

The validity of gluten-free diet in Hashimoto's thyroiditis: statement of the Expert Committee of the Section of Medical Dietetics of the Polish Society for Parenteral, Enteral Nutrition and Metabolism (POLSPEN)

Dr hab. n. o zdr. dr med. Dorota Szostak-Węgierek¹, Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk², Dr n. med. Wioleta Respondek³, Dr hab. inż. Iwona Traczyk⁴, Prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska⁵, Dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska⁶, Dr hab. inż. Dariusz Włodarek⁷, Dr n. med. Anna Jeznach-Steinhagen¹, Dr n. wet. Joanna Bierła⁵, Dr hab. inż. Ewa Lange⁷, Dr inż. Danuta Gajewska⁷

¹ Zakład Dietetyki Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Poradnia Endokrynologiczna, Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

⁴ Zakład Żywności Człowieka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵ Pracownia Immunologii, Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”

⁶ Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁷ Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywności Człowieka i Konsumpcji, SGGW w Warszawie

Streszczenie

Słowa kluczowe

choroba Hashimoto, celiakia, nieceliakalna nietolerancja glutenu, dieta bezglutenowa

Opracowanie obejmuje zagadnienia patogenezy autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, diagnostyki i leczenia choroby Hashimoto, patogenezy, diagnostyki i leczenia celiakii oraz innych form nietolerancji glutenu, a także zasady stosowania diety bezglutenowej oraz potencjalne zagrożenia z nią związane. Opisano także patogenetyczne podstawy częstego współwystępowania choroby Hashimoto i celiakii oraz efekty stosowania diety bezglutenowej w przypadku współistnienia tych dwóch schorzeń. Nie ma jednak badań oceniających skuteczność diety bezglutenowej u osób z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy nie wykazujących cech celiakii. Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa wyciągnięto następujące wnioski:

1. Stosowanie rygorystycznej diety bezglutenowej u pacjentów z chorobą Hashimoto jest uzasadnione jedynie w przypadku współistnienia celiakii.
2. Błędem jest stosowanie diety bezglutenowej u pacjentów z chorobą Hashimoto bez wcześniejszych serologicznych badań przesiewowych w kierunku celiakii.
3. Brak jest obecnie dowodów na to, że dieta bezglutenowa u osób z chorobą Hashimoto bez współistniejącej celiakii korzystnie wpływa na przebieg choroby.
4. Nie można jednak wykluczyć, że u części chorych na chorobę Hashimoto może współwystępować nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, co może uzasadniać wprowadzenie u nich diety bezglutenowej. Ewentualne korzystne działanie diety bezglutenowej na przebieg choroby Hashimoto u tych chorych wymaga dalszych badań.
5. Wieloletnie stosowanie diety bezglutenowej, w przypadku złego jej zbilansowania, niesie ze sobą ryzyko wielu niekorzystnych skutków zdrowotnych, w tym także nasilonie ryzyko sercowo-naczyniowe.
6. Nie należy zalecać diety bezglutenowej u osób bez celiakii lub innych form nietolerancji glutenu.

Abstract

Key words

Hashimoto's thyroiditis, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, gluten-free diet

The paper describes the following issues: pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, diagnostics and treatment of Hashimoto's thyroiditis, pathogenesis, diagnostics and treatment of celiac disease and other forms of gluten intolerance, as well as principles of gluten-free diet and the related potential harms. Pathogenetic mechanisms related to common comorbidity of Hashimoto's thyroiditis and celiac disease and also efficacy of gluten-free diet in such cases is discussed. However, there is no studies aiming at evaluation of effectiveness on gluten-free diet in subjects with autoimmune thyroid diseases without coexisting celiac disease. On the basis of the literature review the following conclusions were drawn:

1. Following a strict gluten-free diet by patients with Hashimoto's thyroiditis is justi-

- fied only in the case of celiac disease coexistence.
2. Prescribing a gluten-free diet to patients with Hashimoto's thyroiditis without previous serological diagnosis of celiac disease is wrong.
 3. Currently, there is a lack of evidence supporting the concept that a gluten-free diet in patients with Hashimoto's thyroiditis without coexisting celiac disease is beneficial.
 4. However, it cannot be excluded that in some patients Hashimoto's thyroiditis may coexist with non celiac gluten intolerance what may justify prescribing a gluten-free diet. Possible beneficial effect of gluten-free diet on the course of Hashimoto's thyroiditis in these patients requires further investigation.
 5. Long-term following of a gluten-free diet, if it is not properly balanced, may result in the risk of many adverse health effects including increased cardiovascular risk.
 6. Patients without celiac disease or other forms of gluten intolerance should not be advised to follow a gluten-free diet.

Choroba Hashimoto (ChH) została opisana po raz pierwszy przez doktora Hakaru Hashimoto w 1912 r¹. U czterech pacjentów rozpoznał on przewlekłą chorobę tarczycy nazywając ją wolem limfoidalnym. W tarczycach tych pacjentów występowały zmiany pod postacią nacieków z komórek limfatycznych i eozynofilowych, włóknienia i atrofii mięszu.

Od tego czasu schorzenie to określano w różny sposób: zapalenie tarczycy typu Hashimoto, przewlekłe zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy limfocytarne, wole limfoidalne, a ostatnio – autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy¹. Obecnie jest to jedna z najczęściej występujących patologii tarczycy. Wiadomo też, że częstość jej występowania znacznie wzrosła w drugiej połowie XX wieku, co wskazuje na znaczenie czynników środowiskowych w jej etiopatogenezie.

1. Podstawy patogenezy autoimmunizacyjnych chorób tarczycy.

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy (ang. *autoimmune thyroid diseases*, AITD), do których zalicza się chorobę Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease*, GD), destruk-

cyjne zapalenia tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym (sporadyczne niebolesne zapalenie tarczycy, poporodowe zapalenie tarczycy) oraz przewlekłe autoimmunologiczne (limfocytowe) zapalenie tarczycy (chorobę Hashimoto), należą do najczęstszych chorób autoimmunologicznych u człowieka (Tabela 1). AITD są wywołane odpowiedzią immunologiczną przeciwko antygenom komórek tarczycy (2-4). Charakterystycznym objawem choroby Gravesa- Basedowa (GD) jest nadczynność tarczycy, która jest wywołana autoprzeciwciałami reagującymi z receptorem dla tyreotropiny (ang. *thyroid stimulating hormone receptor*, TSH-R). W chorobie Hashimoto (ang. *Hashimoto's thyroiditis*, HT), przewlekłe zapalenie autoimmunizacyjne może prowadzić do powolnego niszczenia/zwłóknienia tarczycy i w końcowych stadiach HT dochodzi do rozwoju objawów niedoczynności tarczycy. Choć obraz kliniczny AITD jest różnorodny, to immuno-patogeneza i genetyka tych chorób jest częściowo zbliżona.

Tabela 1. Uproszczona charakterystyka autoimmunizacyjnych chorób tarczycy

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy		
Choroba Gravesa i Basedowa	Destrukcyjne zapalenia tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym	Przewlekłe autoimmunologiczne (limfocytowe) zapalenie tarczycy
ChGB najczęściej przebiega z nadczynnością tarczycy. Stwierdzenie wola nadczyniowego ułatwia rozpoznanie ChGB. U ~30% chorych występują objawy orbitopatii tarczycowej, u 1-3% obrzęk przedgoleniowy.	Do tego typu zapalenia zalicza się niebolesne (ciche) zapalenie tarczycy i poporodowe zapalenie tarczycy. Najbardziej charakterystyczny jest 4-fazowy przebieg choroby: Faza 1 – przejściowa nadczynność tarczycy Faza 2 – przejściowa eutyreoza Faza 3 – przejściowa niedoczynność tarczycy Faza 4 – powrót do eutyreozy	Najczęściej występujący typ AITD. Może przebiegać z eutyreozą albo prowadzić do niedoczynności tarczycy (Hashitoxicosis). Wyróżnia się 2 postaci kliniczne: z wolem i zanikową.

AITD wykazują złożoną patogenezę, a na ich rozwój wpływ mają **czynniki genetyczne, środowiskowe i osobnicze**²⁻⁴. Badania bliźniąt jednoznacznie wskazują na przeważającą rolę predyspozycji genetycznej w rozwoju GD/HT, określając wpływ czynników genetycznych jako odpowiedzialny za nawet 80% podatności. Do polimorfizmów o najlepiej udokumentowanej i potwierdzonej asocjacji z ryzykiem rozwoju GD i/albo HT należą polimorfizmy zlokalizowane w regionie HLA oraz w obrębie genów CTLA-4, PTPN22, TSHR, TG, TPO, FCRL3, IL2RA, FOXP3, CD40⁵⁻⁸. Należy zwrócić uwagę, że tylko geny kodujące podstawowe autoantygeny w AITD: receptor dla TSH (ang. *thyrotropin receptor*, TSHR), peroksydaza tarczycowa (ang. *thyroid peroxidase*, TPO) i tyreoglobulina (ang. *thyroglobuline*, TG) można uznać za swoiste geny podatności dla AITD. Pozostałe polimorfizmy w genach regulujących funkcjonowanie układu immunologicznego (w tym HLA, CTLA-4 i PTPN22) są związane z rozwojem innych chorób autoimmunizacyjnych; fakt ten może tłumaczyć częste współistnienie AITD z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym choroby trzewnej⁹.

