

GLUTEN U PREHRANI: UZROK CELIJAKIJE ILI NEŠTO VIŠE

ZRINJKA MIŠAK*

Gluten je bjelančevina koja se nalazi u pšenici, raži i ječmu i koju ljudi svakodnevno širom svijeta konzumiraju u značajnim količinama. Danas znamo da gluten, osim što u genetski predisponiranih osoba može dovesti do razvoja celijakije, može izazvati i cijeli niz drugih različitih poremećaja. Ovi poremećaji vezani uz gluten dijele se u tri osnovna oblika: alergijski (alergija na pšenicu), autoimuni (celijakija) i vjerojatno imunološki posredovani (ne-celijakična preosjetljivost na gluten). Cilj ovog članka je uz povijesni pregled zastupljenosti glutena u prehrani čovjeka, dati i pregled bolesti koje gluten može izazvati, s osvrtom na njihovu dijagnostiku i liječenje.

Deskriptori: GLUTEN, CELIJAKIJA, ALERGIJA NA PŠENICU, PREOSJETLJIVOST NA GLUTEN

UVOD

U posljednje vrijeme sve se više govori o štetnosti glutena, i to ne samo kod bolesnika s celijakijom već i šire, i sve je veći broj ljudi koji prelazi na bezglutensku prehranu na preporuku liječnika ili samoinicijativno. Stoga je cilj ovog članka, uz povijesni pregled zastupljenosti glutena u prehrani čovjeka, dati i pregled bolesti koje gluten može izazvati s osvrtom na njihovu dijagnostiku i liječenje.

Gluten je glavna strukturalna bjelančevina pšeničnog zrna, a njemu istovjetan sastojak nalazi se i u nekim drugim žitaricama kao što su raž i ječam (1-3). Udio bjelančevina u pšeničnom zrnu varira od 7-22%, od čega gluten čini oko 80% (1, 4). Budući da je pšenica, uz rižu i kukuruz, jedna od najčešće konzumiranih žitarica u svijetu, i gluten se svakodnevno, kao dio uobičajene dnevne prehrane, konzumira u velikim količinama (10-20 g/dan) (3, 5). Međutim, zna se da neke osobe ne toleriraju taj unos i da mogu razviti brojne simptome na različiti-

tim organskim sustavima: od onih nezamjetnih pa sve do po život opasnih. Ovo nepodnošenje glutena povezano je sa specifičnim genetskim markerima koji su odabirani tisućama godina, dok su za promjene okoliša (uključujući promjene u prehrani) bila potrebno samo stoljeća (6).

Naime, kada se prije 10.000 godina završetkom ledenog doba pojavila nova plodna zemlja, nomadska plemena koja su do tada hranu osiguravala lovom, počela su se nastanjivati najprije u području jugozapadne Azije i uzgajati žitarice. Postupno se uzgajanje žitarica rasprostiralo na sve veće područje i tijekom sljedećih 3.000 godina proširilo se i po Europi (5, 6). Zanimljivo je da je ovo širenje poljoprivrede pratilo i mijenjanje zastupljenosti HLA-B8, čija je učestalost obrnuto proporcionalna duljini vremena kultivacije pšenice. Drugim riječima, HLA-B8 rjeđi je u populacijama koje su uzimale pšenicu duže vremena, što se čini da je posljedica negativne genske selekcije. Istovremeno, tijekom povijesti mijenjale su se i žitarice i odabirane su one kvalitetnije, ali posebno posljednjih oko 200 godina tehnika pravljenja kruha stavila je u prvi plan kultivaciju žitarica s većim udjelom strukturalnih bjelančevina (glutena) koje tijestu daju veću elastičnost (6). Tako se dramatično promijeo

aspekt ranih divljih žitarica koje su imale po nekoliko sjemenki s različitim količinom glutena do današnjih izdašnih klasova punih zrnja bogatih glutenom. S evolucijskog stajališta, to je bilo prekratko vrijeme za odgovarajuću prilagodbu (4, 6). Moguće je da stoljećima čovjek nije imao tegoba budući da je količina glutena u žitaricama bila niska, ali nakon što je unazad dva stoljeća znatno povećana količina glutena, što je doprinijelo i povećanju imunogenosti, tegobe su zbog loše prilagodbe mogle postale očitije (6). Dio populacije (sa specifičnim HLA genima) razvio je složeni obrambeni mehanizam na gluten (imunološki odgovor) koji je u konačnici uzrok oštećenja njihovih crijeva i drugih organa (3, 6).

