

KULIK, Kacper, FRYSKA, Zuzanna, WOLEJKO, Adam, KUCIŃSKI, Jakub, SEMENIUK, Paweł, MATUSZ, Krystian, BURCZYK, Rafał, GÓRNA, Natalie & ŁABUDA, Adam. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity – characteristics and differences. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;26(1):49-62. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.26.01.007> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43513> <https://zenodo.org/record/7897361>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 10.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 04.05.2023. Published: 04.05.2023.

Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity – characteristics and differences

Kacper Kulik¹, Zuzanna Fryska², Adam Wołejko³, Jakub Kuciński⁴, Paweł Semeniuk⁵, Krystian Matusz⁶, Rafał Burczyk⁷, Natalie Górna⁸, Adam Łabuda⁹

- (1) *Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ in Lublin*
- (2) *Uniwersytecki Szpital Kliniczny in Poznań, Poznan University of Medical Sciences*
- (3) *Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo Leczniczym in Poznań*
- (4) *Centralny Szpital Kliniczny in Warszawa, Medical University of Warsaw*
- (5) *Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny SPZOZ in Warszawa*
- (6) *Zakład Anatomii Prawidłowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego in Poznań*
- (7) *Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz*
- (8) *Klinika Ortodoneji i Dysfunkcji Narządu Żucia, Poznan University of Medical Sciences*
- (9) *5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ in Cracow*

Kacper Kulik
ORCID: 0000-0003-3829-5740
e-mail: kulik.kacper@gmail.com

Jakub Kuciński
ORCID: 0000-0002-1331-8339
e-mail: kuba.kucinski.5@gmail.com

Zuzanna Fryska
ORCID: 0000-0002-8055-2897
e-mail: zuzannafryska@gmail.com

Adam Wołejko
ORCID: 0000-0002-1815-8370
e-mail: adam.wolejko@gmail.com

Paweł Semeniuk
ORCID: 0009-0009-7250-9483
e-mail: pawel.semen@onet.eu

Krystian Matusz
ORCID: 0000-0003-2668-1556
e-mail: kmatusz@ump.edu.pl

Rafał Burczyk
ORCID: 0000-0002-1650-1534
e-mail: raimer001@gmail.com

Natalie Górna
ORCID: 0000-0001-8588-3241
e-mail: ngorna@ump.edu.pl

Adam Łabuda
ORCID: 090009-0005-1978-644X
e-mail: ad.labuda@gmail.com

Abstract

Introduction

Celiac disease is a quite common condition resulting from the interaction of genetic, immunological, and environmental factors, with the main environmental factor being exposure to gluten. Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) affects individuals without celiac disease or wheat allergy and is characterized by intestinal and extraintestinal symptoms related to the consumption of grain products, without accompanying damage to the intestinal mucosa.

Discussion

Gluten is a grain protein that is resistant to digestive enzymes and accumulates in the intestines, leading to tissue damage and the release of tissue transglutaminase 2 (tTG2) enzyme, which increases gluten immunogenicity. The presence of HLA-DQ2 or HLA-DQ8 gene variants in the genome is a necessary condition for the development of the disease, but it does not always lead to celiac disease. The pathomechanism of non-celiac gluten sensitivity is not yet fully understood. Diagnosis of celiac disease involves serological tests, genetic tests, and histological examination.

Conclusions

The only effective treatment for celiac disease is a strict gluten-free diet, which involves eliminating wheat, rye, barley, and triticale from one's diet. Further research is necessary to search for effective therapies. The approach for NCGS involves introducing an appropriate diet - either low FODMAP or gluten-free.

Key words: Celiakia, nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, alergologia, dieta, FODMAP

1. Wstęp

Celiakia (ang. *celiac disease*, CD) jest autoimmunologiczną enteropatią wywoływaną przez spożycie zbóż zawierających gluten, występującą u genetycznie podatnych osób [1]. W przeszłości celiakia była uznawana za rzadką chorobę, dotykającą głównie dzieci europejskiego pochodzenia [2]. Aktualne doniesienia wskazują, że jest to znacznie powszechniejsza choroba, mogąca dotykać nawet ok. 1 % populacji [3]. Spożywanie glutenu przez chorych na celiakię prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita i zespołu złego wchłaniania. Jest to schorzenie przewlekłe i nieuleczalne, a jedynym sposobem na poprawę jakości życia chorych i zapobieganie powikłaniom jest wprowadzenie diety z całkowitą eliminacją glutenu [4]. Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (ang. *non-celiac gluten sensitivity*, NCGS) jest to choroba zdefiniowana stosunkowo niedawno, w związku z tym nie ma jeszcze precyzyjnych danych epidemiologicznych na jej temat. Szacuje się natomiast, że może dotykać nawet 13% populacji ogólnej. NCGS dotyczy osób niedotkniętych celiakią bądź uczuleniem na pszenicę. Charakteryzuje się ona jelitowymi i pozajelitowymi objawami związanymi ze spożyciem produktów zbożowych, bez towarzyszącego uszkodzenia błony śluzowej jelita [5]. Celem tej pracy jest wskazanie różnic pomiędzy CD i NCGS, metod ich diagnostyki oraz możliwości terapeutycznych.

2. Metodologia

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie *National Library of Medicine* pod adresem <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> oraz Google Scholar. Artykuły wyszukiwano przez zastosowanie słów kluczowych „patomechanizm celiakii”, „patomechanizm ncs”, „FODMAPs”, „GFD”, „amylase-trypsin inhibitors”, „celiakia”, „nieceliakalna nadwrażliwość na gluten”, „gluten”, „alergia na pszenicę”. Przeanalizowano 71 prac badawczych i metaanaliz. Z przeglądu wyodrębniono najważniejsze cechy charakterystyczne, objawy, przebieg oraz sposoby leczenia dotyczące celiakii oraz nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten. Dane pochodzące z wyżej wymienionych badań wykorzystano do sformułowania wniosków.

3. Dyskusja

3. 1. Patomechanizm

3. 1. 1. Celiakia

Patomechanizm rozwoju celiakii jest wieloczynnikowy, stanowi zbieg oddziaływań genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych. Najistotniejszym czynnikiem środowiskowym uczestniczącym w patomechanizmie celiakii jest ekspozycja na gluten [6].

