

Received: 11.01.2017  
Accepted: 15.12.2017  
Published: 09.04.2018

## Dieta bezglutenowa – charakterystyka grup docelowych\*

### Glutenfree diet: Characteristics of target groups

Anna Dittfeld<sup>1</sup>, Katarzyna Gwizdek<sup>2</sup>, Damian Parol<sup>3</sup>, Marek Michalski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Rehabilitacji Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Dieta bezglutenowa od niedawna stała się bardzo popularna, ale jest wiele nieścisłości na jej temat. Jest to jedyny skuteczny sposób zwalczania chorób zależnych od glutenu. Niektórzy eksperci sugerują, że jej zastosowanie może być korzystne u części osób z zespołem jelita drażliwego, zaburzeniami związanymi z autyzmem, schizofrenią, stwardnieniem rozsianym i innymi chorobami psychicznymi oraz neurologicznymi. Uważa się także, że możliwe jest jej zastosowanie u pacjentów ze schorzeniami, takimi jak autoimmunologiczne choroby tarczycy, choroba Addisona, czy cukrzyca typu 1. Mimo licznych dowodów nie wprost, brak jest naukowego potwierdzenia, że wprowadzenie diety bezglutenowej u sportowców poprawia wyniki. Prawidłowo zbilansowana dieta bezglutenowa jest pełnowartościowa, jednak istnieje możliwość popełniania błędów żywieniowych przez osoby stosujące ją bez odpowiedniej staranności. Warunkiem niezbędnym do wprowadzenia takiej interwencji żywieniowej jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku celiakii.

#### Słowa kluczowe:

dieta bezglutenowa • gluten • autoimmunologiczne choroby tarczycy • choroba Addisona • cukrzyca • sportowcy

#### Summary

A gluten-free diet is a diet very popular, though it raises a number of misconceptions. This is currently the only effective treatment for diseases caused by reaction to gluten. Some experts suggest that it may yield positive effects in some patients suffering from irritable bowel syndrome, autism spectrum disorders, schizophrenia, multiple sclerosis and other neurological and psychiatric diseases. There are some considerations as to the possibility of using it in patients with autoimmune thyroid disease, Addison's disease, diabetes type 1. Despite numerous anecdotal evidence, there is no evidence that the gluten-free diet in athletes increases results. A properly balanced gluten-free diet is wholesome, but there is the possibility of mistakes made by those who use it without proper accuracy. The requirement for such a nutritional intervention is to make a diagnostics for celiac disease.

#### Keywords:

gluten free diet • gluten • autoimmune thyroid disease • Addison's disease • diabetes • athletes

\*Praca została sfinansowana z umowy statutowej KNW-1-117/K/6/0.

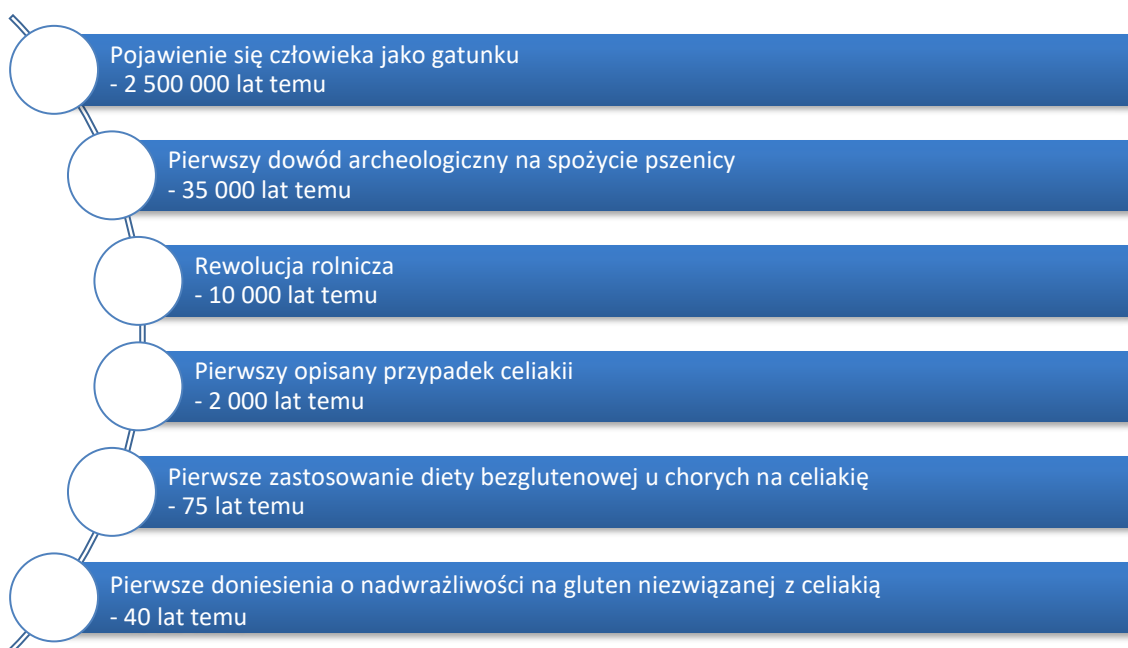
<b>GICID:</b>	01.3001.0011.7376
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0011.7376
<b>Word count:</b>	7722
<b>Tables:</b>	2
<b>Figures:</b>	2
<b>References:</b>	93

**Adres autorki:** Anna Dittfeld, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze Rokitnica; e-mail: annadittfeld@gmail.com

## WPROWADZENIE

Gluten to frakcja białek obecna w nasionach zbóż, takich jak pszenica (gliadyna), żyto (sekalina) i jęczmień (hordeina) [77]. Prolaminy występujące w owsie (awenina) różnią się składem aminokwasowym od prolamin pszenicy, jęczmienia oraz żyta, stąd niezanieczyszczony prolaminami innych zbóż owies jest na ogół dobrze tolerowany przez większość chorych na celiakię [38]. Przyczyną powszechnego występowania glutenu są jego właściwości technologiczne. Nadaje charakterystyczną sprężystość i konsystencję produktom ze zbóż glutenowych [77]. Jest białkiem, które nie może być w pełni strawione przez ludzki organizm, zawiera 33-aminokwasowy fragment składający się m.in. z glutaminy i proliny, które są odporne na działanie soku żołądkowego, a także wszystkich enzymów proteolitycznych przewodu pokarmowego człowieka [20,77]. Odpowiada za właściwości immunogenne glutenu [77].

Obserwuje się rosnące zainteresowanie społeczeństwa glutenem i dietą bezglutenową. Dieta stała się bardzo popularna i jest propagowana przez wielu celebrytów [46]. Szacuje się, że około 10-20% mieszkańców USA i Australii spożywa żywność bezglutenową [46]. Nie zawsze jednak jest to związane ze wskazaniami medycznymi. Badanie rynkowe przeprowadzone w 2013 r. w Stanach Zjednoczonych przez Mintel Grup wskazało, że 17% respondentów unika glutenu, natomiast 31% odpowiedziało, że dieta bezglutenowa jest dietą stosowaną z powodu „mody” („fad diet”). Natomiast 2 lata później na tak samo zadane pytanie już 25% respondentów odpowiedziało, że jest na diecie bezglutenowej, a że dieta bezglutenowa była dietą z powodu kaprysu aż 47% badanych. Niepokoi to, że jedynie 11% respondentów na diecie bezglutenowej konsultowało decyzję o jej wprowadzeniu z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia. Jest to szczególnie niebezpieczne dlatego, że samodzielne wykluczenie glutenu może uniemożliwić późniejszą diagnostykę celiakii [28].



