenting as severe hemorrhagic diathesis due to vitamin K deficiency.” *Isr Med Assoc J.* 2004 Dec;6(12):781-3.

Verbeek W, Van De Water J, Al-Toma A, Oudejans J, Mulder C, Coupe V. “Incidence of enteropathy—associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population- based registry in The Netherlands.” *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(11):1322-8.

Vivas S, Ruiz de Morales M, Ramos F, Suarez-Vilela D. “Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma.” *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2514-5.

Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz. “Quality of life in adolescents with treated celiac disease: the influence of compliance and age at diagnosis.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Nov;47(5):555-61.

Walters J. “Bone mineral density in coeliac disease.” *Gut.* 1994 Feb;35(2):150–151.

Wong R, Steele R, Reeves G, Wilson R, Pink A, Adelstein S. “Antibody and genetic testing in coeliac disease”. *Pathology.* 2003 Aug;35(4):285-304.

Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R, Puccetti A. “In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes.” *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e358.

Zipser R, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D. ”Physician awareness of celiac disease: a need for further education.” *J Gen Intern Med.* 2005 Jul;20(7):644-6.