Gluten jest mieszaniną białek należących do grupy prolamin, czyli białek zapasowych bogatych w glutaminę i prolinę. Obecne są one m.in. w bielmie nasion zbóż takich jak pszenica, żyto oraz jęczmień. Główną prolaminą w nasionach pszenicy jest gliadyna, odpowiednio w jęczmieniu hordeina a w życie sekalina. Białka glutenu ze względu na dużą liczbę cząsteczek proliny w łańcuchu polipeptydowym są szczególnie odporne na działanie enzymów proteolitycznych soku żołądkowego, trzustkowego oraz jelitowego. Konsekwencją tego jest ich kumulacja w świetle jelita, a następnie transfer do blaszki właściwej błony śluzowej, najprawdopodobniej drogą transcytozy z udziałem immunoglobulin klasy A (ang. *immunoglobulin A*, IgA) i receptora dla transferyny [7–9].

W patomechanizmie celiakii istotną rolę odgrywa obecność w genomie określonych wariantów genów układu zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) HLA-DQ2 lub HLA-DQ8. Obecność przynajmniej jednego z nich jest warunkiem koniecznym do rozwoju choroby trzewnej, jednak ich obecność nie zawsze prowadzi do rozwoju celiakii, a jedynie wiąże się z predyspozycją do wystąpienia choroby [10–12].

Gluten, który przedostał się do ściany jelita, aktywuje mechanizmy immunologiczne, podlega on fagocytozie, a następnie prezentacji limfocytom Th przez komórki profesjonalnie prezentujące antygen, stymulując w ten sposób m.in. syntezę interleukiny- 2 (IL- 2), IL-6 i IL-15 oraz interferonu- γ [13]. Prowadzi to do uszkodzenia tkanek i uwalniania z nich transglutaminazy tkankowej 2 (ang. *tissue transglutaminase 2*, tTG2), enzym ten modyfikuje cząsteczki glutenu poprzez deamidację reszt glutaminowych w jego łańcuchu polipeptydowym. Proces ten zwiększa powinowactwo peptydów glutenu do HLA-DQ2 i HLA-DQ8, a tym samym zwiększa jego immunogenność. Jednocześnie interferon- γ prowadzi do zwiększenia ekspresji HLA-DQ na powierzchni komórek [8]. Wymienione mechanizmy nasilają prezentację epitopów glutenu w asocjacji z cząsteczkami HLA limfocytom Th, prowadząc w ten sposób do dalszej ich aktywacji, nasilenia syntezy cytokin prozapalnych, aktywacji komórek NK (ang. *natural killer*) i nasilenia limfocytozy śródnabłonkowej. Dochodzi do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego w błonie śluzowej ściany jelita oraz niszczenia enterocytów przez komórki NK oraz limfocyty T cytotoksyczne. Mechanizmy te prowadzą do stopniowo postępującej utraty kosmków jelitowych, a tym samym zmniejszenia powierzchni chłonnej jelita, a także upośledzenia sekrecji enzymów jelitowych i enterohormonów, co prowadzi do upośledzenia motoryki przewodu pokarmowego oraz procesów wchłaniania [13, 14].

3. 1. 2. Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten

Patomechanizm nieceliaklanej nadwrażliwości na gluten nie jest jeszcze w pełni poznany. Przyjmuje się, że rozwojowi NCGS sprzyjają zaburzenia w mechanizmach odporności zarówno nieswoistej jak i swoistej. W biopsjach jelita cienkiego pobranych od osób z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten, stwierdzono zwiększoną ekspresję receptorów toll-podobnych 2 (ang. *toll-like receptor 2*, TLR2), zmniejszoną ekspresję czynnika FOXP3 (ang. *forkhead box P3*) modyfikującego funkcje limfocytów T regulatorowych oraz zwiększoną ekspresję transformującego czynnika wzrostowego α (ang. *transforming growth factor α* , TGF- α), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) oraz interleukiny-10 [15–17]. Wiąże się to z predyspozycją do rozwoju stanu zapalnego w ścianie jelita. Pomimo tego, że u pacjentów z NCGS nie stwierdza się zaburzeń architektury kosmków jelitowych, to u większości z nich można zaobserwować wzrost limfocytozy śródnabłonkowej, a także podwyższoną ilość eozynofili i mastocytów w ścianie dwunastnicy [18–20].

Innym mechanizmem patogenetycznym przypuszczalnie istotnym w rozwoju NCGS jest nieprawidłowa funkcja bariery jelitowej. Wnioskować o tym można w oparciu o podwyższone stężenia białka wiążącego kwasy tłuszczowe w jelitach 2 (ang. *intestinal fatty acid-binding protein 2*, FABP2) będącego markerem uszkodzenia ściany jelit, przy jednoczesnej korelacji jego stężenia ze zwiększeniem reaktywności przeciwciał skierowanych przeciwko epitopom produktów drobnoustrojów, stanowiących m.in. mikrobiotę przewodu pokarmowego, takich jak flagellina czy lipopolisacharyd [21].

U wielu pacjentów z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten opisywano dysbiozę jelit, co również może przyczyniać się do dysfunkcji bariery jelitowej i tym samym sprzyjać rozwojowi NCGS [22].

Objawy nieceliaklanej nadwrażliwości na gluten najczęściej pojawiają się w odpowiedzi na spożycie składników zbożowych, takich jak gluten, fermentujące oligosacharydy, disacharydy i monosacharydy oraz poliole (ang. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*, FODMAP), a także inhibitory amylazy i trypsyny (ang. *amylase-trypsin inhibitors*, ATI) [23].

Peptydy glutenu po przedostaniu się przez nabłonek jelita do blaszki właściwej błony śluzowej mogą uruchamiać mechanizmy odporności nieswoistej, poprzez aktywację receptorów TLR2, tym samym prowadząc do syntezy cytokin o działaniu prozapalnym i rozwoju stanu zapalnego w ścianie jelita [24]. Spożycie pokarmów zawierających duże ilości FODMAP prowadzi do ich nasilonej fermentacji w świetle jelita przez mikrobiotę jelitową, tym samym prowadząc do zwiększenia produkcji gazów jelitowych oraz wzrostu ładunku osmotycznego w świetle jelita i zatrzymywania w nim płynów [25].

ATI to grupa białek obecnych w bielmie nasion, charakteryzują się one opornością na działanie enzymów proteolitycznych układu pokarmowego. Dysfunkcja bariery jelitowej może ułatwiać przenikanie ATI przez nabłonek jelita do błony śluzowej gdzie mają one zdolność do aktywacji mechanizmów odporności nieswoistej, poprzez aktywację receptorów TLR4. W następstwie dochodzi do zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych takich jak interleukina-8 i 15 oraz TNF- α i tym samym nasilenia stanu zapalnego w ścianie jelita [26–28].

