

Capítulo 1

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

A.S. Peña,¹ L. Rodrigo²

¹ Profesor emérito del Centro Médico Universitario de la Universidad “VU”, Laboratory of Immunogenetics Dept. of Medical and Infection Control, VUMC, Ámsterdam, Países Bajos.

² Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y Catedrático de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

pena.as@gmail.com, lrodrigosaez@gmail.com

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.181>

Referenciar este capítulo

Peña AS, Rodrigo L. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 25-43.

Resumen

Este capítulo justifica el título del libro y pone de manifiesto la importancia del reconocimiento de la sensibilidad al gluten no-celíaca. Discute brevemente los temas tratados en los diferentes capítulos dentro del contexto de una nueva definición junto a avances recientes en China, México, El Salvador y Costa Rica. Se revisan las diferencias inmunológicas entre la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca así como diferencias clínicas y pato-fisiológicas de enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no-celíaca e intolerancia al gluten.

Se resumen también los efectos inmunológicos y fisiológicos que pueden desencadenar productos que contienen trigo sin mencionar trastornos de somatización que se aplican a muchos pacientes con sensibilidad o intolerancia a productos alimentarios. Se describen nuevos conceptos sobre el placebo y nocebo. Esta nueva visión indica la necesidad de incorporar protocolos similares a los efectos que una dieta sin o con gluten puedan tener. Es claro que los dos mecanismos opuestos, el placebo y el nocebo están en juego no solo cuando se administran medicamentos sino también cuando se utilizan dietas específicas como tratamiento. Posteriormente, llama la atención a los capítulos de técnicas de diagnóstico en la enfermedad celíaca como son la serología, la endoscopia y la histopatología así como a las diversas formas clínicas en niños y adultos. Finalmente, se describen los tópicos en relación a la enfermedad celíaca dentro de temas en los que los autores son expertos.

Abstract

This chapter explains the title of the book and highlights the importance of recognizing the Non-celiac Gluten Sensitivity. Briefly discuss the topics covered in the different chapters within the context of a new definition with recent advances in China, Mexico, El Salvador and Costa Rica. We review the immunological differences between celiac disease and non-celiac gluten sensitivity as well as the clinical and pathological differences among celiac disease, gluten allergy, gluten sensitivity and non-celiac gluten intolerance.

The physiological and immunological effects that can trigger wheat products are also briefly summarized without mentioning somatization disorders that may apply to some patients with sensitivity or food intolerance. In this light we describe new concepts over placebo and nocebo. This new insight suggests the need to incorporate protocols to understand the effects of a gluten-free diet. It is clear that the two opposing mechanisms, placebo and nocebo may be important not only when administering drugs but when specific diets are used as a treatment. Subsequently, attention is drawn to the chapters of diagnostic techniques such as celiac disease serology, endoscopy and histopathology as well as various clinical forms in children and adults. Finally, we briefly review the different and clinically important topics in celiac disease that is described by authors that are experts in their respective issues.

1. Introducción

Este capítulo expone mucho de la historia de la enfermedad celíaca desde donde el profesor García Nieto la deja en el capítulo 2: "Historia de la enfermedad celíaca" es decir, después del descubrimiento de Dicke¹ sobre el valor de la dieta sin gluten y la primera descripción de las alteraciones morfológicas del intestino delgado proximal obtenidas tanto en piezas de resecciones quirúrgicas por Paulley² como en biopsias perorales por Margot Shiner.^{3,4} Los capítulos que siguen exploran la situación de la enfermedad celíaca en países como China y Costa Rica (Capítulos 3 y 10), El Salvador y México (Capítulos 4 y 5, respectivamente). El conocimiento en estos países es precario, pero muy interesante, por tratarse de poblaciones muy heterogéneas se pensaba que la celiacía no existía. El capítulo 5 abre la posibilidad que otros cereales, incluso el maíz, podrían afectar a algunos enfermos celíacos. Esto último queda por confirmar, ya que hay que demostrar rigurosamente que no se trate de contaminación cruzada. Estos autores mexicanos defienden que la avena y el maíz, por ser de la misma subfamilia y familia de las gramíneas, que el trigo⁵ podrían estimular una respuesta inmune. También confirman que las caseínas de la leche bovina, puedan exacerbar la enfermedad celíaca. Con anterioridad, se había observado que las caseínas bovinas pueden inducir una reacción inflamatoria en una prueba de contacto sobre la mucosa rectal de celíacos.⁶

2. Sensibilidad al gluten no celíaca

Antes de continuar con la breve descripción de este libro, queremos justificar el título del mismo y poner de manifiesto la importancia del reconocimiento de la sensibilidad al gluten no-celíaca, aunque, por el momento, este síndrome no esté del todo dilucidado.

Tal vez este aspecto es el que ha tenido más impacto en la última década sobre todo en internet, en las asociaciones de pacientes y en la industria alimentaria. Como se expone más adelante faltan estudios sistemáticos para entender y definir este síndrome y especialmente para entender el impacto que pueda tener en los servicios de salud pública. En esto coincidimos plenamente con la visión expresada por Corazza y su grupo que subrayan la falta de una definición inequívoca de la sensibilidad al gluten no celíaca. Este escollo por supuesto, se relaciona fundamentalmente con la causa de esta enfermedad heterogénea, cuyos síntomas presumiblemente están causados por diferentes mecanismos.^{7,8}

Por ello no es extraño que recientemente el médico general Spence de Glasgow, Escocia escribía: "¿Cree usted que existe una sensibilidad al gluten no celíaca?" De acuerdo a una encuesta reciente en la revista de los médicos generales de Inglaterra (BMJ) el 66% de los 941 encuestados que han gozado de una buena educación, dijo que cree que existe, a pesar de la falta de evidencia científica objetiva. Además, alrededor del 20% de los estadounidenses compran productos sin gluten y para 2017 se estima que el mercado tendrá un valor de alrededor de 6,6 millones de dólares.⁹

Probablemente, la primera vez que se utilizó el término de sensibilidad al gluten no celíaca fue en 1978 por Ellis and Linaker¹⁰ aunque unos meses antes Hemmings¹¹ había reportado dos pacientes con respuesta satisfactoria a la dieta sin gluten. En ambos casos, como los posteriores, en Israel e