Danas je poznato da gluten može izazvati različite poremećaje koji se, prema konsenzusu stručnjaka objavljenom 2012. godine, dijele u tri osnovna oblika: autoimuni (celijakija), alergijski (alergija na pšenicu) i vjerojatno imunološki posredovani (preosjetljivost na gluten) (3).

AUTOIMUNA REAKCIJA

Celijakija

Celijakija je kronična, upalna, autoimuna bolest tankog crijeva koja nastaje kao posljedica imunološkog odgovora na gluten. To je jedna od najčešćih gastroin-

*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: zrinjka.misak@gmail.com

testinalnih i sistemskih bolesti s prevalencijom od oko 1% (1-3, 7). Klinički se može očitovati različitim simptomima, a osnovne značajke su enteropatija, prisutnost protutijela tipičnih za celijakiju te HLA DQ2 ili DQ8 pozitivan heterodimer (2, 8). Stroga bezglutenska prehrana, bez pšenice, raži i ječma, zlatni je standard liječenja ove bolesti, a dovodi i do kliničkog i histološkog oporavka (2, 4).

Celijakija se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi i jasno je da bez glutena nema celijakije (8). Iako postoji najmanje 50 epitopa koji pokazuju imunomodulatornu, citotoksičnu aktivnost te djeluju na crijevnu propusnost, najimunogeniji je jedinstveni 33-merni glijadinski dio (1, 3). Štoviše, otporan je na enzimsku razgradnju peptidaza u crijevu pa neprerađeni dijelovi glutena prolaze kroz epitel tankog crijeva potičući kaskadu imunoloških reakcija, prirodene i stečene imunosti, koja u konačnici dovodi do pojave bolesti (3, 5, 9). Najprije se vrši proces deamidiranja uz pomoć enzima i autoantigena tkivne transglutaminaze. Ovako deamidirani spojevi prezentiraju se antigen prezentirajućim stanicama osoba koji su HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 pozitivne i na taj način potiču upalnu T-staničnu reakciju koja dovodi do ozljede sluznice tankog crijeva (1, 5).

Klinički se celijakija može očitovati različitim simptomima sa strane probavnog trakta (kronični proljev, gubitak tjelesne mase, povraćanje, bolovi u trbuhu ili distenzija trbuha, kronična opstipacija) ili simptomima izvan crijeva (niži rast, anemija, kronični umor, rekurirajući aftozni stomatitis, herpetiformni dermatitis, itd., iako bolest može biti prisutna čak i ako nema simptoma (8). Početak simptoma obično je postupan i označava ga vremenski period od nekoliko mjeseci do godina nakon uvođenja glutena. Unatoč tomu, u bolesnika koji su dugotrajno na bezglutenskoj prehrani, ponovno uvođenje glutena može ponekad odmah izazvati simptome kao što su povraćanje ili bol u trbuhu (3).

Kod sumnje na celijakiju, kao prvi dijagnostički korak savjetuje se odrediti ukupni imunoglobulin (Ig) A te IgA anti-tTG. Ukoliko postoji selektivni nedostatak IgA, savjetuje se učiniti neki od IgG

protutijela (EMA, anti-tTG ili DGP). U djece i adolescenata koji imaju simptome koji upućuju na celijakiju, ukoliko je rezultat anti-tTG veći od 10× od gornje granice normale, prema preporukama Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, uz pozitivan nalaz EMA (koja se koristi kao potvrdni test zbog svoje visoke specifičnosti) te prisutnost HLA-DQ2 ili DQ8 heterodimera, dijagnoza celijakije može se postaviti i bez biopsije sluznice tankog crijeva.

U svim drugim slučajevima, biopsija sluznice tankog crijeva važan je dio dijagnostičkog postupka. Karakteristične histološke promjene sastoje se od povećanog broja intraepitelijalnih limfocita (>25 limfocita na 100 enterocita), elongacije kriпти, parcijalne do totalne atrofije crijevnih resica i smanjenog odnos resica i kriпти. Kod osoba bez simptoma koje imaju neku od pridruženih bolesti ili pozitivnu obiteljsku anamnezu te u slučajevima nesigurne dijagnoze (npr. u slučajevima negativnog rezultata protutijela i infiltrativne lezije na biopsiji sluznice tankog crijeva) savjetuje se odrediti HLA-DQ2 i HLA-DQ8 heterodimer. Ovaj test ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, odnosno ako je nalaz negativan i za DQ2 i DQ8 celijakija se može isključiti s velikom vjerojatnosti (8).