3.2. Diagnostyka

3.2.1. Celiakia

Przez ostatnie lata powszechnie postrzegany obraz celiakii zmienił się z klasycznych objawów złego wchłaniania w dzieciństwie na klasyczne i nieklasyczne objawy, obserwowane u dzieci lub w wieku dorosłym [29]. Według nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci 2020 (ang. *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 2020*, ESPGHAN 2020) objawy celiakii dzielą się na pochodzące z przewodu pokarmowego oraz objawy pozajelitowe. Do pierwszej grupy należą: przewlekła i okresowo występująca biegunka, przewlekłe zaparcia odporne na leczenie, przewlekły ból brzucha, rozdęcie brzucha, nawracające nudności i wymioty. Z kolei wśród objawów pozajelitowych wymienić należy: utratę masy ciała, zaburzenia rozwojowe, zahamowanie wzrostu/niskorosłość, opóźnienie dojrzewania płciowego, brak miesiączki, nadwrażliwość, przewlekłe zmęczenie, neuropatie, zapalenie stawów/ból stawów, przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszona mineralizacja kości (osteopenia/osteoporoza), powtarzające się złamania, nawracające aftowe zapalenia jamy ustnej, defekty szkliwa, opryszczkowate zapalenie skóry, nieprawidłowe “wątrobowe” wyniki badań laboratoryjnych. Nowe wytyczne zwracają również uwagę na grupy ryzyka celiakii, do których należą: krewni I stopnia pacjentów chorych na CD, chorzy z chorobami autoimmunizacyjnymi: cukrzycą typu 1, chorobami tarczycy, chorobami wątroby, pacjenci z zespołem Downa oraz zespołem Turnera, pacjenci z zespołem Williamsa-Beurena, pacjenci z deficytem IgA [30]. W 2018 roku Coeliac UK (krajowa organizacja pacjentów w Wielkiej Brytanii) zgłaszała średnio 13-letnie opóźnienie w postawieniu diagnozy CD u pacjentów; wynik ten wyraźnie pokazuje, jak istotne jest zwiększenie czujności zarówno u lekarzy podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej [29].

W myśl nowych wytycznych ESPGHAN 2020, w procesie diagnostycznym CD w pierwszej kolejności należy oznaczyć stężenie przeciwciał przeciwko tTG w klasie IgA wraz z oceną całkowitego stężenia IgA. Rozpoczynanie diagnostyki od wykonywania testów serologicznych oceniających występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny (ang. *deamidated gliadin peptide*, DPG) w klasie IgA lub IgG bądź przeciwko natywnej gliadynie (ang. *anti-gliadin antibodies*, AGA) w klasie IgA nie zwiększa czułości diagnostycznej. Jeżeli u chorych stwierdza się niskie stężenia całkowitych IgA lub deficyt IgA, to należy wykonać jeden z następujących testów w klasie IgG: tTG, DPG lub przeciwciała przeciwendomyszjalne (ang. *endomysial antibodies*, EMA) [30].

W diagnostyce CD pomocne mogą być badania genetyczne. Eksperti ESPGHAN stwierdzili, że ryzyko zachorowania na CD w przypadku ujemnych wyników badań HLA-DQ2/DQ8 jest bardzo małe; mimo tego obecność haplotypu HLA-DQ2/DQ8 nie potwierdza jednak rozpoznania celiakii, gdyż około 30% populacji europejskiej ma taki haplotyp. Zastosowanie znajduje on, gdy występują trudności diagnostyczne [30].

Podstawę rozpoznania CD stanowi badanie histologiczne. Biopsję jelita cienkiego z pobraniem wycinków należy wykonać zawsze u pacjentów, u których stężenie tTG-IgA jest $<10 \times$ GGN, oraz u chorych z deficytem IgA i dodatnimi przeciwciałami w klasie IgG. Do badań histologicznych należy pobierać co najmniej 4 wycinki z odcinka dalszego dwunastnicy i przynajmniej jeden z opuszki dwunastnicy. W opisie wyniku histologicznego stosuje się skalę Marsha [31]. Uwzględnia ona liczbę limfocytów śródnabłonkowych (ang. *intraepithelial lymphocyte*, IEL) na 100 enterocytów oraz stosunek długości kosmków do głębokości krypt – wartość >2 wyklucza CD, natomiast <2 to cecha typowa dla CD. Przy dodatnich przeciwciałach zmiany histologiczne oceniane

jako Marsh 2 pozwalają rozpoznać aktywną CD. Jeżeli dodatkowo wyniki badań serologicznych nie korelują z oceną histologiczną, należy koniecznie wykonać powtórny ocenę histologiczną [30].

Diagnozę CD bez wykonywania biopsji można postawić jedynie u chorych z wysokim stężeniem tTG-IgA, gdzie punkt odcięcia wynosi co najmniej $10 \times$ GGN [30].

Wyróżniono następujące kliniczne postaci celiakii:

- 1) postać klasyczna – z dominującymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, obecnością typowych przeciwciał oraz zanikiem kosmków,
- 2) postać nietypowa – z dominującymi objawami pozajelitowymi, obecnością typowych przeciwciał oraz zanikiem kosmków,
- 3) postać niema – bez objawów klinicznych, z obecnością typowych przeciwciał oraz zanikiem kosmków,
- 4) postać latentna – bez objawów klinicznych, z obecnością typowych przeciwciał lub bez oraz z prawidłową błoną śluzową na diecie zawierającej gluten; w tej postaci w przyszłości może wystąpić enteropatia glutenezależna [32].

Szczególne postaci celiakii, tzw. celiakia potencjalna, występuje u pacjentów, u których stwierdza się autoimmunizację celiakalną, a w badaniu histologicznym prawidłową błonę śluzową jelita cienkiego (Marsh 0) lub jedynie zwiększoną limfocytozę śród nabłonkową (Marsh 1). Aby rozpoznać CD potencjalną, oprócz stwierdzenia dodatnich tTG zawsze należy przeprowadzić test potwierdzający diagnozę – oznaczenie przeciwciał EMA oraz badanie haplotypu HLA-DQ2/DQ8 [30].

Celiakię należy różnicować przede wszystkim z nieceliakalną nadwrażliwością na pszenicę lub gluten [33].

