دراسة في مجال الصناعات الغذائية
المركز القومي للبحوث
مصر

مقترح مشروع معد للتعاون بين باحثيين من مصر(من المركزالقومى للبحوث) والمنظمة العربية للتنمية الصناعية والتعدين ومعهد الكويت للأ بحاث العلمية

إعداد أ.د/ سحر يوسف محمد العقبى

قسم التغذية وعلوم الأطعمة/المركز القومى للبحوث/ شارع البحوث بالدقى ص.ب:١٢٦٢٢ /القاهرة/مصر

البريد الإلكترونى:S_Y_alokbi@hotmail.com
الهاتف المحمول:٠٠٢٠١٠٠٣٧٨٥١٥٢

فبراير ٢٠١٧

أغذية وظيفية لمرضى السيلياك

الملخص:

مرض السيلياك من أمراض المناعة الذاتية والذى ينجم عن خلل وراثى يؤدى إلى إلتهابات شديدة فى الأمعاء الدقيقة عند تناول منتجات الحبوب المحتوية على مادة الجلوتين والذى يتسبب فى نقص شديد فى إمتصاص العديد من المغذيات الصغرى والكبرى. ويعانى المريض أيضا من إرتفاع الشقوق الحرة مما يجعله عرضى للإصابة بالأمراض المزمنة. ويهدف المقترح البحثى إلى تحضير وتقييم أغذية وظيفية فى شكل مخبوزات لمرضى السيلياك خالية من الجلوتين وتزود مرضى السيلياك بالمغذيات المختلفة بهدف تحسين الحالة الغذائية والصحية لهم. ولتحقيق الهدف من الدراسة سيتم تحضير مخبوزات من الحبوب الخالية من الجلوتين مع تدعيمها بالمغذيات الصغرى ومضادات الأكسدة والبريبيوتك. كما سيتم العمل على تحسين صفات المنتج الغذائى عن طريق بعض الإضافات. كما سيتم دراسة الخواص الفيزيائية والريولوجية لكل من العجائن والمخبوزات. كما سيتم تقييم المنتجات من الناحية الحسية والكيميائية وسيتم اختيار أفضل المنتجات بناء على هذه الدراسات وذلك لتقييمها بيولوجيا فى حيوانات التجارب وكذلك فى دراسات إكلينيكية و سيتم تحليل النتائج إحصائيا.

الخلفية العلمية:

يعتبر مرض السيلياك من أمراض المناعة الذاتية للأمعاء الدقيقة وهو يصيب الأشخاص المعرضين وراثيا فى جميع الأعمار. لذا فإن التعرض لمادة الجليادين المتواجدة فى البرولامين يحدث تغيير فى تركيب البروتين بتأثير إنزيم الترانس جلوتاميز مما يؤدى إلى مهاجمة الجهاز المناعى لأنسجة الأمعاء الدقيقة ويحدث إلتهابات شديدة وضمور فى الخمائل. والعلاج الوحيد الفعال لهذا المرض حتى الآن هو تناول أغذية خالية من الجلوتين (دى ساباتينو وآخرون، ٢٠٠٩). وتشمل

أعراض مرض السيلياك آلام فى الجهاز الهضمى وإمساك مزمن و إسهال مع فقدان للدهون فى البراز وإجهاد وأنيميا (فان دير ويندت وآخرون، ٢٠١٠). ويظهرتحليل الدم لمرضى السيلياك وجود أجسام مضادة (DQ8-positive& HLA-DQ2) . ولقد تغيرت فى السنوات الأخيرة الصورة الإكلينيكية لمرض السيلياك عن الأعراض الكلاسيكية للجهاز الهضمى حيث أن المرض قد لايكون له عرض بعينه (دوبى و آخرون، ٢٠١٤ و لوهى وآخرون، ٢٠٠٧). ويعانى مرضى السيلياك من نقص فى المغذيات الصغرى (المعادن والفيتامينات الذائبة فى الماء والدهون) بسبب عدم قدرة الأمعاء على الإمتصاص (دى ساباتينو وآخرون، ٢٠٠٩ وبريسيتى وآخرون، ٢٠٠٧). ويصاب هؤلاء المرضى بنقص فى الوزن والطاقة بسبب عدم القدرة على إمتصاص الدهون. كما يتعرض مريض السيلياك للإصابة بالأنيميا بسبب عدم القدرة على إمتصاص الحديد وحمض الفوليك وفيتامين ب ١٢. كما أن عدم القدرة على إمتصاص الكالسيوم و فيتامين د فى هؤلاء المرضى قد يؤدى الى وهن فى العظام. وفى حالات قليلة من المرضى قد يحدث نزف بسبب نقص إمتصاص فيتامين ك. ولقد أظهرت بعض الدراسات الآمان التغذوى لمرضى السيلياك عند تناول الأغذية الخالية من الجلوتين (ساتجينا-جوديتى وأخرون، ٢٠٠٠) فى حين أن باردیللا وآخرون (٢٠٠٠) أوضحوا أهمية بالغة للتوقيت فى التدخل بالأغذية الخالية من الجلوتين لتحسين الحالة الغذائية وصحة العظام فى مرضى السيلياك.