Celijakija se liječi strogom, doživotnom bezglutenskom prehranom koja, osim što dovodi do kliničkog i histološkog oporavka, sprječava i razvoj komplikacija (8). Stoga je celijakiju potrebno aktivno tražiti i na vrijeme početi liječiti (8, 9).

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) je kožna manifestacija celijakije koju karakterizira osip i patognomonični kutani IgA depoziti. Prevalencija je oko 1:10.000 u Velikoj Britaniji i SAD-u, iako je veća učestalost (4-6:10.000) zabilježena u Švedskoj i Finskoj. DH se može javiti u bilo kojoj dobi, iako je prosječna dob javljanja oko 40. godine života i rijetko se javlja u ranoj dječjoj ili starijoj odrasloj dobi. Obiteljske studije pokazale su da oko 5% srodnika oboljelih u prvom

koljenu ima DH, dok dodatnih 5% ima celijakiju. Nije jasno zašto neki bolesnici s celijakijom razviju DH i koji čimbenici povezuju kožne i crijevne lezije, iako su nedavno opisana protutijela na epidermalnu transglutaminazu (TG3) (3).

Klinički, dominantan simptom je jaki svrbež i pečenje kože. Osip ima karakterističnu simetričnu raspodjelu: najčešće su zahvaćeni laktovi i nadlaktice (u >90% bolesnika), ali mogu biti zahvaćeni i bedra, koljena, ramena, sakralna regija, lice, vlasište, vrat i trup. Osip može biti proširen, ali i ograničen na jedno do dva mjesta. Jednom kada se osip pojavi, najčešće je trajni problem u većine bolesnika, ali može imati i intermitentan tijek. Iako samo 10% ovih bolesnika ima probavne tegobe i to najčešće blage, atrofija resica sluznice tankog crijeva nalazi se u 65-75% bolesnika. Isto tako, protutijela tipična za celijakiju obično su prisutna i u serumu bolesnika s DH. Dijagnoza DH temelji se na nalazu biopsije kože te na serološkim nalazima tipičnim za celijakiju. Naime, budući da se DH smatra kožnom biopsijom, biopsijom kože potvrđena dijagnoza DH koristi se kao indirektni dokaz za prisutnost oštećenja crijevne sluznice i stoga duodenalna biopsija nije potrebna. Nakon što se postavi dijagnoza DH, savjetuje se bezglutenska prehrana, čak i kada se sluznica tankog crijeva čini uredna budući da je osip kod DH osjetljiv na gluten (3).

Glutenska ataksija

Glutenska ataksija ranije se definirala kao idiopatska sporadična ataksija s pozitivnim serološkim markerima glutenske senzitivacije. No, kao i celijakija, to je autoimuna bolest koju karakterizira oštećenje cerebeluma koje rezultira ataksijom (3).

Patogeneza glutenske ataksije nije do kraja jasna, ali pretpostavlja se da postoji križna reakcija između antigenih epitopa na Purkinjeovim stanicama i glutena. Klinička slika, a i dijagnoza, glutenske ataksije temelji se na čistoj cerebelarnoj ataksiji, ili rjeđe, ataksiji u kombinaciji s mioklonusom, palatalnim tremorom ili opsoklonus-mioklonusom. Manje od 10% bolesnika s glutenskom ataksijom ima neke od probavnih simp-

toma, ali trećina ima enteropatiju na nalazu biopsije sluznice tankog crijeva. Nalaz anti-tTG je pozitivan u manje od 40% bolesnika i to često u manjem titru nego kod bolesnika s celijakijom. Međutim, nasuprot celijakiji, IgG anti-tTG su češća nego protutijela IgA klase, a i kombinacija protutijela na tTG2 i tTG6 nalazi se u 85% bolesnika koji su pozitivni na antiglijadinska protutijela (AGA). Stoga su sadašnje preporuke da bolesnike s progresivnom cerebelarnom ataksijom treba ispitati na glutensku ataksiju koristeći AGA IgA, IgG, anti tTG i, ako je moguće IgG i IgA anti-tTG6, a kod bolesnika s pozitivnim anti-tTG treba učiniti i biopsiju sluznice tankog crijeva.