3. 2. 2. Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten

U pacjentów cierpiących na nieceliakalną nadwrażliwość na gluten początek objawów może wystąpić w ciągu kilku godzin lub dni od spożycia glutenu. Podobnie, jak w przypadku celiakii, objawy NCGS możemy podzielić na objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: ból brzucha, wzdęcia, mdłości, biegunka, zaparcie czy nawet szczyliny odbytu, oraz pozajelitowe, jak na przykład: zmęczenie, ból głowy, zaburzenia równowagi, utrata masy ciała, drętwienie nóg lub ramion, depresja, ból stawów, anemia, wysypka. Objawy te ustępują po wyeliminowaniu z diety produktów zawierających gluten. Należy podkreślić, że na podstawie samych objawów trudno jest rozróżnić NCGS od CD i należy w tym celu wykonać dalsze badania diagnostyczne [34].

Proces diagnostyczny NCGS stanowi spore wyzwanie dla klinicystów ze względu na brak jednoznacznych międzynarodowych kryteriów rozpoznania tego schorzenia. W procesie diagnostycznym NCGS najważniejsze jest wykluczenie celiakii oraz alergii na pszenicę (ang. *wheat allergy*, WA) [35]. Takie postępowanie wynika z faktu, że wyżej wymienione schorzenia prezentują podobny obraz kliniczny do NCGS, ale równocześnie posiadają konkretne schematy diagnostyczne [34–36]. Wstępna ocena powinna zatem obejmować badania serologiczne: oznaczenie stężenia anty-tTG IgA wraz z oceną całkowitego stężenia IgA w czasie stosowania przez pacjenta diety zawierającej gluten, a także oznaczenie stężenia IgE przeciw pszenicy w celu wykluczenia odpowiednio CD oraz WA. U połowy pacjentów z NCGS obecne są przeciwciała anty-AGA, obecne również u pacjentów z CD. Nie stwierdza się u nich natomiast anty-EMA. Jeśli pacjent stosuje dietę niezawierającą glutenu (ang. *gluten-free diet*, GFD), wówczas konieczne jest wykonanie testów genetycznych na obecność haplotypu HLA-DQ2/DQ8. Jeśli są one nieobecne, wówczas można wykluczyć CD. W przypadku, gdy u pacjenta stosującego GFD zostanie wykryty któryś z wyżej wymienionych haplotypów, można zastosować co najmniej dwutygodniową prowokację glutenem, a następnie powtórzyć badania serologiczne dla CD [34, 35, 37]. Konieczna może okazać się również biopsja jelita cienkiego w celu zróżnicowania NCGS oraz utajonej postaci CD. Jeśli po dwutygodniowej prowokacji glutenem u pacjenta uzyskano pozytywny wynik badania serologicznego CD i prawidłowe wyniki biopsji jelita cienkiego, prawdopodobnie ma on utajoną postać CD i wymaga odpowiedniego leczenia. W NCGS nie występuje atrofia kosmków ani hiperplazja krypt, co z kolei jest typowe dla CD [35, 38]. Aby ułatwić rozpoznanie NCGS, pacjent może zostać poddany diecie eliminacyjnej, po której następuje monitorowana próba prowokacyjna spożycia glutenu w celu udokumentowania nawrotu objawów żołądkowo-jelitowych i/lub objawów pozajelitowych. Jednak próba ta obarczona jest pewnymi

ograniczeniami, ponieważ podczas pomiaru subiektywnych objawów występują wyniki fałszywie dodatnie z wysokim efektem nocebo [34].

3.3. Leczenie i prognozy

3.3.1. Celiakia

Biorąc pod uwagę etiopatogenezę celiakii, jedynym udowodnionym i w pełni skutecznym sposobem leczenia jest ścisła dieta bezglutenowa stosowana przez całe życie chorego. Polega ona na pełnej eliminacji wszystkich produktów zawierających w swoim składzie pszenicę, żyto, jęczmień i pszenżyto. Za bezglutenowe uważa się produkty, w których zawartość glutenu wynosi <20 ppm (<20 mg/kg). Pełna odbudowa kosmków jelitowych trwa zwykle kilka tygodni lub miesięcy, a poprawa samopoczucia stanowi ostateczne potwierdzenie trafnej diagnozy. Należy przy tym pamiętać, że nawet niewielkie odstępstwa od diety bezglutenowej mogą prowadzić do braku poprawy stanu ogólnego i do nawrotu objawów. W przypadku, gdy mamy do czynienia z zaawansowanym zanikiem kosmków jelitowych wskazane jest jednoczesne stosowanie diety bez- lub ubogolaktozowej, ponieważ ich zanik koreluje z niedoborem laktazy (enzymu produkowanego w kosmkach), prowadząc do zaburzeń w trawieniu laktozy. Upośledzone wchłanianie składników odżywczych, które towarzyszy chorobie, często prowadzi do objawów niedoborowych, dlatego istotna może okazać suplementacja odpowiednich mikro- i makroelementów oraz witamin (preparaty żelaza, kwasu foliowego, wapnia, witaminy D, a w razie wskazań – także witaminy B12) [39].

W ostatnich latach badacze próbowali pomóc pacjentom z CD poszukującym terapii innych niż dieta. Badania są obecnie w toku, ale tylko nieliczne osiągnęły późniejsze fazy badań klinicznych. Do przyszłych metod terapii mogą być wykorzystane preparaty powodujące hydrolizę toksycznego peptydu gliadyny. Zaliczamy do nich m.in. endopeptydazy prolinowe (ang. *prolyl endopeptidase*, PEP), ALV003, *Lactobacilli* i VSL#3. Drugą grupą są związki zapobiegające absorpcji toksycznego peptydu gliadyny, tj.: Larazotydy, poli(hydroksyetylometakrylan-ko-styrenosulfonian), czy przeciwciało przeciw gliadynie z żółtka jaja [40].

FPEP są enzymami endoproteolitycznymi ulegającymi ekspresji w mikroorganizmach i roślinach. Bogaty w prolinę gluten jest rozszczepiany przez te enzymy na mniejsze peptydy, które są gotowe do trawienia przez aminopeptydazy i karboksypeptydazy rąbka szczoteczki jelita. Niestety stwierdzono ich ograniczoną skuteczność, ponieważ PEP wymagały 3-godzinnej wstępnej inkubacji z pokarmami zawierającymi gluten, aby osiągnąć pełną detoksykację peptydów i zapobiec transportowi jelitowemu aktywnych fragmentów glutenu [41]. Jest mało prawdopodobne, aby udało się to osiągnąć poprzez jednoczesne podawanie PEP i diety zawierającej gluten.