Ryc. 1. Historia spożycia glutenu (wg [4] zmodyfikowano)

## HISTORIA OBECNOŚCI GLUTENU W DZIECI CZŁOWIEKA

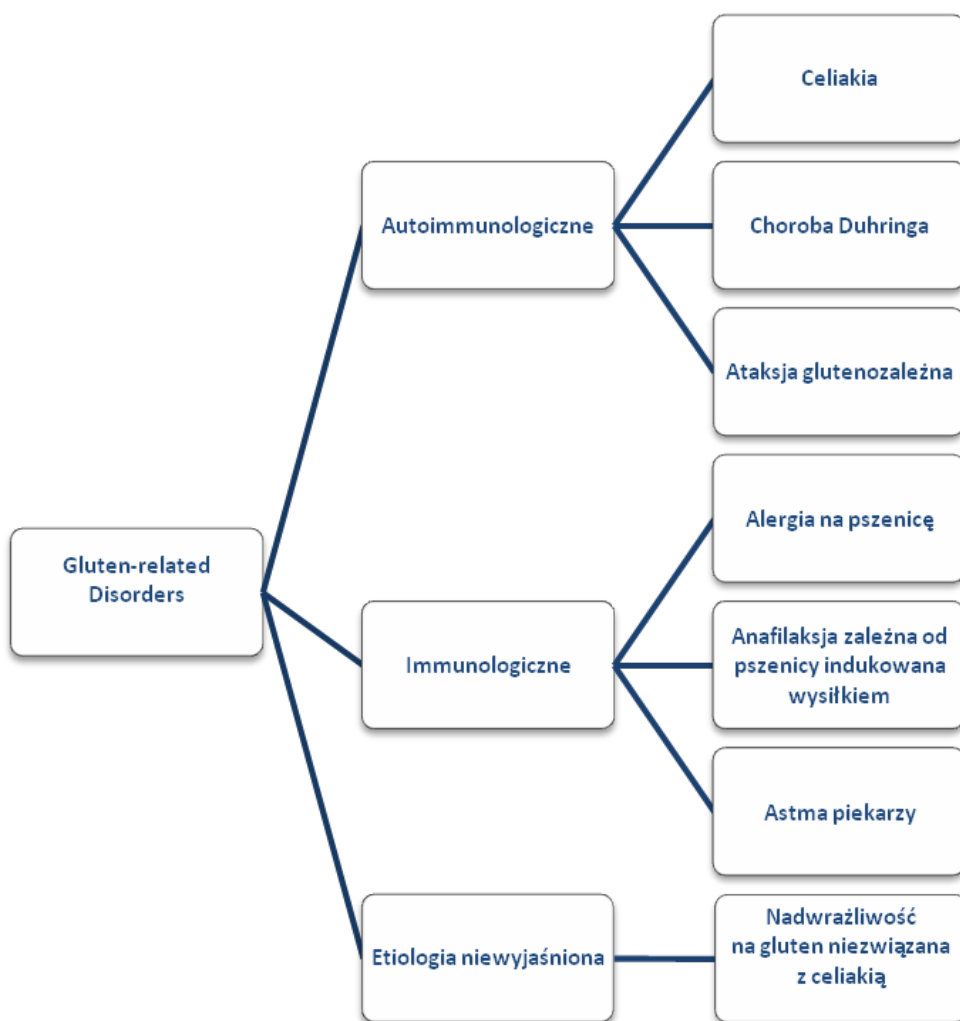
Gluten pojawił się w diecie człowieka stosunkowo późno, pierwsze dowody archeologicznie wskazują na spożycie pszenicy samopszy przez tzw. człowieka z Similaun, który zmarł tragicznie około 35 tys. lat temu [61]. W jego przewodzie pokarmowym znaleziono resztki pszenicy samopszy, zjedzonej prawdopodobnie w postaci chleba. Natomiast znaczne zwiększenie spożycia pszenicy przypada na początek rewolucji rolniczej, około 10 000 lat temu. Natomiast pierwszy opisany przypadek celiakii przypisuje się Areteuszowi z Kapadocji, który opisał go około 2000 lat temu. Długo nie wiadomo jak pomóc osobom z celiakią, dopiero w latach 40 XX w. zaproponowano dietę bezglutenową, która okazała się skuteczna [4].

## CHOROBY ZALĘŻNE OD GLUTENU

Istnieje wiele zaburzeń związanych ze spożywaniem glutenu (ryc. 2). Celiakia, czyli glutenezależna choroba trzewna, enteropatia glutenowrażliwa, czy spruce

nietropikalna jest to enteropatia zapalna jelita cienkiego o etiologii autoimmunologicznej [77]. Dotyczy osób z predyspozycją genetyczną i jest to związane ze stałą nietolerancją glutenu [77]. Wbrew popularnym poglądom, nie ma możliwości by „wyrósnąć z celiakii”. Wynika to z błędnego postrzegania celiakii jak alergii pokarmowej. Szacuje się, że dotyczy 0,3-1% osób, jednak objawy pojawiają się u około jednej na 3345 osób [77].

W celiakii 33-aminokwasowy immunogeny peptyd pochodzący z glutenu jest transportowany do błazki właściwej błony śluzowej jelita cienkiego, gdzie transglutaminaza tkankowa powoduje deaminację glutaminy do kwasu glutaminowego [77]. Proces ułatwia wiązanie z rowkiem wiążącym antygen cząsteczki HLA-DQ2 bądź HLA-DQ8 [77]. Kompleks jest następnie prezentowany limfocytom Th CD4+, których aktywacja jest związana z wytwarzaniem cytokin, takich jak IFN- $\gamma$ , IL-2, -4, -10, TNF- $\alpha$  [77]. Wywołuje to powstanie reakcji zapalnej w wyniku, której dochodzi do zaniku kosmków błony śluzowej jelita [77].



Ryc. 2. Choroby zależne od glutenu z podziałem według patogenezy (wg [6, 77] zmodyfikowano)

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka występowania celiakii [6, 75, 77]

Krewni pierwszego stopnia z celiakią
HLA-DQ2/DQ8
Cukrzyca typu 1 (5-8%)
Autoimmunologiczne choroby tarczycy (5%)
Zespół Downa (5-12%)
Zespół Turnera (4-8%)
Zespół Williamsa (8%)
Niedobór IgA (2-8%)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby u dzieci
Niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza
Niewyjaśnione podwyższone stężenie transaminaz
Nieplodność męska
Chłoniak niezajrzynicy jelita cienkiego

## DIETA BEZGLUTENOWA

U pacjentów z rozpoznaną celiakią i chorobą Dühringa jedyną skuteczną metodą leczenia jest stosowanie bezwzględnej diety bezglutenowej do końca życia [34]. Dieta bezglutenowa oznacza całkowite wyłączenie z jadłospisu produktów będących źródłem glutenu. Są to produkty zawierające pszenicę i jej odmiany (np. orkisz), żyto, jęczmień, pszenżyto, a także owies, który w dużym stopniu jest zanieczyszczony zbożami glutenowymi [34]. Warunkowo może być wprowadzony owies mający certyfikat produktu bezglutenowego, który jest produkowany bez kontaktu ze zbożami glutenowymi. Jego koszt jest kilkakrotnie wyższy niż zwykłego owsa, co może być przeszkodą dla niektórych pacjentów.

Według Rozporządzenia Wykonawczego Komisji (UE) nr 828/2014 produkty bezglutenowe to takie, które naturalnie nie zawierają glutenu lub zawierają gluten w stężeniu mniejszym niż 20 ppm, czyli 20 mg/kg m.c. [19]. Jedynie produkty zawierające mniej niż 20 ppm glutenu mogą na opakowaniu zawierać oznaczenie „produkt bezglutenowy” („gluten-free”), które powinno się znajdować w bezpośrednim sąsiedztwie nazwy produktu [19]. Produkty naturalnie bezglutenowe nie powinny być oznaczane, jako produkty specjalnego przeznaczenia dietetycznego, jednak mogą być opisane, jako produkty naturalnie niezawierające glutenu, pod warunkiem spełnienia wymagań żywności bezglutenowej [19].

„Produkt o bardzo niskiej zawartości glutenu” to produkt zawierający mniej niż 100 mg glutenu na kilogram produktu [62]. Umieszczenie powyższych informacji wymaga potwierdzenia w badaniach analitycznych. Produkty bezglutenowe mogą być oznaczane znakiem przekreślonego kłosa. Symbol został utworzony przez angielskie towarzystwo Coeliac UK i jest zastrzeżonym znakiem towarowym, którego używanie wiąże się z koniecznością uzyskania licencji. W Polsce licencję taką posiada Polskie Stowarzyszenie Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej. W innej formie graficznej znak „przekreślonego kłosa” jest nadawany przez Stowa-

rzyszenie Przyjaciół Chorych na Celiakię „przekreślony kłosa”. Produkty oznaczone tymi znakami podlegają bardzo ścisłej kontroli [34]. Część producentów stosuje także inne warianty znaku „przekreślonego kłosa”, bez nadzoru wyżej wymienionych instytucji. Niestety, nie zawsze zapewnienia, że produkt nie zawiera glutenu, są prawdziwe [34]. Czasem producenci umieszczają na opakowaniu ostrzeżenie, że produkt „może zawierać śladowe ilości glutenu” lub „w zakładzie stosowany jest gluten”. Produkty takie powinny być wykluczane z diety bezglutenowej, ponieważ często zawierają ilości glutenu mogące szkodzić osobom chorym na celiakię [34]. Należy zwrócić również uwagę na jego obecność w lekach i suplementach diety. Obecność glutenu stwierdzono np. w 9% preparatów witaminowych w Australii [3].