Wśród czynników osobniczych i środowiskowych związanych z rozwojem AITD wymienia się:

- Płeć żeńska; Częstość występowania HT wzrasta z wiekiem i jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn (stosunek kobiet do mężczyzn waha się od 5:1 do 10:1)
- Infekcje; doniesienia na temat infekcyjnych przyczyn powstawania chorób AITD wymagają dalszej weryfikacji. W trakcie zakażenia bakterią *Yersinia enterocolitica* może dojść do rozwoju GD, ponieważ jeden z antygenów tej bakterii jest zbliżony strukturalnie do receptora TSHR.
- Stres emocjonalny; jednym z czynników wyzwalających rozwój GD może być silny stres emocjonalny, co wskazuje na ścisły związek pomiędzy układami: neuro-endokrynologicznym i immunologicznym.
- Nikotynizm; Palenie papierosów jest udokumentowanym czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko rozwoju GD i orbitopatii Gravesa. Z drugiej strony, zaprzestanie palenia papierosów może wpływać na rozwój HT i niedoczynności tarczycy.
- Nadmierna podaż jodu; długotrwała, nadmierna ekspozycja na jod prowadzi do nasilonych procesów jodowania tyreoglobuliny, co zwiększa jej immunogenność i inicjuje procesy autoimmunizacyjne (zwiększenie stężenia przeciwciał anti-TPO i anti-TG) i rozwój HT u osób predysponowanych genetycznie.
- Niedobór selenu i witaminy D; choć opisywany jest związek pomiędzy niedoborem selenu i niedoborem witaminy D a rozwojem AITD, to wyniki badań klinicznych analizujących wpływ suplementacji są niejednoznaczne¹⁰⁻¹².
- Zanieczyszczenie środowiska; z zanieczyszczeń środowiska wymienia się polichlorowane bifenyle (w przeszłości stosowane szeroko do produkcji

klejów używanych w budownictwie, czy fug; ich źródłem są też tłuste produkty mięsne) i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (powstające m.in., podczas termicznego przetwarzania żywności¹³.

- Leki wpływające na układ immunologiczny, np. interferon- α , węglan litu, leczenie przeciwwirusowe (lamiwudyna + indinawir + ritonawir + stawudyna), alemtuzumab (przeciwciało anti-CD52).

2. Diagnostyka choroby Hashimoto

W diagnostyce przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy należy analizować wspólnie:

- Obraz kliniczny, w tym objawy zaburzeń czynności tarczycy (głównie niedoczynności tarczycy), wole, współistniejące choroby autoimmunizacyjne, przyjmowane leki i wywiad rodzinny chorób autoimmunizacyjnych;
- Stężenie TSH i hormonów tarczycy; badanie TSH można uznać jako badanie przesiewowe w kierunku pierwotnej niedoczynności tarczycy. Przy podwyższonym stężeniu TSH konieczna jest analiza FT4 (wolna tyroksyna).
- Stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym (Tabela 2); Diagnostykę HT należy rozpocząć od oznaczenia przeciwciał anti-TPO, a przeciwciała anti-TG należy traktować jako badanie pomocnicze. U chorych z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy mogą występować przeciwciała anti-TSHR (stymulujące albo blokujące), które mogą być przyczyną rozwoju nadczynności tarczycy, orbitopatii albo zanikowego zapalenia tarczycy.
- Badania obrazowe, głównie USG tarczycy; w HT obraz miększu tarczycy niejednorodny, o obniżonej echogeniczności, przepływ początkowo może być wzmożony następnie może ulec obniżeniu. W fazie zaawansowanej występuje zmniejszenie objętości gruczołu, pasma zwłóknień oraz zwapnienia.

Kryteria rozpoznania HT nie są jednoznacznie ustalone i wciąż budzą pewne kontrowersje. O rozpoznaniu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy może decydować stwierdzenie: podwyższonego stężenia przeciwciał anti-TPO i/lub anti-TG u osoby z wolem lub niedoczynnością tarczycy. U chorych z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw tarczycowym bez wola, w okresie eutyreozy należy zwrócić uwagę na obraz USG. W sytuacjach wątpliwych można rozważyć wykonanie biopsji cienkoigłowej tarczycy. Niektóre ośrodki rozpoznają HT tylko u chorych: (i) z pierwotną niedoczynnością tarczycy i (ii) podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw tarczycowym (głównie anti-TPO) i ewentualnie (iii) z typowym obrazem USG.

Tabela 2. Diagnostyka serologiczna AITD

	Przeciwciała przeciwtarczycowe		
	anty-TPO	anty-TG	anty-TSR
Choroba Hashimoto	90-100%	60-90%	~10%
Choroba Gravesa i Basedowa	50-80%	50-70%	80-95%
Ciche zapalenie tarczycy Poporodowe zapalenie tarczycy	80-90%	50-80%	0%
Ogólna populacja	8-27%	5-20%	

W tabeli przedstawiono odsetek osób, u których stwierdza się zwiększone stężenie przeciwciał. Zmodyfikowane na podstawie ⁴

3. Leczenie choroby Hashimoto

Obecnie nieznanym jest udowodnione leczenie przyczynowe autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Ponadto wyniki dotychczasowych badań klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w okresie eutyreozy w celu uzyskania remisji zapalenia albo spowolnienia przebiegu destrukcji tarczycy są najczęściej niekonkluzywne. Aktualne Zalecenia Międzynarodowych Towarzystw Naukowych koncentrują się więc na leczeniu substytucyjnym u chorych z HT w okresie jawnej albo subklinicznej niedoczynności tarczycy¹⁴⁻¹⁶.

Podstawową zasadą leczenia jawnej niedoczynności tarczycy jest uzupełnianie niedoboru hormonów tarczycy poprzez suplementację lewoskrętnej tyroksyny (L-T4). Średnie zapotrzebowanie na lewotyroksynę u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy wynosi 0,8-1,6 µg/kg/dobę i zależy ono od: płci, wieku, etiologii choroby oraz zachowanej funkcji tarczycy. Ponadto przy ustalaniu dawki L-T4 należy uwzględnić: współistnienie towarzyszących chorób, obecność ciąży jak również docelowe wartości TSH.

Właściwie prowadzona terapia powoduje u większości chorych ustąpienie objawów niedoczynności, normalizację stężenia TSH i FT4 oraz poprawę jakości życia.

U chorych z nieadekwatnie dużymi dawkami L-T4 albo u chorych z utrzymującym się podwyższonym stężeniem TSH należy rozważyć:

- Nieregularne przyjmowanie leku przez chorego.
- Nieprzestrzeganie przez chorego zasad przyjmowania leków; najczęściej jest to zbyt krótki odstęp czasowy pomiędzy zażyciem L-T4 a posiłkiem albo przyjęciem innego leku/suplementu zmniejszającego wchłanianie L-T4 (np. związki żelaza, wapnia, inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H2, białko sojowe).
- Zaburzenia wchłaniania L-T4 spowodowane np. chorobą trzewną, nietolerancją laktozy, infekcją *Helicobacter pylori* oraz przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka ¹⁷

- Interferencje z lekami powodującymi przyśpieszenie metabolizmu L-T4 (np. barbiturany, karbamazepina, rifampicyna, fenytoina, inhibitory kinazy tyrozynowej) albo zwiększenie stężenia białek wiążących tyroksynę (np. doustna tabletkowa antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza, tamoksifen)

4. Patogeneza nietolerancji glutenu

Przez wiele lat termin „nietolerancja glutenu” był synonimem choroby trzewnej (celiakii). Dzisiaj obejmuje on także alergię na gluten i tzw. nieceliakalną nietolerancję glutenu (NCNG)¹⁷. W niniejszym opracowaniu skupiono się głównie na patofizjologii choroby trzewnej (celiac disease, CD).

Choroba trzewna rozwija się w wyniku interakcji czynników żywieniowych (gluten), genetycznych i immunologicznych. Charakteryzuje się zapaleniem jelita cienkiego u osób predysponowanych genetycznie, spowodowanym niewłaściwą reakcją immunologiczną na gluten. Toksyczność glutenu indukuje aktywację limfocytów T i w konsekwencji uszkodzenie enterocytów, czego efektem są zaburzenia wchłaniania ¹⁸.

Gluten

Gluten jest mieszaniną białek spichrzeniowych nasion takich zbóż, jak pszenica, żyto, jęczmień i owies. Peptydy glutenu zdolne wywołać reakcję charakterystyczną dla choroby trzewnej należą do prolamin (białka nierozpuszczalne w wodzie, a rozpuszczalne w 50-70% alkoholu), wśród których wyróżnia się gliadynę obecną w pszenicy, sekalinę zawartą w życie, hordeinę – w jęczmieniu oraz aweninę – w owsie^{17,19}. Warto zaznaczyć, że awenina owsa nie zawsze wywołuje reakcje charakterystyczne dla glutenu i może być spożywana przez niektóre osoby z nietolerancją glutenu ²⁰.

Białka glutenowe charakteryzują się wysoką zawartością proliny i glutaminy. Obecność proliny powoduje, iż nie są one całkowicie hydrolizowane w jelicie cienkim, gdyż enzymy proteolityczne przewodu pokarmowego człowieka

nie mają aktywności endopeptydazy prolinowej. Skutkuje to gromadzeniem w jelicie cienkim peptydów o długości do 50 aminokwasów, wśród których występują fragmenty mogące wywołać nieprawidłową reakcję immunologiczną u osób genetycznie do tego predysponowanych²¹.

Za najbardziej immunogeny w chorobie trzewnej uważany jest peptyd 33-Mer, nie podlegający hydrolizie w jelicie cienkim, obejmujący 6 nakładających się na siebie epitopów istotnych w patogenie choroby trzewnej^{17, 21, 22}. Za toksyczność peptydów glutenowych bezpośrednio odpowiedzialna jest glutamina, która po deamidacji (proces opisany poniżej) powoduje zwiększoną aktywację gluteno-swoistych limfocytów T.

Czynniki genetyczne

Główne determinanty genetyczne CD zostały zidentyfikowane w układzie HLA (*Human Leukocyte Antigen*)²³. U około 95% osób dotkniętych celiakią występuje genotyp HLA-DQ2, u pozostałych – DQ8. Mimo tego, że obecność HLA-DQ2/DQ8 jest konieczna, nie jest jednak wystarczająca do rozwinięcia się choroby – ekspresję tych genów stwierdza się u 20-40% osób z populacji ogólnej, a tylko niektóre z nich zapadają na chorobę trzewną²⁴. Inaczej mówiąc, nieobecność genotypu HLA-DQ2/DQ8 właściwie wyklucza rozpoznanie celiakii, jego obecność natomiast każe rozważyć możliwość jej istnienia. W CD molekuly HLA obecne na komórkach prezentujących antygen (*antigen presenting cells*, APCs) prezentują epitopy glutenu komórkom TCD4+ prowadząc do ich aktywacji²⁵.

W patogenie choroby trzewnej rozważa się również znaczenie innych genów, nie związanych z układem HLA (non-HLA genes). Wydaje się, że odgrywają tu rolę zarówno polimorfizmy pojedynczych genów dla czynników kontrolujących odpowiedź immunologiczną (m.in. dla interleukiny 2 i 21) jak i rozwój limfocytów T w grasicy²⁶.