وتوجد مادة الجليادين (برولامين- جلوتين بروتين) فى القمح. كما يوجد بروتين مشابه فى الشعير(دى ساباتينو وكورازا، ٢٠٠٩). وأظهرت الدراسات أيضا إحتواء الشوفان على بروتين يطلق عليه أفينين والذي يقع تحت البرولامين (اندرسون، ٢٠١٤). لذا فإن تناول هذه الحبوب فى الأشخاص المعرضيين وراثيا قد يؤدى الى مرض السيلياك. ويعد الذرة والذرة الرفيعة والأرز من الحبوب الآمنة للإستهلاك لمرضى السيلياك حيث أنها خالية من الجلوتين. كما يوجد العديد من الأغذية الأخرى من غير الحبوب والغنية بالكربوهيدرات خالية من الجلوتين مثل البطاطا والموز ويمكن استخدامها لتحسين صفات المخبوزات الخالية من الجلوتين (كوبر، ٢٠٠٥ وجالاغير وإيمير، ٢٠٠٩).

ويصل إنتشار السيلياك إلى 0.03-2% من سكان دول الغرب (دبى وأخرون، ٢٠١٤ و لوهى وأخرون، ٢٠٠٧). وكان يعتقد أن مرض السيلياك يوجد فقط فى شمال أوروبا ،استراليا و أنه غير

شائع فى شمال أمريكا والشرق الأوسط أما الآن فيعتبر شائع بالتساوى فى كل هذه البلدان. وما زال يعتقد للآن أنه نادر فى الشرق الأوسط وشمال إفريقيا ولكن فيما يتعلق بالأجسام المضادة المتواجده فى دم مرضى السيلياك فإن أحد أنواع هذه الأجسام المضادة متنشرة فى ٥-١٠%من سكان شمال إفريقيا بالمقارنة بـ ٥-٢٠% فى غرب أوروبا. كما أن نوعا آخر من الأجسام المضادة موجود فى ٥-١٠% من سكان بريطانيا ودولة تونس وإيران وبأقل من ٥% فى الأوروبيين الشرقيين وسكان أمريكا وآسيا. ومن المتوقع إزدياد انتشار مرض السيلياك فى دول الشرق الأوسط بسبب إرتفاع معدل استهلاك هذه الدول من القمح و تواجد الأجسام المضادة الدالة على المرض فى عدد من سكان هذه المنطقة. وقد أرجعت أحد الدراسات قلة عددالمصابين بالمرض فى هذه المنطقة أن المرض قد يكون بدون أعراض واضحة أوعدم إنتباه الأطباء لهذا المرض (زيبسر وأخرون، ٢٠٠٥). لذا فإنه من الأهمية بمكان وضع استراتيجية تغذوية لمنع أو تقليل أو الحد من إنتشار هذا المرض وخفض معدل تدهور الحالة المرضية ومضاعفاتها فى العالم العربى.

أظهرت بعض الدراسات إرتفاع مستوى السيتوكاين فى مرضى السيلياك وهى تؤدى الى إلتهاب شديد والذى بدوره يحدث تلفا فى جدار الأمعاء الدقيقة مما يؤدى إلى ضمور الخمائل. ولا يقتصر وجود السيتوكاين فى الأمعاء كدلالة حيوية للإلتهاب ولكن يمتد وجوده الى الدورة الدموية الطرفية (لامى وآخرون، ٢٠١٣ و هانسون وأخرون، ١٩٩٩). كما أنه لوحظ إرتفاع فى ضغوط الأكسدة والشقوق الحرة فى أجسام مرضى السيلياك (زيمرو وآخرون٢٠١٠ و فيريتى وأخرون، ٢٠١٢). ولهذا فإن مرضى السيلياك معرضون لمضاعفات حدوث الأمراض المزمنة بسبب تعرضهم لإرتفاع ضغوط الأكسدة والدلائل الحيوية للإلتهاب.