Wprowadzenie diety bezglutenowej powinno być zawsze poprzedzone badaniami w kierunku celiakii. U osób, u których zastosowano eliminację glutenu bez odpowiedniej diagnostyki zaleca się przeprowadzenie prowokacji glutenem, poprzedzonej badaniami genetycznymi (HLA-DQ2/DQ8) [34]. Próba prowokacji polega na spożyciu około 15 g glutenu na dobę, przez co najmniej 6 tygodni [34]. 15 g glutenu jest ilością zbliżoną do zwykle spożywanej w krajach zachodnich. Po tym czasie należy przeprowadzić właściwą diagnostykę w kierunku celiakii [34].

U osoby ze świeżo rozpoznaną celiakią należy wprowadzać dietę bezglutenową łatwostrawną ze względu na konieczność regeneracji zniszczonych kosmków jelitowych [34]. Czas stosowania diety łatwostrawnej dobiera się w zależności od stopnia uszkodzenia błony śluzowej, u części pacjentów może to trwać nawet kilka miesięcy, a pełna regeneracja może trwać nawet ponad 2 lata [34]. W tym czasie niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść także z eliminacji lub chociażby ograniczenia spożycia laktozy, co może przyspieszyć regenerację kosmków jelitowych [34]. Powyższe zalecenia należy stosować również w czasie zaostrzeń, po błędach dietetycznych, czy biegunkach infekcyjnych [34]. U części pacjentów jest także konieczne stosowanie suplementacji żelaza, wapnia, magnezu oraz niektórych witamin [34]. Ten etap diety bezglutenowej może być pominięty u osób z alergią lub nadwrażliwością, gdyż nie występuje u nich zniszczenie błony śluzowej jelita.

Następnym etapem jest stosowanie zbilansowanej diety bezglutenowej do końca życia. Powinna to być dieta dobrana indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta i spełniająca zasady racjonalnego żywienia [34]. Produkty zawierające gluten powinny być zastępowane ich odpowiednikami bezglutenowymi [34]. Wprawdzie zboża są produktami o dużej gęstości odżywczej, jednak dotyczy to głównie pełnych ziaren, które są rzadko spożywane przez osoby wykluczające gluten, częściej wybierane są produkty z oczyszczonej mąki. Produkty bezglutenowe charakteryzują się niewielką zawartością witamin z grupy B, żelaza, cynku, magnezu, wapnia oraz błonnika pokarmowego. Poza tym zawierają duże ilości

tłuszczu (w tym tłuszczów nasyconych i utwardzonych), sacharozy, skrobi i o wysokim indeksie glikemicznym [55]. Z tego względu zastąpienie zbóż glutenowych zbożami bezglutenowymi, warzywami, owocami, czy produktami pochodzenia zwierzęcego może zwiększyć podaż mikro- i makroelementów w diecie [12, 55].

Hallert oceniając dietę osób chorych na celiakię, od wielu lat stosujących dietę bezglutenową opisał występowanie niedoborów witamin B6, B9 i B12 przy zachowaniu kaloryczności jak w grupie kontrolnej [29]. Martin stwierdził, że osoby stosujące dietę bezglutenową mogą spożywać

niedostateczne ilości witamin B1, B2, B6, B9, magnezu i żelaza. Mężczyźni stosujący dietę bezglutenową spożywali mniej błonnika, kobiety zaś więcej tłuszczu, a mniej węglowodanów niż osoby zdrowe [49]. Hopman zaobserwował, że osoby takie spożywają zbyt mało błonnika, żelaza, a za dużo nasyconych kwasów tłuszczowych [30].

Powyższe właściwości diety bezglutenowej sprawiają, że może być przyczyną nadwagi i zespołu metabolicznego. Tortora w 2015 r. zaobserwował wzrost zachorowania na zespół metaboliczny u osób z celiakią na diecie bezglutenowej [80]. W chwili diagnozy jedynie dwie

**Tabela 2.** Porównanie wartości odżywczych produktów zawierających gluten i bezglutenowych

	Energia [g]	Białko [g]	Tłuszcze [g]	Węglowodany [g]	Błonnik [g]	Wapń [mg]	Magnez [mg]	Żelazo [mg]	Tiamina [mg]	Niacyna [mg]	Foliany [mcg równoważnika folianów]	
<b>Mąki zawierające gluten</b>												
Mąka pszenna, typ 550	344	10,5	1,6	73,0	2,2	19	1	1,3	0,156	0,97	-	
Mąka pszenna typ 1850	309	11,9	2,3	71,3	10,8	12	1	0,1	0,012	0,04	3,0	
Mąka żytnia typ 580	337	5,1	1,5	78,5	5,6	19	21	1,1	0,153	0,57	23,0	
<b>Mąki bezglutenowe</b>												
Mąka z amarantusa	393	15,9	7,4	60,0	11,4	186	266	7,2	-	-	-	
Mąka z amarantusa, prażona	424	18,0	8,0	63,0	14,0	150	250	7,5	-	-	-	
Mąka z ciecierzycy	403	22,4	6,7	57,8	10,8	-	166	4,9	-	-	-	
Mąka z pestek dyni	330	32,0	8,5	7,6	47,6	-	-	-	-	-	-	
Mąka gryczana	363	13,1	2,7	68,6	5,9	40	219	4,0	0,577	4,72	-	
Mąka jaglana	381	11,3	3,6	72,8	5,9	13	164	3,7	0,298	5,17	-	
Mąka kasztanowa	387	6,1	3,9	78,4	7,0	-	74	2,4	0,400	-	-	
Mąka kokosowa	313	16,2	12,0	15,0	40,0	-	-	-	-	-	-	
Mąka kukurydziana	348	5,9	3,0	70,5	7,5	7	40	3,0	0,371	1,32	20,0	
Mąka owsiana pełnoziarnista bezglutenowa	370	14,0	8,0	55,0	11,0	-	131	5,1	0,400	-	-	
Mąka ryżowa	347	7,2	0,7	76,9	2,3	10	36	1,1	0,080	1,9	10,0	
Mąka teff	383	13,3	2,4	73,1	8,0	180	184	7,6	0,400	3,4	-	
Skrobia pszenna bezglutenowa	345	0,3	0,2	85,6	0,2	9	5	0,6	0	0	-	
<b>Kasze zawierające gluten</b>												
Kasza jęczmienna perłowa	327	6,9	2,2	75	6,2	20	45	1,6	0,186	3,0	-	
Kasza manna	348	8,7	1,3	76,7	2,5	17	18	0,9	0,133	0,74	23	
<b>Kasze bezglutenowe</b>												
Kasza gryczana	344	12,6	3,1	63,4	5,9	25	218	2,8	0,541	1,95	32,0	
Kasza jaglana	348	10,5	2,9	68,4	3,2	10	100	4,8	0,730	2,3	30,0	
Ryż biały	344	6,7	0,7	76,5	2,4	10	13	0,8	0,052	0,82	29,0	
Ryż brązowy	335	7,1	1,9	68,1	8,7	32	110	1,3	0,480	4,7	53,0	

znak „-” oznacza brak danych. Wartości odnoszą się do 100 g produktu [35, 36, 37].

z 98 osób spełniały kryteria zespołu metabolicznego, natomiast już po roku od wprowadzania diety bezglutenowej liczba ta wzrosła do 29 [80]. Wyniki są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami innych badaczy [32, 59]. U osób z celiakią wystąpienie powikłań metabolicznych może mieć związek: z regeneracją kosmków jelitowych, która sprawia, że pacjenci efektywniej wchłaniają składniki odżywcze i lepiej czują się po posiłkach, co może sprawić, że jedzą więcej, poza tym komercyjne produkty bezglutenowe mają mniej błonnika i białka, a więcej tłuszczu, soli i cukru [52,90], więc ich spożycie może doprowadzić do spożywania nadmiernej liczby kalorii oraz wysokiego spożycia sodu, a więc do nadwagi, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

Stosowanie diety bezglutenowej może się również wiązać z takimi niedogodnościami jak:

- trudności w przestrzeganiu diety,
- dodatkowy koszt jedzenia,
- dodatkowy czas potrzebny na przygotowanie posiłków [27].

Innym zagrożeniem diety bezglutenowej wynikającym z mniejszej zawartości błonnika, a większej węglowodanów, może być występowanie zaparć [34]. Należy wtedy zwiększyć spożycie błonnika, głównie z warzyw, owoców i otrąb bezglutenowych [34]. Warto podkreślić, że włączenie otrąb do diety zależy od wieku oraz stanu zdrowia pacjentów.