Međutim, bez obzira na nalaz biopsije, bolesnicima koji nemaju drugi uzrok ataksije, a imaju pozitivan nalaz bilo kojeg od navedenih protutijela treba savjetovati strogu bezglutensku prehranu uz redovito praćenje i provjeru negativizacije protutijela čemu obično treba oko 6-12 mjeseci. Stabilizacija ili čak poboljšanje ataksije nakon godine dana uvjerljiva je potvrda da bolesnik ima glutensku ataksiju. Iako, važno je napomenuti da odgovor na bezglutensku prehranu ovisi o duljini trajanja ataksije prije postavljanja dijagnoze jer je gubitak Purkinjeovih stanica u cerebelumu, što krajnji je rezultat prolongirane izloženosti glutenu, ireverzibilan i stoga je važno što ranije započeti liječenje (3).

ALERGIJSKE REAKCIJE

Alergija na pšenicu

Alergija na pšenicu je nepoželjna imunološka reakcija na pšenične bjelancevine (3). To je poremećaj karakteriziran IgE posredovanim odgovorom na razne dijelove pšenice koji ima za posljedicu razvoj respiratornih ili gastrointestinalnih simptoma (2, 4). Prevalencija dokazane alergije na pšenicu procjenjuje se na oko 0,4-9% (2).

U alergiji na gluten u djece, ingestija glutena izaziva tipične IgE posredovane reakcije brzog početka, kao što su urtikarija, angioedem, bronhalna opstrukcija, mučnina i bol u trbuhu ili u nekim slučajevima i anafilaksiju. U kasne manifestacije, koje se javljaju nakon oko 24 sata

od ingestije, ubrajaju se probavni simptomi i egzacerbacija atopijskog dermatitisa. Na dijagnozu upućuju kožni testovi i in vitro specifični IgE testovi, dok test opterećenje hranom služi kao potvrdni test (7). Usput rečeno, nema dokaza da određivanje serumskih IgG protutijela na pšenicu ili glijadin znači i prisutnost bolesti (3). Alergija se liječi izbjegavanjem pšeničnog brašna u prehrani (3, 7).

Ovisno o putu unosa alergena i imunoloških mehanizama u podlozi, alergija na pšenicu dijeli se na klasičnu alergiju na hranu, alergiju koja zahvaća kožu, vježbanjem induciranu, o pšenici ovisnu anafilaksiju, pekarsku astmu i rinitis te kontaktnu urtikariju (1, 3).

Anafilaksija uzrokovana vježbanjem ovisna o pšenici

Anafilaksija uzrokovana vježbanjem ovisna o pšenici je sindrom u kojem ingestija pšenice nakon čega slijedi fizička aktivnost može rezultirati anafilaktičnim odgovorom (1). Bolesnici s ovim tipom alergije pokazuju široki raspon kliničkih simptoma od generalizirane urtikarije do teških alergijskih reakcija uključujući i anafilaksiju.

Prvi korak u dijagnostici predstavljaju kožni prick testovi i in vitro IgE testovi, ali njihova pozitivna prediktivna vrijednost manja je od 75. Osim toga, brojni komercijalni reagensi za kožne testove imaju nisku osjetljivost budući da su mješavine pšeničnih bjelancevina topivih u vodi i soli, a nedostaju alergeni iz netopivih frakcija. Testiranje sa sirovim materijalom dijelom prevladava ovaj problem, iako je u mnogim slučajevima opterećenje hranom neophodno za postavljanje konačne dijagnoze (3).

Pekarska astma

Pekarska astma i rinitis alergijski su odgovori na inhalaciju pšeničnog i drugog brašna i prašine. Dijagnoza se obično postavlja na temelju kožnog testa i dokazom specifičnih IgE protutijela kao i anti-a-amilaza IgE u serumu (3).

IMUNOLOŠKI POSREDOVANI OBLIK

Preosjetljivost na gluten

U posljednje vrijeme postalo je jasno da osim bolesnika s celijakijom i alergijom na gluten postoje i osobe koje reagiraju na gluten, ali kod kojih se ne mogu dokazati ni alergijski ni autoimuni mehanizmi. Stoga se oni općenito označavaju kao ne-celijakična preosjetljivost na gluten ili jednostavno preosjetljivost na gluten (3). Prema definiciji, to je stanje u kojem ingestija hrane koja sadrži gluten (pšenica, raž, ječam) dovodi do jedne ili više imunoloških, morfoloških i simptomačkih manifestacija u osoba u kojih je isključena celijakija i alergija na gluten (3, 4). Epidemiološki podaci za ovaj poremećaj značajno se razlikuju od studije do studije, navodeći prevalenciju u općoj populaciji koja varira od 0,63-6% (10).