ولقد أظهر هاليرت وآخرون (٢٠٠٢) نقص فى الحالة الغذائية للفيتامينات فى نصف مرضى السيلياك الذين تم دراستهم خاصة مستوى حمض الفوليك وفيتامين ب ٦ و ب ١٢. وقد يؤدى نقص حمض الفوليك فى هؤلاء المرضى إلى إرتفاع مستوى الهوموسيستيين والذى مع وجود إرتفاع فى ضغوط الأكسدة والإلتهابات من المؤكد أن يؤدى إلى الإصابة بتصلب الشرايين. وفى معظم حالات السيلياك التى تم دراستهم فى بحث خاص بـ دى مارشى وآخرون (٢٠١٣) لوحظ زيادة عالية فى مستوى الهوموسيستيين والذى يستمر حتى مع الإمتناع عن تناول الأغذية المحتوية على جلوتين

ولذلك فإن فى العديد من الدول فإن الأغذية الخالية من الجلوتين تدعم بحمض الفوليك (ثومبسون، ٢٠٠٠ و دايتريتش وآخرون، ٢٠٠٥).

مرض السيلياك دائما ما يكون مصاحبا بنمو بكتيرى فى الأمعاء والذى بدوره يؤدى أيضا الى نقص فى إمتصاص المغذيات المختلفة بالرغم من إلتزام مريض السيلياك بتناول أغذية خالية من الجلوتين (تارسى وآخرون، ٢٠٠٣). و تشير الدراسات الحديثة الى أن بكتيريا الأمعاء لها علاقة بأمراض المناعة الذاتية والإلتهابات (كفيركا و تلاسكالوفا- هوجينوفا، ٢٠١٣). وعدم التوازن فى محتوى الميكروفلورا فى الجهاز الهضمى فى مرضى السيلياك ينعكس فى زيادة البكتيريوسايدز ونقص فى البفيدوبكتيريا (نادال وآخرون، ٢٠٠٧). وأظهرت بعض الدراسات أن هذا التغيير فى الميكروفلورا ينشط حدوث الإلتهابات (دى بالما وآخرون، ٢٠١٢). ويؤدى إلى العديد من الأمراض المزمنة مثل السمنة والسكرى وتصلب الشرايين (كارلسون وآخرون، ٢٠١٣). ولذا فإن التغيير فى الميكروفلورا فى مرضى السيلياك قد يؤدى إلى تدهور الحالة المرضية لهؤلاء المرضى وأيضا يحفز من حدوث مضاعفات عديدة لهذا المرض (سالامى وآخرون، ٢٠١٢). لذا فإن أستخدام أغذية محتوية على بريبيوتيك قد يكون مفيدا فى تحسن الميكروفلورا فى هؤلاء المرضى.

وعادة ما يصاحب مرض السيلياك أمراض أخرى من المناعة الذاتية مثل النوع الأول من مرض السكرى . و أوضحت الدراسات وجود عوامل وراثية مشتركة لهذين المرضين وبعض أنواع أمراض المناعة الذاتية الأخرى (سميث وآخرون، ٢٠٠٨ و جوتيريز أشورى وآخرون، ٢٠١١).

ولقد حدث تغيير فى الصورة الإكلينيكية لمرض السيلياك فى السنوات الأخيرة حيث لوحظ زيادة فى الوزن و التى قد تصل الى حد السمنة بين هؤلاء المرضى فى وقت التشخيص وحتى بعد التدخل بالأغذية خالية الجلوتين لعدة أشهر أو سنوات (فاسانو، ٢٠٠٥ و جارامبازى وآخرون، ٢٠٠٧). وفى إحدى الدراسات بهولندا على٨٠ مريض بالسيلياك من البالغين لوحظ أن حوالى ٢٩% يعانون من زيادة الوزن،١٧% يعانون من سوء التغذية، ٢٢% من نقص الوزن.

الهدف:

يهدف المقترح البحثى إلى تحضيير وتقييم أغذية وظيفية (فى شكل مخبوزات) لمرضى السيلياك لمنع تدهور الحالة المرضية وكذلك تقليل إحتمال الإصابة بمضاعفات المرض ومعالجة نقص بعض المغذيات الصغرى فى هؤلاء المرضى.