## **ALERGIA NA PSZENICĘ**

Alergia na pszenicę może się objawiać reakcją natychmiastową zależną od przeciwciał IgE, a także reakcją opóźnioną niezależną od IgE [34]. Reakcja natychmiastowa może się ujawniać wymiotami, biegunką, pokrzywką skórą, nieżytem nosa, skurczem oskrzeli, a nawet wstrząsem anafilaktycznym [34]. Reakcja typu późnego zwykle występuje pod postacią biegunki lub zaostrzenia atopowego zapalenia skóry [34]. Diagnostyka alergii na pszenicę polega na przeprowadzeniu testów skórnych [5]. Najbardziej wiarygodna jest jednak eliminacja glutenu z diety, a następnie prowokacja glutenem [34]. Przed wprowadzeniem diety bezglutenowej należy upewnić się, że występowanie objawów nie wynika z celiakii [34].

Szacuje się, że większość chorych z celiakią nietypową oraz z alergią na pszenicę nie jest prawidłowo zdiagnozowana [5].

## **NADWRAŻLIWOŚĆ NA GLUTEN NIEZWIĄZANA Z CELIAKIĄ**

Nadwrażliwość na gluten niezwiązana z celiakią (non-coeliac gluten sensitivity, NCGS) jest pojęciem stosunkowo nowym, a opinie naukowców o niej są sprzeczne. Nadwrażliwością na gluten określa się nietolerancję glutenu u osób, u których wykluczono celiakię (badania serologiczne i badanie histopatologiczne), jak również

alergię, a mimo to spożycie glutenu powoduje objawy niepożądane. Dolegliwości mogą przybierać postać bólu brzucha, głowy, wysypki, uczucia ciągłego zmęczenia, osłabienia, senności, objawów dyslektycznych, biegunki, zaparć, wymiotów, niedokrwistości, bólu i drętwienia kończyn, zapalenia języka, a także nieuwagą, czy nadpobudliwością [15,34]. Objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku godzin lub dni po spożyciu glutenu [34]. Związek przyczynowo-skutkowy spożycia glutenu z występowaniem objawów najlepiej sprawdzić testem prowokacji [34]. Badania genetyczne nie mogą wykluczyć, ani też potwierdzić nadwrażliwości, nieobecne są także przeciwciała klasycznie występujące w celiakii, jednak czasem występują przeciwciała antygliadynowe starego typu (AGA w klasie IgA lub IgG) [34].

Brak jest kryteriów diagnostycznych NCGS, a rozpoznawanie stawia się na podstawie poprawy stanu zdrowia po zastosowaniu diety bezglutenowej oraz jego pogorszenia po ponownym wprowadzeniu tego białka do diety [46].

Podatność genetyczna na choroby związane z glutenem wyrażona przez obecność HLA-DQ2 i HLA-DQ8 dotyczy 30% populacji, a wśród osób z NCGS odsetek ten może wynosić nawet 50% [46]. Osoby z tym haplotypem lepiej też odpowiadają na zastosowanie diety bezglutenowej [46]. Wskazuje się, że m.in. flora bakteryjna jamy ustnej i jelit może odpowiadać za rozwój u jednych pacjentów, a nadwrażliwość na gluten u innych. Może się to odbywać przez wytwarzanie enzymów degradujących gluten, które przekształcają cząsteczkę immunogenną w nieimmunogenną, co prowadzi do kaskady zdarzeń powodujących NCGS [46]. Na przykład bakterie z rodzaju *Rothia* są zdolne do trawienia gliadyny, w tym najbardziej immunogennych peptydów (33-mer i 26-mer) [79, 91]. Potencjalnie może to oznaczać, że obecność tej bakterii we florze jelitowej może chronić gospodarza przed chorobami związanymi z glutenem. Należy jednak podkreślić, że nie ma na to jednoznacznych dowodów.

Wprawdzie liczba publikacji dotyczących NCGS rośnie, problemem są istotne wady metodologiczne, głównie z powodu braku zweryfikowanych kryteriów diagnostycznych NCGS. Obserwuje się także wzrost zainteresowania NCGS przez ogół społeczeństwa, a gluten określany jest jako „dietetyczny złoczyńca” [46]. Stosunek wystąpień w Google w porównaniu do Pub Med dla NCGS wynosi ponad 4500:1. Ten sam wskaźnik dla Alzheimera, raka piersi i celiakii wynosi około 10 razy mniej [17]. Dobrze obrazuje to bardzo duże zainteresowanie społeczeństwa, przy umiarkowanej liczbie danych naukowych na ten temat.

Nie opisano dotąd jakichkolwiek powikłań i odległych następstw NCGS [15]. Natomiast udowodniono bardzo silną rolę efektu nocebo w związku z tym schorzeniem. Przegląd randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w większości z próbą krzyżową, przeprowadzony przez Molina-Infante wykazał, że wśród osób twierdzących, że cierpią z powodu NCGS jedynie 16% doświadcza

pogorszenia po podaniu glutenu w ślepej próbie. Natomiast u 40% pogorszenie samopoczucia można wytłumaczyć efektem nocebo [53].

Podsumowując: objawy NCGS ulegają poprawie po zastosowaniu diety bezglutenowej u niektórych pacjentów, jednak jej wykrycie jest trudne ze względu na brak wiarygodnego testu diagnostycznego [46].

## ZESPÓŁ JELITA DRAŻLIWEGO

Metaanaliza wykonana przez Forda i wsp. wykazała, że część pacjentów z rozpoznany z zespołem jelita drażliwego (Irritable Bowel Syndrome, IBS) może jednak cierpieć z powodu nierozpoznanej celiakii [22]. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome na podstawie dowodów naukowych zaleca przeprowadzenie diagnostyki serologicznej w kierunku celiakii u pacjentów z zespołem jelita drażliwego – postaci z biegunką i mieszaną [11].

Vazquez-Roque i wsp. zauważyli, że u pacjentów z IBS z przewagą biegunki, u których wykluczono celiakię objawy mogą się zmniejszać po wykluczeniu glutenu z diety, głównie u pacjentów z haplotypem HLA-DQ2/DQ8 [83].

Natomiast Biesiekierski i wsp. przeprowadzili podwójnie ślepej próbę kontrolowaną placebo, w której sprawdzili reakcję na prowokację glutenem u pacjentów z IBS reagujących na dietę bezglutenową. Z badania wykluczono osoby z celiakią. Po zakończeniu badania, naukowcy stwierdzili, że wśród pacjentów otrzymujących placebo odnotowano poprawę: w zgłaszającym bólu, wzdęciach, konsystencji stolca i zmęczeniu w porównaniu z pacjentami, których dieta zawierała gluten [10].

Fritcher-Ravens i wsp. wykazali zmiany nabłonka śluzówki jelita cienkiego za pomocą konfokalnej laserowej endomikroskopii w odpowiedzi na endoskopowe podanie pszenicy u pacjentów z IBS, u których wykluczono celiakię i alergię na gluten. Wszyscy pacjenci pozytywnie odpowiedzieli na długoterminowe (12 miesięcy) stosowanie diety bezglutenowej [23].

Verdui i wsp. wykazali natomiast, że spożycie glutenu przez myszy z haplotypem HLA-DQ8 zwiększa uwalnianie acetylocholinozyny ze splotów nerwowych obecnych w jelitach, powoduje zwiększoną kurczliwość mięśni i zwiększony transport jonów w obrębie jelit. Zmianom motoryki towarzyszył również słabo nasilony stan zapalny, a znikają po eliminacji glutenu. Wyniki mogą być pomocne w opisanu mechanizmu, za pomocą którego gluten wywołuje zaburzenia czynności jelit u pacjentów z predyspozycją genetyczną, lecz bez celiakii [46,87].

Inne doniesienia sugerują, że NCGS może być jednym z typów IBS wywołanym nie przez spożycie glutenu, lecz FODMAPs (fermentable oligo-disacchararides, monosac-

charides and polyols). Są to oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole odporne na działanie enzymów trawienych w proksymalnej części jelita cienkiego, a podatne na trawienie przez bakterie w dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy [15,21,26]. Inne substancje obecne w zbożach, zwłaszcza w pszenicy, mogą również odgrywać rolę. W wielu roślinach występują związki nazywane ATIs (amylase-trypsin inhibitors), hamują enzymy pasożytów bytujących np. w pszenicy. Stanowią około 2-4% białek pszenicy, gdy gluten aż 85-90%. Ich obecność *in vitro* była związana z silną aktywacją układu immunologicznego niezależnie od występowania celiakii [9,46].

Z wyżej opisanych badań można wyciągnąć wnioski, że zastosowanie diety bezglutenowej może być pomocne u około połowy pacjentów z IBS [46]. Brak jest jednak predyktorów pozytywnej odpowiedzi na dietę bezglutenową u wszystkich pacjentów z IBS [46].