Odpowiedź immunologiczna

Reakcje immunologiczne wywołane przez gluten występują w błazce właściwej i w nabłonku błony śluzowej jelita cienkiego i obejmują odpowiedź immunologiczną o charakterze zarówno nieswoistym jak i swoistym^{27, 28}. Opisane powyżej peptydy pokonują barierę nabłonkową jelita cienkiego i docierają do blaszki właściwej błony śluzowej. Na tym etapie istotna jest prawidłowość funkcjonowania bariery jelitowej²⁹. Jednymi z głównych białek regulującymi przepuszczalność nabłonka jelitowego są kładyny. Stanowią one integralną część tzw. ścisłych połączeń (*tight junction*) międzykomórkowych i pełnią główną rolę w regulacji adhezji i polaryzacji komórek, a także śródkomórkowego transportu jonów, wody i innych molekuł¹⁸. Osłabienie bariery jelitowej prowadzi do nieprawidłowego wnikania antygenów przez warstwę nabłonkową. Gliadyna niemalże natychmiast może zmienić funkcjonowanie śluzówkowej bariery jelitowej, indukując zmiany filamentów aktyny i wpływając na ekspresję połączeń ścisłych.

Częściowo strawione peptydy gliadyny docierają do blaszki właściwej błony śluzowej jelita cienkiego i tu dochodzi do kluczowej reakcji, z punktu widzenia odpowiedzi immunologicznej, tzw. deamidacji²⁸. Polega ona na konwersji, zawartej w peptydzie, glutaminy w kwas

glutaminowy pod wpływem tkankowej transglutaminazy (tTG)³⁰. Białka glutenowe są specyficzne, ponieważ, jak już wspomniano, mają niespotykaną w innych białkach wysoką zawartość glutaminy (aż do 40%). Po procesie deamidacji stają się one ligandami o wysokim powinowactwie dla komórek z HLA-DQ2 lub DQ8 i w tej postaci rozpoznawane są przez limfocyty T.

Tkankowa transglutaminaza (tTG) jest wszechobecnym enzymem katalizującym potranslacyjną modyfikację białek i uwalniana jest z komórek pod wpływem mechanicznego stresu, uszkodzenia komórek w trakcie procesu zapalnego, infekcji czy apoptozy³¹. W celiakii pełni kluczową rolę jako enzym warunkujący deamidację glutaminy, jak również jest uznana za autoantygen choroby trzewnej³².

Proces deamidacji glutaminy w peptydach gliadyny jest niezbędnym zjawiskiem dla wywołania reakcji na gluten. Powstało jednak pytanie, dlaczego tylko niektóre reszty glutaminowe glutenu ulegają działaniu tkankowej transglutaminazy. Wydaje się, że znaczenie ma tu zawartość proliny w peptydzie. Zaobserwowano, że obecność tego aminokwasu trzy pozycje od „docelowej” dla tTG glutaminy ma silny pozytywny wpływ na deamidację³³. W tym zjawisku szuka się wytłumaczenia faktu, że białko owsa, awenina, może nie wywoływać objawów celiakii. Zawartość w nim glutaminy bowiem jest zbliżona do zawartości tego aminokwasu w gliadynie, hordeinie i sekalinie (około 36%), ale zawartość proliny jest dwukrotnie niższa (20% vs 10%)²⁷.

Badania pogłębione wskazują, że u osób z haplotypem HLA-DQ2 dla wywołania reakcji na gluten wystarczy deamidacja gliadyny w jednym miejscu, natomiast w przypadku obecności haplotypu HLA-DQ8 konieczna jest modyfikacja dwóch glutamin w gliadynie. Po części może to tłumaczyć rzadsze występowanie celiakii u osób z haplotypem HLA-DQ8 niż z HLA-DQ2 (5% vs 95%)³⁴.

W blaszce właściwej, kaskadę reakcji immunologicznej rozpoczynają komórki TCD4+, które rozpoznają gluten jako substancję obcą po zaprezentowaniu jego epitopu przez komórki prezentujące antygen (APCs, antigen presenting cells) z molekułami kodowanymi przez HLA-DQ2 (lub DQ8). Pobudzone komórki TCD4+ produkują cytokiny prozapalne, m.in. interferon gamma (INF γ), czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *Tumor Necrosis Factor*), IL-15 i IL-17. Inicjują one reakcję zapalną^{28, 35}, a także wzmagają reakcję immunologiczną poprzez zwiększenie przepuszczalności nabłonka dla nowych antygenów. Drugim efektem aktywacji komórek TCD4+ jest pobudzenie limfocytów B do produkcji swoistych przeciwciał – antygliadynowych i przeciwko transglutaminazie tkankowej³⁶.

Uważa się, że gliadyna, również bezpośrednio, stymuluje odpowiedź nieswoistą, pobudzając ekspresję IL-15 w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego. IL-15 aktywuje proliferację śród nabłonkowych limfocytów T (IEL – *intraepithelial lymphocyte*), stymuluje dojrzewanie komórek dendrytycznych, zwiększa czułość limfocytów T do rozpoznawania toksycznych epitopów gliadyny^{37, 38}.

Podsumowując, efektem pobudzenia komórek TCD4+ jest wzmocniona sekrecja cytokin prozapalnych, metaloproteinaz o właściwościach cytotoksycznych, a także białek procesu apoptozy. Działanie tych substancji odpowie-

działne jest za zniszczenie błony śluzowej jelita cienkiego z charakterystycznym, dla choroby trzewnej, zanikiem kosmków jelitowych^{36, 28}.

Inne niż celiakia choroby glutenezależne

Pojęcie „nietolerancja glutenu” ma obecnie szersze znaczenie, obejmujące nie tylko celiakię, ale również alergię na gluten i tzw. nieceliakalną nietolerancję (nadwrażliwość) na gluten.

Alergia zwykle dotyczy nadwrażliwości na białko pszenicy i jest reakcją IgE-zależną. Głównym alergenem glutenu jest gliadyna- ω 5, która może wywołać zależną od pszenicy, indukowaną wysiłkiem fizycznym, reakcję anafilaktyczną. Ponadto gliadyny α i γ mają właściwości białek wiążących IgE³⁹. Reakcja alergiczna pojawia się w kilka godzin po spożyciu glutenu i nie powoduje trwałych uszkodzeń tkanek i narządów¹⁷.

Do wykreowania pojęcia zespołu nadwrażliwości na gluten niezwiązanej z celiakią (NCNG) przyczyniły się obserwacje kliniczne, które pozwoliły wyodrębnić grupy pacjentów z objawami ze strony przewodu pokarmowego

(ból brzucha, wzdęcia, biegunka, zaparcia) i/lub spoza niego (przewlekłe zmęczenie, ból głowy, ból stawów, mięśni, stany lękowe, anemia), u których nie stwierdza się ani serologicznych, ani histopatologicznych cech choroby trzewnej, czy alergii na gluten, a u których zastosowanie diety bezglutenowej prowadzi do ustąpienia dolegliwości^{40,41}.

NCNG można rozpoznać u osób, u których eliminacja glutenu z diety prowadzi do ustąpienia dolegliwości, a powrót do jego spożywania powoduje ich nawrót. Warunkiem koniecznym postawienia diagnozy NCNG jest wykluczenie CD (ujemne wyniki badań serologicznych i/lub prawidłowa architektura błony śluzowej jelita cienkiego), a także IgE-zależnej alergii na pszenicę na podstawie oznaczenia miana specyficznych przeciwciał IgE⁴². Patogeneza NCNG pozostaje niejasna. Wydaje się, że jego objawy wywołane są na drodze nie-alergiczej i nie-autoimmunizacyjnej. Być może odgrywa tu rolę wrodzony układ immunologiczny i zaburzona szczelność bariery jelitowej. W tabeli 3 przedstawiono cechy charakterystyczne dla trzech rodzajów nietolerancji glutenu – celiakii, alergii i NCNG.

Tabela 3. Charakterystyka trzech rodzajów nietolerancji glutenu (wg¹⁷).

	Choroba trzewna	Alergia	NCNG
Przyczyna wyjściowa	Predyspozycja genetyczna: HLA-DQ2 lub -DQ8	Atopia	Możliwa predyspozycja genetyczna: HLA DQ2 lub DQ8
Markery laboratoryjne	Przeciwciała IgA (IgG) anty-TG, endomysialne i przeciwko deamidowanemu peptydom gliadyny	Przeciwciała IgE swoiste dla pszenicy, gliadyny- ω 5, a także swoiste IgE dla niespecyficznych białek przenoszących lipidy (<i>non-specific lipid transfer proteins</i> , nsLTP*)	U części pacjentów przeciwciała IgG przeciwko natywnej gliadynie
Objawy histopatologiczne w błonie śluzowej jelita cienkiego	Atrofia kosmków jelitowych, hyperplazja krypt jelitowych, nacieki z limfocytów śródna-błonkowych	Nieobecne, bądź nacieki z limfocytów śródna-błonkowych, eozynofiliów, atrofia kosmków jelitowych, hyperplazja krypt jelitowych	Najczęściej nieobecne, w niektórych przypadkach można stwierdzić nacieki z limfocytów śródna-błonkowych

* nsLTP – są alergenami należącymi do tzw. panalergenów obecnych w żywności pochodzenia roślinnego.

5. Diagnostyka celiakii oraz nadwrażliwości na gluten. Grupy ryzyka celiakii oraz nadwrażliwości na gluten

Do grupy ryzyka zachorowania na celiakię należą:

1. krewni chorych – ze względu na podłoże genetyczne u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) częstość występowania szacuje się na około 10%, a w drugiej linii pokrewieństwa – na około 3%-4%⁴³. Najwyższe ryzyko wystąpienia choroby trzewnej występuje u bliźniąt jednojajowych (75%); wyższe ryzyko zachorowania jest u sióstr (17,6%), niż u braci chorego (10,8%), podczas gdy u rodziców wynosi ono ponad 3%⁴⁴.