Klinički, bolest može podsjećati na celijakiju ili alergiju na gluten i može se očitovati brojnim crijevnim (proljev, distenzija, bol u trbuhu, nadutost, flatulencija) i/ili izvancrijevnim simptomima (slabost, glavobolja, letargija) koji se javljaju kratko nakon ingestije glutena i poboljšaju se s uvođenjem bezglutenske prehrane (2, 4, 7, 10, 11). Stoga je u praksi vrlo važno razlikovati celijakiju od necelijakične preosjetljivosti na gluten, ali za razliku od celijakije, u ovom poremećaju sluznica tankog crijeva obično je uredna i u krvi bolesnika protutijela tipična za celijakiju (anti tTG) su negativna (3, 7).

Drugim riječima, to su oni bolesnici koji imaju negativne imunološke testove na pšenicu, negativne serološke testove za celijakiju (anti-tTG i EMA) uz uredan nalaz ukupnog IgA te uredan nalaz biopsije sluznice tankog crijeva, ali mogu imati pozitivna protutijela na glijadin (AGA). Dijagnoza se postavlja kriterijem isključivanja jer za sada ne postoje laboratorijski biomarkeri specifični za preosjetljivost na gluten. Treba učiniti i opterećenje glutenom, a poželjno bi bilo provesti ga kao dvostruko slijepo i placebo kontrolirano, kako bi se odredilo kojim će bolesnicima koristiti bezglutenska prehrana odnosno, kada ona nije opravdana (2-4, 7, 10, 11).

Patogeneza preosjetljivosti na gluten nije razjašnjena. Nije čak ni potpuno jasno radi li se isključivo o glutenu, ili ulogu igraju i neki neglutenski sastojci pšenice (7, 10). Nasuprot celijakiji, osobe s preosjetljivosti na gluten imaju urednu permeabilnost crijeva, a i jednako su zastupljene osobe i s pozitivnim i s negativnim HLA-DQ2 i DQ8 heterodimerom što znači da gluten može izazvati simptome i u osoba bez specifičnog HLA profila (1, 3). Postoji povećani broj intraepitelijalnih limfocita, ali ekspresija gena vezanih za stečenu imunost nije povećana što ukazuje na važnost uloge nespecifičnog prirođenog imunološkog odgovora (1, 3, 10, 11).

Potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se proširilo znanje o preosjetljivosti na gluten, poremećaju koji se širom svijeta sve više prihvaća, a oko kojeg postoje još brojne nejasnoće i brojna neriješena pitanja (4, 10).

Diferencijalna dijagnoza različitih oblika poremećaja vezanih za gluten

Alergiju na gluten, celijakiju i preosjetljivost na gluten moguće je, a i potrebno, razlikovati na osnovi kombinacije kliničkih, bioloških, genetskih i histoloških podataka. U većini slučajeva, već na temelju kliničke slike može se razlikovati alergija na gluten od preostala dva stanja. Određivanje specifičnih biomarkera za alergiju na gluten i celijakiju odgovarajući je prvi korak u dijagnostičkom procesu koji uključuje i opterećenje glutenom (alergija) te intestinalnu biopsiju (celijakija). Ako se ove dvije bolesti isključuje kao i ostali mogući uzroci simptoma, tada treba razmotriti preosjetljivost na gluten što se potvrđuje ili isključuje dvostruko slijepim placebo kontroliranim opterećenjem glutenom (3).

Liječenje s bezglutenskom prehranom

Općenito, liječenje poremećaja vezanih uz gluten temelji se na prehrani iz koje su isključene žitarice koje sadrže gluten (3). Za bolesnike s celijakijom, bezglutenska prehrana, koja podrazumijeva prehranu bez pšeničnog, raženog i ječmenog brašna te svih namirnica koje

ih sadrže, mora biti stroga i provodi se doživotno, budući da i mali tragovi glutena u hrani mogu dovesti do oštećenja sluznice (3, 9).