## AUTYZM

Zaburzenia w autyzmie (ASD) to przewlekłe stany behawioralne rozpoczynające się przed trzecim rokiem życia. ASD są coraz częściej pojawiającymi się zaburzeniami rozwojowymi. Objawiają się stereotypowymi, powtarzającymi się zachowaniami, upośledzeniem społecznym i językowym [15], mogą im towarzyszyć nadpobudliwość, agresja, lęk i depresja [15]. Do tej pory sugerowano możliwość leczenia żywieniowego za pomocą różnych rozwiązań, np. eliminacji alergenów pokarmowych, stosowania probiotyków, eliminacji kazeiny i glutenu, a także z zastosowaniem suplementacji witamin A, C, B6, B12, magnezu, kwasu foliowego, czy kwasów tłuszczowych omega-3. Niestety niewiele jest dowodów naukowych na ich skuteczność [47]. Jedną z popularniejszych diet stosowanych u osób z autyzmem jest dieta bezglutenowa i bezkazeinowa (gluten-free, casein-free GFCF) [15]. Stosowanie diety bezglutenowej, bezkazeinowej deklaruje 13% rodziców dzieci z autyzmem [39]. Nie wynika to jednak ze związku celiakii z autyzmem, gdyż taki wykluczono [6].

Dzieci z autyzmem mają znacznie wyższe stężenia przeciwciał IgG (ale nie IgA) przeciw gliadynie w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Zależność jest większa u osób mających objawy ze strony układu pokarmowego [40]. W innych badaniach obserwowano także wyższe stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko kazeinie [16]. Spośród osób ze zdrową ścianą jelita, u tych z dodatnimi markerami serologicznymi celiakii jest większe ryzyko wystąpienia autyzmu [44]. Wysunięto jednak hipotezę, że niektóre objawy mogą być wynikiem działania peptydów opioidowych tworzonych z niecałkowitego rozkładu produktów spożywczych zawierających gluten i kazeinę. Zwiększona przepuszczalność jelit, określana również jako „zespół przeciekającego jelita” umożliwia tym peptydom przejście przez błonę śluzową, przedostanie się do krwiobiegu, przeniknięcie przez barierę krew-mózg i ostatecznie wpływanie na endogenny układ opioidowy i neurotransmisję w układzie nerwowym. Nadmiar opioidów mógłby w tym mechanizmie doprowadzić

do wystąpienia zachowań charakterystycznych dla ASD, a eliminacja glutenu i kazeiny z diety miałyby łagodzić te objawy [47].

Już w 1979 r. Zioudrou stwierdził, że podczas trawienia glutenu i kazeiny wytwarzają się egzorzyny wykazujące aktywność opioidów [93]. Znacznie późniejsze prace, w których użyto całych produktów (chleb i makaron) trawionych *in vitro* również wykazały powstawanie egzorzyn [72]. Egzorzyny mogą mieć działanie uzależniające, a niektórzy mogą nawet mieć objawy odstawienia po zastosowaniu diety GFCF [12]. Opioidy powstałe w wyniku trawienia glutenu wykazują silniejsze działanie, niż te powstałe w wyniku trawienia mleka krowiego. Opioidy z mleka krowiego są dziesięciokrotnie silniejsze od pochodzących z mleka kobyliczego [12].

Nienaturalnie wysokie stężenia egzorzyn pochodzących z mleka/pszenicy wykrywano w krwi i surowicy osób cierpiących na schizofrenię oraz na autyzm [12]. Gdy po oczyszczeniu wstrzyknięto te substancje do mózgu szczurów odnotowano zmianę ich zachowania, stały się spokojne i mało aktywne. Nie zwracały uwagi na dzwonek, co porównano do pozornej głuchoty u dzieci z autyzmem [12]. Jednak nie wszystkie badania z zastosowaniem egzorzyn z glutenu wpływały na zachowanie gryzoni [73], mimo że w tym samym badaniu stwierdzono, że egzorzyny mogą przenikać barierę krew-mózg. Inne badania wykazały wręcz korzystny wpływ na pamięć zwierząt [78]. Trudno jest więc ostatecznie stwierdzić, czy wpływ egzorzyn jest jednoznacznie niekorzystny. Niewykluczone, że istnieje zmienność osobnicza we wchłanianiu i reakcji na egzorzyny. Aktywują te same rejony w OUN, które ulegają aktywacji u osób ze schizofrenią, a także z autyzmem [12].

U części dzieci z autyzmem poprawę funkcjonowania przynosi podanie naloksonu, antagonisty receptorów opioidowych, co może być związane z nadmierną aktywnością receptorów opioidowych [12].

Wnioski płynące z przeprowadzonych badań wskazują, że eliminacja glutenu z diety może korzystnie wpływać na wyniki kliniczne u niektórych dzieci, u których zdiagnozowano ASD [15]. Jednak należy podkreślić, że tylko wybrana grupa dzieci z autyzmem może odnieść korzyść ze stosowania diety bezglutenowej. Konieczne jest przeprowadzenie badań, które pozwolą określić, u których pacjentów ta interwencja może być pomocna. Autorzy ostatniego przeglądu systematycznego wskazują, że mimo przeprowadzonych licznych badań nad wpływem diety bezglutenowej i bezkazeinowej na zdrowie dzieci z autyzmem, różne rezultaty oraz niska jakość metodologiczna badań (małe grupy, brak randomizacji i podwójnej ślepej próby) utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [48]. Należy zwrócić uwagę, że w dalszych badaniach szczególny nacisk powinien zostać położony na ślepej próbie, ponieważ rodzice pacjentów z autyzmem mogą być szczególnie wyczuleni i niecierpliwie wręcz oczekiwać skutków diety bezglutenowej.

## SCHIZOFRENIA

Na łamach naukowych czasopism toczą się także dyskusje dotyczące znaczenia diety bezglutenowej u osób ze schizofrenią. Jedni autorzy nie widzą związku glutenu ze schizofrenią, inni zaś zauważyli pewne zależności [58,71].

Cascella i wsp. stwierdzili, że 5,5% pacjentów ze schizofrenią miało wysokie stężenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej - anty-tTG (w porównaniu do 1,1% w grupie kontrolnej), a 23,1% miało dodatni wynik przeciwciał przeciwgliadynowych - AGA IgG (w porównaniu z 3,1% w populacji kontrolnej). Duży odsetek z dodatnimi tTG miało negatywny wynik przeciwko endomysium mięśni gładkich - EmA, co podważa możliwość związku tTG z celiakią [13]. Ponadto, u większości pacjentów z dodatnimi tTG stwierdzono również obecność izoenzymu tTG-6, co sugerowałoby, że przeciwciała te mogłyby służyć jako biomarker wyróżniający pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z zastosowania diety bezglutenowej [14].

Niestety brak jest wystarczających dowodów naukowych na związek glutenu, czy diety bezglutenowej ze schizofrenią. Nie opisano również mechanizmu, w jakim związek ten miałby zachodzić, być może znaczenie mogą mieć także opisane wyżej egzorzyny.

Singh i Kay przeprowadzili badanie, w którym osobom ze schizofrenią wprowadzono dietę bezglutenową i bezmleczną. Po pewnym czasie wprowadzono gluten na zasadzie podwójnie zaślepionej próby, co spowodowało pogorszenie stanu pacjentów. Ponowna eliminacja glutenu znów poprawiła wyniki leczenia [69]. Co więcej duże badania epidemiologiczne, z udziałem wielu tysięcy pacjentów, wykazały, że celiakia jest związana ze zwiększonym ryzykiem depresji oraz psychozy [43,45].

W piśmiennictwie pojawiają się sprzeczne doniesienia o skuteczności diety GFCF u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. U części wyniki są spektakularne, jednak część nie reaguje na dietę. W związku z powyższym decyzja dotycząca wprowadzenia takiej interwencji powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta. Z całą pewnością konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań w celu oceny korzyści wykluczenia glutenu z diety tych pacjentów.

## CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE

Częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych u osób z celiakią jest znamienne wyższa niż w populacji ogólnej. Podłoże tego zjawiska nie zostało do tej pory wyjaśnione, upatruje się go głównie w czynniku genetycznym. Spożywanie glutenu ma związek z takimi zjawiskami jak przepuszczalność jelit, zmiany składu mikrobioty, molekularna mimikra, czy wpływ na aktywność limfocytów. W związku z tym część autorów przyjmuje możliwość wpływu glutenu na występowanie chorób autoimmunizacyjnych. Wyniki badań nie



wskazują jednoznacznie na ochronny wpływ diety bezglutenowej na prewencję tych schorzeń. Mimo opisów przypadków potwierdzających poprawę stanu klinicznego pacjentów konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych doświadczeń klinicznych [18].