Ryzyko wystąpienia celiakii u krewnych II stopnia (babcia, dziadek lub wnukowie) wynosi 2,6%⁴⁵,

2. chorzy na cukrzycę typu 1 (3-12%), oraz z selektywnym niedoborem IgA (10-20%)⁴⁶,
3. osoby z zespołem Downa (5-12%); w polskiej populacji dzieci - 5,4%⁴⁷,
4. większe ryzyko celiakii, niż w populacji ogólnej, jest u osób z zespołem Williamsa (9%), zespołem Turnera (2-5%), autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby (12-13%) oraz autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy (do 7%; najczęściej choroba Hashimoto i choroba Gravesa-Basedowa)^{44,48,49},
5. chorzy na nieswoiste zapalenie jelit (ryzyko wystąpienia celiakii jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej i wynosi ponad 3%)⁵⁰,

6. pacjenci z niewyjaśnioną hypertransaminazemią (obecność choroby trzewnej wykazano na poziomie 9%)⁴⁹,
7. młodzi dorośli z małą śledzioną (występowanie hiposplenizmu u pacjentów z celiakią oceniono na 25-75%)⁵¹,
8. osoby starsze – celiakia może być związana z kolagenowym zapaleniem jelita grubego (KZJG), jak również z limfocytoszą żołądka, jelita grubego i dróg oddechowych.

Wskazania do wykonania badań w kierunku celiakii lub nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten na podstawie rekomendacji NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)^{52,53}:

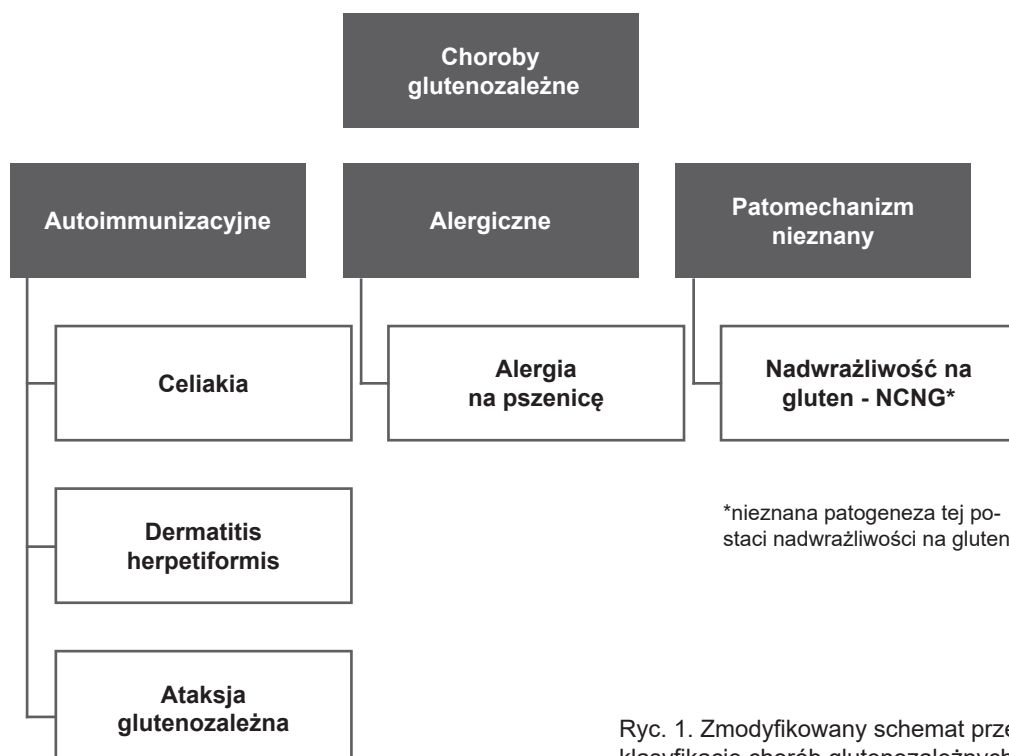
- Utrzymujące się niewyjaśnione objawy w obrębie jamy brzusznej lub przewodu pokarmowego;
- Przewlekła lub okresowa biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha lub wzdęcia;
- Ciężkie lub nawracające aftowe zapalenia jamy ustnej;
- Zahamowanie rozwoju i wzrostu, nieoczekiwana utrata masy ciała;
- Długotrwałe zmęczenie;
- Niewyjaśniona niedokrwistość (z niedoboru żelaza lub inna);
- Cukrzyca typu 1;
- Autoimmunizacyjne choroby tarczycy;
- Zespół jelita drażliwego;
- Krewni pierwszego stopnia osób chorych.

Rozważyć należałoby wykonanie badań serologicznych w kierunku celiakii lub nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten, jeśli występują:

- Zmniejszenie gęstości mineralnej kości (osteomalacja, osteopenia lub osteoporoza);
- Niewyjaśnione objawy neurologiczne (zwłaszcza neuropatia obwodowa lub ataksja);
- Niewyjaśnioną niepłodność lub nawracające poronienia;
- Nawracające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych;
- Defekty szkliwa zębów;
- Zespół Downa;
- Zespół Turnera.

***Wszystkie badania podczas diagnozowania celiakii lub nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten powinny zostać wykonane tylko i wyłącznie na diecie zawierającej gluten**

Diagnostyka chorób glutenezależnych



Ryc. 1. Zmodyfikowany schemat przedstawiający klasyfikację chorób glutenezależnych (wg⁵⁴).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi^{46,53,55} diagnostyka choroby trzewnej powinna być oparta o następujące kryteria:

1. obecność w surowicy krwi swoistych przeciwciał,
2. charakterystyczne zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej jelita cienkiego,
3. podłoże genetyczne – haplotyp HLA-DQ2/DQ8,
4. poprawa objawów klinicznych po wprowadzeniu diety bezglutenowej.

Diagnostyka serologiczna

Obecnie w diagnostyce serologicznej stosowane są testy wykrywające 3 rodzaje przeciwciał:

1. przeciwciała skierowane przeciwko „jelitowej” tTG typu 2 (anty-tTG2)^{56,57},
2. przeciwciała przeciwendomyzjalne (EMA)⁵⁸,
3. przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny (anty-DPG)⁵⁹.

Według obowiązujących wytycznych ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) u pacjentów z objawami sugerującymi chorobę trzewną w pierwszej kolejności należy wykonać ocenę przeciwciał anty-tTG2 w klasie IgA, łącznie z badaniem stężenia całkowitego IgA (w celu wykluczenia przypadków deficytu immunologicznego)⁴⁶. Wyniki fałszywie ujemne mogą wystąpić przy zbyt krótkiej ekspozycji na gluten (np. u dzieci przechodzących z karmienia piersią na pokarm stały) lub przy spożywaniu przez pacjenta diety bezglutenowej (często zalecanej bez wcześniejszej diagnostyki uzasadniającej zasadność takiego postępowania) oraz w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Jedynie u pacjentów z niedoborem IgA (IgA <0,2 g/l) diagnostyka powinna być oparta na ocenie przeciwciał w klasie IgG. U tych chorych zaleca się oznaczenie przeciwciał anty-DPG w klasie IgG. Jeżeli laboratorium nie dysponuje takim testem proponowane są badania przeciwciał anty-tTG2 lub EMA w klasie IgG, ale należy liczyć się z ich niższą czułością.

Ze względu na fakt, że zarówno dodatnia, jak i ujemna wartość predykcyjna badania przeciwciał anty-tTG2-IgA wynosi ponad 98%, nie ma potrzeby rozszerzania pierwszego badania o inne testy serologiczne. Wyjątek mogą stanowić dzieci poniżej 2. roku życia, u których w przypadku objawów sugerujących celiakię i braku przeciwciał anty-tTG2-IgA można dodatkowo ocenić stężenie przeciwciał anty-DPG lub EMA w klasie IgA. Jednak przeciwciała EMA nie powinny stanowić pierwszoplanowego badania serologicznego, gdyż są one mniej czułe⁶⁰ i mogą być ujemne we wczesnym stadium choroby trzewnej. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami ESPGHAN oznaczenie EMA w klasie IgA wykorzystuje się głównie jako test potwierdzenia (badanie drugoplanowe) u dzieci spełniających kryteria rozpoznania bez biopsji jelitowej.

Choroby autoimmunizacyjne, w tym choroby tarczycy, stanowią wskazanie do wykonania badania serologicznego w kierunku celiakii^{46,61}. Diagnostyka serologiczna jest miarodajna tylko wtedy, gdy była poprzedzona dostatecznie długą ekspozycją na gluten, tzn. codziennie, przez co najmniej 6 tygodni spożywanie co najmniej 1 posiłku z zawartością glutenu.^{46,55,61}

Diagnostyka histologiczna

U pacjentów z dodatnimi testami serologicznymi należy wykonać biopsję jelita cienkiego w celu oceny histopatologicznej wycinków (choć aktualne wytyczne ESPGHAN pozwalają na rozpoznanie CD bez wykonywania biopsji u niektórych pacjentów)⁴⁶. Dotyczy to jedynie dzieci z wysokim stężeniem przeciwciał anty-tTG2 – IgA (tzn. 10-krotnie przewyższającym górną granicę normy), u których występują objawy sugerujące CD. U takich pacjentów można odstąpić od endoskopii i biopsji jelita pod warunkiem:

1. stwierdzenia u nich dodatnich przeciwciał EMA w klasie IgA (w celu zmniejszenia ryzyka pomyłki laboratoryjnej badania należy wykonać w surowicy z drugiego pobrania krwi),
2. wykonania badań genetycznych potwierdzających haplotyp HLA DQ2 i/lub HLA-DQ8.

W odróżnieniu od dzieci, u pacjentów dorosłych z dodatnimi wynikami testów serologicznych zawsze należy wykonać biopsję jelita cienkiego z oceną histopatologiczną.

Próbki do badań histologicznych powinny być pobrane podczas badania endoskopowego w liczbie co najmniej 5 wycinków (jeden wycinek z opuszki dwunastnicy i minimum 4 wycinki z dalszej części dwunastnicy). Ocena powinna zawierać opis orientacji, obecności (lub nie) prawidłowych kosmków jelitowych, stopień zaniku kosmków, ocenę głębokości krypt jelitowych, stosunek długości kosmków jelitowych do krypt oraz liczbę limfocytów śródprzelicjalnych w przeliczeniu na 100 enterocytów. Otrzymany wynik należy poddać klasyfikacji wg skali np.: Marsha-Oberhubera⁶².