Coraz częściej podejmowane są próby stosowania proteaz specyficznych dla glutenu z mieszanki bakteryjnej tj. ALV003 [42]. ALV003 jest mieszaniną dwóch glutenaz: endoproteazy z kielkującego jęczmienia i PEP, która została przetestowana na pacjentach z CD. Mechanizm działania ALV003 polega na rozkładaniu glutenu na małe fragmenty w żołądku, zanim przejdą one do dwunastnicy [43]. Badania wykazały, że ALV003 może łagodzić uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego wywołane glutenem u pacjentów z CD. Po sześciu tygodniach fragmenty pobranych biopłatów wykazały mniejsze uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego u pacjentów leczonych ALV003 niż u pacjentów otrzymujących placebo, pomimo utrzymującego się zapalenia jelit u wielu pacjentów stosujących ścisłą dietę bezglutenową. Stwierdzono, że u pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych, najczęściej obejmujących rozdęcie brzucha, wzdęcia, odbijanie, ból brzucha i biegunkę [44].

Lactobacilli (Gram-dodatnie bakterie kwasu mlekowego) są z kolei, dodawane do zakwasu wykorzystywanego w celu fermentacji, wykazują zdolność lizy peptydów glutenowych bogatych w prolinę czy glutaminę, a tym samym zmniejszają immunotoksyczność [45].

VSL to probiotyk zawierający liofilizowane bakterie, w tym bifidobakterie (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* i *Bifidobacterium breve*), pałeczki kwasu mlekowego (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp.*, *Lactobacillus bulgaricus* i *Lactobacillus plantarum*) oraz *Streptococcus salivarius subsp.* i *Termofile*. Jest stosowany do hydrolizy peptydów gliadyny we wstępnie

przetworzonej mące i testowany pod kątem skuteczności w liniach komórkowych jelita szczura i biopsjach celiakii jelita czczego. Wstępnie strawione gliadyny przy udziale VSL#3 nie wykazywały wzrostu naciekania limfocytów śród nabłonkowych CD3+ i powodowały mniej wyraźny wpływ na przepuszczalność błony śluzowej jelit (określoną przez niższe przegrupowanie F-aktyny i uwalnianie zonuliny). W związku z tym, VSL#3 może mieć znaczenie podczas przetwarzania żywności w celu wytworzenia wstępnie strawionych produktów bezglutenowych [45].

Larazotyd jest syntetycznym heksapeptydem pochodzącym z toksyny *Zonula Occludens Vibrio cholerae* [46]. Zapobiega on otwieraniu połączeń ścisłych komórek nabłonka jelita cienkiego. Wynik badania klinicznego fazy I u pacjentów z CD sugeruje, że terapia larazotydem jest dobrze tolerowana przez pacjentów i zmniejsza dysfunkcję bariery jelitowej, produkcję cytokin prozapalnych i objawy żołądkowo-jelitowe u osób z celiakią po ekspozycji na gluten [47]. Lek ten działa poprzez hamowanie okołokomórkowej drogi wchłaniania gliadyny przez połączenia ścisłe, jednak nie jest to jedynym mechanizmem wchłaniania gliadyny. Faktycznie, gliadyna może uzyskiwać dostęp do błony śluzowej poprzez szlaki międzykomórkowe oprócz drogi okołokomórkowej. Mając wzgląd na różne drogi wchłaniania gliadyny, ta strategia może być najlepiej wykorzystana w połączeniu z innymi metodami leczenia. Wykazuje ona także skuteczność, poprzez umożliwienie pacjentom tolerowanie minimalnych ilości glutenu, takich jak te pochodzące np. z nieumyślnego spożycia [46, 47].

Poli(hydroksyetylometakrylan-ko-styrenosulfonian) [P (HEMA-co-SS)] tworzy cząsteczki po kompleksowaniu gliadyny w warunkach żołądkowych i jelitowych, osłabiając jej toksyczny wpływ na komórki nabłonka jelitowego [48]. Kompleksowanie zmniejsza wpływ enzymów trawiennych przewodu pokarmowego na wchłanianie gliadyny, co pociąga za sobą zmniejszenie tworzenia immunogennych peptydów. Wrażliwe na gluten myszy o antygenach HLA-HCD4/DQ8, którym podawano P (HEMA-co-SS) wykazywały osłabione zmiany przepuszczalności i stanu zapalnego wywołane gliadyną [48]. Niewielkie efekty uboczne, koszt i możliwość przyjmowania z żywnością zawierającą gluten, czynią z niej opcję terapeutyczną wartą uwagi. Jednak niezbędne jest dalsze badanie mechanizmów działania, zanim skuteczność P (HEMA-co-SS) zostanie sprawdzona w badaniach dalszych faz [49].

Przeciwciała przeciw gliadynie z żółtka jaja, są formą swoistej biernej immunoterapii prowadzonej doustnymi przeciwciałami, które mogą stanowić wartość ze względu na niskie koszty, łatwość podania i możliwość leczenia miejscowych stanów w przewodzie pokarmowym [50]. Immunoglobulina żółtka jaja kurzego (IgY) jest idealna do biernej immunoterapii, ponieważ jest łatwa do uzyskania z żółtka jaja kurzego w dużych ilościach, co stanowi bardziej opłacalną, wygodną i higieniczną alternatywę. Dodatkową zaletą takiej formy terapii jest to, że preparat przeciwciał, w którego skład wchodzi mannitol, jest w dużym stopniu odporny na enzymy żołądkowo-jelitowe i okazał się w symulowanych warunkach żołądkowo-jelitowych, w obecności pokarmu (badanie *in vivo*) skutecznie neutralizować gliadynę. Mając na względzie obecny stan wiedzy, konieczne są dalsze badania u pacjentów z CD w celu udowodnienia skuteczności przeciwciał izolowanych z żółtka jaja kurzego i ustalenia schematu dawkowania przeciwciała w stosunku do ilości przyjętej gliadyny [50].