## CHOROBY TARCZYCY

Choroba trzewna predysponuje do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (autoimmune thyroid disease - AITD). Występowanie AITD u dzieci z celiakią jest czterokrotnie częstsze niż u ich zdrowych rówieśników. Związek między występowaniem celiakii i chorób autoimmunologicznych tarczycy badano wielokrotnie zarówno u dzieci, jaki i u dorosłych [2,50,51,64,84]. Akcay zbadał obecność przeciwciał antygliadynowych u osób z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy, u których wykluczono celiakię. Obecne były u 5,5% badanych, a u większości z nich zdiagnozowano wielogruzołową niewydolność autoimmunologiczną [1]. Może to wynikać z:

- istnienia wspólnego genu celiakii i współistniejących z nią chorób autoimmunologicznych. Występowanie zarówno celiakii, jak i AITD jest związane z genem CTLA4 [66];
- czasu rozpoznania i stopnia ekspozycji na gluten – czynniki te mogą zwiększać jego toksyczny i immunologiczny wpływ na organizm.

Spożywanie glutenu może spowodować osłabienie bariery jelitowej i zmianę ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej prowadząc do chorób z autoimmunizacji. Część autorów twierdzi, że długość ekspozycji na gluten nie jest głównym czynnikiem decydującym o rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, inni natomiast są przekonani o słuszności takiej zależności [81,85,86]. Ventura i wsp. przedstawili wyniki badań wskazujących, iż autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest skorelowane z czasem trwania ekspozycji na gluten, a autoprzeciwciała mają tendencję do zanikania po zastosowaniu diety bezglutenowej [85].

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy rozwinęło się u osób spożywających gluten oraz u będących na diecie bezglutenowej, jednak w drugiej grupie choroba tarczycy występowała bardzo często dopiero po wielu latach. Dieta bezglutenowa u chorych nie poprawiła wyników badań [50].

Z całą pewnością celiakia występuje częściej u osób z AITD (3,3-8,6% CD u osób z AITD), jednak nie jest to dowodem na konieczność zastosowania GFD u wszystkich pacjentów z autoimmunologicznymi schorzeniami tarczycy, raczej wskazuje na konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku celiakii [66]. Należy rozważyć możliwość występowania także subklinicznej postaci celiakii.

Brak jest jednoznacznych danych dotyczących wpływu stosowania diety bezglutenowej przez osoby z celiakią na występowanie chorób autoimmunologicznych tarczycy [18,25,31,33,57,81,82,86]. Mimo że część autorów

publikacji rzeczywiście wskazuje na taki ochronny wpływ u osób z celiakią, nie ma jednak żadnych dowodów, że stosowanie diety bezglutenowej przez osoby bez celiakii chroni przed rozwojem AITD. Co więcej, mimo że eksperci związani z medycyną alternatywną postulują wyeliminowanie glutenu u osób z AITD i wskazują, że przynosi to poprawę stanu zdrowia tych osób, to są to jedynie dowody poszlakowe. Według naszej najlepszej wiedzy do tej pory nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego w tym zakresie. Jednocześnie należy zauważyć, że istnieje duża potrzeba przeprowadzenia takich badań.

## CHOROBA ADDISONA

U pacjentów z chorobą Addisona również stwierdzano częstsze występowanie celiakii. Pacjenci ci także powinni być diagnozowani w kierunku celiakii [8,54]. Nie zaleca się jednak rutynowego wykluczenia glutenu z ich diety.

## STWARDNIENIE ROZSIANE

Coraz częściej badany jest związek glutenu z zaburzeniami układu nerwowego. Przeciwciała IgG, IgA i IgM skierowane przeciwko  $\alpha$ -gliadynie oraz  $\gamma$ -gliadynie obecne we krwi pacjentów *in vitro* reagowały krzyżowo z antygenami mózgdzku oraz osłonki mielinowej. Atakowały także enzym biorący udział w wytwarzaniu GABA, neuroprzekaźnika hamującego, którego nieodpowiednie wytwarzanie jest związane z występowaniem zarówno lęku, jak i depresji [88]. W warunkach prawidłowych nie dochodzi do atakowania układu nerwowego przez gluten ze względu na ciągłość bariery jelitowej, a także bariery krew-mózg.

Badacze donoszą, że celiakia jest chorobą częściej występującą wśród osób chorujących na stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM), a także wśród ich krewnych [60]. Może to dotyczyć głównie pacjentów z ataksją, jako dominującym objawem [7]. Inni natomiast twierdzą, że takiego dowodu nie ma [56]. W grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częściej występują dodatnie miana przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej oraz przeciwciałom przeciwgliadynowym – u tych pacjentów może być rozważone zastosowanie diety bezglutenowej [67]. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu GFD (gluten-free diet), jednak nie są dowodem na korzystne działanie takiej interwencji u wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem, gdyż w innych badaniach pacjenci nie odnoszą korzyści z takiej diety [63,67].

Autorzy badań sugerują, że pacjenci z SM, mający objawy ze strony przewodu pokarmowego powinni zostać poddani diagnostyce w kierunku celiakii.

## CUKRZYCA TYPU 1

Badania na zwierzętach sugerują ochronny wpływ diety bezglutenowej na rozwój cukrzycy typu 1 (DM1) u osobników podatnych na tę chorobę. Wprowadzenie diety

bezglutenowej zmniejsza prawdopodobieństwo zapadnięcia na DM1 z 61 do 6% u myszy NOD (non-obese diabetic) [24]. Podobne obserwacje poczyniono na predysponowanych do DM1 szczurach [65].

U ludzi przeprowadzono badania wskazujące na związek między wprowadzeniem glutenu do diety przed ukończeniem 3 miesiąca życia, a większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1. Badanie przeprowadzone było u dzieci, których rodzice również chorowali na cukrzycę, a wszystkie dzieci, u których zauważono tę zależność miały genotyp predysponujący do rozwoju cukrzycy [92]. Część autorów wskazuje także na ochronne działanie wprowadzenia glutenu do diety przed końcem 7 miesiąca życia [18,57].

Komponenta genetyczną jest bardzo istotna w cukrzycy typu 1, ponieważ 90% osób z tą chorobą posiada HLA-DQ2 lub DQ8 predysponujący do celiakii [70].

W literaturze istnieje szeroko cytowany opis przypadku 6-letniego chłopca, u którego progres cukrzycy typu 1 udało się zatrzymać za pomocą diety bezglutenowej [68]. Niekiedy bywa on interpretowany, jako dowód na skuteczność diety bezglutenowej w leczeniu cukrzycy typu 1. Należy jednak zwrócić uwagę, że później ukazało się badanie pilotażowe w grupie 15 dzieci, które sugeruje jedynie, że dieta bezglutenowa może spowodować częściową remisję u niektórych dzieci oraz pozwalać na lepszą kontrolę glikemii [74].

Wyniki badań wskazują także na terapeutyczne efekty diety bezglutenowej u osób z cukrzycą typu 1, które jednocześnie mają rozpoznaną celiakię [18].

## SPORTOWCY

Zastosowanie diety bezglutenowej jest coraz popularniejsze wśród sportowców, jednak nie wynika to z naukowo udowodnionych korzyści. Niewątpliwie zastosowanie GFD u osób z jakąkolwiek chorobą glutenezależną daje oczywiste korzyści, jednak nie dotyczy to osób zdrowych.

Stosowanie GFD przez sportowców nie wynika z wiedzy opartej na dowodach naukowych, w większości przypadków nie jest także oparte na przesłankach medycznych. Jako źródło wiedzy sportowcy zwykle podają Internet, trenerów, czy też innych zawodników [42]. Większość doniesień o poprawie wyników sportowych po odstawieniu produktów glutenowych ma jedynie charakter anegdotyczny. Mimo to silnie działają na wyobraźnię zawodników, którzy pragną osiągać coraz lepsze wyniki.

Z badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 910 atletów (w tym medalistów Igrzysk Olimpijskich) wynika, że 41% z nich starało się przestrzegać diety bezglutenowej i przynajmniej w połowie im się to udawało. Wśród nich 13% z powodu odpowiedniej diagnozy, a 57% ze względu na samodzielnie zdiagnozowaną nadwrażliwość na gluten [42].

W 2015 r. opublikowano wyniki badania dotyczącego stosowania diety bezglutenowej przez sportowców: krótkotrwałe stosowanie GFD nie ma wpływu na wydolność, samopoczucie, objawy ze strony przewodu pokarmowego, wybrane wskaźniki uszkodzenia jelit, czy markery stanu zapalnego [41]. Brak jest badań oceniających skutki długotrwałego stosowania diety bezglutenowej przez sportowców.