Obecnie kryteria rozpoznania histopatologicznego również uległy zmianie. Aby rozpoznać CD u pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych wystarczy stwierdzenie przerostu krypt i skrócenie kosmków jelitowych ze wzrostem limfocytozy śródprzelicjalnej (II stopień zmian). Dawniej diagnoza mogła być postawiona jedynie w przypadku stwierdzenia całkowitego zaniku kosmków jelitowych (III stopień). U pacjentów, u których obecne są swoiste przeciwciała w surowicy, a badanie histopatologiczne wykazuje I stopień zmian (jedynie wzrost limfocytozy śródprzelicjalnej) lub jest prawidłowe (0 stopień), możliwe jest rozpoznanie CD potencjalnej, pod warunkiem wykonania badań genetycznych i wykazania obecności haplotypu HLA-DQ2 i/lub DQ8.

Podobnie jak w przypadku diagnostyki serologicznej, pacjent przed badaniem endoskopowym i pobraniem wycinków musi być na diecie zawierającej gluten, gdyż dieta bezglutenowa powoduje normalizację zmian histopatologicznych.

Diagnostyka genetyczna

Badania genetyczne obejmują ocenę alleli DQA1*05/DQB*02 (genotyp HLA-DQ2.5) lub DQA1*02/DQB*02 (genotyp HLA-DQ2.2) kodujących cząsteczkę HLA-DQ2 oraz alleli DQA1*03/DQB*3:02 kodujących cząsteczkę HLA-DQ8. W praktyce badania genetyczne charakteryzuje wysoka wartość predykcyjna wyniku ujemnego – co oznacza, że brak haplotypu HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8

wyklucza rozpoznanie celiakii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi badania genetyczne mają znaczenie:

1. w przypadku diagnostyki CD z pominięciem biopsji jelitowej,
2. w trudnych diagnostycznie przypadkach,
3. w rozpoznaniu CD potencjalnej,
4. w ustaleniu haplotypu w grupach ryzyka.

Badania przesiewowe w grupach ryzyka

ESPGHAN zaleca wykonywanie badań przesiewowych u wszystkich chorych z grup ryzyka⁴⁶, natomiast ACG (*American College of Gastroenterology*)⁶³ jedynie u osób, u których występują objawy wskazujące na CD. Do przesiewowych badań serologicznych używane są testy oceniające stężenie przeciwciał anty-tTG2-IgA (u chorych z deficytem IgA – przeciwciała anty-DGP-IgG lub anty-tTG2-IgG lub EMA-IgG). Można też stosować tzw. panele przeciwciał (anty-tTG2-IgA/anty-DGP-IgG/anty-tTG2-IgG). Pacjenci z dodatnimi testami serologicznymi powinni być zawsze skierowani do dalszej diagnostyki (biopsja jelita cienkiego i ocena histopatologiczna wycinków⁴⁶).

Diagnostyka nadwrażliwości na gluten

Przy podejrzeniu alergii na gluten należy wykonać testy skórne lub testy z surowicy krwi w klasie IgE^{17,39}. Z kolei NCNG można rozpoznać w przypadku wykluczenia zarówno celiakii jak i alergii. U niektórych chorych (u ok. 50%) z NCNG stwierdza się dodatnie przeciwciała przeciwgliadynowe w klasie IgG⁶⁴, jednak swoistość tych przeciwciał jest niska, dlatego nie mogą być one wykorzystywane do diagnostyki NCNG). Ciągłe brak jest wytycznych dotyczących diagnostyki alergii IgE-niezależnych, jak również jasnych kryteriów odróżniających NCNG od alergii IgE-niezależnej – jest możliwe, że część chorych z NCNG to chorzy na alergię IgE-niezależną.

6. Leczenie celiakii oraz nadwrażliwości na gluten

Jedyną formą leczenia chorych na celiakię jest ścisła dieta bezglutenowa (*gluten free diet*, GFD) do końca życia. Pacjenci muszą wyeliminować ze swojej diety pszenicę, jęczmień, otręby zbóż zawierających gluten, kaszę bulgur, kuskus, kamut, żyto, owies nieznanego pochodzenia, orkisz czy pszenżyto. Mogą natomiast spożywać wszystkie rodzaje ryżu, fasoli, gryki, soi, kukurydzy, prosa, tapioki, teffu, komosy ryżowej, mąki z orzechów, mąki ziemniaczanej, mąki z amarantusa czy mąki Montina (z indyjskiej trawy ryżowej). Prawie u 70% pacjentów, zauważalna jest poprawa stanu klinicznego już po 2 tygodniach od wykluczenia glutenu z diety⁴⁵.

Jednak u części pacjentów, pomimo ścisłego stosowania diety bezglutenowej, mogą utrzymywać się stale lub nawracać objawy złego wchłaniania, a w śluzówce jelita towarzyszyć typowe zmiany histologiczne. Może to świadczyć o postaci celiakii odpornej na leczenie dietą bezglutenową.

Leczenie osób z nadwrażliwością na gluten nie posiada jeszcze swoich standardów. Zalecenia oparte są o badania obserwacyjne i stwierdzanie poprawy u pacjentów odstawiających produkty zawierające gluten. Przy aler-

giach związanych z nadwrażliwością na białko pszenicy i reakcją IgE-zależną, po etapie diety eliminacyjnej, proponowane są próby prowokacyjne (małą dawką glutenu). Wciąż trwają dyskusje, jaki czas ma obejmować dieta bezglutenowa przy nieceliakalnych nadwrażliwościach na gluten⁶⁵.

7. Produkty bezglutenowe

GFD jest jedynym sposobem leczenia choroby trzewnej. Musi być ściśle przestrzegana przez całe życie^{66,67}. Całkowita eliminacja glutenu z diety, u większości pacjentów, prowadzi do remisji objawów i poprawy wskaźników serologicznych i histologicznych. GFD muszą także stosować pacjenci z alergią na gluten, przy czym w tym przypadku dieta często stosowana jest okresowo.

Gluten, dla potrzeb wprowadzania diety bezglutenowej, oznacza frakcję białka znajdującą się w pszenicy, życie, jęczmieniu, owsie lub w ich odmianach krzyżowych oraz ich pochodnych, której niektóre osoby nie tolerują oraz która nie rozpuszcza się w wodzie ani roztworze chlorku sodu 0,5 M⁶⁸. Zgodnie z tą definicją źródłem glutenu w diecie są białka pochodzące z następujących zbóż: gliadyna pszenicy, hordeina z żyta, sekalina z jęczmienia; niedozwolone są także orkisz i pszenżyto oraz wszelkie produkty otrzymane z tych zbóż.

Z diety chorych na celiakię należy także wykluczyć ziarna owsa i jego przetwory, pomimo, że awenina owsa nie wywołuje reakcji immunologicznej właściwej dla celiakii w takim stopniu jak białka innych zbóż. Badania naukowe pokazują bowiem, że owies i jego przetwory, bardzo często ulegają zanieczyszczeniom innymi ziarnami i przetworami zbóż. Thompson i wsp. stwierdzili obecność glutenu w 32% próbek badanych zbóż naturalnie wolnych od glutenu⁶⁹. Wyjątek stanowi certyfikowany owies wolny od zanieczyszczeń.

Zgodnie z zaleceniami Kodeksu Żywnościowego⁷⁰ oraz przepisami prawnymi Unii Europejskiej⁶⁸ i Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej⁷¹ za produkty bezglutenowe uznaje się wyłącznie takie, które w postaci sprzedawanej konsumentowi zawierają nie więcej niż 20 mg/kg glutenu. Dodatkowo w Unii Europejskiej wyróżnia się produkty - o bardzo niskiej zawartości glutenu – definicję tę spełniają wyłącznie produkty, w których zawartość glutenu w żywności składającej się z jednego lub większej liczby składników lub zawierającej jeden lub większą liczbę składników wytworzonych z pszenicy, żyta, jęczmienia, owsa lub ich odmian krzyżowych, które zostały specjalnie przetworzone w celu zmniejszenia zawartości glutenu, nie przekracza 100 mg/kg glutenu w żywności sprzedawanej konsumentowi⁶⁸.

8. Choroba Hashimoto a dieta bezglutenowa

Związek między celiakią a chorobą Hashimoto jest dobrze udokumentowany. Pacjenci z chorobą trzewną mają nasilone ryzyko chorób tarczycy rozwijających się na tle autoimmunizacji, i odwrotnie, względnie duży odsetek osób z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy choruje na celiakię^{9,72-84} (Tabela 4).

Tabela 4. Częstość występowania celiakii u pacjentów z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi i u zdrowych ochotników (wg ^{9,84})

Grupa badana	Częstość występowania celiakii (%)
Choroba Hashimoto	0-9,1
Choroba Gravesa-Basedowa	0-5,5
Choroba Addisona	5,4-12,2
Cukrzyca typu 1 u dzieci	3,0-8,0
Cukrzyca typu 1 u dorosłych	2,0-5,0
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby	2,9-6,4
Zdrowi ochotnicy	0,2-1,0

Wydaje się, że u podłoża tej zależności leżą przede wszystkim czynniki genetyczne, które warunkują oba schorzenia – związane z genami kodującymi cząsteczki układu HLA klasy II (głównie takie jak HLA-DQ2 i HLA-DQ8) oraz z polimorfizmami pojedynczych nukleotydów w rejonach genów niezwiązanych z układem HLA, np. kodujących czynniki prozapalne (cytokiny IL-18 i INF-gamma)^{85,86}. Sugeruje się także, że obecne u chorych na celiakię autoprzeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej mogą odgrywać rolę nie tylko w patogenezie samej celiakii, ale także w rozwoju dysfunkcji gruczołu tarczowego. Wydaje się, że reagują one również z transglutaminazą obecną w tkance tarczycy i w ten sposób przyczyniają się do rozwoju jej zapalenia⁷³.

Ciągle brak jest badań, które potwierdzają lub wykluczają współwystępowanie ChH z NCNG⁴¹. Jedynie badania z 2015 roku⁸⁷ pokazują, że podobnie jak chorzy na celiakię, pacjenci z NCNG częściej chorują na choroby o podłożu autoimmunizacyjnym, jednak w badaniu nie uwzględniono poszczególnych jednostek chorobowych.