Inglaterra, se trataba más bien de alergia al trigo de la dieta.^{12,13} Estos casos aislados precedieron el primer estudio “doble-ciego” controlado en 6 pacientes no-celíacos que demostraron claramente el efecto nocivo de 20g al día de gluten.¹⁴ Desde entonces algunos estudios randomizados y controlados con placebo han estudiado, lo que parece cada vez más claro que se trata de un síndrome de sensibilidad al gluten no-celíaca. En la Tabla 1 se resumen los estudios sistemáticos que han sido publicados en la literatura médica. No son estudios que se pueden comparar totalmente, ya que la selección de pacientes no es uniforme; además, los protocolos seguidos para establecer el efecto del gluten son diferentes. En el primer estudio del grupo de Birmingham se incluyeron 17 pacientes con diarrea crónica de los cuales, nueve respondieron a la DSG. Las biopsias intestinales revelaron un aumento de células plasmáticas y linfocitos intraepiteliales, no tan elevado como en los celíacos, pero con retorno a la normalidad con la DSG. Tres eran HLA-B8+ (Probablemente HLA-DQ2 +). Varios años más tarde, el grupo australiano de Peter R. Gibson¹⁵ llevó a cabo un estudio de provocación doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con síndrome del intestino irritable, en los que se excluyó la enfermedad celíaca se observó que los participantes que recibieron gluten no mejoraron sus síntomas (13 de 19 pacientes) en contra de los que recibieron placebo 6 de 15 (40%) mientras ambos grupos seguían una dieta libre de gluten. Sin embargo, recientemente, el mismo grupo australiano¹⁶ en un estudio cruzado doble ciego de 37 sujetos con sensibilidad al gluten no celíaca y síndrome del intestino irritable no encontraron pruebas de efectos específicos o dependientes de la dosis de gluten cuando estos pacientes consumen dietas bajas en FODMAPs (Fermentable Oligo-saccharides, Disaccharides, Mono-saccharides and Polyols). Incluso cuando se les administró un alto contenido de gluten (16 g de gluten/día) o bajo contenido de gluten (2 g de gluten/día + 14 g de suero de leche) no tuvieron más síntomas con una dieta de control basada en 6 g de proteína de suero/día) por 1 semana.

No. Pacientes	Clínica	Sobrecarga	Placebo o DSG	Ref.
17 - pacientes con diarrea crónica no celíaca	Diarrea con respuesta a DSG (9 mujeres)	20 g. gluten/día Positiva	Harina sin gluten	14
34 - Síndrome de Colon Irritable No-celíacos	Síntomas Intestinales	16 g. gluten/día Positiva	Pan sin gluten	15
276 - Síndrome de Colon Irritable No-celíacos	Síntomas intestinales 70 sensibilidad al trigo únicamente 206 sensibilidad a varios alimentos	Cápsulas 13 g. gluten/día Positiva	Cápsulas de Xilosa	17
45 - Síndrome Colon Irritable No-celíacos	Diarrea (Roma II)	22 DCG (11 HLA-Q2/8 +) Alteración de barrera intestinal en pacientes HLA-DQ2/8 +	23 DSG (12 HLA-Q2/8 +)	18
59 - Síndrome Colon Irritable No-celíacos	Diarrea (Roma III)	DSG, bajo FODMAP 16g gluten/día; 2g gluten/día 37 pts. 7 días;22 pts. 3 días Negativa	DSG, bajo FODMAP 16g suero láctico/día	16

DSG= dieta sin gluten; DCG=dieta con gluten; Ref.= Referencia; FODMAP=Fermentable Oligo-saccharides, Disaccharides, Mono-saccharides and Polyols); pts=pacientes

Tabla 1. Estudios sistemáticos randomizados en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca.

Dos estudios diferentes en pacientes con síndrome de colon irritable y con previa exclusión de enfermedad celíaca han sido publicados recientemente (Tabla 1). En el de Carroccio et al.¹⁷ la sensibilidad de trigo también afectó a los pacientes que no tienen la enfermedad celíaca y no la pueden desarrollar porque los marcadores HLA necesarios estaban ausentes. En estos pacientes se constató un aumento de eosinófilos en la lámina propia del duodeno y el colon con activación de basófilos. Por tanto, la sensibilidad al trigo como a otros alimentos tenían múltiples funciones más acordes con alergia alimentaria. En el más reciente de Vázquez-Roque et al.¹⁸ se demostró que una dieta con gluten produce una alteración reversible de la barrera intestinal en pacientes con síndrome de colon irritable con diarrea que son portadores de HLA-DQ2/8.

Muchas de las observaciones descritas han contribuido a definir la sensibilidad al gluten no celíaca como una reacción al gluten en la que se han excluido los mecanismos alérgicos y autoinmunes. Es decir, los pacientes anti-EMA y/o anti-tTG son negativos aunque los anticuerpos antigliadina pueden estar presentes pero la mucosa duodenal es normal. Los síntomas desaparecen con una DSG y reaparecen con la sobrecarga de gluten. Como lo han escrito Sapone et al., hasta el momento se trata esencialmente de un diagnóstico de exclusión.¹⁹ Implica una entidad distinta de la enfermedad celíaca aunque hay evidencia suficiente que se trata de un síndrome. En Alemania se han encontrado que pacientes con el síndrome de colon irritable con predominio de manifestación diarreica que tienen anticuerpos IgG antigliadina y expresan de HLA-DQ2 pero tienen una biopsia normal suelen responder a la DSG.²⁰ Estos pacientes podrían representar a celíacos potenciales y, por tanto, son parte de la heterogeneidad de la enfermedad celíaca. Sin embargo, en el estudio de Carroccio¹⁷ la sensibilidad de trigo también afectó a pacientes sin marcadores HLA-DQ2 oHLA-DQ8.

