

Received: 29.11.2017
Accepted: 28.11.2018
Published: 08.05.2019

Wpływ spożycia glutenu na rozwój chorób układu nerwowego

The impact of gluten ingestion on pathogenesis of neurological disorders

Piotr Grzegorzówka, Robert Jarzyna

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

Streszczenie

Przez wiele lat zakres zaburzeń związanych ze spożyciem glutenu ograniczał się tylko do celiakii oraz towarzyszących jej typowych objawów żołądkowo-jelitowych. W ciągu ostatnich lat udało się wyodrębnić nowe jednostki chorobowe, takie jak nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, a także lepiej poznać i zrozumieć mechanizmy odpowiedzialne za rozwój celiakii i alergii na pszenicę. Wiadomo też, że nieprawidłowa tolerancja glutenu często prowadzi do rozwoju objawów, które mogą dotyczyć wielu narządów i układów, w tym także układu nerwowego, wywołując niektóre jego zaburzenia, m.in. ataksję, neuropatię, schizofrenię czy zaburzenia autystyczne (ASD). W artykule omówiono choroby układu nerwowego, których rozwój może być zależny od spożycia glutenu, a także proponowane mechanizmy patogenezy.

Słowa kluczowe:

gluten • dieta bezglutenowa • celiakia • NCGS • ataksja • neuropatia • ASD • schizofrenia

Summary

For many years the spectrum of gluten-related disorders had been limited only to celiac disease and its typical gastrointestinal symptoms. In the last few years, not only new disorders like non-celiac gluten sensitivity have been described, but also pathogenesises of celiac disease and wheat allergy have been better understood. It is also known that impaired gluten tolerance in many cases leads to appearance of extraintestinal symptoms that may affect any organ or system of the human body including the nervous system that may be the cause of some neurological disorders such as ataxia, neuropathy, autism spectrum disorder (ASD) or schizophrenia. In this paper we present the spectrum of neurological disorders, whose pathogenesises may depend on gluten ingestion and some proposed mechanisms elucidating those pathogenesises.

Keywords:

gluten • gluten free diet • celiac disease • NCGS • ataxia • neuropathy • ASD • schizophrenia

GICID 01.3001.0013.1936
DOI: 10.5604/01.3001.0013.1936
Word count: 8639
Tables: 1
Figures: 3
References: 121

Adres autora: dr Robert Jarzyna, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: rjarzyna@uw.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADHD** – zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi; **AGA** – przeciwciała przeciwko gliadynie; **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności; **ASD** – zaburzenia autystyczne; **ATIs** – inhibitory amylazy i trypsyny; **CLDN1** – gen kodujący białko kładynę 1, związany z przepuszczalnością jelit; **CXCR3** – receptor chemokin; **C1q** – białko układu dopełniacza; **DPG** – deamidowane peptydy gliadyny; **DQB1** – gen głównego układu zgodności tkankowej, związany z przepuszczalnością jelit; **EGFR** – receptor czynnika wzrostu naskórka; **EMA** – przeciwciała przeciw endomyzjum; **FODMAPs** – fermentowalne oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole; **GBD** – globalne obciążenie chorobami; **GFCF** – dieta bezglutenowa i bezkazeinowa; **GFD** – dieta bezglutenowa; **GS** – nadwrażliwość na gluten; **HLA** – ludzkie antygeny leukocytarne; **IBS** – zespół jelita drażliwego; **IELs** – limfocyty śród-nabłonkowe; **IFN-γ** – interferon gamma; **Ig** – immunoglobulina; **IL** – interleukina; **MS** – stwardnienie rozsiane; **NCGS** – nieceliakalna nadwrażliwość na gluten; **PAR2** – receptor aktywowany przez proteazę; **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna; **RAPZSP** – reakcja anafilaktyczna powysiłkowa związana ze spożyciem pszenicy (WDEIA); **SMS** – zespół sztywności uogólnionej; **TJs** – połączenia ścisłe między komórkami nabłonka; **tTG** – transglutaminaza tkankowa; **WDEIA** – zob. RAPZSP; **ZOT** – toksyna wydzielana przez bakterię *Vibrio cholerae*.

WPROWADZENIE

Choroby neurologiczne i neuropsychiatryczne są obecnie coraz większym problemem dla zdrowia publicznego. Na podstawie badań epidemiologicznych w ramach projektu „Globalne obciążenie chorobami” (Global Burden of Disease, GBD) szacuje się, że częstość występowania chorób neurologicznych na świecie znacząco wzrosła w ciągu ostatnich 25 lat. Wzrost ten jest dość dobrze widoczny w statystykach dotyczących najczęstszych przyczyn zgonów na świecie – w 2015 r. choroby neurologiczne były drugą (po chorobach układu krążenia) najczęstszą przyczyną zgonów na świecie (16,8% wszystkich zgonów) [50]. Według innych doniesień obecnie ponad 164 mln mieszkańców Europy może doświadczać chorób neurologicznych i neuropsychiatrycznych, a liczba ta wciąż rośnie [100]. To sprawia, że konieczne staje się poszukiwanie nowych metod zwalczania chorób układu nerwowego, a także zapobiegania czynnikom, które mogą prowadzić do ich rozwoju. W ciągu ostatnich lat obserwuje się ogólny wzrost świadomości na temat wpływu niewłaściwych nawyków żywieniowych na rozwój chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, choroby układu krążenia, nowotwory, również schorzenia układu nerwowego. Pogląd na dietę samą w sobie także uległ zmianie. Nie jest już postrzegana wyłącznie jako sposób na utratę masy ciała i uzyskanie zadawalającej sylwetki, ale również jako istotny czynnik, który może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka zachorowania na wyżej wymienione oraz wiele innych schorzeń metabolicznych [39, 113].

Jedną z najbardziej popularnych i coraz częściej stosowanych diet jest dieta bezglutenowa (gluten free diet, GFD). Została wprowadzona jeszcze w XX w. jako jedyna skuteczna metoda leczenia pacjentów chorych na celiakię. Opiera się głównie na unikaniu spożycia glutenu znajdującego się w pszenicy [73]. Obecnie uznaje się, że gluten może być przyczyną dolegliwości, takich jak celiakia czy nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (non celiac glu-

ten sensitivity, NCGS). Coraz intensywniej bada się także udział glutenu w rozwoju innych schorzeń, w tym m.in. zaburzeń neurologicznych i neuropsychiatrycznych [64]. Badanie wpływu spożycia glutenu na rozwój chorób układu nerwowego wydaje się jeszcze bardziej zasadne, jeśli uwzględnimy zaburzenia neurologiczne występujące u chorych na „typowe” schorzenie związane ze spożyciem glutenu czyli celiakię. Wśród tej grupy chorych 10-22,5% uskarża się na występowanie objawów neurologicznych czy neuropsychiatrycznych. Najczęściej wymieniane są bóle głowy, migreny, ataksja i bóle neuropatyczne [58, 69]. Choroby układu nerwowego mogą zatem być powiązane ze spożyciem glutenu oraz „typowymi” schorzeniami glutenoależnymi. W artykule przedstawiono choroby układu nerwowego, których rozwój może być zależny od spożycia glutenu, a także proponowane mechanizmy patogenezы.

GLUTEN I ZABURZENIA Z NIM ZWIĄZANE

Czym jest „gluten”?

Gluten jest głównym białkowym składnikiem ziarniaków pszenicy i stanowi 85-90% wszystkich białek, które w nich występują. Mianem „glutenu” określa się kompleks, w którego skład wchodzi kilkanaście odrębnych białek, przede wszystkim prolaminą (głównie gliadyna) oraz gluteliną (głównie glutenina). W innych zbożach znajdują się odpowiadające gliadynie białka, takie jak występująca w życie sekalina, hordeina w jęczmieniu, awenina w owsie, zeina w kukurydzy oraz oryzeina w ryżu. Podobnie jak gliadyna - mogą się przyczyniać do rozwoju odpowiedzi odpornościowej u osób do tego predysponowanych. Ich immunogenność jest jednak znacząco mniejsza od gliadyny, co ma istotne znaczenie przy ustalaniu diety dla tych osób [8, 28, 89].

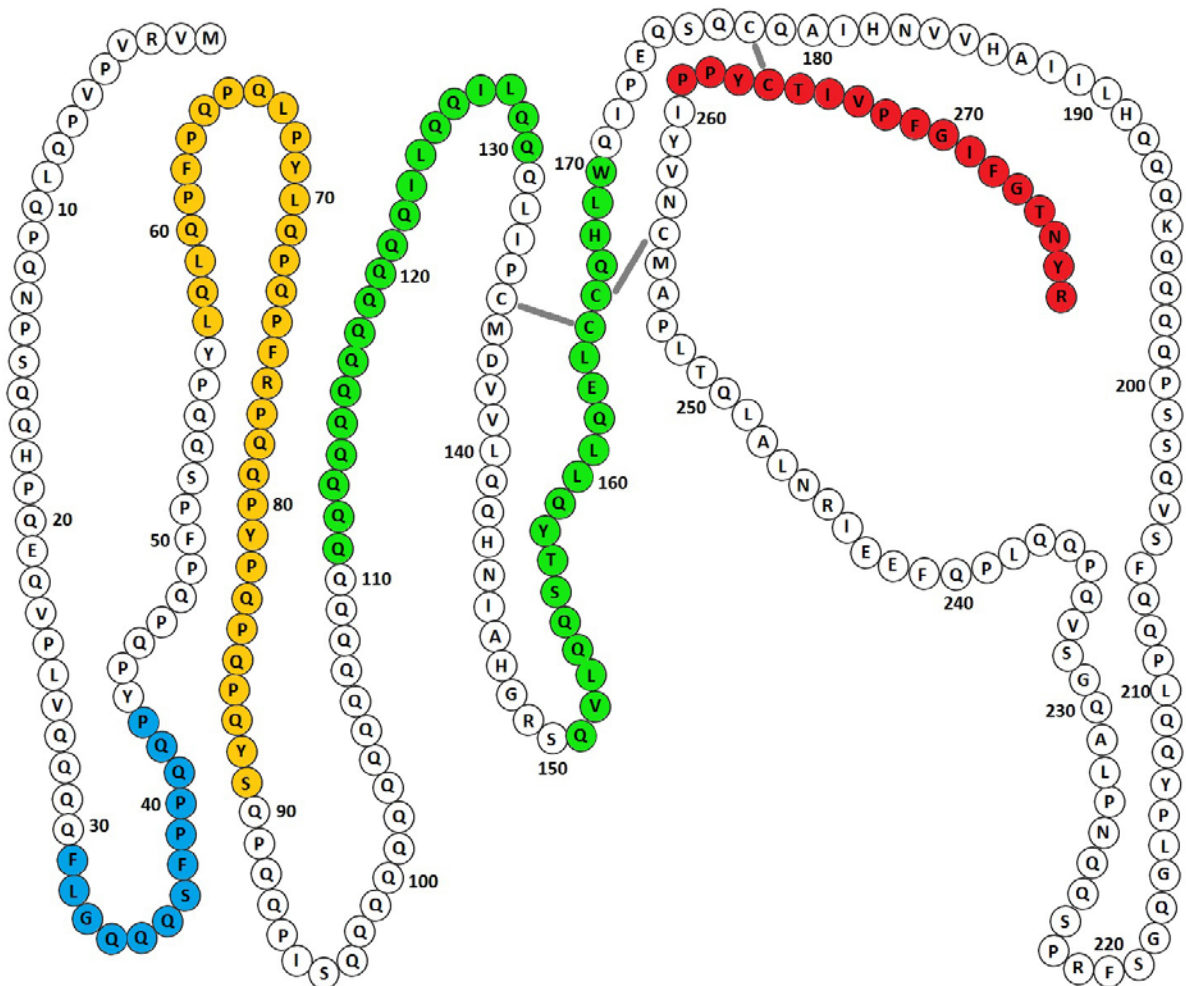
Produkty zawierające gluten są jednym z podstawowych i najbardziej powszechnych składników diety w krajach rozwiniętych, a przeciętne spożycie glutenu wynosi

10-20 g/dobę. Proces trawienia białek glutenu w przewodzie pokarmowym rozpoczyna się w żołądku, chociaż istnieją doniesienia o możliwym udziale symbiotycznych bakterii w tym procesie już w obrębie jamy ustnej [8, 15]. Spożyty gluten nie ulega całkowicie hydrolizie pod wpływem enzymów przewodu pokarmowego. Niektóre fragmenty gliadyny (zwłaszcza bogate w prolinę i glutaminę) wykazują dużą oporność na trawienie enzymami proteolitycznymi układu pokarmowego [66]. Tak powstałe niestrawione, zwarte struktury białek (głównie

alfa-gliadyny) zawierają na powierzchni epitopy, które mogą indukować odpowiedź immunologiczną, także związaną z rozpoznaniem przez limfocyty T, co stwierdzono u osób chorych na celiakię (ryc. 1) [43].