Odrębnym zagadnieniem jest odpowiedź na pytanie czy spożywanie glutenu może predysponować do rozwoju ChH i czy dieta bezglutenowa może temu schorzeniu zapobiegać. Wśród możliwych mechanizmów uzasadniających takie przypuszczenie wymieniane są:

1. wpływ glutenu na funkcjonowanie bariery jelitowej, doprowadzający do jej rozszczęlnienia i zwiększenia przepuszczalności jelit dla różnych antygenów;
2. podobieństwo glutenu do autoantygenów, co może zapoczątkować proces autoimmunizacyjny;
3. aktywacja reakcji immunologicznych zależnych od limfocytów T i wyzwalanie produkcji autoprzeciwciał reagujących z tkankami pozajelitowymi;
4. wpływ glutenu na skład mikrobioty jelitowej, co może skutkować aktywacją układu immunologicznego w kierunku prozapalnym⁸⁵.

Wpływ glutenu i GFD na rozwój chorób autoimmunizacyjnych, w tym ChH, badany jest obecnie w kilku kierunkach obejmujących ocenę⁸⁵:

1. znaczenia glutenu w tzw. programowaniu żywieniowym, czyli wpływie wczesnego (poniżej 4. miesiąca życia) lub późnego (powyżej 7. miesiąca życia) wprowadzenia glutenu do diety niemowląt na rozwój chorób autoimmunizacyjnych w dalszym życiu;
2. wpływu diety bezglutenowej u chorych na celiakię na rozwój autoimmunizacyjnych zapaleń tarczycy;
3. wpływu diety bezglutenowej na przebieg autoimmunizacyjnych zapaleń tarczycy bez współwystępowania celiakii.

Wprowadzanie glutenu do diety a rozwój chorób autoimmunizacyjnych

W większości obowiązujących schematów żywienia gluten do diety wprowadza się między 17-26 tygodniem życia. Podobnie w Polsce, wprowadzanie do diety pokarmów zawierających gluten powinno się zaczynać od 5. miesiąca życia. Pierwotnie zakładano, że takie postępowanie może chronić przed rozwojem celiakii, zwłaszcza gdy dziecko w okresie rozszerzania diety jest karmione piersią, jednak interwencyjne podwójnie zaślepienie badania z udziałem niemowląt nie potwierdziły tej hipotezy^{88,89}. Natomiast badania obserwacyjne na dużej grupie dzieci (BABYDIAB, BABYDIET, DAISY), z wyjątkiem jednego badania (MIDIA) wykazały, że wprowadzenie do diety glutenu między 3-7 miesiącem życia może korzystnie wpływać na powstawanie autoprzeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 i rozwój tej choroby, przy czym późniejsze wprowadzanie glutenu (powyżej 12. miesiąca) nie chroni przed autoimmunizacją⁹⁰⁻⁹³. Brak jest obecnie danych literaturowych oceniających wpływ wczesnego i późnego wprowadzania glutenu do diety niemowląt na występowanie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ekspertów ESPGHAN gluten do diety niemowląt należy wprowadzać po skończeniu 4. miesiąca życia do 12 miesiąca życia⁹⁴.

Dieta bezglutenowa a choroba Hashimoto

Rygorystyczna GFD stosowana do końca życia to podstawowe leczenie choroby trzewnej. Badanie z 2008 roku, które objęło 924 pacjentów z celiakią, w tym 178 cho-

rych z przynajmniej jedną inną chorobą autoimmunizacyjną sugerowało, że GFD korzystnie wpływa na rozwój uogólnionej autoimmunizacji. Autorzy wykazali, że ryzyko pojawienia się chorób autoimmunizacyjnych u pacjentów na GFD było około dwukrotnie niższe w porównaniu z pacjentami nie stosującymi GFD⁹⁵. W 2000 roku Ventura i wsp. pokazali, że u chorych z celiakią GFD wpływa korzystnie na obniżenie stężenia autoprzeciwciał typowych dla autoimmunizacyjnych chorób tarczycy (AT) oraz cukrzycy typu 1⁹⁶. AT stwierdzono u 14,6% chorych w aktywnej nieleczzonej celiakii. Po 24 miesiącach GFD występowanie AT obserwowano zaledwie u 2,2% pacjentów. Podobne wyniki uzyskano w grupie pacjentów pediatrycznych⁹⁷.

Zaprezentowane badania mogłyby świadczyć o możliwości zastosowania GFD w pierwotnej prewencji autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, szczególnie u chorych na celiakię, jednak ostatnio opublikowane badania nie potwierdzają tej hipotezy. Ansaldi i wsp. badając grupę 256 chorych na celiakię nie stwierdził wpływu leczenia GFD na występowanie AT⁹⁸. Podobnie Diamanti i wsp. nie wykazał wpływu GFD na obniżenie występowania AT u dzieci z celiakią po 2 latach stosowania GFD⁹⁹. Retrospektywne badanie Cassio pokazały wzrost występowania AT z 12% w momencie rozpoznania celiakii do 23% po 14 latach obserwacji pomimo stosowania GFD¹⁰⁰.

Osobnym problemem jest stosowanie GFD u osób z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy nie wykazujących cech celiakii. Na obecnym etapie badań brak jest dowodów na skuteczność takiego postępowania.

9. Potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem diety bezglutenowej

Gluten jest uniwersalnym białkiem funkcjonalnym nadającym pożądane cechy sensoryczne produktom spożywczym. Dlatego jego brak w przetworzonych produktach spożywczych rekompensowany jest często przez cukier i tłuszcz. Prowadzi to do wzrostu gęstości energetycznej żywności, i może prowadzić do nadmiernej podaży energii w diecie. Badanie porównawcze żywności zawierającej gluten i jej bezglutenowych odpowiedników wykazały istotne różnice w zawartości składników odżywczych. Produkty bezglutenowe zawierały więcej tłuszczu, w tym tłuszczów nasyconych, więcej sodu, a mniej błonnika i białka niż odpowiedniki zawierające gluten¹⁰¹. Komponowanie diety bez kontroli lekarza i dietetyka może w tej sytuacji prowadzić do licznych zaburzeń stanu odżywienia. Dodatkowo nieprawidłowości mogą wynikać ze stosowania mało urozmaiconej diety, która nie może zapewnić wszystkich potrzebnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu substancji odżywczych¹⁰².

Martin i wsp. w opublikowanych w 2013 r.¹⁰³ badaniach wykonanych wśród 1000 pacjentów z celiakią stosujących dietę bezglutenową stwierdzili wiele nieprawidłowości w sposobie żywienia tych osób, w tym zbyt niskie spożycie kwasu foliowego, witaminy C i witaminy B12. Za szczególnie ważne uznali niskie spożycie błonnika, wapnia i żelaza, a także wysoki udział tłuszczu w diecie. Niższą zawartość błonnika w diecie stwierdzono także u brytyjskich kobiet na diecie bezglutenowej w porównaniu do kobiet nie stosujących takiej diety¹⁰⁴. Również inne wyniki badań wykazują, że dieta bezglutenowa może nie

spełniać zaleceń dotyczących podaży błonnika pokarmowego, którego ważnym źródłem są zboża i ich przetwory^{105,106}.

Z kolei Shepherd i Gibson w badaniu osób stosujących dietę bezglutenową stwierdzili u jednej na dziesięć kobiet, niewystarczające spożycie tiaminy, folianów, witaminy A, magnezu, wapnia i żelaza¹⁰⁷. Niedobory magnezu i cynku w dietach bezglutenowych wykazali także inni autorzy¹⁰⁸⁻¹¹¹. Wiele badań wykazuje także, że pacjenci na diecie bezglutenowej dostarczają z pożywieniem mniej wapnia i witaminy D^{105,107,109}.

Lamacchia i wsp., na podstawie przeglądu piśmiennictwa opublikowanego w *Nutrients* w 2014 r., również potwierdzili, że dieta bezglutenowa zwiększa ryzyko niedoborów składników mineralnych i witamin, a także ryzyko otyłości ze względu na wysoki indeks glikemiczny diety bezglutenowej¹¹². Trudności w prawidłowym bilansowaniu diety bezglutenowej potwierdzono także w kolejnym przeglądzie piśmiennictwa. Vici i wsp. w konkluzjach swojego opracowania twierdzą, że wartość odżywcza GFD często nie spełnia zaleceń dotyczących spożycia witamin i składników mineralnych. Wyższy jest natomiast indeks glikemiczny, co stwarza ryzyko wystąpienia otyłości¹¹³. Kearney i wsp wykazali, że około 81% pacjentów z chorobą trzewną zwiększa masę ciała na diecie bezglutenowej¹¹⁴. Co więcej, około 30% pacjentów po roku od diagnozy i stosowaniu diety bezglutenowej nabywa cech zespołu metabolicznego¹¹⁵.

Opisane wyżej nieprawidłowości diety oraz ich konsekwencje mogą przełożyć się na nasilone ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Uwagę zwracają wyniki prospektywnej obserwacji kohort *Nurses' Health Study* (64714 kobiet) oraz *Health Professionals' Follow-up Study* (45303 mężczyzn), trwającej 26 lat (2 273 931 osobolat). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że osoby z najwyższego kwintyla spożycia glutenu, w porównaniu z uczestnikami z najniższego kwintyla, miały ryzyko zachorowania na chorobę wieńcową o 15% niższe (HR 0,85; CI 0,77-0,93; p dla trendu 0,002). Szczególne znaczenie w nasileniu ryzyka serowo-naczyniowego autorzy przypisują ograniczeniu spożycia produktów pełnoziarnistych przez osoby będące na GFD¹¹⁶.

Ostatnie badania zdają się ponadto sugerować, że dieta bezglutenowa stosowana przez pacjentów z celiakią może zaburzać mikroflorę jelitową. Nistal i wsp. zauważyli, że w kale pacjentów z celiakią stosujących dietę bezglutenową zmniejsza się różnorodność bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Niższa była także zawartość kwasu octowego, propionowego, masłowego i ogólnej ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych¹¹⁷. Niezależnie, w badaniach argentyńskich, stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą liczbę bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w kale dzieci z celiakią na diecie bezglutenowej w porównaniu do dzieci zdrowych¹¹⁸. Nie można jednak wykluczyć, że u chorych na celiakię występują trwale zaburzenia mikrobioty jelitowej już w momencie rozpoznania choroby, odporne na stosowanie GFD. Problem ten wymaga dalszych badań.