3. Diferencias inmunológicas entre la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca

En muchos de los pacientes de Carroccio,¹⁷ los eosinófilos en la lámina propia del duodeno y del colon estaban aumentados, sugiriendo que la activación de basófilos podría ser un marcador útil de la sensibilidad al trigo. En otro grupo de pacientes sensibles al gluten no celíaco, no se encontró un aumento de la expresión de la citocina IL-17 en contra de un grupo de celíacos con aumento de esta citocina en la mucosa intestinal.^{21,22} Estudios posteriores por el mismo grupo han demostrado que la sensibilidad al gluten no-celíaca no se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal y la expresión del marcador de células T FOXP3-reguladora está disminuida. Por el contrario en estos pacientes se demostró un aumento significativo de la expresión de claudina (CLDN) 4 y un incremento del marcador de la inmunidad innata de los receptores Toll-like (TLR) 2.²¹ Estos estudios han sugerido que la diferencia entre estos dos grupos de pacientes se debe a que en la enfermedad celíaca tanto la inmunidad innata como la adquirida están aumentadas; en cambio, en la sensibilidad al gluten únicamente la inmunidad innata es activada por el gluten. Estudios recientes en Noruega indican que la respuesta inmunológica es más complicada y son necesarios más estudios para entender los síntomas. 30 celíacos HLA-DQ2 + y 15 pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca fueron estudiados antes y después de una dieta libre de gluten, con cuatro rebanadas de pan con gluten durante 3 días. Biopsias duodenales fueron recogidas antes y después de la exposición. En los celíacos el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 8, aumentaron después de la estimulación con gluten in vivo. El nivel de interferón gamma de los pacientes con

enfermedad celíaca tratados estaba aumentado tanto antes como después de la exposición y no aumentó significativamente, también el IFN-alfa se activó tras la estimulación con gluten. Por el contrario, en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca, sólo el IFN-gamma, aumentó significativamente. La densidad de linfocitos intra-epiteliales fue mayor en los pacientes en comparación con controles e independientemente de la sobrecarga de gluten, aunque fueron más bajos en éstos, que en los pacientes celíacos.²³

4. Enfermedad celíaca – Nuevas definiciones

En los últimos 10 años ha quedado claro que, junto con la enfermedad celíaca, existen otras condiciones relacionadas con la ingestión de gluten. Dentro de ellas se han considerado que son tres las formas principales: a) la menos frecuente es la alergia al trigo; b) la forma autoinmune que incluye la enfermedad celíaca, la dermatitis Herpetiformis y la ataxia por gluten y c) la sensibilidad al gluten que es posiblemente inmuno-mediada y ahora la más frecuente.¹⁹ En la Tabla 2 proponemos una variedad de esta clasificación con cuatro formas principales.

Enfermedad Celíaca	Alergia	Sensibilidad	Intolerancia
Síntomas intestinales y extraintestinales presente días, semanas o años después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente minutos u horas después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente horas o días, después de la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales presente horas o día, después de la ingestión de gluten
No hay correlación directa con la cantidad pero la enteropatía está presente. Reversibilidad puede ocurrir pero no se conocen los mecanismos	Pequeñas cantidades provocan síntomas. Eosinófilos en lámina propia. Anafilaxia al trigo y después del ejercicio puede ocurrir. En teoría la desensibilización es posible	Respuesta variable a diferentes cantidades de gluten. Aumento de linfocitos intraepiteliales, Aumento de basófilos en lámina propia	La cantidad de gluten en gramos determina la intensidad y puede ser reversible. No hay enteropatía de ninguna clase
Anti-Endomisio, anti-tTG, anti-gluten deamidado	Anti-IgE frente a componentes del trigo incluyendo omega-5 gliadina y cebada gamma3 hordeína	Anti-IgG-AGA	Negativo
HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8	No se conoce	No hay asociación	No hay asociación
Inmunidad innata y adquirida activada	Alergia Anafilaxia	Inmunidad innata	No existen mecanismos inmunológicos
A menudo enfermedades asociadas y autoinmunes	Enfermedades alérgicas	A menudo sensibilidad a otros alimentos	No se conocen

Tabla 2. Diferencias clínicas y patofisiológicas de enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no-celíaca e intolerancia al gluten.

En esta clasificación no tratamos la enteropatía autoinmune de etiología desconocida. Es un cuadro clínico heterogéneo afortunadamente muy poco frecuente, pocos casos descritos en adultos.²⁴ Se trata de malabsorción caracterizada por la presencia de anticuerpos contra las células epiteliales intestinales y en contra de la enfermedad celíaca la histopatología de la mucosa duodenal se caracteriza por hiperplasia criptal acompañada de una atrofia vellositaria con linfocitosis en criptas profundas, aumento del número de cuerpos apoptóticos y muy poco linfocitos intraepiteliales. La mayor parte de niños descritos se acompañan de enfermedades autoinmunes.²⁵⁻²⁷

La clasificación que proponemos difiere en parte de las definiciones recientemente propuestas en Oslo.²⁸ En primer lugar, definimos a la enfermedad celíaca como una enteropatía autoinmune de predisposición genética producida por la ingestión de péptidos derivados del trigo (gliadinas y gluteninas), cebada (hordeínas), centeno (secalinas), avena (aveninas) e híbridos de estos cereales, como kalmut y triticale (Capítulos 21 y 23). Estos cereales contienen epítomos en los que la desamidación es importante para la unión de moléculas HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 y el reconocimiento de células T que contribuyen a producir el espectro de cambios característicos de la mucosas duodenal y yeyunal. Estos cambios dan lugar a síntomas intestinales y reacciones de autoinmunidad que pueden afectar otros órganos extraintestinales. La reacción inmunológica puede permanecer latente. Elementos ambientales desencadenan la enfermedad y en contra de lo que se pensaba que era una enfermedad de por vida, puede ser transitoria.^{29,30}

El cumplimiento estricto de una dieta sin gluten (DSG) conduce, en pocos meses, a la recuperación rápida y completa de la arquitectura normal y la función de la mucosa del intestino delgado, así como a la remisión de los síntomas y a la normalización de las pruebas serológicas.

En segundo lugar en Oslo se recomendó utilizar el nombre de “trastornos relacionados con el gluten” como un término general sugerido para todas las enfermedades desencadenada por el gluten y se sugirió que el término intolerancia al gluten no debería ser utilizado.²⁸

Péptidos capaces de estimular Células T	Componente capaces de estimular células dendríticas	Inhibidores de alfa-amilasa y tripsina	Efecto opioide	Alergia y anafilaxis	Placebo nocebo
Respuesta de inmunidad adquirida	Respuesta de inmunidad innata	Aumento de IL-8 y TNF-alfa, a través de la estimulación de TLR4-MD2-CD14	Aumenta el tránsito intestinal	Síntomas intestinales y extra-intestinales	
Epítomos de gluten reconocidos por células T restringidos por moléculas HLA-DQ	Aumento de Claudina		Responde a la Naloxona	Anticuerpos frente a la Omega-5 gliadina	
Referencias ³¹	21	32	7	33,34	16

Tabla 3. Diversos componentes del trigo y cereales relacionados con efectos inmunológicos y fisiológicos.