Gluten, zonulina i przepuszczalność jelit

Podstawową funkcją jelita jest udział w trawieniu i wchłanianiu substancji odżywczych oraz kontrola nad gospodarką wodno-elektrolitową organizmu. Niemniej



Ryc. 1. Łańcuch alfa-gliadyny, składnika glutenu [43]; Kolorami zaznaczono odporne na trawienie fragmenty łańcucha istotne z punktu widzenia indukcji oraz rozwoju odpowiedzi immunologicznej. Liczby oznaczają kolejność ułożenia aminokwasów w łańcuchu. **1.** Fragment niebieski (31-43) – oddziałuje z nabłonkiem jelita, wpływając na rozwój nieswoistej odpowiedzi immunologicznej (wydzielanie IL-15) oraz napływ limfocytów śród nabłonkowych (Intraepithelial Lymphocytes, IELs) do miejsca oddziaływania [81]. Wykazano także wpływ tego fragmentu na indukcję wydzielania przeciwciał przeciwko tkankowej transglutaminazie (anty-tTG), co wskazuje również na jego udział w rozwoju swoistej odpowiedzi immunologicznej [93]. **2.** Fragment żółty (57-89) – 33-mer, największy nierozłożony enzymatycznie fragment alfa-gliadyny. Posiada 3 epitopy rozpoznawane przez limfocyty T. Prowadzi to do proliferacji i utworzenia 3 różnych klas klonów tych limfocytów [5]. Po deamidacji staje się substratem dla tTG (tissue transglutaminase) i bierze udział w rozwoju odpowiedzi immunologicznej swoistej i nieswoistej. **3.** Fragmenty zielone (111-130 i 151-170) – 20-mery, wiążą się z receptorem CXCR3 (C-X-C motif chemokine receptor 3) dla chemokin, wyrażanym na powierzchni komórek nabłonka jelita. To związanie indukuje wydzielanie zonuliny, odpowiedzialnej za rozluźnienie ścisłych połączeń między enterocytami i zwiększanie przepuszczalności jelit [75]. **4.** Fragment czerwony (261-277) – tak jak ww. 20-mery łączy się z receptorem CXCR3. U osób chorych na celiakię takie związanie indukuje wydzielanie przez enterocyty cytokiny prozapalnej – IL-8. Jest ona chemoatraktantem dla granulocytów obojętnochłonnych i powoduje ich napływ w kierunku jelita [74]

jednak należy pamiętać o niezwykle istotnej kwestii – jelito stanowi ogromną powierzchnię, poprzez którą organizm gospodarza komunikuje się ze środowiskiem zewnętrznym. Dlatego też jelito (wraz z układem immunologicznym i neuroendokrynowym) pełni inne, mniej oczywiste aczkolwiek nie mniej ważne zadanie, jakim jest stworzenie anatomicznej i funkcjonalnej bariery oraz udział w zachowaniu równowagi między tolerancją a odpowiedzią odpornościową na antygeny pochodzenia zewnętrznego. Zaburzenie tej funkcji oraz niekontrolowane zwiększenie przepuszczalności jelit może prowadzić do rozwoju wielu schorzeń, głównie o podłożu autoimmunologicznym [43].

Podstawowym elementem strukturalnym w budowie bariery jelitowej są połączenia ścisłe (tight junctions, TJs). Są to białkowe struktury, które występują w szczelinach częściach powierzchni bocznych enterocytów. Spajają ze sobą sąsiadujące komórki, ograniczając w ten sposób możliwość transportu cząsteczek w przestrzeni między nimi [108]. Od niedawna wiadomo, że struktury te nie są statyczne, ale mogą regulować transport cząsteczek w sposób dynamiczny pod wpływem różnych czynników – zarówno fizjologicznych jak i patologicznych [77].

W 1997 r. ukazała się praca, w której wykazano wpływ wydzielanej przez bakterię *Vibrio cholerae* toksyny ZOT (zonula occludens toxin) na rozluźnienie połączeń ścisłych, co wywoływało nadmierną ucieczkę wody z tkanek do światła jelita oraz niekontrolowany transport substancji na drodze międzykomórkowej [45]. Trzy lata później opublikowano pracę, w której opisano odkrycie ludzkiego białka analogicznego do toksyny ZOT – zonuliny, która występuje fizjologicznie w enterocytach jelita cienkiego i również bierze udział w regulacji połączeń ścisłych oraz transportu między światłem jelita a błoną podśluzową kosmków. Zwiększoną ekspresję zonuliny wykryto u osób chorujących na celiakię. Zasugerowało to możliwość odgrywania przez zonulinę ważnej roli w rozwoju tego schorzenia przez wpływ na zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej [44].

Spośród kilku czynników, które mogą wpływać na wydzielanie zonuliny przez enterocyty, dwa są szczególnie istotne. Pierwszym czynnikiem są mikroorganizmy, zarówno chorobotwórcze jak i symbiotyczne. Wydzielanie zonuliny ma w tym przypadku charakter ochronny. Zwiększenie przepuszczalności jelit powoduje napływ wody tkankowej do światła jelita, co powoduje „wypłukanie” powierzchni kosmków z mikroorganizmów i tym samym uniemożliwia im zasiedlenie jelita cienkiego [38].

Drugim istotnym czynnikiem wpływającym na indukcję ekspresji zonuliny jest gluten. Wspomniane wcześniej fragmenty łańcucha alfa-gliadyny (20-mery) wiążą się z receptorami CXCR3 dla chemokin, które znajdują się na powierzchni enterocytów. Powoduje to indukcję syntezy zonuliny i związane z tym zwiększenie przepuszczalności jelit przez wpływ na połączenia ścisłe między

komórkami [75]. Skoro gluten przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności jelit, co może prowadzić do rozwoju wielu schorzeń, warto poszukać odpowiedzi na pytanie, dlaczego tylko część osób spożywających gluten będzie tych schorzeń doświadczać. U osób zdrowych niecałkowicie strawione i potencjalnie immunogenne fragmenty białek (m.in. gliadyny) mogą przenikać przez błonę śluzową na dwa sposoby. Zdecydowana większość (aż do 90%) cząsteczek transportowana jest przez wnętrze komórek nabłonka. Tam z udziałem enzymów lizosomalnych ulegają hydrolizie do mniejszych fragmentów, pozbawionych właściwości immunogennych. Pozostała część niestrawionych białek (do 10%) może się przedostawać do błony podśluzowej między komórkami nabłonka, po uprzednim częściowym rozluźnieniu połączeń ścisłych. Nie dochodzi tu jednak do rozwoju odpowiedzi odpornościowej, lecz do wytworzenia tolerancji immunologicznej na antygeny znajdujące się na niestrawionych fragmentach białek [27, 40].

Według Fasano [42] do ewentualnego rozwoju schorzeń autoimmunologicznych przez układ pokarmowy wymagane są trzy elementy:

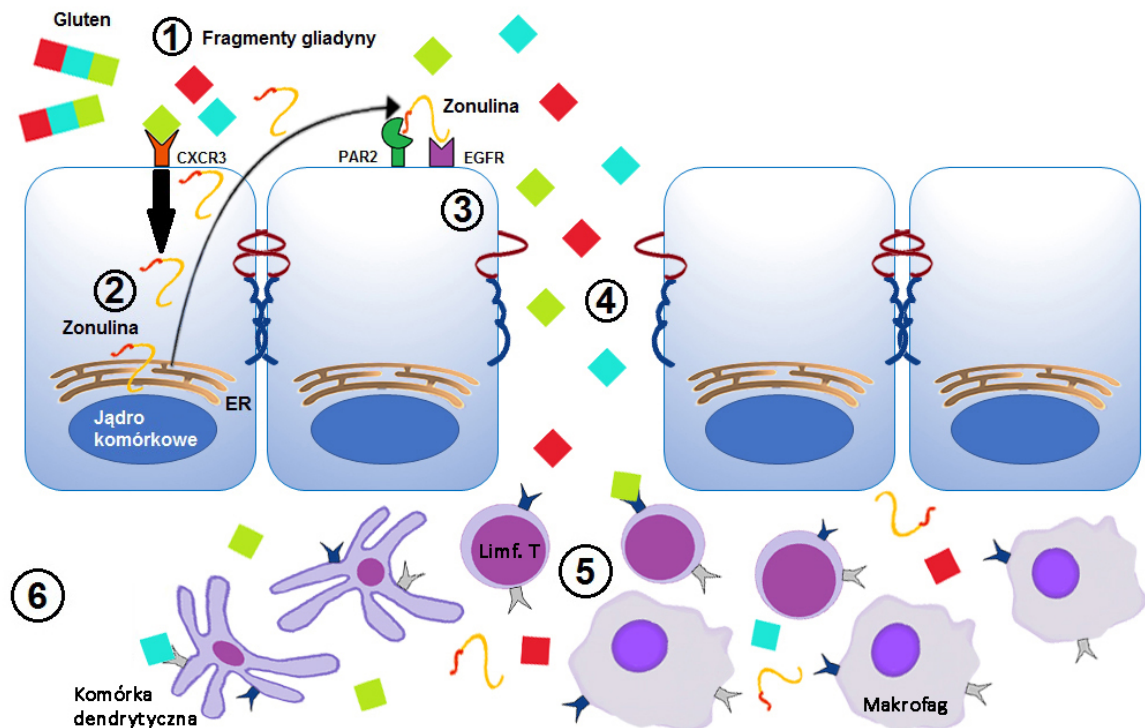
- Ekspozycja na czynnik środowiskowy (w przypadku celiakii jest nim spożyty gluten);
- Niewłaściwie funkcjonująca bariera jelitowa (rozszerzenie połączeń ścisłych przez wydzielanie zonuliny);
- Predyspozycja genetyczna, która zaburza funkcjonowanie układu immunologicznego (jest to przyczyną indukcji odpowiedzi odpornościowej przeciwko antygenom pochodzenia zewnętrznego, wobec których w prawidłowych warunkach zachodzi tolerancja immunologiczna).

W jednym z przeprowadzonych badań wykryto również zwiększoną ekspresję receptorów CXCR3 na powierzchni komórek nabłonka jelit u osób chorych na celiakię. To sugeruje, że wydzielanie zonuliny może być zwiększone tylko u osób predysponowanych genetycznie do wystąpienia choroby o podłożu autoimmunologicznym [75]. Schemat rozwoju schorzenia autoimmunologicznego zależnego od wydzielania zonuliny przedstawia ryc. 2 [43].

Poza celiakią sugeruje się możliwy udział zwiększonej przepuszczalności jelit w rozwoju innych schorzeń, takich jak cukrzyca typu 1, choroba Dühringa, zespół jelita drażliwego, nieswoiste zapalenie jelit, alergie pokarmowe, nieceliakalna nadwrażliwość na gluten [43, 72, 111]. Prawdopodobnie ten mechanizm może też mieć znaczenie w rozwoju niektórych zaburzeń układu nerwowego, takich jak np. autyzm [46].

Zakres zaburzeń związanych ze spożyciem glutenu

W 2011 r. w Londynie odbyło się sympozjum, na którym 15 ekspertów z całego świata zaproponowało nową klasyfikację dotychczas poznanych zaburzeń związanych z glutenem – ich opracowanie przedstawia schemat (ryc. 3).



Ryc. 2. Mechanizm rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej zależny od wydzielania zonuliny; **1.** Niestrawione fragmenty gliadyny przyłączają się do receptorów CXCR3 na powierzchni komórek nabłonka kosmków jelitowych. **2.** Indukuje to ekspresję i wydzielanie zonuliny poza komórkę. **3.** Zonulina przyłącza się do receptorów PAR2 (protease activated receptor 2) i EGFR (endothelial growth factor receptor) dla czynników wzrostowych. Powoduje to rozluźnienie połączeń ścisłych łączących boczne ściany sąsiednich komórek. **4.** Zwiększa się przepuszczalność jelit dla antygenów pochodzenia zewnętrznego (gliadyna), które przedostają się pomiędzy enterocytami do blaszki właściwej błony śluzowej. **5.** Fagocyty, które mają na swojej powierzchni zmienione pod wpływem predyspozycji genetycznej molekuly HLA (human leukocyte antigens), pochłaniają antygeny, a następnie prezentują je limfocytom T znajdującym się w błonie śluzowej lub okolicznych węzłach chłonnych. **6.** Następuje aktywacja limfocytów T i B prowadząca do rozwoju swoistej reakcji odpornościowej w odpowiedzi na antygeny, które pokonały barierę jelitową. W okolicznych tkankach zachodzi indukcja stanu zapalnego, co może powodować ich uszkodzenie [43]

Liczba zaburzeń wywoływanych przez gluten poznanych w ostatnim czasie zwiększyła się w znaczący sposób. W odpowiedź immunologiczną mogą być zaangażowane liczne mechanizmy odporności zarówno wrodzonej jak i nabytej. Obecnie próbuje się wyjaśnić, dlaczego organizmy niektórych ludzi mogą w taki właśnie sposób reagować na wybrane białka pszenicy i ich odpowiedniki w innych zbożach. Przypuszcza się, że znaczącą rolę odgrywa tutaj proces ukierunkowania hodowli pszenicy oraz jej technologicznego przetwarzania w celu uzyskania większej ilości glutenu – proces szybko postępujący w stosunku do możliwości wytworzenia mechanizmów tolerancji odpornościowej przez układ pokarmowy człowieka [105].

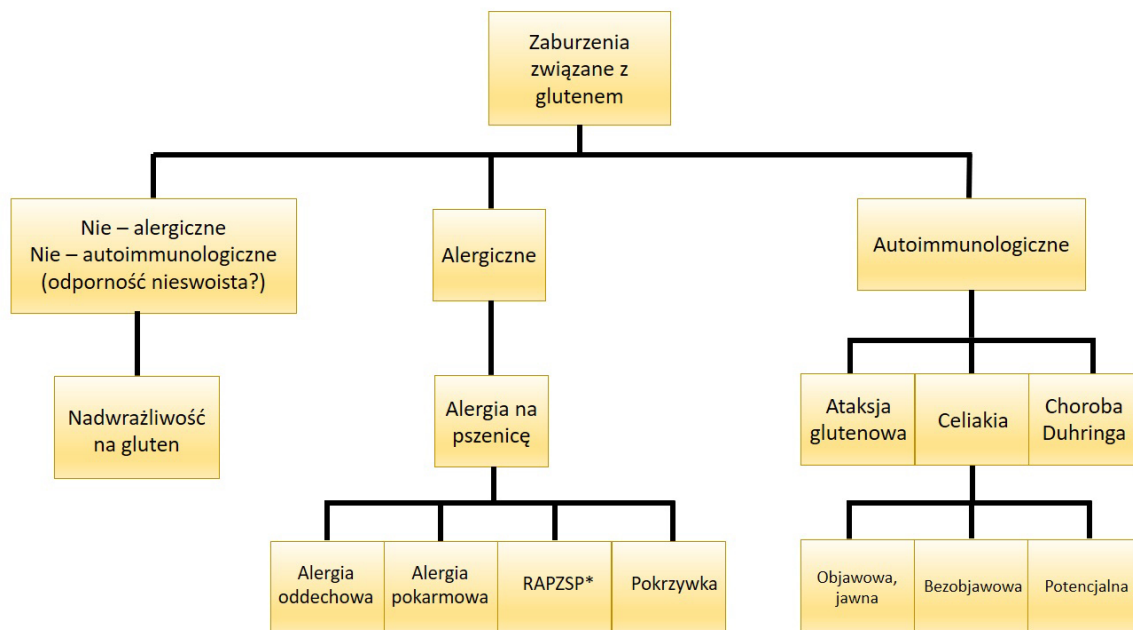
Wyjaśnienie jest o tyle istotne, że w ostatnich latach produkcja i konsumpcja glutenu w skali globalnej znacząco wzrasta (przeciętny Europejczyk spożywa 10-20 g czystego glutenu dziennie) [8]. Potencjalnie stwarza to możliwość ujawnienia się nowych zaburzeń wywoływanych przez gluten. I mowa tu szczególnie o zaburzeniach „nietypowych” – takich, których objawy nie dotyczą tylko układu pokarmowego, lecz także innych układów

i narządów organizmu człowieka. Takie „nietypowe” i zaskakujące może być np. powiązanie glutenu z chorobami układu nerwowego, dostrzeżone w ostatnich latach i intensywnie badane [47].