Dieta bezglutenowa ze względu na wykluczenie wielu produktów ważnych w codziennym żywieniu może, przy zbyt małym urozmaiceniu, zwiększać ryzyko narażenia

na niektóre substancje szkodliwe. Stwierdzono, że GFD, w której podstawę stanowi ryż i jego przetwory, może zawierać wyższe, niż dieta tradycyjna ilości nieorganicznego arsenu¹¹⁹. Dzieje się tak dlatego, że większość odmian ryżu zawiera wysoki poziom tej rakotwórczej formy arsenu. Nadmierna zawartość arsenu w diecie może zwiększyć ryzyko chorób serca, cukrzycy i nowotworów¹²⁰. Warto podkreślić, że Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) nie ustaliła bezpiecznego poziomu pobrania arsenu. Ostatnie badania zawartości arsenu w żywności zawierającej ryż potwierdziły jego obecność w różnych ilościach w wielu produktach z tej grupy¹²¹.

Z kolei nieprawidłowo zbilansowana GFD, wykorzystująca w przewodzie kukurydzę i jej przetwory może zawierać nadmierne ilości mykotoksyn. Badania produktów na bazie kukurydzy przeprowadzone we Włoszech, opublikowane w 2009 r. przez Dall'Asta i wsp., wykazały obecność fuminozin w 90% badanych próbek, z czego około 17,5% zawierała je w ilości powyżej 3310 ug/kg¹²². Wartość ta znacznie przekracza limity ustalone przepisami Unii Europejskiej. Zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) 1881/2006 z dnia 19 grudnia 2006 r. zawartość tych mykotoksyn nie może przekraczać 4000 µg/kg w nieprzetworzonej kukurydzy, 1000 µg/kg w kukurydzy przeznaczonej do bezpośredniego spożycia przez ludzi, przekąskach kukurydzianych i płatkach śniadaniowych na bazie kukurydzy oraz 200 µg/kg w przetworzonej żywności na bazie kukurydzy oraz żywności dla niemowląt i małych dzieci¹²³. W Polsce prowadzone są obecnie badania na obecność fuminozin w ziarnach kukurydzy. W próbkach kukurydzy uprawianej w 2013 r. stwierdzono zróżnicowane zawartości tego zanieczyszczenia zależnie od terminu zbioru. W kukurydzy wczesnej występowało średnio 188 ppb fuminozin, w średnio-wczesnej 388 ppb,

a w późnej 803 ppb. W 2015 r. obecność typowej dla kukurydzy fumonizyny B1 stwierdzono jedynie w 30% badanych prób. Stężenie tych toksyn określono jako średnie, i zawierały się one w granicach dopuszczalnych przez przepisy UE¹²⁴.

Wnioski

1. Stosowanie rygorystycznej diety bezglutenowej u pacjentów z chorobą Hashimoto jest uzasadnione jedynie w przypadku współistnienia celiakii.
2. Błędem jest stosowanie diety bezglutenowej u pacjentów z chorobą Hashimoto bez wcześniejszych serologicznych badań przesiewowych w kierunku celiakii.
3. Brak jest obecnie dowodów na to, że dieta bezglutenowa u osób z chorobą Hashimoto bez współistniejącej celiakii korzystnie wpływa na przebieg choroby.
4. Nie można jednak wykluczyć, że u części chorych na chorobę Hashimoto może współwystępować nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, co może uzasadniać wprowadzenie u nich diety bezglutenowej. Ewentualne korzystne działanie diety bezglutenowej na przebieg choroby Hashimoto u tych chorych wymaga dalszych badań.
5. Wieloletnie stosowanie diety bezglutenowej, w przypadku złego jej zbilansowania, niesie ze sobą ryzyko wielu niekorzystnych skutków zdrowotnych, w tym także nasilone ryzyko sercowo-naczyniowe.
6. Nie należy zalecać diety bezglutenowej u osób bez celiakii lub innych form nietolerancji glutenu.

Piśmiennictwo

1. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis, 2017 <http://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/chapters/hashimotos-thyroiditis>, dostęp 14.11.2017
2. Aijan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res* 2015;47:702-10.
3. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R241-52.
4. Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis 2011, dostęp 26.06.2017.
5. Hubalewska-Dydejczyk A. How far are we from understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis? *Thyroid Res* 2013;6:A21.
6. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics* 2011;12:576-588.
7. Płoski R, Szymański K, Bednarczuk T. The genetic basis of graves' disease. *Curr Genomics*. 2011;12:542-63.
8. Medici M, Porcu E, Pistis G, Teumer A, Brown SJ, Jensen RA, Rawal R, Roef GL, Plantinga TS, Vermeulen SH, Lahti J, Simmonds MJ, Husemoen LL, Freathy RM, Shields BM, Pietzner D, Nagy R, Broer L, Chaker L, Korevaar TI, Plija MG, Sala C, Völker U, Richards JB, Sweep FC, Gieger C, Corre T, Kajantie E, Thuesen B, Taes YE, Visser WE, Hattersley AT, Kratzsch J, Hamilton A, Li W, Homuth G, Lobina M, Mariotti S, Soranzo N, Cocca M, Nauck M, Spielhagen C, Ross A, Arnold A, van de Bunt M, Liyanarachchi S, Heier M, Grabe HJ, Masciullo C, Galesloot TE, Lim EM, Reischl E, Leedman PJ, Lai S, Delitala A, Bremner AP, Philips DI, Beilby JP, Mulas A, Vocale M, Abecasis G, Forsen T, James A, Widen E, Hui J, Prokisch H, Rietzschel EE, Palotie A, Feddema P, Fletcher SJ, Schramm K, Rotter JI, Kluttig A, Radke D, Traglia M, Surdulescu GL, He H, Franklyn JA, Tiller D, Vaidya B, de Meyer T, Jørgensen T, Eriksson JG, O'Leary PC, Wichmann E, Hermus AR, Psaty BM, Ittermann T, Hofman A, Bosi E, Schlessinger D, Wallaschofski H, Pirastu N, Aulchenko YS, de la Chapelle A, Netea-Maier RT, Gough SC, Meyer Zu Schwabedissen H, Frayling TM, Kaufman JM, Linneberg A, Rääkkönen K, Smit JW, Kiemeny LA, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Walsh JP, Meisinger C, den Heijer M, Visser TJ, Spector TD, Wilson SG, Völzke H, Cappola A, Toniolo D, Sanna S, Naitza S, Peeters RP. Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004123.
9. Miskiewicz P, Gos-Zajac A, Kurylowicz A, Plazinska TM, Franaszczyk M, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Pirko-Kotela K, Rupinski M, Jarosz D, Regula J, Ploski R, Bednarczuk T. HLA DQ2 haplotype, early onset of Graves disease, and positive family history of autoimmune disorders are risk factors for developing celiac disease in patients with Graves disease. *Endocr Pract* 2015;21:993-1000.
10. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2017;68:440-465.
11. Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insuffi-

- cient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:376-385.
12. Effraïmidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2012;167:43-8.
 13. Rutkowska A, Rachoń D, Milewicz A, Ruchala M, Bolanowski M, Jędrzejuk D, Bednarczuk T, Górska M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudła B, Lewiński A, Zgliczyński W. Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Endokrynol Pol* 2015;66:276-81.
 14. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka A. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-1751.
 15. Parretti H, Okosieme O, Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br J Gen Pract* 2016;66:538-40.
 16. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
 17. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Glutentstructure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients* 2016;8:E644.
 18. Kruzliak P, Bhagat G. Celiac Disease – From Pathophysiology to Advanced Therapies. InTech. Croatia. 2012; www.intechopen.com, dostęp 20.05.2017.
 19. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Molecular Aspects of Medicine* 2005;26:421-458.
 20. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002;50:332-335.
 21. Barone MV, Zimmer P. Endocytosis and transcytosis of gliadin peptides. *Molecular and Cellular Pediatrics* 2016;3:8.
 22. Shan L. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297: 2275–2277.
 23. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Seminars in Immunology* 2009;21:346-354.
 24. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
 25. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:639-60.
 26. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, Zhernakova A, Heap GA, Adány R, Aromaa A, Bardella MT, van den Berg LH, Bockett NA, de la Concha EG, Dema B, Fehrmann RS, Fernández-Arquero M, Fialta S, Grandone E, Green PM, Groen HJ, Gwilliam R, Houwen RH, Hunt SE, Kaukinen K, Kelleher D, Korponay-Szabo I, Kurppa K, MacMathuna P, Mäki M, Mazzilli MC, McCann OT, Mearin ML, Mein CA, Mirza MM, Mistry V, Mora B, Morley KI, Mulder CJ, Murray JA, Núñez C, Oosterom E, Ophoff RA, Polanco I, Peltonen L, Platteel M, Rybak A, Salomaa V, Schweizer JJ, Sperandeo MP, Tack GJ, Turner G, Veldink JH, Verbeek WH, Weersma RK, Wolters VM, Urcelay E, Cukrowska B, Greco L, Neuhausen SL, McManus R, Barisani D, Deloukas P, Barrett JC, Saavalainen P, Wijmenga C, van Heel DA. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010;42:295-302. doi: 10.1038/ng.543. Epub 2010 Feb 28. Erratum in: *Nat Genet.* 2010 May;42(5):465.
 27. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117:41-49.
 28. Nandiwada SL, Tebo AE. Testing for Antireticulin Antibodies in Patients with Celiac Disease Is Obsolete: a Review of Recommendations for Serologic Screening and the literature. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:447-51.
 29. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
 30. Robins G, Howdle PD. Advances in Celiac disease. *Cur Opin Gastroenterol* 2004;20: 95-103.
 31. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:746-53.
 32. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
 33. Pastor MT, Diez A, Perez-Paya E, Abad C. Addressing substrate glutamine requirements for tissue transglutaminase using substance P analogues. *FEBS Lett* 1999; 451:231–234.
 34. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle PD. Recent Advances in Coeliac Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:100-109.
 35. Heap GA, van Heel D. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Seminars in Immunology* 2009;21:346-354.
 36. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-1493.
 37. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quarantino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-37.
 38. Van Heel DA. Interleukin 15: its role in intestinal inflammation. *Gut* 2006;55:444–445.
 39. Skoczowski A, Obtulowicz K, Czarnobilska E, Dyga W, Stachowicz M, Waga J. Patient - dependent differentiation of gluten protein IgE-binding epitopes in wheat allergy. *Przegląd Lekarski* 2013;70:1043-1047.
 40. Rodrigo L, Hernandez-Lahoz C, Lauret E, Rodriguez-Peláez M, Soucek M, Ciccocioppo R, Kruzliak P. Gluten ataxia is better classified as non-celiac gluten sensitivity than as celiac disease: A comparative clinical study. *Immunol Res* 2016; 64:558-64.
 41. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Véscsei A, Volta U, Zavallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839-3853.
 42. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, de Magistris L, Dolinsek J, Dieterich W, Francavilla R, Hadjivassiliou M, Holtmeier W, Körner U, Leffler DA, Lundin KE, Mazzarella G, Mulder CJ, Pellegrini N, Rostami K, Sanders D, Skodje GI, Schuppan D, Ullrich R, Volta U, Williams M, Zavallos VF, Zopf Y, Fasano A. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966–4977.
 43. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, Corazza GR. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2008;40:97-100.
 44. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
 45. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Cattassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
 46. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136-160.
 47. Szaflarska-Poplawska A, Soroczyńska-Wrzeszcz A, Barg E, Józefczuk J, Korczowski B, Grzybowska-Chlebowczyk U, Więcek S, Cukrowska B. Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland - a multi-centre study. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2016;11:41-6.
 48. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A Narrative Review. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016;9:41-9.
 49. Rostami-Nejad M, Haldane T, Aldulaimi D, Alavian SM, Zali