## WPROWADZANIE GLUTENU DO DIETY

Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) zaleciło w 2008 r. unikanie zarówno wczesnego (<4 miesiąca życia), jaki i późnego (≥7 miesiąca życia) wprowadzenia glutenu do diety niemowląt. Zalecano również wprowadzanie go przy jednoczesnym karmieniu piersią. W świetle nowych badań zalecenia te zostały zmienione [76,89].

Gluten może być wprowadzany do diety niemowląt w dowolnym czasie od ukończenia 4-12 miesiąca życia. U dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia celiakii, wcześniejsze wprowadzenie glutenu (4 vs. 6 miesięcy lub 6 vs. 12 miesięcy) wiąże się z wcześniejszym rozwojem choroby trzewnej definiowanej na podstawie badań serologicznych, jednak nie ma to wpływu na ogólną zachorowalność. W pierwszych tygodniach po wprowadzeniu glutenu oraz w okresie niemowlęctwa należy unikać podawania dużych ilości glutenu. Stwierdzono również, że wprowadzanie glutenu podczas karmienia piersią nie zmniejsza ryzyka zachorowania na celiakię, mimo innych pozytywnych skutków karmienia naturalnego [76,89].

Ryzyko wystąpienia celiakii dotyczy niemowląt posiadających co najmniej jeden z alleli HLA-DQ2 lub HLA-DQ8. Wprawdzie badania, na których oparto zalecenia prowadzono wśród krewnych osób z celiakią, jednak wyniki badań genetycznych zwykle nie są znane u wszystkich dzieci. W związku z powyższym zalecenia dotyczą każdego niemowlęcia [76,89].

## PODSUMOWANIE

Dieta bezglutenowa jest dietą konieczną w leczeniu chorób glutenezależnych. Istnieją też pewne przesłanki pozwalające domniemywać, że korzystnie działa w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych, neurologicznych, psychicznych czy w zespole jelita drażliwego. Konieczne są kolejne badania mające na celu określenie czynników wskazujących pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z zastosowania diety bezglutenowej w konkretnych chorobach. Przy aktualnym stanie wiedzy należy stwierdzić, że nie ma podstaw do eliminacji glutenu u osób zdrowych. Nieumiejętne wprowadzenie diety bezglutenowej może się przyczyniać do niekorzystnych zmian w strukturze spożycia energii, makroskładników oraz witamin i składników mineralnych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Akçay M.N., Akçay G.: The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50: cclxxix-cclxxx
- [2] Ansaldi N., Palmas T., Corrias A., Barbato M., D'Altiglia M.R., 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: 63-66
- [3] Atchison J., Head L., Gates A.: Wheat as food, wheat as industrial substance; comparative geographies of transformation and mobility. *Geoforum*, 2010; 41: 236-246
- [4] Aziz I., Branchi F., Sanders D.S.: The rise and fall of gluten! *Proc. Nutr. Soc.*, 2015; 74: 221-226
- [5] Bartuzi Z., Ukleja-Sokołowska N.: Alergia pokarmowa na mąkę i celiakia. *Alergia*, 2014; 2: 4-10
- [6] Batista I.C., Gandolfi L., Nobrega Y.K., Almeida R.C., Almeida L.M., Campos Junior D., Pratesi R.: Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2012; 70: 28-33
- [7] Batur-Caglayan H.Z., Ircek C., Yildirim-Capraz I., Atalay-Akyurek N., Dumlu S.: A case of multiple sclerosis and celiac disease. *Case Rep. Neurol. Med.*, 2013; 2013: 576921
- [8] Betterle C., Lazzarotto F., Spadaccino A.C., Basso D., Plebani M., Pedini B., Chiarelli S., Albergoni M.: Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154: 275-279
- [9] Biesiekierski J.R.: What is gluten? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 32: 78-81
- [10] Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., Barrett J.S., Haines M., Doecke J.D., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R.: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 508-514
- [11] Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M., Talley N.J., Quigley E.M.: An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009; 104: S1-S35
- [12] Bressan P., Kramer P.: Bread and other edible agents of mental disease. *Front. Hum. Neurosci.*, 2016; 10: 130
- [13] Cascella N.G., Kryszak D., Bhatti B., Gregory P., Kelly D.L., Mc Evoy J.P., Fasano A., Eaton W.W.: Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr. Bull.*, 2011; 37: 94-100
- [14] Cascella N.G., Santora D., Gregory P., Kelly D.L., Fasano A., Eaton W.W.: Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.*, 2013; 39: 867-871
- [15] Catassi C., Bai J.C., 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. i wsp.: Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 2013; 5: 3839-3853
- [16] de Magistris L., Picardi A., Siniscalco D., Riccio M.P., Sapone A., Cariello R., Abbadessa S., Medici N., Lammers K.M., Schiraldi C., Iardino P., Marotta R., Tolone C., Fasano A., Pascotto A., Bravaccio C.: Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *Biomed. Res. Int.*, 2013; 2013: 729349
- [17] Di Sabatino A., Corazza G.R.: Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann. Intern. Med.*, 2012; 156: 309-311
- [18] 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
- [19] FAO: Codex Alimentarius. in Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten, 2015
- [20] Fasano A., Flaherty S.: *Wolny od glutenu*. Wydawnictwo Druga Strona, Warszawa; 2016
- [21] Fasano A., Sapone A., Zevallos V., Schuppan D.: Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 2015; 148: 1195-1204
- [22] Ford A.C., Chey W.D., Talley N.J., Malhotra A., Spiegel B.M., Moayyedi P.: Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2009; 169: 651-658
- [23] Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M., Schoch S., Röcken C., Brasch J., Bethge J., Böttner M., Klose J., Milla P.J.: Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2014; 147: 1012-1020
- [24] Funda D.P., Kaas A., Bock T., Tlaskalová-Hogenová H., Buschard K.: Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, 1999; 15: 323-327
- [25] Fuchtenbusch M., Ziegler A.G., Hummel M.: Elimination of dietary gluten and development of type 1 diabetes in high risk subjects. *Rev. Diabet. Stud.*, 2004; 1: 39-41
- [26] Gibson P.R., Muir J.G., Newnham E.D.: Other dietary confounders: FODMAPS et al. *Dig. Dis.*, 2015; 33: 269-276
- [27] Goday P.: Whey watchers and wheat watchers: the case against gluten and casein in autism. *Nutr. Clin. Pract.*, 2008; 23: 581-582
- [28] Half of Americans think gluten-free diets are a fad while 25% eat gluten-free foods | Mintel.com. (2016). <http://www.mintel.com/press-centre/food-and-drink/half-of-americans-think-gluten-free-diets-are-a-fad-while-25-eat-gluten-free-foods>
- [29] Hallert C., Grant C., Grehn S., Grännö C., Hultén S., Midhagen G., Ström M., Svensson H., Valdimarsson T.: Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002; 16: 1333-1339
- [30] Hopman E.G., le Cessie S., von Blomberg B.M., Mearin M.L.: Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006; 43: 102-108
- [31] Hummel S., Pflüger M., Hummel M., Bonifacio E., Ziegler A.G.: 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: 1301-1305
- [32] Kabbani T.A., Goldberg A., Kelly C.P., Pallav K., Tariq S., Peer A., Hansen J., Dennis M., Leffler D.A.: Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 35: 723-729
- [33] Kaspers S., Kordonouri O., Schober E., Grabert M., Hauffa B.P., Holl R.W.: Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: a multicenter survey. *J. Pediatr.*, 2004; 145: 790-795
- [34] Konińska G., Marczevska A., Żródłak M.: Celiakia i dieta bezglutenowa praktyczny poradnik. Polskie Stowarzyszenie Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej; 2015
- [35] Kunachowicz H. (red.): *Dieta bezglutenowa - co wybrać?* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015
- [36] Kunachowicz H., Nadolna I., Iwanow K., Przygoda B.: *Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005
- [37] Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., Iwanow K.: *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2005