Celiakia

Celiakia to najstarsza i jak dotąd najlepiej poznana choroba związana ze spożyciem glutenu. Ma podłoże autoimmunologiczne i rozwija się u osób predysponowanych genetycznie w odpowiedzi na czynnik środowiskowy – spożycie glutenu. Niegdyś uważano celiakię wyłącznie za chorobę wieku dziecięcego, jednak obecnie diagnozuje się ją równie często także u osób dorosłych. Średnia częstość występowania celiakii w Europie i USA wynosi 1-2%, co jest wartością 4-krotnie wyższą niż jeszcze w połowie poprzedniego stulecia [32, 83].

W zależności od rodzaju występujących objawów, wyróżniono trzy postacie kliniczne celiakii. Postać klasyczna charakteryzuje się występowaniem typowych objawów żołądkowo-jelitowych (ból brzucha, biegunka, wymioty, wzdęcia, utrata masy), którym towarzyszy uszkodzenie



Ryc. 3. Klasyfikacja zaburzeń związanych z glutenem [105]; *RAPZSP – reakcja anafilaktyczna powysiłkowa związana ze spożyciem pszenicy

nie kosmków jelita cienkiego z hiperplazją krypt jelitowych. O postaci nietypowej mówimy wtedy, gdy badania serologiczne potwierdzają występowanie celiakii, jednak nie występują uszkodzenia jelita, a typowe objawy żołądkowo-jelitowe są rzadsze od objawów i schorzeń pozajelitowych, takich jak osteoporoza, neuropatia czy anemia. Postać utajona może nie dawać żadnych objawów, a błona śluzowa jelita pozostaje nienaruszona, natomiast testy genetyczne i serologiczne zwykle wskazują na występowanie celiakii [32, 99].

W patogenezę celiakii zaangażowanych jest kilka istotnych elementów. Pierwszym z nich jest predyspozycja genetyczna – u około 95% chorych występuje swoisty haplotyp HLA DQ2 i/lub DQ8, konieczny do rozwoju mechanizmów autoimmunologicznych [105]. Innym elementem jest zależny od spożycia glutenu mechanizm rozszczelnienia bariery jelitowej, związany z wydzielaniem zonuliny i rozluźnieniem połączeń ścisłych, który umożliwia przedostawanie się fragmentów glutenu do przestrzeni międzykomórkowej [41]. Następnie dochodzi do indukcji mechanizmów odpornościowych (zarówno wrodzonych jak i nabytych) w odpowiedzi na białka glutenu. Typowa dla celiakii odpowiedź odpornościowa angażuje limfocyty T, IELs, komórki NK oraz wiele cytokin i przeciwciał. Rozpoznanie antygeny (glutenu) jest wzmocnione przez udział w tym procesie swoistego enzymu – transglutaminazy tkankowej [51, 105]. Te wszystkie zjawiska prowadzą do nacieku nabłonka jelit limfocytami oraz do uszkodzeń kosmków i hiperplazji krypt jelitowych. Skalę uszkodzeń jelita cienkiego ocenia się na podstawie biopsji według trzostopniowej skali Marsha [83].

Diagnostykę celiakii według Catassi i Fasano [20] można przeprowadzić w pięciu etapach. Pierwszym sygnałem jest występowanie objawów jelitowych lub pozajelitowych charakterystycznych dla celiakii. Następnie przeprowadza się badanie serologiczne w celu wykrycia swoistych autoprzeciwciał. Charakterystyczne dla celiakii są przeciwciała klasy IgA anty-tTG, EMA (przeciw endomysium – endomysial antibodies) oraz anty-DGP klasy IgG (przeciw deamidowanym peptydom gliadyny – deamidated gliadin peptides). Następnym krokiem jest wykonanie badania w celu potwierdzenia występowania haplotypu HLA DQ2/DQ8. Czwartym punktem jest wykonanie biopsji jelita cienkiego – jeśli we wszystkich wcześniejszych próbach uzyskano rezultaty pozytywne, to wykrycie uszkodzenia kosmków jelitowych ostatecznie potwierdza diagnozę celiakii. Ostatnim punktem jest ustąpienie objawów po przejściu na dietę bezglutenową, która jest rutynowo stosowana w leczeniu celiakii [105].

Z celiakią często współwystępują inne schorzenia autoimmunologiczne, takie jak zapalenie tarczycy, choroba Dühringa (skórna postać celiakii), czy cukrzyca typu 1. (często współdzieli z celiakią podłoże genetyczne HLA DQ2/DQ8). Rola glutenu w rozwoju tych schorzeń jest wciąż badana [83].

Alergia na pszenicę

W zależności od drogi, którą alergen (w tym przypadku białka pszenicy) przedostaje się do organizmu, a także rodzaju występujących objawów, wyróżnia się następujące jej postaci: alergia oddechowa, pokarmowa, reak-

cja anafilaktyczna powysiłkowa związana ze spożyciem pszenicy (po polsku RAPZSP, ang. wheat dependent, exercise-induced anaphylaxis, WDEIA) oraz pokrzywka. Wspólną ich cechą jest aktywacja limfocytów Th2, udział przeciwciał klasy IgE w patogenezie oraz krótki czas potrzebny do wystąpienia objawów (od kilku minut do kilku godzin po ekspozycji na alergen) [26, 105].

Częstość występowania alergii na pszenicę wynosi około 0,4% wśród dorosłych, u dzieci natomiast może osiągać wartość 4%. Najczęstszą postacią alergii na pszenicę jest alergia oddechowa, opisywana w wielu krajach jako „astma piekarzy”. Główną grupą białek, które odgrywają rolę alergenów są w tym inhibitory α -amylazy [105].

Postać pokarmowa alergii na pszenicę może się objawiać dwojako. W skrajnych przypadkach, wywołanych zazwyczaj przez fragmenty ω -5 gliadyny, może dochodzić do niebezpiecznej dla życia reakcji anafilaksji. Częściej jednak występuje alergia pokarmowa o nieswoistych objawach żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka czy bóle brzucha. To sprawia, że w rozpoznaniu klinicznym często trudno jest odróżnić tę postać alergii od innych schorzeń spowodowanych spożyciem glutenu [94]. Wśród białek, które przyczyniają się do indukcji postaci pokarmowej alergii na pszenicę wyróżnia się kilka grup gliadyn, w tym również wchodzące w skład glutenu α -gliadyny. Właśnie z tego powodu można zaliczyć alergię na pszenicę do grona schorzeń związanych ze spożyciem glutenu [105]. Niektóre fragmenty gliadyny mogą również brać udział w indukcji postaci oddechowej alergii na pszenicę. Przeprowadzono badanie, w którym u 12% chorych na „astmę piekarzy” wykazano obecność przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko gliadynie, natomiast u 33% zaobserwowano objawy uczulenia po kontakcie z tą grupą białek [9].

Podstawą diagnostyki alergii na pszenicę są klasyczne testy skórne oraz oznaczanie poziomu przeciwciał klasy IgE przeciwko białkom pszenicy we krwi [105].

Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (NCGS)

NCGS w literaturze określana jest również jako nadwrażliwość na gluten (gluten sensitivity, GS). Opisana już w latach 80. ub. w., jednak dopiero w ciągu ostatnich kilku lat ponownie się nią zainteresowano i rozpoczęto intensywne badania. Obecnie NCGS umieszczono w gronie schorzeń spowodowanych spożyciem glutenu tuż obok celiakii i alergii na pszenicę [19]. Częstość występowania NCGS w populacji ogólnej waha się w granicach 0,5-13%. Dane uzyskano na podstawie 5 oddzielnych badań obejmujących łącznie ponad 25 tys. osób [84]. Duża rozbieżność wyników sprawia jednak, że wymagane są kolejne badania z udziałem odpowiednio dobranej i licznej grupy uczestników.

NCGS charakteryzuje się występowaniem zarówno typowych objawów żołądkowo-jelitowych (bóle brzucha,

wzdęcia, zaparcia, biegunka) jak i pozajelitowych, które mogą dotyczyć różnych układów i narządów (ból głowy, „zamglony umysł”, zmęczenie, depresja, bóle mięśni i stawów, wysypka). Występują one zwykle w krótkim czasie – od kilku godzin do maksymalnie kilku dni od spożyciu glutenu [105, 117].

Część objawów żołądkowo-jelitowych pokrywa się z tymi opisywanymi w zespole jelita drażliwego (irritable bowel syndrome, IBS), co w połączeniu z brakiem swoistych dla NCGS biomarkerów znacząco utrudnia rozróżnienie tych schorzeń. Nie jest pewne, czy powiązanie między IBS i NCGS dotyczy glutenu czy raczej innych składników pszenicy. Jako czynniki wyzwalające dolegliwości żołądkowo-jelitowe pod uwagę brane są również inhibitory amylazy i trypsyny (amylase tripsin inhibitors, ATIs) oraz fermentowalne oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs) [19].

Patogeneza NCGS nie jest oczywista i nadal próbuje się wyjaśnić mechanizmy leżące u jej podstaw. Przeprowadzono badanie, w którym w grupie chorych na NCGS nie wykazano zwiększonej przepuszczalności jelit, ani zwiększonej ekspresji markerów odporności nabytej (m.in. IL-6, IL-21, IFN- γ). Wykryto natomiast nieznaczny wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych w jelicie, co łącznie z poprzednimi wynikami wskazywałoby raczej na udział mechanizmów odporności wrodzonej w patogenezie NCGS [105]. Jednak według niektórych badań, nie można wykluczyć udziału mechanizmów odporności nabytej w rozwoju NCGS. Wykazano, że po spożyciu glutenu u grupy chorych na NCGS wzrasta poziom IFN- γ [11].

W badaniu serologicznym przeprowadzonym wśród chorych z NCGS nie wykryto autoprzeciwciał typowych dla celiakii, takich jak anty-tTG czy EMA. Taki rezultat zdaje się wykluczać udział odporności nabytej i mechanizmów autoimmunologicznych w patogenezie NCGS. Jednak w grupie badanych u 56,4% wykazano podwyższony poziom przeciwciał przeciwko gliadynie (anti-gliadin antibodies, AGA) klasy IgG, w porównaniu do 2-8% w populacji ogólnej i 81,2% w grupie chorych na celiakię. To sprawia, że wymagane są dalsze badania w celu ustalenia właściwych mechanizmów rozwoju NCGS [117].

Charakterystyczny dla celiakii haplotyp HLA DQ2/DQ8 występuje prawie u 50% chorych na NCGS, co jest wartością tylko nieznacznie wyższą od spotykanej w populacji ogólnej (25-40%) i wskazuje na brak udziału podłoża genetycznego w rozwoju NCGS [103, 105]. W badaniu endoskopowym u chorych na NCGS zwykle nie wykrywa się uszkodzeń jelita cienkiego (0-1/3 wg skali Marsha), widoczny jest jedynie nieznaczny napływ IELS [106].

W celu łagodzenia objawów NCGS stosuje się dietę bezglutenową, podobnie jak w celiakii i alergii na pszenicę. Często zdarza się, że GFD podejmują osoby, które bez konsultacji medycznej i odpowiednich badań samodzielnie stawiają sobie diagnozę NCGS. Jest to istotny pro-

blem przy zbieraniu danych epidemiologicznych [19]. W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze porównanie celiakii, alergii na pszenicę i NCGS (tab. 1).

NEUROLOGICZNE I NEUROPSYCHIATRYCZNE SCHORZENIA ZWIĄZANE ZE SPOŻYCIEM GLUTENU

Ataksja glutenowa

Ataksją określa się grupę schorzeń degeneracyjnych układu nerwowego, które objawiają się przede wszystkim jako zaburzenia koordynacji. Mogą się rozwijać zarówno w oparciu o podłoże genetyczne, jak również niezależnie od niego i z tego względu można je podzielić na:

- Idiopatyczne – do których rozwoju przyczynia się czynnik środowiskowy lub endogenny niegenetyczny;
- Dziedziczne – rozwijające się w oparciu o podłoże genetyczne.

Obecnie wyróżnia się wiele rodzajów ataksji, które wyraźnie różnią się od siebie etiologią, choć mogą dawać podobne objawy [12].

Ataksja glutenowa niegdyś klasyfikowana była jako ataksja idiopatyczna, w której przebiegu we krwi pacjenta wykrywa się podwyższony poziom przeciwciał AGA. Stanowi około 22% wszystkich przypadków ataksji sporadycznych [62]. Podobnie jak w przypadku celiakii, można

ją również zaklasyfikować do schorzeń o podłożu autoimmunologicznym [105].

W zdecydowanej większości przypadków ataksja glutenowa rozwija się niepostrzeżenie przez długi czas, dając objawy dopiero około 50 roku życia. Przeważnie dotyczy tylko mózdzku (ataksja mózdkowa), powodując u chorych niezdolność ruchową. Rzadziej współwystępują ataksje kończyn, mioklonie czy nieregularne, mimowolne ruchy gałek ocznych [59].