5. Nueva visión sobre el placebo y nocebo

Hay pocas observaciones sobre el placebo/nocebo en relación a la DSG¹⁶ pero es apropiado revisar brevemente los conceptos recientes sobre estos mecanismos que tanto médicos por su interés en la respuesta a la dieta como personas que responden a dietas libres del gluten deberían tener en cuenta. Hasta hace poco el conocido efecto terapéutico del placebo se fundamentaba esencialmente en que el enfermo no sabía que lo que estaba tomando es una sustancia inerte y que sin sugestión, desaparece la magia del placebo. Sin embargo existe evidencia que el empleo de placebos como analgésicos no sólo atenúan el dolor, sino que lo hacen a través de los mismos mecanismos humorales y las vías neuro-endocrinas que muchos fármacos poseen. Por ello no es extraño que los placebos funcionen incluso cuando los pacientes saben que son placebos.

Recientemente se ha demostrado en pacientes con el síndrome del intestino irritable la posibilidad de estudiar el efecto placebo aún a sabiendas que el medicamento consistía en una sustancia inerte: "Placebo sin engaños".^{35,36} Los pacientes que tomaron placebo mostraron una mejoría de sus síntomas muy superior a quienes no recibieron tratamiento. En este estudio, 80 pacientes (70% mujeres) randomizados para un período de tratamiento de tres semanas, fueron divididos en dos ramas, para comparar los que no recibieron ningún tratamiento frente a los que tomaron un placebo. A estos últimos se les informó de que lo que se les daba era una sustancia inerte (incluso en el bote de pastillas ponía "placebo") pero se añadió que había evidencia que tenía efectos beneficiosos.

Por tanto, los placebos funcionan aun si el paciente sabe que lo son. Esto abre un interesante campo en la terapéutica y hace desaparecer el problema ético del engaño al paciente, pues ya no se le ocultaría que se le está recetando un placebo. De hoy en adelante los intentos conscientes para identificar y explotar las características de las visitas médicas para aumentar los efectos placebo representan una manera ética de aplicar lo que se sabe de los mecanismos del placebo, con el fin de mejorar los resultados clínicos.

En relación al efecto nocebo, como un efecto que genera en el paciente expectativas negativas explica el dicho popular: "El miedo hace que te enfermes" y explica también el por qué en análisis de ensayos controlados con placebo casi un 25% de los pacientes que toman placebo reportan efectos secundarios que no deberían existir. Aunque hay menos investigación sobre el nocebo y, por tanto, menos documentación, los resultados de los estudios son concordantes en reconocer que los efectos del placebo y nocebo son efectos reales. Si como expusimos anteriormente un placebo puede mejorar la curación o el alivio del dolor, un nocebo tiene el efecto contrario - los pacientes se sienten peor. En parte por ello el estudio del nocebo ha sido limitado por restricciones éticas, ya que un procedimiento nocebo es de por sí estresante y da lugar a ansiedad. Una teoría para tratar de explicar el efecto nocebo, sostiene que, así como un placebo activa las endorfinas en el cerebro para aliviar el dolor, el nocebo puede activar otros receptores que estimulan la producción de hormonas u otras vías que afectan a la percepción del dolor. A favor de ello es la observación que fármacos utilizados para tratar la ansiedad, pueden mitigar el dolor del efecto nocebo. Quizás los desequilibrios químicos que contribuyen a la ansiedad también pueden ser la base de la respuesta nocebo. La última evidencia científica ha dado soporte a esta teoría, el efecto placebo y el efecto nocebo se derivan de procesos de gran

actividad en el cerebro que están mediados por mecanismos psicológicos tales como la expectativa y el condicionamiento.

Pruebas experimentales han demostrado que sugerencias verbales negativas que inducen ansiedad anticipatoria sobre aumento de dolor inminente desencadena la activación de la hormona colecistoquinina que, a su vez, facilita la transmisión del dolor. Se ha encontrado que antagonistas de esta hormona bloquean la hiperalgesia inducida por la ansiedad. Estas observaciones abren la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas cuando el dolor tiene un componente de ansiedad importante.³⁷⁻⁴⁰

Factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y la hipocondría aumentan el efecto nocebo. Experiencias negativas anteriores y las palabras que utiliza el médico para describir los posibles efectos secundarios pueden aumentar el efecto nocebo.

Esta nueva visión indica la necesidad de incorporar protocolos similares a los efectos que una dieta sin o con gluten puedan tener. Es claro que los dos mecanismos opuestos, el placebo y el nocebo están en juego. La percepción de las expectativas puede sesgar la evidencia sensorial y por tanto, el paciente y su médico deben obtener un balance adecuado para que resulten en la actualización de las expectativas de un procedimiento, de un medicamento o de un producto de la dieta a seguir.

Los siguientes capítulos en este libro discuten aspectos relevantes sobre el conocimiento actual de la enfermedad celíaca.

6. Genética

Como se revisa en el capítulo del grupo del Dr. Bilbao (Capítulo 6), la celiaquía es una enfermedad con una predisposición genética. Estudios de ligamiento en familias y los estudios de asociación han confirmado ampliamente la importancia del HLA-DQ aunque estos genes explican alrededor del 50% de la herencia. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), en los que se han analizado miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que han demostrado que la enfermedad celíaca no es una excepción de las enfermedades autoinmunes en donde múltiples genes en diversos cromosomas contribuyen a modular la respuesta inmune al gluten. Sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que además determinados factores ambientales son importantes en la expresión de la enfermedad. En adultos, un estudio de la Clínica Mayo en Rochester, del condado de Olmsted, Minnesota en los EEUU⁴¹ ha encontrado que entre 2000 y 2010, el número de nuevos casos de enfermedad celíaca ha aumentado de 11 personas por cada 100.000 habitantes a 17 personas por cada 100.000. El 63% de los nuevos casos fueron mujeres y especialmente hasta del 2004. Es posible que el aumento de la incidencia de la enfermedad celíaca pueda deberse en parte, a una mejora en el diagnóstico. El mejor conocimiento de los síntomas y signos de la enfermedad celíaca junto al conocimiento de grupos de riesgo y cambios en el entorno, cambios en la dieta como el alto consumo de alimentos que contienen gluten, uso y abuso de antibióticos e infecciones. En Suecia en dos cohortes de niños con diferente alimentación infantil se encontró que los nacidos en 1997 (22 por 1000) han demostrado tener un riesgo significativamente menor de tener enfermedad celíaca en comparación con los nacidos en 1993 (29 por 1000). En la cohorte de

1997 había una proporción mayor de lactantes en donde se introdujo el gluten en la dieta en pequeñas cantidades mientras se continuaba con la lactancia materna.⁴²

7. Inmunología

La teoría inmunológica explica los cambios observados en la lámina propia de la mucosa intestinal por una respuesta mediada por linfocitos T CD4+, con restricción HLA-DQ2/8, y liberación de IFN-gamma. Sin embargo, la inmunidad innata actúa a nivel del compartimento intraepitelial y contribuye con un efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio (Capítulo 7).