- [38] La Vieille S., Pulido O.M., Abbott M., Koerner T.B., Godefroy S.: Celiac disease and gluten-free oats: a Canadian position based on a literature review. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 2016: 1870305
- [39] Lange K.W., Hauser J., Reissmann A.: Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2015; 18: 572-575
- [40] Lau N.M., Green P.H., Taylor A.K., Hellberg D., Ajamian M., Tan C.Z., Kosofsky B.E., Higgins J.J., Rajadhyaaksha A.M., Alaedini A.: Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. *PLoS One*, 2013; 8: e66155
- [41] Lis D., Stellingwerff T., Kitic C.M., Ahuja K.D., Fell J.: No effects of a short-term gluten-free diet on performance in nonceliac athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 2015; 47: 2563-2570
- [42] Lis D.M., Stellingwerff T., Shing C.M., Ahuja K.D., Fell J.W.: Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.*, 2015; 25: 37-45
- [43] Ludvigsson J.F., Osby U., Ekblom A., Montgomery S.M.: Coeliac disease and risk of schizophrenia and other psychosis: a general population cohort study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007; 42: 179-185
- [44] Ludvigsson J.F., Reichenberg A., Hultman C.M., Murray J.A.: A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*, 2013; 70: 1224-1230
- [45] Ludvigsson J.F., Reutfors J., Osby U., Ekblom A., Montgomery S.M.: Coeliac disease and risk of mood disorders - a general population-based cohort study. *J. Affect. Disord.*, 2007; 99: 117-126
- [46] Makharia A., Catassi C., Makharia G.K.: The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma. *Nutrients*, 2015; 7: 10417-10426
- [47] Marcason W.: What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J. Am. Diet. Assoc.*, 2009; 109: 572
- [48] Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A., Llopis-González A., Morales-Suárez-Varela M.: Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J. Child. Neurol.*, 2014; 29: 1718-1727
- [49] 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: 240-246
- [50] Meloni A., Mandas C., Jores R.D., Congia M.: Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J. Pediatr.*, 2009; 155: 51-55
- [51] Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertoncelli A., Fanciulli G., Delitala G., Meloni T.: Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001; 24: 298-302
- [52] Miranda J., Lasa A., Bustamante M.A., 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: 182-187
- [53] Molina-Infante J., Carroccio A.: Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 15: 339-348
- [54] Myhre A.G., Aarsetøy H., Undlien D.E., Hovdenak N., Aksnes L., Husebye E.S.: High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003; 38: 511-515
- [55] Myszowska-Ryciak J.: Długotrwałe stosowanie diety bezglutenowej. *Bez glutenu*, 2013; 5: 26-27
- [56] Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S., Sciacca A., Laisa P., Liberto A., Lanzafame S., Contraffatto D., D'Agate C., Russo A., Zappia M.: Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2008; 14: 698-700
- [57] Norris J.M., Barriga K., Klingensmith G., Hoffman M., Eisenbarth G.S., Erlich H.A., Rewers M.: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 2003; 290: 1713-1720
- [58] Potkin S.G., Weinberger D., Kleinman J., Nasrallah H., Luchins D., Bigelow L., Linnoila M., Fischer S.H., Bjornsson T.D., Carman J., Gillin J.C., Wyatt R.J.: Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 1981; 138: 1208-1211
- [59] Reilly N.R., Aguilar K., Hassid B.G., Cheng J., Defelice A.R., Kazlow P., Bhagat G., Green P.H.: Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011; 53: 528-531
- [60] Rodrigo L., Hernández-Lahoz C., Fuentes D., Alvarez N., López-Vázquez A., González S.: Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol.*, 2011; 11: 31
- [61] Rollo F., Ubaldi M., Ermini L., Marota I.: Otzi's last meals: DNA analysis of the intestinal content of the neolithic glacier mummy from the Alps. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 12594-12599
- [62] Rozporządzenie Komisji (WE) NR 41/2009 z dnia 20 stycznia 2009 r. dotyczące składu i etykietowania środków spożywczych odpowiadających dla osób nietolerujących glutenu
- [63] San Mauro Martin I., Garicano Vilar E.: Can gluten affect multiple sclerosis? *Revista Espanola de Esclerosis Multiple*, 2015; 37: 20-28
- [64] 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: 751-757
- [65] Scott F.W., Rowsell P., Wang G.S., Burghardt K., Kolb H., Flohé S.: Oral exposure to diabetes-promoting food or immunomodulators in neonates alters gut cytokines and diabetes. *Diabetes*, 2002; 51: 73-78
- [66] Sharma B.R., Joshi A.S., Varthakavi P.K., Chadha M.D., Bhagwat N.M., Pawal P.S.: Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2016; 20: 97-100
- [67] Shor D.B., Barzilai O., Ram M., Izhaky D., Porat-Katz B.S., Chapman J., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y.: Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? *Ann. NY Acad. Sci.*, 2009; 1173: 343-349
- [68] Sildorf S.M., Fredheim S., Svensson J., Buschard K.: Remission without insulin therapy on gluten-free diet in a 6-year old boy with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Case Rep.*, 2012; 2012: bcr202125878
- [69] Singh M.M., Kay S.R.: Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, 1976; 191: 401-402
- [70] Smyth D.J., Plagnol V., Walker N.M., Cooper J.D., Downes K., Yang J.H., Howson J.M., Stevens H., McManus R., Wijmenga C., Heap G.A., Dubois P.C., Clayton D.G., Hunt K.A., van Heel D.A., Todd J.A.: Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 2767-2777
- [71] Storms L.H., Clopton J.M., Wright C.: Effects of gluten on schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982; 39: 323-327
- [72] Stuknytė M., Maggioni M., Cattaneo S., De Luca P., Fiorilli A., Ferraretto A., De Noni I.: Release of wheat gluten exorphins A5 and C5 during *in vitro* gastrointestinal digestion of bread and pasta and their absorption through an *in vitro* model of intestinal epithelium. *Food Res. Intern.*, 2015; 72: 208-214
- [73] Sun Z., Cade R.: Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). *Peptides*, 2003; 24: 321-323
- [74] Svensson J., Sildorf S.M., Pipper C.B., Kyvsgaard J.N., Bøjstrup J., Pociot F.M., Mortensen H.B., Buschard K.: Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study. *Springerplus*, 2016; 5: 994
- [75] Szajewska H.: Czy można zapobiec celiakii? *Alergia*, 2007; 3: 17-20

- [76] Szajewska H., Shamir R., Mearin L., Ribes-Koninckx C., Catassi C., Domellöf M., Fewtrell M.S., Husby S., Papadopoulou A., Vandenplas Y., Castillejo G., Kolacek S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R. i wsp.: 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: 507-513
- [77] Szczeklik A., Gajewski P.: *Interna Szczeklika 2014*. MP, Kraków; 2014
- [78] Takahashi M., Fukunaga H., Kaneto H., Fukudome S., Yoshikawa M.: Behavioral and pharmacological studies on gluten exorphin A5, a newly isolated bioactive food protein fragment, in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2000; 84: 259-265
- [79] Tian N., Wei G., Schuppan D., Helmerhorst E.J.: Effect of *Rothia mucilaginosa* enzymes on gliadin (gluten) structure, deamidation, and immunogenic epitopes relevant to celiac disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014; 307: G769-G776
- [80] Tortora R., Capone P., De Stefano G., Imperatore N., Gerbino N., Donetto S., Monaco V., Caporaso N., Rispo A.: Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 41: 352-359
- [81] Toscano V., Conti F.G., Anastasi E., Mariani P., Tiberti C., Poggi M., Montuori M., Monti S., Laureti S., Cipolletta E., Gemme G., Caiola S., Di Mario U., Bonamico M.: Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 1742-1748
- [82] Valerio G., Maiuri L., Troncione R., Buono P., Lombardi F., Palmieri R., Franzese A.: Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2002; 45: 1719-1722
- [83] Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., Murray J.A., Marietta E., O'Neill J., Carlson P., Lamsam J., Janzow D., Eckert D., Burton D., Zinsmeister A.R.: A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*, 2013; 144: 903-911
- [84] Velluzzi F., Caradonna A., Boy M.F., Pinna M.A., Cabula R., Lai M.A., Piras E., Corda G., Mossa P., Atzeni F., Loviselli A., Usai P., Mariotti S.: Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998; 93: 976-979
- [85] Ventura A., Magazzu G., Greco L.: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 1999; 117: 297-303
- [86] Ventura A., Neri E., Ughi C., Leopaldi A., Cittá A., Not T.: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J. Pediatr.*, 2000, 137: 263-265
- [87] Verdu E.F., Huang X., Natividad J., Lu J., Blennerhassett P.A., David C.S., McKay D.M., Murray J.A.: Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008; 294: G217-G225
- [88] Vojdani A., Kharrazian D., Mukherjee P.S.: The Prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients*, 2014; 6: 15-36
- [89] Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., Crespo Escobar P., Kolacek S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., Mummert E., Polanco I., Putter H., Ribes-Koninckx C., Shamir R. i wsp.: Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371: 1304-1315
- [90] Wild D., Robins G.G., Burley V.J., Howdle P.D.: Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; 32: 573-581
- [91] Zamakhchari M., Wei G., Dewhirst F., Lee J., Schuppan D., Oppenheim F.G., Helmerhorst E.J.: Identification of *Rothia* bacteria as gluten-degrading natural colonizers of the upper gastro-intestinal tract. *PLoS One*, 2011; 6: e24455
- [92] Ziegler A.G., Schmid S., Huber D., Hummel M., Bonifacio E.: Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003; 290: 1721-1728
- [93] Zioudrou C., Streaty R.A., Klee W.A.: Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J. Biol. Chem.*, 1979; 254: 2446-2449

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.