U chorych na ataksję glutenową objawy żołądkowo-jelitowe występują bardzo rzadko, jednak po wykonaniu biopsji jelita cienkiego u 1/3 z nich zaobserwowano zmiany typowe dla celiakii. O powiązaniu między tymi schorzeniami mogą świadczyć również wykrywane w surowicy krwi pacjentów chorych na ataksję glutenową swoiste dla celiakii przeciwciała AGA oraz anty-tTG2 [65]. W przebiegu celiakii odkryto również występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko różnym izoformom tego enzymu, w tym tTG6, która jest swoista dla tkanki nerwowej. To odkrycie zasugerowało możliwość udziału autoprzeciwciał w rozwoju pozajelitowych objawów celiakii. Faktycznie, u chorych na ataksję glutenową wykrywa się przeciwciała anty-tTG6 na równie wysokim poziomie co anty-tTG2 [55]. Przeprowadzono badania, które wykazały występowanie reakcji krzyżowej w rozwoju tego schorzenia. Zbliżone do siebie budową epitopy odkryto na peptydach gliadyny oraz komórkach Purkiniego, które występują w mózdzku. Rozpoznanie tych komórek przez prze-

Tabela 1. Porównanie celiakii, alergii na pszenicę i NCGS [19]

	CELIAKIA	ALERGIA NA PSZENICĘ	NIECELIAKALNA NADWRAŻLIWOŚĆ NA GLUTEN (NCGS)
Czas od kontaktu z glutenem do wystąpienia objawów	Tygodnie – lata	Minuty – godziny	Godziny - dni
Patogeneza	Autoimmunologiczna (odporność wrodzona i nabyta)	Typowa alergiczna odpowiedź odpornościowa (przeciwciała IgE)	Odporność wrodzona (?) (możliwe elementy odporności nabytej)
Haplotyp HLA	HLA DQ2/8 wymagane (obecne w ok. 97% przypadków)	HLA DQ2/8 niewymagane (obecne w ok. 35-40% przypadków, tak jak w populacji ogólnej)	HLA DQ2/8 niewymagane (obecne do 50% przypadków)
Autoprzeciwciała	Prawie zawsze obecne	Nie występują	Nie występują
Enteropatia	Prawie zawsze obecna	Nie występuje (obecne eozynofile w blaszce właściwej)	Zwykle nie występuje (łagodny wzrost liczby IELs)
Objawy	Żołądkowo-jelitowe oraz pozajelitowe (często podobne do tych spotykanych w alergii na pszenicę i NCGS)	Żołądkowo-jelitowe oraz pozajelitowe (często podobne do tych spotykanych w celiakii i NCGS)	Żołądkowo-jelitowe oraz pozajelitowe (często podobne do tych spotykanych w celiakii i alergii na pszenicę; także neurologiczne)

ciwciała, które pierwotnie wytworzone były w odpowiedzi na białka glutenu, otwiera drogę do rozwoju odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko tym komórkom [56]. Sekcja mózdzku osoby chorej na ataksję i celiakię równocześnie wykazała największe uszkodzenia właśnie w rejonie zgrupowań komórek Purkiniego. Poważne zmiany atroficzne mózdzku w badaniu rezonansem magnetycznym wykrywa się u około 60% chorych na ataksję glutenową. U zdecydowanej większości chorych stwierdza się również zaburzenia fizjologii komórek nerwowych mózdzku.

W leczeniu chorych z ataksją glutenową, tak jak w celiakii, stosuje się ścisłą dietę bezglutenową. Zwykle jej wprowadzenie poprawia samopoczucie, a objawy kliniczne ulegają złagodzeniu w przeciągu 1-2 lat. Jednak uszkodzenia komórek Purkiniego i innych obszarów mózdzku są zazwyczaj nieodwracalne, a stosowanie diety jedynie hamuje dalszy rozwój schorzenia [58]. Wprowadzenie GFD wpływa również na spadek miana krążących we krwi przeciwciał związanych z ataksją glutenową i celiakią, co z łatwością można zaobserwować w badaniu krwi. Jest to najlepszy sposób kontroli nad wpływem diety bezglutenowej na hamowanie rozwoju schorzenia [57].

Według Rodrigo i wsp. [102] ataksja glutenowa może być bardziej związana z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten niż z celiakią. W badaniu przeprowadzonym w 3 grupach pacjentów cierpiących z powodu tych schorzeń porównywano te same markery serologiczne, genetyczne i histologiczne związane z nietolerancją glutenu w każdej z grup osobno, po czym stwierdzono, że wyniki badań u osób z ataksją glutenową były bardziej zbliżone do tych u osób z NCGS niż do grupy chorych na celiakię. Aby stwierdzić czy przypuszczenia autorów rzeczywiście są słuszne, potrzebne są dodatkowe badania na szerszą skalę. Niemniej jednak wyniki tego pojedynczego badania sugerują, by w diagnozowaniu podłoża ataksji glutenowej nie ograniczać się tylko do celiakii, lecz spojrzeć szerzej na wiele innych zaburzeń związanych z nietolerancją glutenu.

Neuropatia obwodowa zależna od glutenu

Neuropatia obwodowa to schorzenie nerwów obwodowych, dotykające aksonów wszystkich rodzajów włókien nerwowych - czuciowych, ruchowych i autonomicznych. Częstość jej występowania w populacji ogólnej szacuje się na około 2,4%. Wzrasta z wiekiem i wynosi prawie 8% u ludzi powyżej 55. roku życia. Zwykle choroba zaczyna się rozwijać na zakończeniach długich nerwów, stąd pierwsze odczuwalne objawy pojawiają się w obrębie kończyn. Najczęściej spotykanymi wśród pacjentów są: drętwienie, mrowienie, dreszcze, ból piekący oraz przeszywający, a także osłabienie czy zaburzenia czucia. Czynniki prowadzącymi do rozwoju neuropatii są zazwyczaj terapie niektórymi lekami bądź schorzenia, takie jak cukrzyca, AIDS (acquired immune deficiency syndrome) czy nie-

dobór witamin B6 i B12. Możliwy jest także rozwój w oparciu o podłoże genetyczne i inne czynniki [6].

Obecnie szacuje się, że 2,5-8% wszystkich przypadków neuropatii może się wiązać ze spożyciem glutenu [24]. Zdaniem Hadjivassiliou i wsp. o neuropatii zależnej od glutenu (neuropatii glutenowej) można mówić, gdy nie jest znany żaden alternatywny czynnik wyzwalający chorobę, a testy serologiczne potwierdzają obecność przeciwciał związanych z nietolerancją glutenu. W badaniu przeprowadzonym w grupie osób z podejrzeniem neuropatii glutenowej wykryto podwyższone miano co najmniej jednej z następujących klas przeciwciał: AGA klasy IgG – u 57% badanych, AGA klasy IgA – 16%, anty-tTG – 36% oraz EMA – 23%.

Neuropatia jest drugą – po ataksji – najczęstszą dolegliwością ze strony układu nerwowego związaną ze spożyciem glutenu [60, 64]. Występuje często jako pozajelitowy objaw celiakii i doświadcza jej do 23% pacjentów [80]. Jednak tylko u 1/3 pacjentów z neuropatią zależną od glutenu występują typowe dla celiakii uszkodzenia jelita cienkiego [60]. Objawy neurologiczne mogą bowiem ujawniać się zarówno przed, jak i już po wystąpieniu objawów żołądkowo-jelitowych. Mogą także występować zupełnie niezależnie od nich, co jest istotnym problemem przy stawianiu diagnozy.

Neuropatia zależna od glutenu daje typowe objawy neuropatii obwodowej. W przeprowadzonym badaniu odnotowano głównie: bolesne drętwienie i mrowienie kończyn (u wszystkich badanych) oraz twarzy (u 35%), wieloogniskowe rozproszone bóle ciała (u 30%) oraz zaburzenia koordynacji ruchowej (u 25%) [24].

Próbując ustalić w jaki sposób neuropatia rozwija się u osób wrażliwych na gluten przeprowadzono badanie, w którym wybranych pacjentów poddano biopsji nerwu łydkowego. Wykazano częściową demielinizację i uszkodzenia włókien we wszystkich przypadkach, a w 2/3 przypadków ogniska stanu zapalnego oraz napływ leukocytów do nanerwia i sąsiadujących naczyń włosowatych [60]. Jednak w innym, podobnym badaniu nie wykryto napływu komórek układu odpornościowego do miejsca schorzenia u żadnego z pacjentów [24]. Mimo pewnych rozbieżności, w literaturze znajduje się kilka prób przybliżenia i wyjaśnienia mechanizmów prawdopodobnie odpowiedzialnych za rozwój neuropatii zależnej od glutenu.

Wyniki uzyskane w badaniu serologicznym krwi osób dotkniętych neuropatią zależną od glutenu wykazały u 65% z nich podwyższony poziom autoprzeciwciał skierowanych przeciwko gangliozydym (grupa glikosfingolipidów, występujących głównie w zewnętrznej warstwie błony komórkowej neuronów kręgowców) [24, 107]. Na tej podstawie przypuszcza się, że najbardziej prawdopodobny mechanizm rozwoju neuropatii jest związany z reakcją krzyżową. Wykazano, że po spożyciu glutenu niektóre fragmenty gliadyny ulegają glikozylacji, co

może wpływać na ich upodobnienie się do epitopów gangliozydów komórek nerwowych. W tej sytuacji możliwe byłoby wiązanie się przeciwciał wytwarzanych pierwotnie przeciwko glikozyłowanej gliadynie z epitopami gangliozydów, a następnie indukcja odpowiedzi immunologicznej komórek układu odpornościowego, skierowanej przeciw własnym komórkom nerwowym. Możliwe również, że istnieje inny mechanizm odpowiedzialny za wytwarzanie takich autoprzeciwciał. Przypuszczalnie gangliozydy mogłyby niekwalencyjnie wiązać się z gliadyną, a następnie taki kompleks po przyłączeniu przez tTG mógłby indukować syntezę przeciwciał antygangliozydowych. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu zweryfikowania tej hipotezy [54]. Innymi przeciwciałami, które mogą brać udział w rozwoju neuropatii zależnej od glutenu o podłożu autoimmunologicznym poprzez reakcję krzyżową są przeciwciała AGA. Wykazano, że mogą silnie wiązać się z synapsyną I, która jest białkiem neuronów biorącym udział w regulacji wydzielania neurotransmiterów do szczeliny synaptycznej [2]. Takie wiązanie powoduje nieprawidłowe wydzielanie neurotransmiterów, przyczyniając się do wystąpienia zaburzeń przewodnictwa i objawów ze strony układu nerwowego [69].

Drugą grupę proponowanych mechanizmów rozwoju neuropatii zależnej od glutenu stanowią takie, w których nie stwierdza się udziału autoprzeciwciał, a białka glutenu odgrywają tylko pośrednią rolę. Przyczyniając się do uszkodzenia błony śluzowej jelita powodują, że zmniejszone zostaje wchłanianie wielu substancji, takich jak kwas foliowy, witamina B12 czy witamina E, które pełnią istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu i ochronie układu nerwowego, a ich niedobór zaburza jego funkcję [116]. Niekiedy do rozwoju objawów neuropatii może się przyczyniać również cukrzyca typu 1, która często współwystępuje z celiakią. Tutaj białka glutenu również pełnią pośrednią rolę. Przypuszcza się, że gluten może brać udział w rozwoju cukrzycy typu 1 przez zmianę profilu cytokin prozapalnych lub wpływ na skład i funkcjonowanie mikrobiomu jelitowego [25]. Hiperglikemia w cukrzycy może zaś doprowadzić do rozwoju neuropatii obwodowej w wyniku różnych mechanizmów, m.in. przez nadaktywność alternatywnych szlaków metabolizmu glukozy, prowadzących do indukcji stresu oksydacyjnego i uszkodzeń komórek nerwowych lub naczyń krwionośnych zaopatrujących nerwy [33].

Przeprowadzone dotychczas badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy wprowadzenie diety bezglutenowej u osób dotkniętych neuropatią zależną od glutenu jest skutecznym sposobem leczenia. W jednym z badań po roku stosowania diety bezglutenowej wykazano znaczącą poprawę przewodnictwa czuciowego w grupie 25 chorych na neuropatię glutenową w porównaniu do 10 chorych z grupy kontrolnej [63]. Natomiast w innym badaniu stwierdzono występowanie objawów typowych dla neuropatii u 6

spośród 26 osób chorych na celiakię, mimo że wszyscy od co najmniej 2 lat ściśle przestrzegali diety bezglutenowej [80].

Przyczyn tych rozbieżności może być co najmniej kilka. Zdaniem Tursi i wsp. [116] czas trwania diety bezglutenowej w prowadzonych badaniach jest wystarczający do odbudowy uszkodzonej błony śluzowej jelita, jednak niewystarczający do rekonstrukcji uszkodzeń pozajelitowych, w tym także układu nerwowego. Główną rolę miałby odgrywać również czas ekspozycji na gluten przed rozpoznaniem schorzenia, wpływający na liczbę i stopień uszkodzeń. Chin i Latov [23] wyróżniają także inne możliwości - nieprzestrzeganie ścisłej diety przez pacjentów, nieodwracalne uszkodzenia układu nerwowego lub wystąpienie stanu zapalnego, na który ekspozycja na gluten nie ma wpływu. To sprawia, że wymagane są dalsze badania w celu ustalenia, czy dieta bezglutenowa rzeczywiście może być skutecznym sposobem leczenia neuropatii zależnej od glutenu.