Los péptidos derivados del gluten, la fracción proteica insoluble en agua del trigo, cebada o centeno endospermo, desencadenan la respuesta inmune en individuos susceptibles. Péptidos del gluten son relativamente digeribles por proteasas endoluminales humanas. El péptido 33-mer, el 17-mer y otros oligopéptidos de la gliadina contienen epítomos tóxicos que son deamidados por la transglutaminasa tisular y presentados al sistema inmune de la mucosa por moléculas de clase HLA DQ2/DQ8 provocando así una respuesta de citoquinas pro-inflamatorias, que resultan en la producción del daño epitelial.

Existen otras secuencias de péptidos adicionales que inician respuestas citotóxicas inmune innata en el epitelio y el aumento de la permeabilidad intestinal a través de la expresión de la zonulina lo cual facilita el paso de los grandes fragmentos peptídicos de la lámina propia.

8. Técnicas de diagnóstico en la enfermedad celíaca

El capítulo 8 describe la utilidad de la serología en el rastreo, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca. En el capítulo 9 se aborda el valor de la endoscopia y en el capítulo 10 las dificultades y valor del diagnóstico histopatológico.

9. Clínica de la enfermedad celíaca

Los capítulos 11 y 12 describen la variedad y riqueza de presentación en niños y adultos. Ambos discuten nuevas guías para facilitar el diagnóstico, grupos de riesgo y tratamiento, incluyendo a los tratamientos emergentes

En el capítulo 13 da cumplida respuesta a una pregunta tan relevante en la práctica clínica, como es: ¿Cuándo las lesiones tipo Marsh 1 son enfermedad celíaca? ya que este hallazgo, aunque no es producido única y exclusivamente por el gluten, se piensa que constituye una de las formas de presentación más habitual de la celíaca en el adulto. Se comentan las diferentes clasificaciones anatomo-patológicas de la enfermedad celíaca, sus diversos criterios de aplicación, así como su diagnóstico diferencial con otros procesos. Un aspecto muy relevante en esta forma de presentación, es que pese a tener una serología celíaca negativa en más del 80% de los casos, la severidad de la sintomatología clínica puede ser muy similar a las formas de enfermedad celíaca que cursan con atrofia vellositaria.^{43,44}

En el capítulo 14 se revisan las diversas manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad celíaca, así como las enfermedades asociadas. Se trata de un proceso sistémico, de naturaleza autoinmune y por ello no es de extrañar que se acompañe de muchos síntomas de diversa naturaleza. La presencia de dichas manifestaciones ayuda a reafirmar el diagnóstico, debido a su frecuente asociación.^{45,46} Algunas enfermedades se deben a trastornos relacionados con defectos crónicos de absorción intestinal, otras comparten la misma base genética y algunas son poco frecuentes. La importancia de su detección radica no sólo en su confirmación, sino que también se benefician del tratamiento dietético, ya que con la exclusión del gluten de la dieta, se producen beneficios parciales en unas y resolución completa en otras. En un estudio retrospectivo de 924 celíacos de 27 centros pediátricos y de adultos en Francia se encontró que los pacientes celíacos con mayor riesgo para padecer de enfermedades autoinmunes son los diagnosticados temprano en la vida y tener antecedentes familiares de autoinmunidad. La dieta libre de gluten tiene un efecto protector.⁴⁷

En el capítulo 15 se abordan la interesante relación entre la enfermedad celíaca y los trastornos del metabolismo óseo, tanto en el niño, como en el adulto. Se encuentra una elevada prevalencia de osteoporosis así como un riesgo aumentado de fracturas, en todas las épocas de la vida, aumentando después de la menopausia y en la tercera edad. Conviene detectarla precozmente, mediante la realización de estudios seriados de densidad del metabolismo óseo. Su prevalencia aumenta en relación con la presencia de atrofia vellositaria.⁴⁸ La dieta sin gluten mejora la absorción intestinal del calcio, pero en casos con osteoporosis marcada hay que complementarlos con aporte de calcio, vit. D y bifosfonatos.

El capítulo 16 trata la relación entre los llamados trastornos funcionales digestivos que son muy frecuentes en la práctica clínica habitual y su posible relación con la enfermedad celíaca. Así, pacientes etiquetados con un trastorno funcional digestivo, como dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable pueden ser erróneamente diagnosticados teniendo realmente una enfermedad celíaca, si no se completa su estudio diagnóstico con la realización de serología celíaca, marcadores genéticos y toma de biopsias duodenales. Muchos de ellos presentan enteritis linfocítica tipo Marsh 1 y responden claramente a la dieta sin gluten. Ello tiene importantes consecuencias no sólo en términos de morbi-mortalidad, derivados de un retraso diagnóstico de la enfermedad celíaca, sino también una disminución prolongada de su calidad de vida que se recupera tras la dieta sin gluten y un ahorro económico, al no precisar tratamientos medicamentosos diversos de uso prolongado.⁴⁹⁻⁵² La relación entre el síndrome de colon irritable y la sensibilidad al gluten no celíaca se ha tratado extensamente al principio de este capítulo y en la literatura médica reciente incluyendo el papel de los FODMAPS en el control de los síntomas.^{16,53,54}

En el capítulo 17 se discute una de las complicaciones intestinales de la EC más importantes como es la refractariedad que afortunadamente es una complicación intestinal poco frecuente, ya que se presenta en menos de un 5% de los pacientes celíacos. Se distinguen dos tipos la enfermedad celíaca refractaria. La tipo 1 es más leve, tiene un tratamiento más eficaz con inmuno-moduladores y por tanto, mejor pronóstico. La tipo 2 por el contrario es más grave, puede evolucionar al desarrollo de un linfoma intestinal de células T lo que conlleva un peor pronóstico. No hay consenso sobre el tratamiento más efectivo sobre esta grave complicación. Para el diagnóstico diferencial de ambas formas es necesario realizar inmunofenotipos de las poblaciones linfocitarias intraepiteliales mediante biopsias duodenales y estudios de sus

características por citometría de flujo. Previamente, hay que descartar otras posibles causas de falta de respuesta a la dieta sin gluten.^{55,56}