W nieodległej przyszłości kolejną metodą leczenia celiakii może być blokowanie określonych reszt glutaminy przez tkankowy inhibitor transglutaminazy 2, która jest enzymem o działaniu prozapalnym i zwiększającym ilość epitopów immunostymulujących obecnych w blaszce właściwej jelita cienkiego. Inhibicja tTG2, która może być nieodwracalna lub odwracalna, stanowi obiecujące podejście do hamowania procesu zapalnego po spożyciu glutenu [51]. Nieodwracalne inhibitory tworzą stabilne wiązanie kowalencyjne z tym enzymem, tym samym zapobiegają deamidacji peptydów gliadyny. Odwracalne inhibitory są bardziej pożądane, w celu minimalizacji możliwych skutków ubocznych terapii. Obejmują one zawierające aldehydy modulatory tTG, pochodne cynamioilotriazolu i wysoce specyficzny zmodyfikowany peptyd celujący w miejsce aktywnej cysteiny tTG2 [52]. W przyszłości, aby móc klinicznie stosować inhibitory tTG2, pierwszorzędną sprawą jest zaprojektowanie wysoce specyficznych preparatów, które będą wykazywać bezpieczeństwo w długoterminowej perspektywie [52].

Coraz częściej w centrum zainteresowań znajduje się szczepionka, która ma na celu przywrócenie tolerancji immunologicznej na gluten. Z tego powodu przeprowadzone zostało systematyczne mapowanie peptydów komórek T w celu określenia epitopów reaktywnych wobec gliadyny rozpoznawanych u znacznej większości pacjentów z CD. W następstwie tego rozpoczęto badanie fazy I badania klinicznego nad preparatem Nexvax2 (Nexpep Pty, Ltd., Australia), szczepionką peptydową zawierającą mieszaninę immunotoksycznych α - i ω -gliadyn oraz B-hordeiny [53]. Działanie szczepionki Nexvax2 polega na bezpośrednim celowaniu w komórki reagujące na gluten, które ulegają „wyłączeniu” u 90 procent przebadanych pacjentów z celiakią, posiadających jednocześnie gen HLA-DQ2 (54). Rezultatem takiego działania jest brak wywoływania zapalenia jelita cienkiego przez gluten. Obecnie dalsze badania nad szczepionką są kontynuowane [53, 54].

Trwają również prace badawcze nad zmodyfikowanym szczepem *Lactococcus lactis*, który wydziela peptyd gliadyny z restrykcją DQ8 podawany doustnie [55] lub rekombinowaną α -gliadynę w HLA-DQ8 podawaną donosowo w transgenicznym modelu myszy [56], którą była badane pod kątem modulowania odpowiedzi immunologicznej na gluten. Na chwilę obecną ciężko jest ocenić, w jaki sposób szczepionka lub donosowe podawanie peptydu może modulować odpowiedź limfocytów regulatorowych Tr1 (ang. *Regulatory T lymphocytes*, Tr1). Niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby prac badawczych, aby można było realnie ocenić wpływ tej terapii na spektrum peptydów glutenu prezentowanych w jelicie cienkim [56].

W niedalekiej przyszłości innym sposobem wykorzystywanym w terapii pacjentów z CD może być inokulacja skórna ludzkiego tęgoryjca (*Necator americanus*). Metoda ta ma służyć do modulowania odpowiedzi immunologicznej na gluten [57]. Badanie II fazy z udziałem pacjentów z CD zasugerowało, że sama inokulacja tęgoryjcem może nie spowodować braku konieczności stosowania ograniczonej diety w CD, ale wydaje się być bezpieczna i może wpływać na patologię immunologiczną [58]. Oczekuje się, że infekcja tęgoryjcem zmniejsza wrażliwość na gluten i reaktywność immunologiczną [57].

Do innych terapii przyszłości możemy zaliczyć:

- blokery HLA-DQ – używane są do blokowania miejsc wiązania HLA-DQ2 lub DQ8, aby nie były one rozpoznawane przez komórki T. Blokery te także mają nie dopuszczać do prezentacji antygeny. Przez substytucję aminokwasu sekwencji stymulującej komórki T gliadyny, epitop może zostać przekształcony w agonistę lub antagonistę, znosząc kaskadę zapalną [59]. Wytwarzanie IFN- γ (interferonu gamma) przez limfocyty krwi obwodowej zostanie zablokowane, gdy aminokwas alanina lub lizyna zostanie zastąpiony przez immunodominujący peptyd α -gliadyny, odpowiadający kotwicy peptydu w szczelinie HLA-DQ [60]. W celu wykorzystywania w przyszłości tego sposobu inhibicji HLA jako pełnoprawnej terapii, należy przeprowadzić więcej badań, obserwując działanie masowych komórek T jelita w kierunku tych zmodyfikowanych peptydów [60],
- blokery interleukiny – modulacja produkcji cytokin jako metoda leczenia została oceniona w badaniach nad terapią kilku chorób autoimmunologicznych. Sugeruje się, że modulacja cytokin prozapalnych IL-15 i przeciwzapalnych IL-10 wpływa na równowagę immunologiczną między tolerancją, a autoimmunizacją [61]. Zablokowanie IL-15 może sprzyjać utrzymaniu integralności nabłonka ze względu na ograniczenie procesu zapalnego, który wpływa na niszczenie nabłonka, a w efekcie zmniejsza przenikanie gliadyny z pożywienia. Należy mieć na uwadze, że działania niepożądane takiej terapii mogą być znacznie odczuwane przez pacjenta,
- antagonistów NKG2D (ang. *Natural Killer group 2 D*) – cząsteczki MICA (ang. *MHC class I polypeptide-related sequence A*), silnie ekspozowane na powierzchni aktywnych komórek nabłonka w CD po prowokacji gliadyną (62), oddziałują z receptorem aktywującym NKG2D na ludzkich komórkach NK i limfocytach T CD8, prowadząc do zaniku kosmków z powodu ich uszkodzenia [63]. Mając na uwadze powyższą zależność antagoniści NKG2D i przeciwciała anti-NKG2D mogą być jednym ze środków terapeutycznych w CD [62, 63].

Zastosowanie R-spondyny-1, która jest mitogenem jelitowym stymulującym wzrost komórek krypt, przyspiesza regenerację błony śluzowej i przywraca architekturę jelit w mysich modelach zapalenia okrężnicy.

Substancja ta nie przeszła jeszcze fazy badań na ludzkim organizmie, aby można ją było uznać za środek terapeutyczny w CD [64].