Zaburzenia autystyczne (ASD)

Termin zaburzenia autystyczne (autism spectrum disorder, ASD) odnosi się właściwie do grupy złożonych zaburzeń, które objawiają się przede wszystkim upośledzeniem interakcji społecznych - autyzmu, zespołu Aspergera oraz całościowego zaburzenia rozwoju niezdiagnozowanego inaczej. Rozpoznanie tego typu schorzeń następuje zazwyczaj w sytuacji, gdy u dziecka do 3 roku życia stwierdzono występowanie objawów, takich jak upośledzenie interakcji społecznych, stereotypowe i powtarzalne lub uporczywe zachowania oraz znaczące braki w umiejętnościach komunikacji werbalnej i niewerbalnej [53]. ASD diagnozuje się średnio u 1 na 68 dzieci do 8. roku życia (w Stanach Zjednoczonych), a większość przypadków odnotowuje się wśród chłopców. W ciągu ostatnich kilkunastu lat ciągle wzrasta liczba przypadków dzieci z rozpoznaniem ASD. Za jedną z możliwych przyczyn tego zjawiska uważa się poprawę w diagnozowaniu przez zwiększenie świadomości o objawach i wczesnym rozpoznawaniu tych schorzeń. Niestety, drugą i nie mniej istotną przyczyną może być faktyczny wzrost liczby zachorowań ze względu na nowe, niepoznane dotąd czynniki etiologiczne, co sprawia, że ASD obecnie staje się poważnym problemem dla zdrowia publicznego [21].

Czy gluten może być przyczyną rozwoju ASD?

Na rozwój ASD może mieć wpływ wiele czynników, zarówno genetycznych jak i środowiskowych. Wiadomo już, że pewne predyspozycje są dziedziczne i związane z konkretnymi genami, ale wciąż wiele kwestii pozostaje niewyjaśnionych, zwłaszcza dotyczących udziału czynników zewnętrznych w rozwoju schorzeń z tej grupy oraz ich wzajemnym oddziaływaniu z genami [85]. Jeszcze w ubiegłym stuleciu zaproponowano możliwy udział wybranych składników pożywienia w rozwoju niektórych typów zachowań związanych z ASD. Przeprowa-

dzono badanie, w którym na liście produktów znalazła się także pszenica zawierająca gluten. Na podstawie otrzymanych wyników zasugerowano możliwy długotrwały skutek wpływu spożycia pszenicy na indukcję niektórych typów zachowań. Chociaż nie zaproponowano żadnego mechanizmu, według którego do takich zmian miałyby dochodzić, to badanie zwróciło uwagę na konieczność dokładniejszego przyjrzenia się wpływowi składników pożywienia na zachowanie człowieka i zaburzenia z nim związane, takie jak np. ASD [88].

Co więcej, u wielu osób dotkniętych ASD często opisuje się występowanie objawów żołądkowo-jelitowych. Szacuje się, że mogą one dotyczyć 9-91% chorych z ASD. Przyczyną tak dużej rozbieżności w wynikach jest prawdopodobnie trudność w postawieniu odpowiedniej diagnozy – należy pamiętać, że pacjenci z ASD mają upośledzoną możliwość prawidłowej komunikacji i wskazania konkretnych objawów [30]. Według jednego z przeprowadzonych badań objawy żołądkowo-jelitowe są mimo wszystko bardziej powszechne wśród tej grupy chorych w porównaniu z osobami niedotkniętymi ASD. Odnotowano również bardzo częste występowanie nadwrażliwości na niektóre składniki pożywienia (grupa badana – 31%; kontrola – 4,5%), w tym także na gluten, stwierdzoną u 7,8% badanych z ASD [22].

W poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie o możliwy udział glutenu w rozwoju ASD, bardzo ważną rolę odegrało zbadanie stanu przepuszczalności jelit u pacjentów z ASD i ich krewnych. Według De Magistris i wsp. [34] stopień przepuszczalności jelit u części badanych z ASD i ich krewnych jest znacząco wyższy w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wykazano, że występujące zaburzenia bariery jelitowej są uwarunkowane genetycznie, a jak już wiadomo – rozszczelnienie bariery jelitowej u osób do tego predysponowanych może zachodzić pod wpływem glutenu. W ten sposób jelita mogą stanowić potencjalne wrota dla glutenu w ewentualnym rozwoju ASD u tej konkretnej grupy osób.

ASD a schorzenia związane ze spożyciem glutenu

Ze względu na doniesienia potwierdzające zwiększoną przepuszczalność jelit u części osób z ASD oraz często występujące wśród tej grupy objawy żołądkowo-jelitowe, pojawiły się liczne prace, w których próbowano ustalić czy ASD może współwystępować i rozwijać się w oparciu o celiakię lub inne zaburzenia związane ze spożyciem glutenu. Przeprowadzono badanie, w którym nie wykryto zwiększonego występowania we krwi swoistych dla celiakii przeciwciał w grupie badanych z ASD. Nie odnotowano również większej liczby przypadków ASD w grupie z potwierdzoną celiakią w porównaniu do grupy kontrolnej [7]. W innym badaniu wykazano, że swoisty dla celiakii (występujący niemal u wszystkich chorych) genotyp HLA-DQ2/DQ-8 występuje u 48,6% badanych z ASD, co nie odbiega znacząco od wyników uzyskanych dla populacji ogólnej (25-40%), natomiast u nikogo nie odnotowano podwyższonego poziomu

przeciwciał anti-tTG2. Jednak u sporej części osób z ASD stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał IgG AGA (24,2% wśród chorych na ASD vs. 5,3% w grupie kontrolnej) [76, 103]. Podobny rezultat dotyczący poziomu IgG AGA uzyskano też w innym badaniu (25,6% wśród chorych na ASD/9,1% w grupie kontrolnej), co potwierdziło, że istnieje grupa pacjentów z ASD, u której gluten wywołuje swoistą odpowiedź immunologiczną statystycznie częściej niż w populacji ogólnej [35].

Uwzględniając wyniki otrzymane w powyższych badaniach, z dużym stopniem prawdopodobieństwa można stwierdzić, że rozwój odpowiedzi przeciwko glutenowi u osób z ASD nie jest związany z celiakią [76]. Przypuszcza się, że istotną rolę może odgrywać mechanizm odpowiedzi immunologicznej oparty raczej o nieceliakalną nadwrażliwość na gluten. Według tej samej hipotezy część diagnozowanych przypadków ASD z wykrytą serologicznie nietolerancją glutenu mogłaby być zaliczona do pozajelitowych zaburzeń związanych z NCGS [19].

ASD – teoria „nadmiaru opioidów”

Jaak Panksepp w 1979 r. zaproponował nową teorię, według której do rozwoju autyzmu może prowadzić zaburzenie funkcjonowania systemu opioidowego [90]. Nadmiar opioidów jest obecnie uważany za czynnik wyzwalający niektóre zachowania związane z ASD. Koncepcja opisująca ten mechanizm wyjaśnia również możliwy udział glutenu w procesie rozwoju ASD. Niektóre osoby predysponowane genetycznie do zwiększonej przepuszczalności jelit mogą wykazywać również brak lub niedziałalność enzymów odpowiedzialnych za hydrolizę glutenu i kazeiny (białka mleka). Niecałkowite trawienie glutenu i kazeiny powoduje powstawanie i gromadzenie się substancji o charakterze opioidów, nazywanych gluteomorfina i kazomorfina. Proponowana teoria zawdzięcza nazwę powstającemu nadmiarowi tych związków. Zwiększona przepuszczalność jelit umożliwia przedostawanie się ich do krwi, a następnie po przeniknięciu bariery krew-mózg mogą oddziaływać z receptorami opioidów w mózgu, powodując zmiany zachowania [86, 95]. Wykazano, że bariera krew-mózg u chorych z ASD jest mniej szczelna i umożliwia przepływ niektórych związków. Zjawisko to nie zachodzi u osób zdrowych [46].

Podejrza się również, że gluteomorfiny, jako substancje o charakterze opioidów mają możliwość maskowania objawów żołądkowo-jelitowych i odczuwalnych bodźców bólowych, co mogłoby wyjaśniać występowanie celiakii bezobjawowej [95].

ASD - patogeneza z udziałem dopełniacza

Jest to alternatywa dla koncepcji patogenezy ASD związanej z zaburzeniem systemu opioidowego. Jednym z elementów układu dopełniacza jest białko C1q, którego funkcją jest oznaczanie kompleksów immunologicznych przeciwciało-antygen do eliminacji. Wykazano,

że może ono oznaczać również takie kompleksy, które powstały w wyniku odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko białkom glutenu. Wiadomo także, że białko C1q bierze udział w remodelowaniu synaps, oznaczając słabsze lub uszkodzone zakończenia neuronów, które dopiero wtedy mogą być fagocytowane przez sąsiadujące komórki glejowe. Jest to istotny mechanizm warunkujący prawidłowy rozwój układu nerwowego. W jednym z przeprowadzonych badań odnotowano zwiększone stężenie białka C1q w surowicy krwi dzieci z autyzmem [29]. Zdaniem Pruijboom i De Punder [95] białka glutenu przez indukcję swoistej odpowiedzi odpornościowej, a następnie tworzenie kompleksów immunologicznych z przeciwciałami mogą wpływać na zwiększone wydzielanie białka C1q. Białko to w zbyt dużej ilości mogłoby – poza oznaczaniem kompleksów – oznaczać również fragmenty komórek nerwowych, prowadząc do ich zniszczenia, a następnie rozwoju zaburzeń związanych z ASD.

ASD - dieta GFCF

Mimo braku całkowitej pewności i konieczności ostatecznego potwierdzenia udziału glutenu w rozwoju ASD, u wielu chorych zaleca się stosowanie diety wykluczającej spożycie glutenu i kazeiny. Przeprowadzono liczne badania w celu sprawdzenia rzeczywistego wpływu stosowania tej diety na poprawę stanu zdrowia pacjentów z ASD. Mulloy i wsp. [86] porównali wyniki otrzymane w 13 takich badaniach. Pozytywny wpływ diety GFCF (gluten-free, casein-free) na redukcję objawów związanych z ASD wykazano w 7 pracach, natomiast pozostałe 6 wskazywało na brak wpływu lub uzyskano niejednoznaczny rezultat. Interpretując wyniki tych badań należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia, którym mogły podlegać. Najczęstszym ograniczeniem wykazanim przy uzyskaniu pozytywnego wpływu był brak ślepej próby, która umożliwiłaby porównanie efektu placebo i stronniczość przy opisie poprawy zachowań pacjentów z ASD przez prowadzących badanie. Natomiast w badaniach wykluczających pozytywny wpływ diety GFCF czynnikiem limitującym był krótki czas jej trwania (w 4 przypadkach krótszy od 12 tygodni) – być może zbyt krótki by uzyskać odpowiedni skutek.

Warto również zwrócić uwagę, że w badaniach tych wykorzystuje się dietę eliminującą nie tylko gluten, lecz również i kazeinę. Nie wiadomo zatem w jakim stopniu na rezultat końcowy u poszczególnych pacjentów wpływa brak każdego z tych dwóch czynników osobno bądź obydwu jednocześnie [69].

ASD - podsumowanie

Z powodu bardzo złożonej etiologii schorzeń z grupy ASD, wydaje się niemożliwe znalezienie jednej metody leczenia, którą można by zastosować w każdym przypadku. Gluten jest prawdopodobnie jednym z czynników środowiskowych przyczyniającym się do rozwoju objawów związanych z ASD, dlatego też eliminacja glu-

tenu z diety może doprowadzić do poprawy stanu zdrowia, lecz tylko u pewnej grupy predysponowanych do tego chorych z ASD. Wymagane są dalsze badania nad potwierdzeniem przypuszczalnych mechanizmów prowadzących do rozwoju ASD przez gluten oraz nad wpływem diety GFCF, by oszacować jak liczna grupa pacjentów z ASD mogłaby z powodzeniem z niej korzystać [86].

Schizofrenia

Schizofrenia jest degeneracyjnym schorzeniem neuropsychiatrycznym, które zazwyczaj objawia się na przełomie okresu dojrzewania i dorosłości. W populacji ogólnej częstość jej występowania szacuje się na około 1%. W rozpoznaniu schizofrenii uwzględnia się następujące dwie główne grupy objawów – psychotyczne oraz społeczne. Do objawów psychotycznych zalicza się złudzenia i halucynacje – najczęściej słuchowe w postaci głosów drugiej osoby lub komentarzy dotyczących zachowań chorego. Rzadziej spotykane są halucynacje wzrokowe, opisywane jako niewyraźne cienie w polu widzenia schizofrenika. W grupie objawów społecznych można zaś wyróżnić zniechęcenie, wycofanie się ze społeczeństwa, trudności w komunikacji, zaburzenia koncentracji, a także problemy w dbaniu o siebie i swoich bliskich.

Etiologia schizofrenii jest złożona; wiadomo jednak, że w jej rozwoju mogą brać udział zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe [49, 96]. Pojawiają się również doniesienia włączające niektóre choroby autoimmunologiczne oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe do grona potencjalnych czynników odpowiedzialnych za rozwój schizofrenii. Wśród nich wymienia się m.in. celiakię [109].

Powiązanie glutenu ze schizofrenią

Spożycie glutenu (a raczej pszenicy, której jest składnikiem) oraz występowanie schizofrenii po raz pierwszy zostały ze sobą powiązane w latach 60. ub. w. Dohan opisał zależność między spożyciem pszenicy a występowaniem schizofrenii podczas II wojny światowej. Zanotował spadek liczby zachorowań na schizofrenię w Europie, gdzie brakowało pszenicy, natomiast w USA wraz ze wzrostem jej spożycia przybywało też nowych zachorowań. Te oraz dalsze badania skłoniły do postawienia hipotezy, według której występowanie schizofrenii w danej populacji zależy od spożycia zbóż zawierających gluten [70].

Na podstawie tego założenia podjęto liczne próby wprowadzenia diety bezglutenowej u chorych na schizofrenię. Otrzymane wyniki nie określiły jednoznacznie, czy wykluczenie glutenu z diety sprzyja ustępowaniu objawów neuropsychiatrycznych w schizofrenii. Część autorów w publikacjach zdaje się temu zaprzeczać [112], jednak według niektórych doniesień, przynajmniej u części pacjentów odnotowano znaczące lub nawet całkowite ustąpienie choroby [110]. To spowodowało,

że dieta bezglutenowa, będąca zdecydowanie tańszą i wygodniejszą alternatywą dla neuroleptyków, została przyjęta jako jeden z możliwych sposobów leczenia schizofrenii, lecz tylko u pewnej grupy chorych, u których to gluten mógł być czynnikiem odpowiedzialnym za jej rozwój [70].