- MR, Rostami K. The role of celiac disease in severity of liver disorders and effect of a gluten free diet on diseases improvement. *Hepatitis Monthly* 2013;13: e11893.
50. Socha J, Cukrowska B. Celiakia – choroba dzieci i dorosłych. *Przewodnik Lekarzy* 2012;15:168-174.
 51. Urbanowicz A. Zaburzenia hematologiczne w chorobie trzewnej. *Gastroenterologia Polska* 2008;5:115-118.
 52. Coeliac disease: recognition, assessment and management. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015, www.nice.org.uk/guidance/ng20, dostęp 04.05.2017.
 53. Bierała JB, Trojanowska I, Konopka E, Czarnowska E, Sowińska A, Cukrowska B. Diagnostyka celiakii i badania przesiewowe w grupach ryzyka. *Diagn Lab* 2016; 52:205-210.
 54. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases* 2015;3:275-84.
 55. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63:1210-1228.
 56. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Med* 1997;3:797-801.
 57. Nakazawa H, Makishima H, Ito T, Ota H, Momose K, Sekiguchi N, Yoshizawa K, Akamatsu T, Ishida F. Screening Test using serum tissue transglutaminase IgA may facilitate the identification of undiagnosed celiac disease among Japanese population. *Int J Med Sci* 2014;11:819-23.
 58. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies (IgA-EMA) in dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420:325-334.
 59. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Cabanne A, Kogan Z, Gómez JC, Mauriño E, Bai JC. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
 60. Czerwionka-Szaflarska M, Szaflarska-Popławska A, Müller L. Co nowego w diagnostyce i leczeniu choroby trzewnej? *Acta Pneumon Allergol Pediat* 2005;9: 85-90.
 61. Errata: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2012; 54: 572.
 62. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-354.
 63. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
 64. Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63:1-4.
 65. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166:805-811.
 66. Wild D, Robins G, Burley V, Howdle P. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:573e81.
 67. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion* 2013;87:240e6.
 68. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 828/2014 z dnia 30 lipca 2014 r. w sprawie przekazywania konsumentom informacji na temat nieobecności lub zmniejszonej zawartości glutenu w żywności. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej*. L 228/5.
 69. Thompson T, Lee AR, Grace T. Gluten Contamination of Grains, Seeds, and Flours in the United States: A Pilot Study. *J Am Diet Assoc* 2010;110:937-940.
 70. The Codex Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten: Codex Standard 118. http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en, dostęp styczeń 2015).
 71. Guidance on the Composition and Labelling of Foodstuffs Suitable for People Intolerant to Gluten. Food Standards Agency: New rules for 'gluten free' foods. <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/multimedia/pdfs/glutenguidance2012.pdf>, dostęp 5.02.2015.
 72. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:43-8.
 73. Duntas LH. Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:190-1.
 74. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, Camera A, Pelli A, Brossa C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751-7.
 75. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, Pedini B, Lazzarotto F, Betterle C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2008;41:116-21.
 76. Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:137-40.
 77. Akçay MN, Akçay G. The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Hepatogastroenterology*. 2003;50 Suppl 2:cclxxix-cclxxx.
 78. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:927-31.
 79. Sharma BR, Joshi AS, Varthakavi PK, Chadha MD, Bhagwat NM, Pawal PS. Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:97-100.
 80. Zhao Z, Zou J, Zhao L, Cheng Y, Cai H, Li M, Liu E, Yu L, Liu Y. Celiac Disease Autoimmunity in Patients with Autoimmune Diabetes and Thyroid Disease among Chinese Population. *PLoS One* 2016;11:e0157510.
 81. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
 82. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:347-353.
 83. Guliter S, Yakaryilmaz F, Ozkurt Z, Ersoy R, Ucardag D, Caglayan O, Atasoy P. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2007; 13:1599-1601.
 84. Miśkiewicz P, Kępczyńska-Nyk A, Bednarczuk T. Coeliac disease in endocrine diseases of autoimmune origin. *Endokrynol Pol* 2012;63:240-9.
 85. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, Perilli A, Laureti F, Locatelli M. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:67-77.
 86. Mormile R. Celiac disease and Hashimoto's thyroiditis: a shared plot? *Int J Colorectal Dis* 2016;31:947.
 87. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, Geraci G, Iacono G, Mansueto P. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. *Gastroenterology* 2015;149:596-603.
 88. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014 ;371:1304-15.
 89. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amari S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of glu-

- ten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303.
90. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, Ahonen S, Uusitalo L, Niinistö S, Veijola R, Simell O, Ilonen J, Knip M. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49: 1512-21.
 91. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011;34:1301-5.
 92. Snell-Bergeon JK, Smith J, Dong F, Barón AE, Barriga K, Norris JM, Rewers M. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care* 2012;35: 2553-8.
 93. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, Torjesen PA, Andersen LF, Rønningen KS. Infant Feeding in Relation to Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Children: The MIDIA Study. *Diabetes Care* 2015;38:257-63.
 94. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:507-13.
 95. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, Hugot JP, Ginies JL, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Lamurier I; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753-8.
 96. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-5.
 97. Oderda G, Rapa A, Zavallone A, Strigini L, Bona G. Thyroid Autoimmunity in Childhood Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:704-5.
 98. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, Baldassarre M, Rea F, Pluvio R, Bonamico M, Lazzari R, Corrao G. Autoimmune Thyroid Disease and Celiac Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:63-6.
 99. Diamanti A, Ferretti F, Guglielmi R, Panetta F, Colistro F, Cappa M, Daniele A, Sole Basso M, Noto C, Crisogianni M, Castro M. Thyroid autoimmunity in children with coeliac disease: a prospective survey. *Arch Dis Child* 2011;96:1038-41.
 100. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, Conti V, Cicognani A. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2010;156:292-5.
 101. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churrua I, Simon E. Nutritional differences between a gluten-free diet and a diet containing equivalent products with gluten. *Plant Foods Hum Nutr* 2014;69:182-7.
 102. Welstead L. The Gluten-Free Diet in the 3rd Millennium: Rules, Risks and Opportunities. *Diseases* 2015;3:136-149.
 103. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion* 2013;87:240-6.
 104. Wild D, Robins G, Burley V, Howdle P. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:573-81.
 105. Penagini F, DiIullo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients* 2013;5:4553-65.
 106. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S121-7.
 107. Shepherd S, Gibson P. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:349-58.
 108. Caruso R, Pallone F, Stasi E, Romeo S, Monteleone G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* 2013;45:522-31.
 109. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010;2:16-34.
 110. Scrimgeour AG, Condlin ML. Zinc and micronutrient combinations to combat gastrointestinal inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:653-60.
 111. Scrimgeour AG, Condlin ML. Zinc and micronutrient combinations to combat gastrointestinal inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:653-60.
 112. Lamacchia C, Camarca A, Picascia S, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: How to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients* 2014;6:575-90.
 113. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition* 2016;35:1236-1241.
 114. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2356-2359.
 115. Scott C.L. Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:351-421.
 116. Lebowitz B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, Rimm EB, Sampson L, Dougherty LW, Giovannucci E, Willett WC, Sun Q, Chan AT. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:1892.
 117. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, Casqueiro J. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochemie* 2012;94:1724-1729.
 118. Lorenzo Pisarello MJ, Vintiñi EO, González SN, Pagani F, Medina MS. Decrease in Lactobacilli in the Intestinal Microbiota of Celiac Children with a Gluten Free Diet and Selection of Potentially Probiotic Strains. *Can J Microbiol* 2015;61:32-37.
 119. Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, Karagas MR, Miller MD. Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs. *J Pediatr* 2015;167:797-803.
 120. Arsenic in your rice: The latest. *Consumer Reports. U.S. Food and Drug Administration: FDA.*
 121. <http://www.consumerreports.org/ro/magazine/2015/01/index.htm>, dostęp 1.01.2015.
 122. Statement on Testing and Analysis of Arsenic in Rice and Rice Products. U.S. Food and Drug Administration: FDA. <http://www.fda.gov/Food/FoodbornellnessContaminants/Metals/ucm367263.htm>, dostęp 1.09.2013.
 123. Dall'Asta C, Galaverna G, Mangia M, Sforza S, Dossena, A, Marchelli, R. Free and bound fumonisins in gluten-free food products. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:492-499.
 124. Rozporządzenie Komisji (WE) NR 1881/2006 z dnia 19 grudnia 2006 r. ustalające najwyższe dopuszczalne poziomy niektórych zanieczyszczeń w środkach spożywczych i Rozporządzenie Komisji (EC) Nr 1126/2007 ustanawiające maksymalne poziomy toksyn Fusarium w zbożach i produktach zbożowych z dnia 28 września 2007 r.
 125. Ochodzki P, Program Wieloletni 2015-2020. Zadanie 3.5. Monitorowanie obecności mikotoksyn w ziarnie kukurydzy. 2017, <http://pw.ihar.edu.pl/aktualnosci/monitorowanie-obecnosci-mikotoksyn-w-ziarnie-kukurydzy>.