Danas, kada sve veći broj ljudi ili na savjet liječnika ili samoinicijativno započinje bezglutensku prehranu, važno je naglasiti da se uvijek prije započinjanja bezglutenske prehrane isključi celijakija i alergija na gluten (11). Nadalje, iako je bezglutenska prehrana sigurna čak i kad se koristi za duže vrijeme, smatra se da bi se osoba koja započinje bezglutensku prehranu trebala posavjetovati i biti pod nadzorom nutricioniste (11, 12). Naime, ne samo što postoje neki specifični nedostaci bezglutenske prehrane (npr. unos tiamina i vitamina A) nego i loš odabir namirnica, više nego sama dijeta po sebi, mogu biti razlogom za nutritivne deficite (12). Bezglutenska prehrana može biti dobro balansirana prehrana, ali to ne znači da je ujedno i zdravija iako upravo s tom idejom u posljednje vrijeme stječe sve veću popularnost u općoj populaciji (2, 13). Stoga je važno naglasiti da za sada ne postoje dokazi koji bi podržali tezu da je ova prehrana poželjnija ili zdravija za opću populaciju (2).

Zaključno, postalo je jasno da reakcija na gluten nije samo ograničena na celijakiju već postoji cijeli niz poremećaja vezanih uz gluten koji se dijele u tri osnovna oblika: alergijski (alergija na pšenicu), autoimuni (celijakija) i vjerojatno imunološki posredovani (preosjetljivost na gluten). Sve ove poremećaje potrebno je međusobno razlikovati na osnovi kombinacije kliničkih, bioloških, genetskih i histoloških podataka, poštujući dijagnostičke postupnike. U liječenju se koristi bezglutenska prehrana, ali se prije njenog započinjanja mora svakako isključiti i alergija na gluten i celijakija.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. De Punder K, Pruimboom L. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients*. 2013; 5: 771-87.
2. Gaesser GA, Angadi SS. Gluten-free diet: imprudent dietary advice for the general population? *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112 (9): 1330-3.

Summary

GLUTEN IN DIET: THE CAUSE OF CELIAC DISEASE OR SOMETHING MORE

Z. Mišak

Gluten is a protein found in wheat, ray and barley that is globally, on everyday basis ingested with food in considerable amount. Nowadays, it has become clear that gluten, besides causing celiac disease in genetically predisposed patients, can cause a whole spectrum of different disorders. These gluten induced disorders are classified according to three main forms of gluten reactions: allergic (wheat allergy), autoimmune (celiac disease) and possibly immune-mediated (gluten sensitivity). The aim of this article is to summarize the history of gluten presence in human nutrition as well as to review gluten dependent disorders, with particular regard to diagnostic algorithms and treatment.

Descriptors: GLUTEN, CELIAC DISEASE, WHEAT ALLERGY, GLUTEN SENSITIVITY

Primljeno/Received: 18. 2. 2014.

Prihvaćeno/Accepted: 12. 3. 2014.

3. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012; 10: 1-13.
4. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G. Non-celiac Gluten Sensitivity. Is it in the Gluten or the Grain? *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22 (4): 435-40.
5. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (49): 835-46.
6. Greco, L. From the Neolithic Revolution to Gluten Intolerance: Benefits and Problems Associated with the Cultivation of Wheat. *J Pediatr Gastroenter Nutr*. 1997; 24: 14-7.
7. Picarelli A, Borghini R, Isonne C, Di Tola M. Reactivity to dietary gluten: new insights into differential diagnosis among gluten-related gastrointestinal disorders. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123 (12): 708-12.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54 (1): 136-60.
9. Parada A, Araya M. History of gluten and its effects on celiac disease. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1319-25.
10. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol*. 2013; 10 (5): 383-92.
11. Eswaran S, Goel A, Chey WD. What role does wheat play in the symptoms of irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013; 9 (2): 85-91.
12. Gibson PR, Muir JG. Non-nutritional effects of food: An underutilized and understudied therapeutic tool in chronic gastrointestinal Diseases. *J Gastroenter Hepatol*. 2013; 28 (4): 37-40.
13. Frye RE, Rossignol D, Casanova MF et al. A Review of Traditional and Novel Treatments for Seizures in Autism Spectrum Disorder: Findings from a Systematic Review and Expert Panel. *Front Public Health*. 2013; 1: 31.