Jeszcze w ubiegłym stuleciu przeprowadzono badania, które wykazały podwyższony poziom przeciwciał przeciwko gliadynie u grupy pacjentów ze schizofrenią w porównaniu do osób zdrowych. W innych badaniach uzyskano podobne wyniki, co zasugerowało możliwość współwystępowania schorzeń związanych ze spożyciem glutenu u chorych na schizofrenię oraz przypuszczalny udział glutenu w jej rozwoju [14].

Celiakia czy NCGS?

Celiakia już od wielu lat jest powszechnie znanym schorzeniem, nie dziwi zatem, że właśnie od niej rozpoczęły się próby powiązania rozwoju schizofrenii ze spożyciem glutenu [70]. Według Cascella i wsp. obydwie schorzenia są równie często odnotowywane w populacji ogólnej, jednak zauważono częstsze występowanie celiakii wśród chorych na schizofrenię [16].

Liczne badania wskazują na współdzielenie niektórych markerów odpowiedzi immunologicznej – w obydwu schorzeniach wykrywa się m.in.:

- zwiększone wydzielanie cytokin: IL-2 i jej receptora (IL-2R), IL-6, IL-8, interferonu- γ (IFN- γ),
- zwiększoną proliferację limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz monocytów [70].

Istnieją doniesienia o możliwym występowaniu wspólnych elementów dla celiakii i schizofrenii także na podłożu genetycznym. W jednym z badań wykazano, że współdziałanie dwóch genów występujących w celiakii (DQB1 oraz CLDN5 – związany z przepuszczalnością jelit) może być również czynnikiem ryzyka rozwoju schizofrenii [118].

Samaroo i wsp. sprawdzili, czy we krwi pacjentów ze schizofrenią znajdują się biomarkery celiakii, inne niż wykrywane już wcześniej przeciwciała AGA, co mogłoby ostatecznie potwierdzić powiązanie obydwu schorzeń. Wykorzystano w tym celu możliwości, jakie daje nowoczesna diagnostyka celiakii na podstawie identyfikacji swoistych autoprzeciwciał. Wykonano również badania w kierunku występowania swoistego dla celiakii haplotypu HLA DQ2/DQ8. Otrzymane wyniki wykazały, że 6% spośród grupy chorych na schizofrenię miało podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2 w porównaniu do 92% osób z celiakią z grupy kontrolnej oraz 1,3% w populacji ogólnej. Haplotyp HLA DQ2/DQ8 wykryto u 38,5% schizofreników, co nie różni się od częstości spotykanej w populacji ogólnej (w celiakii natomiast prawie zawsze wynosi powyżej 90%). Badanie wykazało również, że

wydzielane przez chorych na schizofrenię przeciwciała AGA są bardziej swoiste wobec innych fragmentów glutenu w porównaniu do tego samego typu przeciwciał wydzielanych przez chorych na celiakię [104].

W innym, podobnym badaniu szukano swoistych dla celiakii przeciwciał w próbkach krwi 1401 chorych na schizofrenię i 900 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wykazano występowanie przeciwciał AGA u 23,1% schizofreników w porównaniu do 3,1% w grupie kontrolnej. Podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2 zanotowano u 5,4% badanych (vs. 0,8% u kontroli), natomiast przeciwciał EMA tylko u 0,3% badanych, co wzbudziło wiele wątpliwości, ponieważ w celiakii zazwyczaj poziom tych dwóch grup przeciwciał jest ze sobą skorelowany [16]. Wyjaśnienie tego stanu rzeczy zostało zaproponowane dwa lata później. Transglutaminaza tkankowa występuje u człowieka w kilku izoformach. Typowa dla celiakii jest tTG2, wyrażana głównie w jelitach. Poza nią wyróżnia się także tTG3 obecna w skórze (wykrywana w chorobie Dühringa) oraz tTG6 swoistą dla mózgu (wykrywana w ataksji glutenowej). Tych samych pacjentów ze schizofrenią poddano zatem badaniu, w którym użyto testu swoistego tylko dla przeciwciał skierowanych przeciwko mózgowej odmianie tTG6. Spośród grupy chorych, u których wcześniej stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2, w 21,6% przypadków była to izoforma swoista dla mózgu, mylnie zidentyfikowana wcześniej jako izoforma jelitowa. Podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG6 stwierdzono łącznie u 21,3% schizofreników AGA-pozytywnych oraz u 13,1% schizofreników AGA i anty-tTG2-negatywnych, co było istotnie wyższą wartością w porównaniu do grupy kontrolnej (6%). Badanie wykazało zatem, że w pewnej grupie chorych na schizofrenię znacząco częściej niż w populacji ogólnej oraz częściej od przeciwciał przeciwko jelitowej odmianie tTG2 wykrywa się przeciwciała anty-tTG6, które mogą świadczyć o obecności stanu zapalnego w tkance nerwowej mózgu [17].

Wyniki otrzymane we wszystkich wyżej opisanych badaniach wskazują, że odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko gliadynie i tTG6 wykrywa się u około 33% chorych na schizofrenię, co może być przesłanką do badania ewentualnej roli glutenu w rozwoju tego schorzenia. Jednak mechanizm tej odpowiedzi prawdopodobnie nie wiąże się ze współwystępowaniem celiakii, a raczej wydaje się bardziej podobny do mechanizmów odpowiedzi immunologicznej przeciwko glutenowi, jakie występują w NCGS [19, 104].

Rola glutenu w rozwoju schizofrenii

Jednym z proponowanych mechanizmów rozwoju schizofrenii pod wpływem glutenu jest - tak samo jak w przypadku rozwoju ASD - nadmiar opioidów pochodzących z niepełnego trawienia glutenu i kazeiny, który może spowodować zaburzenia neuropsychiatryczne [70, 95]. Przeprowadzono badanie, w którym w moczu osób chorych na schizofrenię wykryto podwyższony poziom

peptydów pochodzących z rozkładu glutenu. Zastosowanie diety bezglutenowej nie tylko obniżyło ich poziom w moczu, lecz również wpłynęło na poprawę stanu zdrowia pacjentów. Zmniejszyły się zaburzenia behawioralne, sugerując opioidowy charakter tych peptydów i ich możliwy udział w rozwoju schizofrenii [98].

Innym, współdzielonym z ASD, możliwym mechanizmem rozwoju schizofrenii może być zaburzenie prawidłowego funkcjonowania układu dopełniacza. W grupie osób chorych na schizofrenię wykazano występowanie genetycznej predyspozycji do rozwoju schizofrenii przez nadekspresję białka układu dopełniacza - C1q [120]. Na jego zwiększone wydzielanie wpływa również obecność kompleksów immunologicznych złożonych z białek glutenu i skierowanych przeciwko nim przeciwciał. Nadmiar C1q może spowodować niszczenie neuronów i zmiany w strukturze mózgu, prowadząc do rozwoju schizofrenii [95].

Niewykluczony jest również bezpośredni udział przeciwciał, który mógłby prowadzić do zaburzeń związanych ze schizofrenią [104]. Przeciwciała AGA, wykrywane u chorych na schizofrenię, mogą bowiem brać udział w krzyżowej reakcji przeciwko epitopom na komórkach Purkiniego (jak w ataksji glutenowej) oraz przeciwko synapsynie I (jak w neuropatii obwodowej zależnej od glutenu) [2, 56]. Te dwa rodzaje przeciwciał, łącznie z przeciwciałami anty-tTG6, po związaniu z antygenami mogą spowodować rozwój stanu zapalnego przez indukcję innych składników odpowiedzi immunologicznej, takich jak cytokiny prozapalne, elementy układu dopełniacza, komórki mikrogleju, limfocyty T oraz komórki dendrytyczne. To może się przyczynić do uszkodzeń układu nerwowego i rozwoju schizofrenii.

Przeptyw składników układu odpornościowego może być ułatwiony przez zaburzenie prawidłowego funkcjonowania bariery krew-mózg [17]. Przeprowadzono badanie, w którym wykazano zwiększoną ekspresję łańcuchów alfa i beta haptoglobiny-2 w grupie osób chorych na schizofrenię [119]. Prekursorem haptoglobiny-2 jest zonulina (prehaptoglobina-2), która jak wspomniano wcześniej, jest odpowiedzialna za regulację połączeń ścisłych między enterocytami, wpływając na zwiększenie przepuszczalności jelit [43]. Wykazano zdolność wpływania homologów zonuliny na zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg. Podobnego działania można się zatem spodziewać w przypadku haptoglobiny-2 u chorych na schizofrenię [71, 115].

Nie w pełni oczywisty jest udział zwiększonej przepuszczalności jelit w zależnym od glutenu rozwoju schizofrenii. Z przeprowadzonych badań wynika, że u niektórych osób ze schizofrenią istnieje również (przynajmniej teoretycznie) możliwość zwiększonej ekspresji zonuliny, jako prekursora haptoglobiny-2 [115, 119]. Jednak wiadomo już, że odpowiedź immunologiczna na gluten w schizofrenii jest bardziej związana z NCGS niż z celiakią, a jak dotąd nie wykazano zwiększonej przepuszczal-

ności jelit u chorych na NCGS [19, 106]. Wymagane są zatem dalsze badania w celu potwierdzenia lub wykluczenia ewentualnej roli przepuszczalności jelit w rozwoju schizofrenii [104].

Schizofrenia - podsumowanie

U prawie 1/3 chorych na schizofrenię stwierdza się występowanie markerów odpowiedzi immunologicznej przeciwko glutenowi, a to może świadczyć o jego ewentualnej roli w rozwoju tego schorzenia. Mechanizmy odpowiedzi odpornościowej są raczej związane z NCGS niż z celiakią, natomiast potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów ewentualnego rozwoju schizofrenii pod wpływem glutenu, a także częstości występowania tego zjawiska wśród chorych na schizofrenię, by wyodrębnić grupę, która z powodzeniem mogłaby skorzystać z leczenia dietą bezglutenową [18, 104]. Jest to szczególnie istotne, bo według niektórych doniesień u części chorych na schizofrenię po wyłączeniu glutenu z diety odnotowano znaczącą poprawę lub nawet całkowite ustąpienie choroby [110].

Encefalopatia glutenowa

Encefalopatią określa się ogólne zaburzenia funkcjonowania mózgu, spowodowane jego uszkodzeniami przez czynniki różnego pochodzenia (m.in. metaboliczne lub toksyczne), które zwykle ujawniają się jako zmiany w zachowaniu [78].

Encefalopatia glutenowa w większości przypadków charakteryzuje się również występowaniem bólów głowy, które imitują bóle migrenowe. Uszkodzenia istoty białej ośrodkowego układu nerwowego mogą być rozproszone lub ogniskowe. O encefalopatii glutenowej można mówić, gdy po wprowadzeniu diety bezglutenowej odczuwalne objawy zaczynają ustępować, a rozwój uszkodzeń tkanki nerwowej zostaje zahamowany [61, 64].

Patogeneza encefalopatii glutenowej nie jest znana. Przypuszcza się, że uszkodzenia istoty białej mózgu powstają raczej w związku z nieprawidłowościami naczyniowymi niż z powodu demielinizacji. W badaniu przeprowadzonym w grupie 86 chorych z uszkodzeniami istoty białej mózgu nie wykazano jednak podwyższonego poziomu przeciwciał AGA i anty-tTG2 w porównaniu do grupy kontrolnej [64, 91]. W innym badaniu z wykorzystaniem PET (positron emission tomography) u 73% chorych na celiakię, którzy nie byli na diecie bezglutenowej wykryto uszkodzenia niektórych regionów mózgu, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej (chorzy na celiakię na diecie bezglutenowej) [1]. Jednak w celu uzyskania bardziej wiarygodnych rezultatów wymagana jest większa grupa badanych.

Encefalopatia glutenowa często współwystępuje z ataksją lub neuropatią glutenową, jednak w encefalopatii częściej niż w tych schorzeniach spotyka się uszkodzenia jelita cienkiego charakterystyczne dla celiakii [58].

Migreny i przewlekłe bóle głowy

W literaturze dotyczącej schorzeń związanych ze spożyciem glutenu migreny i przewlekłe bóle głowy dość często wymieniane są w grupie objawów pozajelitowych. W jednym z badań odnotowano, że na przewlekłe bóle głowy i/lub migreny uskarża się prawie 30% spośród 188 chorych na celiakię i ponad połowa z 25 chorych na NCGS (w porównaniu do 14% w grupie kontrolnej) [37]. Podobny wynik (27,9%) uzyskano w innym badaniu i była to najczęstsza stwierdzana dolegliwość ze strony układu nerwowego wśród tej grupy chorych na celiakię [121]. Według Gabrielli i wsp. występowanie celiakii jest częstsze wśród osób cierpiących na migreny (4,4%) niż w grupie kontrolnej tego badania (0,4%) i populacji ogólnej (około 1%) [48, 83].

Nie jest znany dokładny mechanizm, który wyjaśniałby w jaki sposób spożycie glutenu mogłoby wpływać na wystąpienie migreny i przewlekłych bólów głowy. Hadjivassiliou i wsp. zaproponowali możliwy udział autoprzeciwciał przeciwko gliadynie, natomiast Alehan i wsp. jako przyczynę podejrzewają odpowiedź immunologiczną przeciwko transglutaminazie tkankowej w śródbłonku naczyń krwionośnych mózgu [3, 61].

Uwzględniając wyniki dostępnych badań, dieta bezglutenowa wydaje się odpowiednim sposobem w leczeniu objawów migreny i przewlekłych bólów głowy w przypadkach, które mogą być spowodowane spożyciem glutenu. W jednym z przeprowadzonych badań u 7 na 10 pacjentów po wprowadzeniu GFD objawy zupełnie ustąpiły, natomiast w innym przypadku poprawę odnotowano u ponad połowy pacjentów [61, 121].