3. 3. 2. Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten

Postępowaniem z wyboru w przypadku rozpoznania nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten jest wprowadzenie odpowiedniej diety – o małej zawartości FODMAP lub GFD [65]. Bazując na badaniach randomizowanych z podwójnie ślełą próbą należy w pierwszym kroku zalecić dietę low-FODMAP [66] ze względu na wyniki badań sugerujące główną rolę fruktanów (zawartych w FODMAP), a nie glutenu w wywoływaniu objawów występujących w NCGS [67]. Dieta wolna od glutenu okazuje się być skuteczna ze względu na obecność w produktach pszenicznych substancji innych niż gluten, takich jak FODMAP, których eliminacja powoduje ustąpienie objawów [68]. Pomimo ogólnej skuteczności GFD w redukcji objawów związanych z NCGS, część pacjentów może skarżyć się na dolegliwości mimo prowadzonej terapii dietetycznej [69]. Niezbędne jest wtedy wprowadzenie diety low-FODMAP [70]. Reakcja chorych na produkty zawierające gluten jest różna, pogorszenie samopoczucia obserwowano zarówno po małej jego dawce, jak i po średniej, i dużej, w zależności od indywidualnej tolerancji [71]. Z tego powodu całkowite wykluczanie produktów zawierających gluten z diety może nie być konieczne, w przeciwieństwie do celiakii [31]. Prowadząc terapię z wykorzystaniem GFD należy mieć na uwadze mniejszą konsumpcję błonnika, białek, węglowodanów, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz mikroelementów, jak żelazo lub cynk. W przypadku stosowania diety low-FODMAP podczas kuracji NCGS trzeba rozważyć zarówno suplementację prebiotyków oraz witamin ze względu na stymulujący efekt na mikrobiotę jelita, jaki posiadają FODMAP (stymulacja *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*, a ograniczanie kolonizacji *Bacteroides*, *E. Coli*, *Clostridium*), jak i kontrolę przyjmowanych mikroskładników. Z tego powodu wdrażanie obu postępowań dietetycznych powinno być prowadzone przez doświadczonego dietetyka [70].

4. Podsumowanie

Wraz z rozwojem metod diagnostycznych celiakia - choroba, o której w przeszłości uważano, że dotyczy marginalnej części społeczeństwa, w dzisiejszych czasach rozpoznawana jest u nawet 1% populacji [3]. Niestety, jest to jedna z wielu jednostek chorobowych manifestujących się objawami jelitowymi oraz spoza układu pokarmowego, zatem dla klinicystów, ze względu na niejasny obraz kliniczny, niejednokrotnie sporym wyzwaniem jest postawienie prawidłowej diagnozy, a także przeprowadzenie diagnostyki różnicowej – zwłaszcza z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten [30, 35]. Postawienie prawidłowego rozpoznania jest niezwykle istotne, gdyż pomimo wielu podobieństw pomiędzy tymi dwiema jednostkami chorobowymi, występują znaczące różnice w zakresie metod terapeutycznych dla każdej z nich [39, 65]. Zwiększenie świadomości zarówno lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i tych z wyspecjalizowanych ośrodków, a także przeprowadzenie dalszych badań nad udoskonaleniem metod leczenia CD i NCGS zdaje się być kluczowe dla szybszego ustąpienia przykrych dolegliwości oraz poprawy jakości życia pacjentów cierpiących na te choroby.

Deklaracje

Ten artykuł nie otrzymał żadnej konkretnej dotacji od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit. Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

Bibliografia:

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001 Feb 1;120(3):636–51.
2. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *Int Rev Immunol*. 2011 Jul 29;30(4):219–31.
3. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 1;16(6):823-836.e2.
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - Celiac Disease, February 2017: Erratum. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Apr;53(4):313.
5. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac

- Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun;7(6):4966–77.
6. [choroba_trzewna.pdf](http://www.celiakia.pl/images/stories/choroba_trzewna.pdf) (Internet). (cited 2023 Apr 2). Available from: http://www.celiakia.pl/images/stories/choroba_trzewna.pdf
 7. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot*. 2002 Apr 15;53(370):947–58.
 8. Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, Molberg Ø, Gray GM, Sollid LM, et al. Identification and Analysis of Multivalent Proteolytically Resistant Peptides from Gluten: Implications for Celiac Sprue. *J Proteome Res*. 2005 Oct 1;4(5):1732–41.
 9. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2007 Dec 31;205(1):143–54.
 10. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006 Jun 1;55(6):803–8.
 11. Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*. 1983 Jun 1;24(6):532–7.
 12. Gutierrez-Achury J, Coutinho de Almeida R, Wijmenga C. Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J Intern Med*. 2011;269(6):591–603.
 13. Tjon JML, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010 Oct 1;62(10):641–51.
 14. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated Induction by IL15 of a TCR-Independent NKG2D Signaling Pathway Converts CTL into Lymphokine-Activated Killer Cells in Celiac Disease. *Immunity*. 2004 Sep 1;21(3):357–66.
 15. Shahbazkhani B, Fanaeian MM, Farahvash MJ, Aletaha N, Alborzi F, Elli L, et al. Prevalence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Refractory Functional Dyspepsia: a Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Sci Rep*. 2020 Feb 12;10(1):2401.
 16. Alvisi P, De Fazio L, Valerii MC, Cavazza E, Salerno A, Lacorte D, et al. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*. 2017 Nov 17;68(8):1005–12.
 17. Valerii MC, Ricci C, Spisni E, Di Silvestro R, De Fazio L, Cavazza E, et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem*. 2015 Jun 1;176:167–74.
 18. Carroccio A, Giannone G, Mansueto P, Soresi M, Blasca FL, Fayer F, et al. Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-celiac Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar 1;17(4):682-690.e3.
 19. Zanini B, Villanacci V, Marullo M, Cadei M, Lanzarotto F, Bozzola A, et al. Duodenal histological features in suspected non-celiac gluten sensitivity: new insights into a still undefined condition. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018 Aug;473(2):229–34.
 20. Losurdo G, Piscitelli D, Pezzuto F, Fortarezza F, Covelli C, Marra A, et al. T Helper Lymphocyte and Mast Cell Immunohistochemical Pattern in Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5023680.
 21. Uhde M, Ajamian M, Caio G, Giorgio RD, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016 Dec 1;65(12):1930–7.
 22. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaedini A. Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):165–82.
 23. Mumolo MG, Rettura F, Melissari S, Costa F, Ricchiuti A, Ceccarelli L, et al. Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients*. 2020 Dec;12(12):3785.
 24. Herrera MG, Pizzuto M, Lonz C, Rott K, Hütten A, Sewald N, et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 2018 Jun 1;14(4):1417–27.
 25. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;13(1):36–45.

26. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1100-1113.e12.
27. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012 Dec 3;209(13):2395–408.
28. Schuppan D, Zevallos V. Wheat Amylase Trypsin Inhibitors as Nutritional Activators of Innate Immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260–3.
29. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70–81.
30. Bąk K. Celiakia – zasady diagnostyki według nowych wytycznych ESPGHAN 2020 (Internet). *Medycyna.pl*. 2021 (cited 2023 Mar 31). Available from: <https://medycyna.pl/celiakia-zasady-diagnostyki-wedlug-nowych-wytycznych-espghan-2020/>
31. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613.
32. Celiakia (Internet). (cited 2023 Mar 31). Available from: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.4.10>.
33. Rej A, Aziz I, Sanders D s. Coeliac disease and noncoeliac wheat or gluten sensitivity. *J Intern Med*. 2020;288(5):537–49.
34. Vazquez-Roque M, Oxentenko AS. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clin Proc*. 2015 Sep 1;90(9):1272–7.
35. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun;7(6):4966–77.
36. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2014 May;109(5):741.
37. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2013 May;108(5):656.
38. Shmidt E, Smyrk TC, Boswell CL, Enders FT, Oxentenko AS. Increasing duodenal intraepithelial lymphocytosis found at upper endoscopy: time trends and associations. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jul 1;80(1):105–11.
39. <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitocienkie/54362,celiakia>
40. Matysiak–Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal–Martinez T, et al. Limited Efficiency of Prolyl-Endopeptidase in the Detoxification of Gliadin Peptides in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2005 Sep 1;129(3):786–96.
41. Matysiak–Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal–Martinez T, et al. Limited Efficiency of Prolyl-Endopeptidase in the Detoxification of Gliadin Peptides in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2005 Sep 1;129(3):786–96.
42. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Dec 1;25:7–12.
43. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun 1;148(7):1311-1319.e6.
44. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1649–58.
45. Angelis MD, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, Simone CD, Silano M, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2006 Jan 1;1762(1):80–93.
46. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Apr;41(4):408–19.
47. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance,

- pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Sep 1;26(5):757–66.
48. Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, David CS, Vézina A, Rivard N, et al. Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology.* 2009 Jan;136(1):288–98.
 49. Pinier M, Fuhrmann G, Verdu EF, Leroux JC. Prevention measures and exploratory pharmacological treatments of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2551–61; quiz 2562.
 50. Reilly RM, Domingo R, Sandhu J. Oral delivery of antibodies. Future pharmacokinetic trends. *Clin Pharmacokinet.* 1997 Apr;32(4):313–23.
 51. Siegel M, Khosla C. Transglutaminase 2 inhibitors and their therapeutic role in disease states. *Pharmacol Ther.* 2007 Aug;115(2):232–45.
 52. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009 Dec 1;137(6):1912–33.
 53. Keech CL, Dromey J, Chen Z, Anderson RP, McCluskey J. Immune Tolerance Induced By Peptide Immunotherapy in An HLA Dq2-Dependent Mouse Model of Gluten Immunity. *GASTROENTEROLOGY* (Internet). 2009 (cited 2023 Mar 31);136(5). Available from: <https://findanexpert.unimelb.edu.au/scholarlywork/930901-immune-tolerance-induced-by-peptide-immunotherapy-in-an-hla-dq2-dependent-mouse-model-of-gluten-immunity>
 54. Anderson RP, Jabri B. Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2013 Jun 1;25(3):410–7.
 55. Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, Koning F, Rottiers P, David CS, et al. Induction of Antigen-Specific Tolerance by Oral Administration of Lactococcus lactis Delivered Immunodominant DQ8-Restricted Gliadin Peptide in Sensitized Nonobese Diabetic Ab^o Dq8 Transgenic Mice. *J Immunol.* 2009 Aug 15;183(4):2390–6.
 56. Senger S, Luongo D, Maurano F, Mazzeo MF, Siciliano RA, Gianfrani C, et al. Intranasal administration of a recombinant α -gliadin down-regulates the immune response to wheat gliadin in DQ8 transgenic mice. *Immunol Lett.* 2003 Aug 5;88(2):127–34.
 57. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jan 1;15(1):128–33.
 58. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of Hookworm Infection on Wheat Challenge in Celiac Disease – A Randomised Double-Blinded Placebo Controlled Trial. *PLOS ONE.* 2011 Mar 8;6(3):e17366.
 59. Silano M, Vincentini O, Iapello A, Mancini E, De Vincenzi M. Antagonist Peptides of the Gliadin T-cell Stimulatory Sequences: A Therapeutic Strategy for Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42:S191.
 60. Anderson RP, Heel DA van, Tye-Din JA, Jewell DP, Hill AVS. Antagonists and non-toxic variants of the dominant wheat gliadin T cell epitope in coeliac disease. *Gut.* 2006 Apr 1;55(4):485–91.
 61. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. (cited 2023 Apr 2); Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21249>
 62. Rossi M, Maurano F, Luongo D. Immunomodulatory Strategies for Celiac Disease. *Int Rev Immunol.* 2005 Jan 1;24(5–6):479–99.
 63. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A Direct Role for NKG2D/MICA Interaction in Villous Atrophy during Celiac Disease. *Immunity.* 2004 Sep 1;21(3):367–77.
 64. Zhao J, Vera J de, Narushima S, Beck EX, Palencia S, Shinkawa P, et al. R-spondin1, A Novel Intestinal Mitogen, Ameliorates Experimental Colitis in Mice. *Gastroenterology.* 2007 Apr 1;132(4):1331–43.
 65. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients.* 2019 Jul;11(7):1684.
 66. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013 Aug 1;145(2):320–8.e1-3.
 67. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than

- Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. 2018 Feb 1;154(3):529-539.e2.
68. Barone M, Gemello E, Viggiani MT, Cristofori F, Renna C, Iannone A, et al. Evaluation of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Previous Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial. *Nutrients*. 2020 Mar;12(3):705.
 69. Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, Fuschi D, Marasco G, Stanghellini V, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2020 Dec;12(12):3735.
 70. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Mex)*. 2021 Jun;57(6):526.
 71. Roncoroni L, Bascuñán KA, Vecchi M, Doneda L, Bardella MT, Lombardo V, et al. Exposure to Different Amounts of Dietary Gluten in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): An Exploratory Study. *Nutrients*. 2019 Jan;11(1):136.