الخطة المقترحة والمواد والطرق:

١- إعداد وتحضير مخبوزات خالية من الجلوتين (مع التركيز بوجه خاص على أنواع مختلفة من الخبز) وذلك بإستخدام حبوب خالية من الجلوتين. ومن المقترح تدعييم المخبوزات الخالية من الجلوتين ببعض المغذيات الصغرى (فيتامينات و أملاح معدنية) كنسبة من الإحتياجات الغذائية اليومية . وسيتم الأخذ فى الإعتبار مستوى درجات الحرارة ومدة التعرض للحرارة والوقت المناسب لإضافة المغذيات الصغرى أثناء تحضير المخبوزات وذلك لتفادى أى فقد لهذه المغذيات. ويمكن إضافة مصادر غذائية غنية بالفيتامينات والمعادن بدلا من الفيتامينات و الأملاح المعدنية النقية. كما سيتم أيضا التدعيم بمضادات أكسدة من مصادر غذائية وذلك للحد من ضغوط الأكسدة الذى يتعرض لها مريض السيلياك. كما يمكن إضافة بريبيوتك على المخبوزات الخالية من الجلوتين وذلك لتحسين ميكروفلورا الأمعاء وفى نفس الوقت تحسين الصفات الحسية والريولوجية للمنتج.

وسيتم إنتاج المخبوزات الخالية من الجلوتين بإحدى الطرق الآتية:

أ- إستخدام حبوب خالية من الجلوتين مثل الذرة والذرة الرفيعة والأرز.....إلخ.

ب- التخلص من مادة الجلوتين من القمح والشعير والشوفان بطرق طبيعية وكيميائية آمنة.

ومن المعروف أن الجلوتين يحسن من صفات المنتج الغذائى لذا لإنتاج مخبوزات خالية من الجلوتين يجب تحسين صفات المنتج الغذائى كالآتى:

أ- يتم جلتنة (بإستخدام مادة قلوية) دقيق الحبوب الخالية من الجلوتين (مثل الذرة) لتحسيين صفات الزايين فيعطى صفات مماثلة لجلوتين القمح.

ب- إضافة بعض الصموغ والبكتين أوكربوكسى ميثيل سليلوز.

ت- إضافة بعض الدرنات مثل البطاطا و البطاطس.

ث- يمكن عمل منتجات من نشا الذرة والبطاطا والبطاطس (من مخلفات الصناعة).

ج- يمكن إضافة بعض البقوليات مثل دقيق فول الصويا منزوع الدهن والحمص والترمس لطراوة المنتج وكذلك رفع القيمة الغذائية له.

ح- إضافة بذور بعض الخضروات كالبامية والحلبة لتأخير بيات المنتج.

٢- دراسة الخواص الفيزيائية والريولوجية وتشمل الأتى:

أ- خواص العجين.

ب- الصفات والمقاومة المطاطية.

ج- اللزوجة ودرجة حرارة اللزوجة القصوى ورقم السقوط.

د- التغيير فى درجات الحرارة وتأثيره على خواص النشا.

هـ- الشكل البلورى لحبيبات النشا وتأثيره على جودة المنتج.

و-كما يمكن دراسة التركيب الدقيق بإستخدام الميكروسكوب الإلكترونى.

ز- قياس اللون.

٣- التقييم الحسى للمنتجات الغذائية.

٤- التقييم الكيميائى للمنتجات الغذائية (Proximate composition) شاملا البروتين- الدهون- الكربوهيدرات- الرماد-ألياف خام –رطوبة.

٥- تقدير الفيتامينات والمعادن فى المنتجات الغذائية:

أ- الفيتامينات الذائبة فى الدهون: فيتامين د، ك، ه، بيتا كاروتين (برو-فيتامين أ) بإستخدام تقنية كروماتوجرافيا السائل عالية الأداء.

ب- الفيتامينات الذائبة فى الماء: ثيامين (ب١)، ريبوفلافين (ب٢)، نياسين (ب٣)،حمض البنتوثينك (ب٥)، بيرودوكسين (ب٦)، كوبالامين (ب١٢)، بيوتين، حمض الفوليك بإستخدام تقنية كروماتوجرافيا السائل عالية الأداء.

ت- المعادن: الحديد والزنك والمنجنيز والماغنسيوم والفوسفور والكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم بإستخدام تقنية الإمتصاص الذرى.

٦- تقدير الألياف الغذائية: الألياف الغذائية الكلية والألياف الذائبة.