Padaczka

Związek padaczki ze spożyciem glutenu kilkakrotnie pojawia się w dostępnej literaturze. W jednym z badań oszacowano, że występowanie padaczki w grupie chorych na celiakię było częstsze niż w populacji ogólnej i wynosiło 3,5-5,5%, a schorzenie dotyczyło bardziej dzieci niż dorosłych [67].

Zdaniem Gobbi i wsp. z celiakią może się wiązać padaczka ogniskowa, w której zwapnieniu ulegają fragmenty płata potylicznego mózgu [52]. Wciąż nie wiadomo w jaki sposób spożywanie glutenu mogłoby doprowadzić do takich zwapnień [58]. Peltola i wsp. opisują przypadki padaczki skroniowej i stwardnienia hipokampa w grupie osób, u których stwierdzono występowanie przeciwciał swoistych dla celiakii. Autorzy nie wykluczają, że właśnie te przeciwciała mogą odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu uszkodzeń tkanki nerwowej mózgu, prowadząc do rozwoju tych schorzeń [92].

Istnieją doniesienia dotyczące pojedynczych przypadków, gdy wprowadzenie diety bezglutenowej przyczyniło się do znaczącego ustąpienia objawów padaczki u chorych na celiakię [82].

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder) jest schorzeniem, które wykrywa się głównie u dzieci w wieku szkolnym (częstość występowania to 1,4-5%), jednak w wielu przypadkach objawy mogą się utrzymywać aż do wieku dorosłego. Do rozwoju ADHD może się przyczynić wiele czynników, zarówno genetycznych jak i środowiskowych. Wśród tych ostatnich wymienia się również potencjalnie szkodliwy wpływ niektórych składników pożywienia [31].

W kilku pracach wskazuje się na zależność schorzeń związanymi ze spożyciem glutenu i ADHD. Zdaniem Niederhofer ADHD jest nie tylko odrębną chorobą, ale może wchodzić w zakres objawów wielu innych dolegliwości, takich jak np. celiakia. W jednym z badań wykazano, że w grupie chorych na celiakię częściej niż w populacji ogólnej występują objawy związane z ADHD. Po 6 miesiącach od wprowadzenia diety bezglutenowej w grupie badanej u zdecydowanej większości chorych stwierdzono poprawę w zakresie objawów ADHD, natomiast przy nieleczonej celiakii odnotowano wzrost ryzyka wystąpienia tych objawów [87].

Pozostałe schorzenia

Istnieją doniesienia sugerujące powiązanie spożycia glutenu ze stwardnieniem rozsianym (multiple sclerosis, MS). W grupie pacjentów z MS wykryto podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2 u 10% chorych w porównaniu do 2,4% w kontrolnej grupie osób zdrowych. W tej samej grupie chorych na MS wykryto częstsze występowanie celiakii, która wyniosła 11,1% (w populacji ogólnej 1-2%) [83, 101]. W innym badaniu odnotowano występowanie przeciwciał AGA prawie u 16% chorych na MS, w populacji ogólnej zaś te przeciwciała występują u 2-8% osób [97, 117].

Oprócz wyżej opisanych schorzeń układu nerwowego w dostępnej literaturze znajdują się przykłady wielu innych dolegliwości, których rozwój może zależeć od spożycia glutenu, lecz ich powiązanie z glutenem jest mniej oczywiste lub występują one rzadziej. Do takich schorzeń układu nerwowego można zaliczyć m.in.: „zamglenie umysłu”, niepokój, zmiany nastroju, psychozę [79], płasawicę [4], mielopatię, neuromiotonię, mioklonie, zespół sztywności uogólnionej (stiff man syndrome, SMS) [58], depresję, otępienie (demencję), zapalenie pnia mózgu [67], zespół Guillaina-Barrégo [13] oraz zespół Devica (*neuromyelitis optica*) [68].

MIKROBIOM JELITOWY I GLUTEN

Pojawia się coraz więcej doniesień o możliwym udziale mikrobiomu jelitowego w rozwoju schizofrenii i innych schorzeń układu nerwowego. Dokładny mechanizm oddziaływania mikrobiomu na OUN nie został jeszcze

w pełni poznany, ale opisano już kilka przypuszczalnych dróg, którymi może zachodzić. Wśród nich wyróżnia się drogi: neuronalną (włóknami aferentnymi nerwu błędnego), humoralną (wpływ na uwalnianie hormonów, np. serotoniny – przez wyspecjalizowane komórki jelita), metaboliczną (wydzielane bezpośrednio przez bakterie metabolity, które mogą wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego, np. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego) oraz immunologiczną (wpływ na wydzielanie cytokin). Przyjmuje się, że w ten sposób mikrobiom jelitowy może wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego, a w niektórych przypadkach dysbiozy (zaburzeń w składzie mikrobiomu) prowadzić do jego zaburzeń [36, 114].

Skład mikrobiomu jelitowego jest w dużym stopniu zależny od diety, która może się przyczynić do jego zmiany i uruchomienia opisanych wyżej mechanizmów. W badaniu przeprowadzonym w grupie 21 zdrowych osób wykazano, że po wprowadzeniu diety bezglutenowej przez 4 tygodnie znacząco zmienił się skład mikrobiomu i jego profil metaboliczny. Może to świadczyć o wpływie glutenu na skład mikrobiomu jelitowego, lecz wciąż brak danych pozwalających stwierdzić jednoznacznie czy jest to wpływ związany z oddziaływaniem mikrobiomu na układ nerwowy według opisanych wyżej mechanizmów, które mogłyby się przyczynić do jego zaburzeń. W innym badaniu wykazano, że obecne w mikrobiomie jelitowym bakterie typu *Firmicutes* i *Actinobacteria* mogą rozkładać białka glutenu. Zmiana składu mikrobiomu pod wpływem różnych czynników (m.in. zmiana proporcji składników pokarmowych, duża ilość konserwantów w pokarmach, antybiotykoterapia) może wpłynąć na ten rozkład, prowadząc do powstania immunogennych fragmentów glutenu. Te zaś mogą się przyczynić bezpośrednio do rozwoju innych opisanych w tej pracy mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia układu nerwowego [10, 109].

PODSUMOWANIE

Nasze rozumienie zaburzeń związanych ze spożyciem glutenu przez długi czas nie wykraczało poza celiakię i towarzyszące jej typowe dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Dopiero w ciągu ostatnich kilku lat udało się

wyodrębnić nowe choroby, takie jak nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, a także lepiej poznać i wyjaśnić mechanizmy odpowiedzialne za rozwój schorzeń już znanych. Wiadomo również, że odpowiedź odpornościowa na gluten nie ogranicza się do układu pokarmowego, lecz może dotyczyć wielu narządów i układów ludzkiego ciała, przyczyniając się do ich uszkodzeń i występowania nietypowych objawów pozajelitowych.

Na pewno nietypowym, a nawet zaskakującym może być powiązanie między spożyciem glutenu i rozwojem niektórych chorób układu nerwowego. Występowanie takiego powiązania próbowano wykazać w niniejszej pracy. Istnieją liczne doniesienia o możliwym udziale glutenu w rozwoju schorzeń neurologicznych, takich jak ataksja, neuropatia czy encefalopatia oraz neuropsychiatrycznych: zaburzenia autystyczne, schizofrenia i ADHD, a także wielu innych, rzadziej spotykanych.

Wciąż podejmowane są próby wyjaśnienia w jaki sposób białka glutenu mogą się przyczynić do uszkodzeń układu nerwowego. Dotąd zaproponowano jedynie kilka możliwych mechanizmów patogenezy opisanych schorzeń uwzględniających udział glutenu. Wśród nich wyróżniono reakcję krzyżową z udziałem przeciwciał przeciwko białkom glutenu oraz autoprzeciwciał, a także bezpośredni negatywny wpływ zmienionych enzymatycznie fragmentów glutenu o charakterze opioidów. Istotną rolę zdaje się też odgrywać zwiększona przepuszczalność jelit regulowana przez zonulinę, której wydzielanie zależy od spożycia glutenu. Nie można jednak wykluczyć istnienia innych mechanizmów, także związanych z NCGS i mikrobiomem jelitowym, które wciąż pozostają niewyjaśnione.

U osób, u których rozwój chorób układu nerwowego zależy od spożycia glutenu, stosowanie diety bezglutenowej może się przyczynić do ustąpienia objawów i zahamowania postępu choroby. Odkrycie tego powiązania ma zatem istotne znaczenie, a dalsze badania epidemiologiczne pomogą oszacować jak wiele osób cierpiących na schorzenia układu nerwowego mogłoby skorzystać na wprowadzeniu diety bezglutenowej.

PIŚMIENICTWO

[1] Addolorato G., Di Giuda D., De Rossi G., Valenza V., Domenicali M., Caputo F., Gasbarrini A., Capristo E., Gasbarrini G.: Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am. J. Med.*, 2004; 116: 312-317

[2] Alaedini A., Okamoto H., Briani C., Wollenberg K., Shill H.A., Bushara K.O., Sander H.W., Green P.H., Hallett M., Latov N.: Immune cross-reactivity in celiac disease: Anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J. Immunol.*, 2007; 178: 6590-6595

[3] Alehan F., Ozçay F., Erol I., Canan O., Cemil T.: Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. *Cephalalgia*, 2008; 28: 945-949

[4] Andrade C., Rocha H., Albuquerque A., Sá M.J.: Gluten chorea. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2015; 138: 8-9

[5] Arentz-Hansen H., McAdam S.N., Molberg Ø., Fleckenstein B., Lundin K.E., Jorgensen T.J., Jung G., Roepstorff P., Sollid L.M.: Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology*, 2002; 123: 803-809

[6] Azhary H., Farooq M.U., Bhanushali M., Majid A., Kassab M.Y.: Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.*, 2010; 81: 887-892

[7] 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

[8] Biesiekierski J.R.: What is gluten? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 32: 78-81

- [9] Bittner C., Grassau B., Frenzel K., Baur X.: Identification of wheat gliadins as an allergen family related to baker's asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 744-749
- [10] Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X., Trynka G., Cenit M.C., Hrdlickova B., Zhong H., Vatanen T., Gevers D., Wijmenga C., Wang Y., Zernakova A.: The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.*, 2016; 8: 45
- [11] Brottveit M., Beitnes A.C., Tollefsen S., Bratlie J.E., Jahnsen F.L., Johansen F.E., Sollid L.M., Lundin K.E.: Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013; 108: 842-850
- [12] Brusse E., Maat-Kievit J.A., van Swieten J.C.: Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin. Genet.*, 2007; 71: 12-24
- [13] Bushara K.O.: Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: S92-S97
- [14] Cade R., Privette M., Fregly M., Rowland N., Sun Z., Zele V., Wage-maker H., Edelstein C.: Autism and schizophrenia: Intestinal disorders. *Nutr. Neurosci.*, 2000; 3: 57-72
- [15] Caminero A., Nistal E., Herrán A.R., Pérez-Andrés J., Vaquero L., Vivas S., de Morales J.M., Casqueiro J.: Gluten metabolism in humans: Involvement of the gut microbiota. *W: Wheat and Rice in Disease Prevention and Health - Benefits, risks and mechanisms of whole grains in health promotion*, red.: R.R. Watson, V.R. Preedy, S. Zibadi, Academic Press, 2014, 157-170
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Catassi C.: Gluten sensitivity. *Ann. Nutr. Metab.*, 2015; 67: 16-26
- [19] 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
- [20] Catassi C., Fasano A.: Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am. J. Med.*, 2010; 123: 691-693
- [21] CDC, Christensen D.L., Baio J., Van Naarden Braun K., Bilder D., Charles J., Constantino J.N., Daniels J., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Kurzius-Spencer M., Lee L.C., Pettygrove S., Robinson C., Schulz E., Wells C., Wingate M.S., Zahorodny W., Yeargin-Allsopp M.: Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill. Summ.*, 2016; 65: 1-23
- [22] Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I.: Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J. Autism Dev. Disord.*, 2014; 44: 1117-1127
- [23] Chin R.L., Latov N.: Peripheral neuropathy and celiac disease. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2005; 7: 43-48
- [24] Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H., Green P.H., Hays A.P., Aladini A., Latov N.: Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003; 60: 1581-1585
- [25] Chwalba A., Otto-Buczowska E.: Role of gluten-free diet in pathogenesis of type 1 diabetes - what new? *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2015; 21: 188-191
- [26] Cianferoni A.: Wheat allergy: diagnosis and management. *J. Asthma Allergy*, 2016; 9: 13-25
- [27] Clemente M.G., De Virgiliis S., Kang J.S., Macatagney R., Musu M.P., Di Piero M.R., Drago S., Congia M., Fasano A.: Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*, 2003; 52: 218-223
- [28] Comino I., Real A., de Lorenzo L., Cornell H., López-Casado M.Á., Barro F., Lorite P., Torres M.L., Cebolla A., Sousa C.: Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*, 2011; 60: 915-922
- [29] Corbett B.A., Kantor A.B., Schulman H., Walker W.L., Lit L., Ashwood P., Roche D.M., Sharp F.R.: A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol. Psychiatry*, 2007; 12: 292-306
- [30] Coury D.L., Ashwood P., Fasano A., Fuchs G., Geraghty M., Kaul A., Mawe G., Patterson P., Jones N.E.: Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: Developing a research agenda. *Pediatrics*, 2012; 130: S160-S168
- [31] Cruchet S., Lucero Y., Cornejo V.: Truths, myths and needs of special diets: Attention-deficit/hyperactivity disorder, autism, non-celiac gluten sensitivity, and vegetarianism. *Ann. Nutr. Metab.*, 2016; 68: 43-50
- [32] Daitch L., Epperson J.N.: Celiac disease: A storm of gluten intolerance. *Clin. Rev.*, 2011; 21: 49-55
- [33] Deli G., Bosnyak E., Pusch G., Komoly S., Feher G.: Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 2013; 98: 267-280
- [34] de Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A., Frolli A., Iardino P., Carteni M., De Rosa M., Francavilla R., Riegler G., Militerni R., Bravaccio C.: Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010; 51: 418-424
- [35] 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
- [36] De Magistris L., Siniscalco D., Bravaccio C., Loguercio C.: Gut-brain axis: A new revolution to understand the pathogenesis of autism and other severe neurological diseases. *W: Human Nutrition from the Gastroenterologist's Perspective*, red.: E. Grossi, P. Fabio, Springer, 2016, 49-65
- [37] Dimitrova A.K., Ungaro R.C., Lebowhl B., Lewis S.K., Tennyson C.A., Green M.W., Babyatsky M.W., Green P.H.: Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*, 2013; 53: 344-355
- [38] El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P., Berti I., Not T., Coppa G.V., Catassi C., Fasano A.: Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1607-1615
- [39] Erbguth F., Himmerich H.: Nutrition and dietary supplements in neurological diseases. *Nervenarzt.*, 2014; 85: 1501-1511
- [40] Fasano A.: Intestinal zonulin: open sesame! *Gut*, 2001; 49: 159-162
- [41] Fasano A.: Celiac disease - how to handle a clinical chameleon. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 2568-2570
- [42] Fasano A.: Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *Am. J. Pathol.*, 2008; 173: 1243-1252
- [43] Fasano A.: Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.*, 2011; 91: 151-175
- [44] Fasano A., Not T., Wang W., Uzzau S., Berti I., Tommasini A., Goldblum S.E.: Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*, 2000; 355: 1518-1519
- [45] Fasano A., Uzzau S., Fiore C., Margaretten K.: The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*, 1997; 112: 839-846