En el capítulo 18 se aborda el interesante tema del seguimiento médico de los pacientes celíacos, del cual no se pueden dar normas estrictas, ya que no existen consensos unificados al respecto. Describe los cuatro procedimientos más utilizados, como son el seguimiento clínico regular, la medición anual de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca, la realización de biopsias duodenales periódicas (sin plazos claramente definidos) y el control de la dieta sin gluten mediante cuestionarios estructurados. Todos estos abordajes son útiles y necesarios, así como la detección y prevención de deficiencias nutricionales y la presencia de enfermedades asociadas.^{57,58}

En el capítulo 19 se aborda el tema de la calidad de vida y los trastornos psicológicos de los pacientes celíacos. Indudablemente la mayor parte de los pacientes con enfermedad celíaca presentan un notable empeoramiento de su calidad de vida al momento del diagnóstico, secundario a las múltiples manifestaciones digestivas y enfermedades asociadas que presentan, incrementados por el largo retraso diagnóstico característico, en la mayor parte de los casos. Ello mejora notablemente con el seguimiento estricto de una dieta sin gluten, hasta su completa normalización.⁵⁹ Los trastornos de ansiedad son frecuentes al momento del diagnóstico y se consideran formas reactivas al desconocimiento al principio o a las dificultades en la adherencia a la dieta. Los trastornos depresivos lo afectan de forma negativa y conviene identificarlo y si es necesario, tratarlo adecuadamente, especialmente, al comienzo de la dieta sin gluten.⁶⁰⁻⁶² Estudios recientes en la Universidad de Columbia de Nueva York han indicado la presencia de dolores de cabeza crónicos en un 30% de celíacos, 56% de sensibles al gluten no celíaco, 23% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y el 14% de controles sanos. También hubo una mayor prevalencia de migraña en estos tres grupos de enfermos, siendo el sexo femenino, la depresión y la ansiedad, los factores independientes de la migraña.⁶³

En el capítulo 20 se recogen las experiencias de una serie importante de pacientes celíacos, con los resultados de diversas encuestas referentes a la aceptabilidad de la dieta sin gluten, los aspectos culturales que influyen en su adherencia y el impacto que representa el diagnóstico de la enfermedad celíaca, tanto a nivel personal, como familiar. Es un estudio muy interesante que pone de manifiesto la importancia que tiene por un lado la actitud del médico que diagnostica la enfermedad y explica al paciente sus características, así como las circunstancias culturales, personales y familiares, que influyen en el buen cumplimiento de la dieta sin gluten o bien de la existencia de diversas transgresiones o incluso su abandono.^{64,65} Recientemente en Noruega, se ha llevado a cabo un estudio comparativo de 22 pacientes con enfermedad celíaca versus 31 pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca durante una sobrecarga de gluten por 3 días. Se incluyó un grupo de comparación de 40 controles sanos. No hubo diferencias significativas entre los pacientes sobre los rasgos de personalidad, nivel de somatización, calidad de vida, la ansiedad y los síntomas depresivos. El nivel de somatización fue bajo en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca tuvieron más síntomas que los pacientes con enfermedad celíaca después de la exposición al gluten.⁶⁶

El capítulo 21 aborda el tema de la detección de la fracción inmunotóxica del gluten con el objeto de buscar aplicaciones en seguridad alimentaria. Estos investigadores han encontrado que existe un amplio rango de variabilidad en el potencial inmunotóxico de distintas variedades

de cereales particularmente la cebada y la avena. Han demostrado que no hay una correlación estricta entre la cantidad de gluten y el potencial inmunotóxico, debido al hecho de que algunos epítomos del gluten pueden ser menos inmunogénicos que otros y, por lo tanto, necesitan una mayor concentración para provocar un efecto tóxico equivalente. Actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales específicos frente a diversas fracciones tóxicas del gluten, que son una de las metodologías más empleadas en el análisis de alimentos, ya que son muy sensibles y específicas y se determinan por técnicas de Elisa. Los autores estudian el potencial tóxico de la avena, sobre el que existe una gran discusión en la literatura, acerca de si se puede permitir su inclusión en la dieta de los pacientes celíacos.^{67,68} Analizaron 3 variedades de avena y encuentran una gran variabilidad en su contenido de gluten, con diferente toxicidad, lo que abre la posibilidad en un futuro de poder incluir las fracciones menos reactivas en algunos alimentos. Un fenómeno parecido, ocurre con diversas variedades de cebada, demostrando que las variedades silvestres son más tóxicas que las cultivables. Todo ello abre nuevas e interesantes posibilidades de ampliación de la dieta sin gluten, con la posible adición de harinas de avena y cebada pobres en péptidos tóxicos y por ello, bien toleradas por los celíacos.^{69,70}

El capítulo 22 aporta valiosa información sobre las características tecnológicas, nutricionales y sensoriales de alimentos sin gluten derivados de cereales. También discute aspectos relacionados con el diseño y desarrollo de estos alimentos. Cómo las dietas libres de gluten pueden ocasionar a largo plazo dietas con desequilibrios alimenticios con deficiencia en algún nutriente y se propone la necesidad de mejorar la composición nutricional de los alimentos libres de gluten con la incorporación de otros nutrientes como aceites omega-3, proteínas específicas, fibras, probióticos y prebióticos.⁷¹⁻⁷³ Estas recomendaciones responden en parte a hallazgos recientes en el Canadá con el impacto de dietas sin gluten a largo plazo, destacando la necesidad de mejorar la formación y la educación de los dietistas y otros proveedores de salud y los trabajadores de la industria de servicio de alimentos sobre la enfermedad celíaca y la dieta sin gluten, con el objetivo de ayudar mejor a las personas mejorar su adherencia a una dieta libre de gluten y su calidad de vida.⁷⁴

En el capítulo 23, nos informan con claridad y precisión de la posibilidad actual de producir variedades de trigo sin gluten, mediante procedimientos novedosos de silenciamiento de los genes responsables de su aparición. Ello abre numerosas posibilidades futuras de desarrollo de harinas derivadas del trigo que previo a su modificación y tratamiento contendrían variedades prácticamente exentas de gluten y por tanto aptas para la nutrición y tratamiento no sólo de pacientes celíacos, sino también con sensibilidad al gluten no celíaca, así como con anafilaxia a los diversos componentes del trigo. Para llegar a su comercialización han de pasar numerosos controles establecidos de diversas agencias alimentarias nacionales, así como la autorización de las autoridades sanitarias internacionales, por estar encuadrados dentro de los productos denominados transgénicos.^{75,76}