٧-اختيار المنتجات الغذائية الأفضل بناء على الدراسات السابقة وذلك لتقييمها بيولوجيا.

٨- التقييم البيولوجى للفائدة الصحية للمخبوزات الخالية من الجلوتين والمدعمة: وسيتم ذلك فى حيوانات التجارب (التى سيتم إصابتها بنموذج مشابه لمرض السيلياك) وكذلك فى دراسات إكلينيكية

على مرضى السيلياك. وسيتم هذا التقييم من خلال دراسة الحالة الغذائية عن طريق القياسات الجسمية (الأنثروبومترية) ومستوى البلازما من المعادن والفيتامينات المختلفة وكذلك هيموجلوبين الدم ونسبة الهيماتوكريت). وكذلك الدلالات الحيوية لضغوط الأكسدة و السيتوكاين المسببة للإلتهابات ومحتوى الميكروفلورا بالأمعاء.

٩- التحليل الإحصائى للنتائج.

الفريق البحثى المقترح:

الباحث الرئيسى : أ.د/ سحر يوسف محمدالعقبى (تخصص: التغذية والكيمياء الحيوية)

تخصصات باقى أعضاء الفريق البحثى:

- الصناعات الغذائية
- علوم أطعمة وتغذية
- ميكروبيولوجيا التغذية
- الكيمياء الحيوية
- تحاليل الكروماتوجرافيا
- طبيب
- بالإضافة إلى مساعدى بحاث و بحاث مساعدين وسكرتارية وعمال.

الخبرة السابقة:

خبرة سابقة فى تحضير وتقييم أغذية وظيفية للعديد من الأمراض المزمنة.

الأجهزة والمعدات:

يوجد معظم الأجهزة والأدوات اللازمة لتنفيذ المقترح البحثى بقسم التغذية وعلوم الأطعمة وقسم الصناعات الغذائية والمعامل المركزية بالمركز القومى للبحوث فيما عدا القليل الذى نقترح شراءه من ميزانية المشروع.

النتائج المتوقعة:

- إنتاج خبز ومخبوزات أخرى متنوعة خالية من الجلوتين ومدعمة بالفيتامينات والمعادن ومضادات الأكسدة والبريبيوتك لتناسب جميع الأذواق من الأعمار المختلفة وبأسعار مناسبة. وموضح على كل منتج جميع الحقائق الغذائية
- تسويق المنتجات الغذائية السابقة فى الأسواق العربية المختلفة مما يعود بالنفع فى تحسن الحالة الصحية لمرضى السيلياك والحد من مضاعفات المرض فى البلاد العربية.
- العائد الإقتصادى من تسويق المنتجات الغذائية السابقة.

المدة المقترحة للمشروع: عامين

الجدول الزمنى المقترح:

السنة الأولى:

السنة الأولى بالشهر / خطوات العمل	١	٢	٣	٤	٥	٦	٧	٨	٩	١٠	١١	١٢
١-إعداد وتحضير مخبوزات خالية من الجلوتين												
٢-دراسة الخواص الفيزيائية والريولوجية												
٣- التقييم الحسى للمنتجات												
٤- التقييم الكيميائى للعناصر الكبرى فى المنتجات												
٥- تقدير الفيتامينات والمعادن فى المنتجات												
٦-تقدير الألياف الغذائية												

السنة الثانية:

السنة الثانية بالشهر / خطوات العمل	١	٢	٣	٤	٥	٦	٧	٨	٩	١٠	١١	١٢
٧- تحضير المخبوزات المختارة الخالية من الجلوتين تمهيدا للدراسات البيولوجية												
٨-الدراسات البيولوجية												
٩-التحليل الإحصائى للنتائج												

References:

Anderson OD (2014).The Spectrum of Major Seed Storage Genes and Proteins in Oats (Avena sativa), Plos one, 9 (7), e83569

Bardella, M.T.; Fredella, C.; Prampolini, L.; Molteni, N.; Giunta, A.M.; Bianchi, P.A. (2000). Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am. J. Clin. Nutr*, *72*, 937–939.

Ciccocioppo, R.; di Sabatino, A.; Corazza, G.R. (2005). The immune recognition of gluten in celiac disease. *Clin. Exp. Immunol. 140*, 408–416.

De Marchi, S.; Chiarioni, G.; Prior, M.; Arosio, E (2013). Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *38*, 162–169.