- [46] Fiorentino M., Sapone A., Senger S., Camhi S.S., Kadzielski S.M., Buie T.M., Kelly D.L., Cascella N., Fasano A.: Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism*, 2016; 7: 49
- [47] Ford R.P.: The gluten syndrome: A neurological disease. *Med. Hypotheses*, 2009; 73: 438-440
- [48] Gabrielli M., Cremonini F., Fiore G., Addolorato G., Padalino C., Candelli M., De Leo M.E., Santarelli L., Giacovazzo M., Gasbarrini A., Pola P., Gasbarrini A.: Association between migraine and celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 625-629
- [49] Gaughran F., Welch J.: Schizophrenia and immune responses. W: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Neuroimmunology, red.: A. Lajtha, A. Galoyan, H.O. Besedovsky, Springer, 2008, 467-488
- [50] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.*, 2017; 16: 877-897
- [51] Gianfrani C., Auricchio S., Troncone R.: Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol. Lett.*, 2005; 99: 141-145
- [52] Gobbi G., Bouquet F., Greco L., Lambertini A., Tassinari C.A., Ventura A., Zaniboni M.G.: Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet*, 1992; 340: 439-443
- [53] Goldstein M.L., Morewitz S.: Autism. W: *Chronic Disorders in Children and Adolescents*, red.: M.L. Goldstein, S.J. Morewitz, Springer, 2011, 59-80
- [54] Green P.H., Alaedini A., Sander H.W., Brannagan T.H.3rd, Latov N., Chin R.L.: Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 791-799
- [55] Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Strigun A., Sanders D.S., Woodrooffe N., Aeschlimann D.: Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann. Neurol.*, 2008; 64: 332-343
- [56] Hadjivassiliou M., Boscolo S., Davies-Jones G.A., Grünewald R.A., Not T., Sanders D.S., Simpson J.E., Tongiorgi E., Williamson C.A., Woodrooffe N.M.: The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*, 2002; 58: 1221-1226
- [57] Hadjivassiliou M., Davies-Jones G.A., Sanders D.S., Grünewald R.A.: Dietary treatment of gluten ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2003; 74: 1221-1224
- [58] Hadjivassiliou M., Duker A.P., Sanders D.S.: Gluten-related neurologic dysfunction. W: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 120 (3rd series) Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II, red.: J. Biller, J.M. Ferro, Elsevier, 2014, 607-619
- [59] Hadjivassiliou M., Grünewald R.A., Chattopadhyay A.K., Davies-Jones G.A., Gibson A., Jarratt J.A., Kandler R.H., Lobo A., Powell T., Smith C.M.: Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*, 1998; 352: 1582-1585
- [60] Hadjivassiliou M., Grünewald R.A., Kandler R.H., Chattopadhyay A.K., Jarratt J.A., Sanders D.S., Sharrack B., Wharton S.B., Davies-Jones G.A.: Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 1262-1266
- [61] Hadjivassiliou M., Grünewald R.A., Lawden M., Davies-Jones G.A., Powell T., Smith C.M.: Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology*, 2001; 56: 385-388
- [62] Hadjivassiliou M., Grünewald R.A., Sharrack B., Lobo A., Williamson C., Woodrooffe N., Wood N., Davies-Jones A.: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*, 2003; 126: 685-691
- [63] Hadjivassiliou M., Kandler R.H., Chattopadhyay A.K., Davies-Jones A.G., Jarratt J.A., Sanders D.S., Sharrack B., Grünewald R.A.: Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve*, 2006; 34: 762-766
- [64] Hadjivassiliou M., Sanders D.S., Grünewald R.A., Woodrooffe N., Boscolo S., Aeschlimann D.: Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet. Neurol.*, 2010; 9: 318-330
- [65] Hadjivassiliou M., Sanders D.S., Woodrooffe N., Williamson C., Grünewald R.A.: Gluten ataxia. *Cerebellum*, 2008; 7: 494-498
- [66] Hausch F., Shan L., Santiago N.A., Gray G.M., Khosla C.: Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002; 283: G996-G1003
- [67] Hernandez L., Green P.H.: Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2006; 8: 383-389
- [68] Jacob S., Zarei M., Kenton A., Allroggen H.: Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005; 76: 1028-1030
- [69] Jackson J.R., Eaton W.W., Cascella N.G., Fasano A., Kelly D.L.: Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr. Q.*, 2012; 83: 91-102
- [70] Kalaydjian A.E., Eaton W., Cascella N., Fasano A.: The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2006; 113: 82-90
- [71] Karyekar C.S., Fasano A., Raje S., Lu R., Dowling T.C., Eddington N.D.: Zonula occludens toxin increases the permeability of molecular weight markers and chemotherapeutic agents across the bovine brain microvessel endothelial cells. *J. Pharm. Sci.*, 2003; 92: 414-423
- [72] König J., Wells J., Cani P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., Whyte J., Troost F., Brummer R.J.: Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2016; 7: e196
- [73] Kupper C.: Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: S121-S127
- [74] Lammers K.M., Khandelwal S., Chaudhry F., Kryszak D., Puppa E.L., Casolaro V., Fasano A.: Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*, 2011; 132: 432-440
- [75] Lammers K.M., Lu R., Brownley J., Lu B., Gerard C., Thomas K., Rallabhandi P., Shea-Donohue T., Tamiz A., Alkan S., Netzel-Arnett S., Antalis T., Vogel S.N., Fasano A.: Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 2008; 135: 194-204
- [76] Lau N.M., Green P.H., Taylor A.K., Hellberg D., Ajamian M., Tan C.Z., Kosofsky B.E., Higgins J.J., Rajadhyaksha A.M., Alaedini A.: Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. *PLoS One*, 2013; 8: e66155
- [77] Laukoetter M.G., Bruewer M., Nusrat A.: Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2006; 22: 85-89
- [78] Lewis S.L.: Encephalopathy. W: *Emergency Neurology*, red.: K.L. Roos, Springer, 2012, 283-294
- [79] Lionetti E., Leonardi S., Franzonello C., Mancardi M., Ruggieri M., Catassi C.: Gluten psychosis: Confirmation of a new clinical entity. *Nutrients*, 2015; 7: 5532-5539
- [80] Luostarinen L., Himanen S.L., Luostarinen M., Collin P., Pirttilä T.: Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2003; 74: 490-494
- [81] 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
- [82] Mavroudi A., Karatza E., Papastavrou T., Panteliadis C., Spiroglou K.: Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *Pediatr. Neurol.*, 2005; 33: 292-295

- [83] Mocan O., Dumitrascu D.L.: The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul. Med.*, 2016; 89: 335-342
- [84] Molina-Infante J., Santolaria S., Sanders D.S., Fernández-Bañares F.: Systematic review: nonceliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 41: 807-820
- [85] Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I.: The genetics of autism. *Pediatrics*, 2004; 113: e472-e486
- [86] Mulloy A., Lang R., O'Reilly M., Sigafos J., Lancioni G., Rispoli M.: Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res. Autism Spectr. Disord.*, 2010; 4: 328-339
- [87] Niederhofer H.: Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and celiac disease: A brief report. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 2011; 13: PCC.10br01104
- [88] O'Banion D., Armstrong B., Cummings R.A., Stange J.: Disruptive behavior: A dietary approach. *J. Autism Child. Schizophr.*, 1978; 8: 325-337
- [89] Ortiz-Sánchez J.P., Cabrera-Chávez F., de la Barca A.M.: Maize prolamins could induce a gluten-like cellular immune response in some celiac disease patients. *Nutrients*, 2013; 5: 4174-4183
- [90] Panksepp J.: A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.*, 1979; 2: 174-177
- [91] Paul F., Pfueller C.F., Wuerfel J.T., Egerer K., Tanczos B., Baumgart D.C., Zipp F.: Celiac antibodies in the diagnostic workup of white matter lesions. *Neurology*, 2008; 71: 223-225
- [92] Peltola M., Kaukinen K., Dastidar P., Haimila K., Partanen J., Haapala A.M., Mäki M., Keränen T., Peltola J.: Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2009; 80: 626-630
- [93] Picarelli A., Libanori V., De Nitto D., Saponara A., Di Tola M., Donato G.: Organ culture system as a means to detect celiac disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2010; 40: 85-87
- [94] Pietzak M., Naon H.: Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Ann. Pediatr. Child Health*, 2015; 3: 1041
- [95] Pruimboom L., de Punder K.: The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease. *J. Health Popul. Nutr.*, 2015; 33: 24
- [96] Rajapakse T., Garcia-Rosales A., Weerawardene S., Cotton S., Fraser R.: Themes of delusions and hallucinations in first-episode psychosis. *Early Interv. Psychiatry*, 2011; 5: 254-258
- [97] Reichelt K.L., Jensen D.: IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 2004; 110: 239-241
- [98] Reichelt K.L., Sagedal E., Landmark J., Sangvik B.T., Eggen O., Scott H.: The effect of gluten-free diet on urinary peptide excretion and clinical state in schizophrenia. *J. Ontomol. Med.*, 1990; 5: 223-239
- [99] Rewers M.: Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*, 2005; 128: S47-S51
- [100] Riedel O.: Burden and epidemiology of neuropsychiatric disorders. *Public Health Forum*, 2016; 24: 121-123
- [101] 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
- [102] Rodrigo L., Hernández-Lahoz C., Lauret E., Rodríguez-Peláez M., Soucek M., Cicciooppo 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: 558-564
- [103] Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F.: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1981-2002
- [104] Samaroo D., Dickerson F., Kasarda D.D., Green P.H., Briani C., Yolken R.H., Alaedini A.: Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2010; 118: 248-255
- [105] Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., Dolinsek J., Green P.H., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders D.S., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., Fasano A.: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.*, 2012; 10: 13
- [106] Sapone A., Lammers K.M., Mazzarella G., Mikhailenko I., Carteni M., Casolaro V., Fasano A.: Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2010; 152: 75-80
- [107] Schnaar R.L.: Gangliosides of the vertebrate nervous system. *J. Mol. Biol.*, 2016; 428: 3325-3336
- [108] Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M.: Celiac disease: Role of the epithelial barrier. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 3: 150-162
- [109] Severance E.G., Yolken R.H., Eaton W.W.: Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr. Res.*, 2016; 176: 23-35
- [110] Singh M.M., Kay S.R.: Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, 1976; 191: 401-402
- [111] Smecuol E., Sugai E., Niveloni S., Vázquez H., Pedreira S., Mazure R., Moreno M.L., Label M., Mauriño E., Fasano A., Meddings J., Bai J.C.: Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 3: 335-341
- [112] Storms L.H., Clopton J.M., Wright C.: Effects of gluten on schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982; 39: 323-327
- [113] Subhan F.B., Chan C.B.: Review of dietary practices of the 21st century: facts and fallacies. *Can. J. Diabetes*, 2016; 40: 348-354
- [114] Tomaka J., Karakuła-Juchnowicz H., Moryłowska-Topolska J., Dzikowski M., Juchnowicz D., Flis M., Siek A., Próchnicki M.: Gluten-related disorders and schizophrenia - potential linking mechanisms, diagnostic and therapeutic challenge. *Curr. Probl. Psychiatry*, 2017; 18: 9-24
- [115] Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S., Shea-Donohue T., Netzel-Arnett S., Buzza M.S., Antalis T.M., Vogel S.N., Zhao A., Yang S., Arrietta M.C., Meddings J.B., Fasano A.: Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 16799-16804
- [116] Tursi A., Giorgetti G.M., Iani C., Arciprete F., Brandimarte G., Capria A., Fontana L.: Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig. Dis. Sci.*, 2006; 51: 1869-1874
- [117] Volta U., Tovoli F., Cicola R., Parisi C., Fabbri A., Piscaglia M., Fiorini E., Caio G.: Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.*, 2012; 46: 680-685
- [118] Wei J., Hemmings G.P.: Gene, gut and schizophrenia: the meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. *Med. Hypotheses*, 2005; 64: 547-552
- [119] Yang Y., Wan C., Li H., Zhu H., La Y., Xi Z., Chen Y., Jiang L., Feng G., He L.: Altered levels of acute phase proteins in the plasma of patients with schizophrenia. *Anal. Chem.*, 2006; 78: 3571-3576
- [120] Zakharyan R., Khoyetsyan A., Arakelyan A., Boyajyan A., Gevorgyan A., Stahelova A., Mrazek F., Petrek M.: Association of C1QB gene polymorphism with schizophrenia in Armenian population. *BMC Med. Genet.*, 2011; 12: 126
- [121] Zelnik N., Pacht A., Obeid R., Lerner A.: Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004; 113: 1672-1676

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.