El capítulo 24 discute el tema de la relación de la microbiota intestinal con la enfermedad celíaca. Como es bien conocido la flora intestinal del colon es muy variada y lo colonizan millones de bacterias. Su presencia y características están influidas por diversas variables, tanto en estados de salud, como de enfermedad. La nutrición es uno de los factores importantes a tener en cuenta y la lactancia materna tiene un claro efecto beneficioso. Se han encontrado diferencias en las características de la flora entre celíacos e individuos sanos y una diferencia significativa entre los pacientes no tratados celíacos y adultos sanos, así como entre los

pacientes con celíaca con dieta sin gluten y adultos sanos, con respecto a ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y el total de ácidos grasos de cadena corta.⁷⁷ Todo ello plantea una problemática novedosa muy interesante, ya que el empleo de probióticos puede tener un efecto claramente beneficioso en estos pacientes, especialmente en los que presentan una respuesta parcial con la dieta sin gluten o tienen frecuentes recaídas. Estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal puede tener un papel en algunas manifestaciones de la enfermedad celíaca, así estos pacientes con síntomas gastrointestinales o anemia tenían una menor diversidad microbiana que aquellos con dermatitis Herpetiformis.⁷⁸

El capítulo 25 describe el diseño y la investigación seguidas para la elaboración de un suplemento lácteo con la adición de un probiótico (ES1) que ha demostrado poseer un potente efecto anti-inflamatorio tanto en estudios *in vitro*, como en animales de experimentación y al estar exento de gluten, está especialmente indicado para celíacos, tanto como soporte nutricional pero muy especialmente para mejorar y potenciar la respuesta a la dieta sin gluten, sobre todo en pacientes respondedores parciales o que presentan frecuentes recidivas. Se han realizado ensayos clínicos en celíacos y controles sanos, que han mostrado excelentes resultados. Este producto está actualmente comercializado con el nombre de Proceliac por Central Lechera de Asturias.⁷⁹ Bakshi et al. discuten nuevos tratamientos e incluyen el uso de probióticos con endopeptidasas o inhibidores de transglutaminasa que podrían complementar la dieta sin gluten y obtener una mejor calidad de vida.⁸⁰

Referencias

1. Dicke WK. *Treatment of celiac disease*. Ned Tijdschr Geneesk. 1951; 95: 124-30.
2. Paulley JW. *Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies*. Br Med J. 1954; 2: 1318-21.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4900.1318>
3. Shiner M. *Duodenal biopsy*. Lancet. 1956; 270: 17-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)91854-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(56)91854-2)
4. Shiner M. *Jejunal-biopsy tube*. Lancet. 1956; 270: 85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)92137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(56)92137-7)
5. Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE et al. *Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of alpha-type gliadins from wheat (Triticum aestivum)*. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 4712-6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.81.15.4712>
6. Kristjansson G, Venge P, Hallgren R. *Mucosal reactivity to cow's milk protein in coeliac disease*. Clin Exp Immunol. 2007; 147: 449-55.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03298.x>
7. Di Sabatino A, Giuffrida P, Corazza GR. *Still Waiting for a Definition of Nonceliac Gluten Sensitivity*. J Clin Gastroenterol. 2013; febrero 18.
<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182850dfe>
8. Di Sabatino A, Corazza GR. *Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility?* Ann Intern Med. 2012; 156: 309-11.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00010>
9. Spence D. *Bad medicine: food intolerance*. BMJ. 2013; 346: f529.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f529>
10. Linaker BD, Calam J. *Is jejunal biopsy valuable in the elderly?* Age Ageing. 1978; 7: 244-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/7.4.244>
11. Hemmings WA. *Food allergy*. Lancet. 1978; 1: 608.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91053-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91053-X)
12. Jonas A. *Wheat-sensitive -but not coeliac*. Lancet. 1978; 2: 1047.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92366-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92366-8)
13. Dahl R. *Wheat sensitive - but not coeliac*. Lancet. 1979; 1: 43-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90482-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90482-3)
14. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R et al. *Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease*. Gastroenterology. 1980; 79: 801-6.
15. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 508-14; quiz 515.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>
16. Biesiekierski JRP, Peters SL, Newnham ED, Rosella O et al. *No Effects of Gluten in Patients with Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity Following Dietary Reduction of Low-Fermentable, Poorly-Absorbed, Short-Chain Carbohydrates*. Gastroenterology. 2013. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051>
17. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al. *Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity*. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1898-906; quiz 1907.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.236>

18. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. *A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function.* *Gastroenterology.* 2013; 144: 903-11 e3.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>
19. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification.* *BMC Med.* 2012; 10: 13.
<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
20. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitl M et al. *Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.* *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 844-50; quiz 769.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.021>
21. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al. *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity.* *BMC Med.* 2011; 9: 23. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>
22. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G et al. *Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease.* *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 152: 75-80.
<http://dx.doi.org/10.1159/000260087>
23. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S et al. *Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity.* *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5): 842-50. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.91>
24. Akram S, Murray JA, Pardi DS et al. *Adult Autoimmune Enteropathy: Mayo Clinic Rochester Experience.* *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; nov 5(11): 1282-90; quiz 1245.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.013>
25. Bernardos E, Solis-Herruzo JA. *Autoimmune enteropathy.* *Rev Esp Enferm Dig.* 2003; 95: 494-6, 490-3.
26. Colletti RB, Guillot AP, Rosen S et al. *Autoimmune enteropathy and nephropathy with circulating anti-epithelial cell antibodies.* *J Pediatr.* 1991; 118: 858-64.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82195-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82195-X)
27. Murch SH, Furtleman CR, Rodrigues C et al. *Autoimmune enteropathy with distinct mucosal features in T-cell activation deficiency: the contribution of T cells to the mucosal lesion.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 393-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199904000-00009>
28. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.* *Gut.* 2013; 62: 43-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
29. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP et al. *Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet.* *Gut.* 2007; 56: 1379-86. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.100511>
30. Marine M, Farre C, Alsina M et al. *The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 477-86.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x>
31. Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP et al. *Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules.* *Immunogenetics.* 2012; 64: 455-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00251-012-0599-z>
32. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ et al. *Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4.* *J Exp Med.* 2012; 209: 2395-408.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20102660>
33. Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y et al. *Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced*

- anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test.* Clin Exp Allergy. 2012; 42: 1293-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04039.x>
34. Ebisawa M, Shibata R, Sato S et al. *Clinical utility of IgE antibodies to omega-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study.* Int Arch Allergy Immunol. 2012; 158: 71-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000330661>
 35. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al. *Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome.* PLoS One. 2010; 5: e15591. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>
 36. Raicek JE, Stone BH, Kaptchuk TJ. *Placebos in 19th century medicine: a quantitative analysis of the BMJ.* BMJ. 2012; 345: e8326. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8326>
 37. Sanderson C, Hardy J, Spruyt O et al. *Placebo and Nocebo Effects in Randomized Controlled Trials: The Implications for Research and Practice.* J Pain Symptom Manage. 2013; in-press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.005>
 38. Benedetti F. *Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain.* J Acupunct Meridian Stud. 2012; 5: 97-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jams.2012.03.001>
 39. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. *New insights into the placebo and nocebo responses.* Neuron. 2008; 59: 195-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030>
 40. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L et al. *When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect.* Neuroscience. 2007; 147: 260-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.020>
 41. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT et al. *Increasing Incidence of Celiac Disease in a North American Population.* Am J Gastroenterol. 2013; 108(5): 818-24. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.60>
 42. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F et al. *Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding.* Pediatrics. 2013; 131: e687-94. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1015>
 43. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M et al. *Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study.* Gastroenterology. 2009; 136: 816-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.040>
 44. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis.* Gut. 2006; 55: 1739-45. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.095299>
 45. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. *Celiac disease: an immunological jigsaw.* Immunity. 2012; 36: 907-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.006>
 46. Sollid LM, Jabri B. *Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease.* Nat Rev Immunol. 2013; 13: 294-302. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3407>
 47. Cosnes J, Cellier C, Viola S et al. *Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 753-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.022>
 48. Zanini B, Caselani F, Magni A et al. *Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 253-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.027>
 49. Korkut E, Bektas M, Oztas E et al. *The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome.* Eur J Intern Med. 2010; 21: 389-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.06.004>

50. Giangreco E, D'Agate C, Barbera C et al. *Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 6948-53. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6948>
51. Santolaria Piedrafita S, Fernandez Banares F. *Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia*. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35: 78-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.10.006>
52. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. *Prevalence of Irritable Bowel Syndrome-type Symptoms in Patients With Celiac Disease: A Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 359-65 e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.033>
53. Sanders DS, Aziz I. *Non-celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chat!* Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1908-12. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.344>
54. Aziz I, Sanders DS. *The irritable bowel syndrome-celiac disease connection*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012; 22: 623-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.009>
55. Malamut G, Murray JA, Cellier C. *Refractory celiac disease*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012; 22: 759-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.007>
56. Tack GJ, van Wanrooij RL, Langerak AW et al. *Origin and immunophenotype of aberrant IEL in RCDII patients*. Mol Immunol. 2012; 50: 262-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2012.01.014>
57. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. *ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease*. Am J Gastroenterol. 2013; 108(5): 656-76. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
58. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A et al. *Mucosal healing and mortality in coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 332-9. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12164>
59. Nachman F, del Campo MP, Gonzalez A et al. *Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance*. Dig Liver Dis. 2010; 42: 685-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.004>
60. Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL et al. *Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 46-52. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.46>
61. Pico M, Spirito MF, Roizen M. *Quality of life in children and adolescents with celiac disease: Argentinian version of the specific questionnaire CDDUX*. Acta Gastroenterol Latinoam. 2012; 42: 12-9.
62. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A et al. *Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study*. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 75. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-75>
63. Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebwohl B et al. *Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease*. Headache. 2013; 53: 344-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02260.x>
64. Ukkola A, Maki M, Kurppa K et al. *Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 118-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.011>
65. Lee AR, Ng DL, Diamond B et al. *Living with coeliac disease: survey results from the USA*. J Hum Nutr Diet. 2012; 25: 233-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01236.x>
66. Brottveit M, Vandvik PO, Wojnusz S et al. *Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity*. Scand J Gastroenterol. 2012; 47: 770-7. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.679685>
67. Richman E. *The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease*. Proc Nutr Soc. 2012; 71: 534-7. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665112000791>

68. Cooper SE, Kennedy NP, Mohamed BM et al. *Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge*. Clin Exp Immunol. 2013; 171: 313-8. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12014>
69. Comino I, Real A, Gil-Humanes J et al. *Significant differences in coeliac immunotoxicity of barley varieties*. Mol Nutr Food Res. 2012; 56: 1697-707. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200358>
70. Real A, Comino I, de Lorenzo L et al. *Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease*. PLoS One. 2012; 7: e48365. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048365>
71. Ronda F, Rivero P, Caballero PA et al. *High insoluble fibre content increases in vitro starch digestibility in partially baked breads*. Int J Food Sci Nutr. 2012; 63: 971-7. <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2012.690025>
72. Gibert A, Kruijzinga AG, Neuhold S et al. *Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation*. Am J Clin Nutr. 2013; 97: 109-16. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.047985>
73. Bosmans GM, Lagrain B, Ooms N et al. *Biopolymer interactions, water dynamics, and bread crumb firming*. J Agric Food Chem. 2013; 61: 4646-54. <http://dx.doi.org/10.1021/jf4010466>
74. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K et al. *Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective*. J Hum Nutr Diet. 2013; 26: 10-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01288.x>
75. Gil-Humanes J, Piston F, Gimenez MJ et al. *The introgression of RNAi silencing of gamma-gliadins into commercial lines of bread wheat changes the mixing and technological properties of the dough*. PLoS One. 2012; 7: e45937. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045937>
76. Beckles DM, Tananuwong K, Shoemaker CF. *Starch characteristics of transgenic wheat (Triticum aestivum L.) overexpressing the Dx5 high molecular weight glutenin subunit are substantially equivalent to those in nonmodified wheat*. J Food Sci. 2012; 77: C437-42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02648.x>
77. Nistal E, Caminero A, Vivas S et al. *Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients*. Biochimie. 2012; 94: 1724-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.025>
78. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E et al. *The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease*. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 934-41. <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828029a9>
79. D'Arienzo R, Maurano F, Lavermicocca P et al. *Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity*. Cytokine. 2009; 48: 254-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2009.08.003>
80. Bakshi A, Stephen S, Borum ML et al. *Emerging Therapeutic Options for Celiac Disease: Potential Alternatives to a Gluten-Free Diet*. Gastroenterol Hepatol (NY). 2012; 8: 582-588.