De Palma, G.; Kamanova, J.; Cinova, J.; Olivares, M.; Drasarova, H.; Tuckova, L.; Sanz, Y. (2012). Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: Relevance for celiac disease. *J. Leukoc. Biol. 92*, 1043–1054.

Di Sabatino A, Corazza GR (2009). "Coeliac disease". *Lancet* **373** (9673): 1480–93. doi:10.1016/S0140-6736(09)60254-3. PMID 19394538.

Dietrich, M.; Brown, C.J.P.; Block, G. (2005) The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *J. Am. Coll. Nutr.*, *24*, 266–274.

Dubé, C.; Rostom, A.; Sy, R.; Cranney, A.; Saloojee, N.; Garritty, C.; Sampson, M.; Zhang, L.; Yazdi, F.; Mamaladze, V.; *et al.* (2014). The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology* **2005**, *128*, S57–S67. *Nutrients 6,* **2725**

Fasano, A. (2005). Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*, *128*, 68–73.

Ferretti, G.; Bacchetti, T.; Masciangelo, S.; Saturni, L. (2012). Celiac disease, inflammation and oxidative damage: A nutrigenetic approach. *Nutrients 4*, 243–257.

Gallagher, Eimear (2009). *Gluten-free Food Science and Technology*. Published by John Wiley and Sons,. p. 320. ISBN 978-1-4051-5915-9.

Garampazzi, A.; Rapa, A.; Mura, S.; Capelli, A.; Valori, A.; Boldorini, R.; Oderda, G. (2007) Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, *45*, 611–614.

Gutierrez-Achury, J.; Coutinho de Almeida, R.; Wijmenga, C. (2011). Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J. Intern. Med.*, *269*, 591–603.

Hallert, C.; Grant, C.; Grehn, S.; Grännö, C.; Hultén, S.; Midhagen, G.; Ström, M.; Svensson, H.; Valdimarsson, T. (2002) Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *16*, 1333–1339.

Hansson, T.; Dannaeus, A.; Klareskog, L. (1999). Cytokine-producing cells in peripheral blood of children with coeliac disease secrete cytokines with a type 1 profile. *Clin. Exp. Immunol. 116*, 246–250.

Kang J. Y., Kang A. H. Y., Green A., Gwee K. A., Ho. K.Y. (2013). Systematic Review: Worldwide Variation in the Frequency of Coeliac Disease and Changes Over Time. Aliment Pharmacol Ther. 38(3):226-245.

Karlsson, F.; Tremaroli, V.; Nielsen, J.; Bäckhed, F (2013). Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. *Diabetes*, *62*, 3341–3349.

Kupper C (2005). "Dietary guidelines and implementation for celiac disease". *Gastroenterology* **128** (4 Suppl 1): S121–7. doi:10.1053/j.gastro.2005.02.024. PMID 15825119.

Kverka, M.; Tlaskalova-Hogenova, H (2013). Two faces of microbiota in inflammatory and autoimmune diseases: Triggers and drugs. *APMIS*, *121*, 403–421.

Lammi, A.; Arikoski, P.; Vaarala, O.; Kinnunen, T.; Ilonen, J. (2012). Increased peripheral blood CD4+ T cell responses to deamidated but not to native gliadin in children with coeliac disease. *Clin. Exp. Immunol. 168*, 207–214.

Lohi, S.; Mustalahti, K.; Kaukinen, K.; Laurila, K.; Collin, P.; Rissanen, H.; Lohi, O.; Bravi, E.; Gasparin, M.; Reunanen, A.; *et al.* (2007). Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment. Pharmacol. Ther. 26*, 1217–1225.

Martin, J.; Geisel, T.; Maresch, C.; Krieger, K.; Stein, J. (2013). Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: Results from a german dietary survey. *Digestion*, *87*, 240–246.

Nadal, I.; Donat, E.; Donant, E.; Ribes-Koninckx, C.; Calabuig, M.; Sanz, Y (2007). Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J. Med. Microbiol. 56*, 1669–1674.

Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA (2007). "Celiac disease". *Am Fam Physician* **76** (12): 1795–802. PMID 18217518.

Salami F, Abels M , Hyöty H, Vaziri-Sani F, Aronsson CA, Vehik K, Delli A, Hagopian WA, Rewers M, Ziegler AG, Simell O, Akolkar B, Krischer J, She J, Lernmark Å, and the TEDDY study group (2012). Detection of lactobacilli in monthly mail-in stool samples from 3-18 monthes old infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Int J Probiotics Prebiotics*. 7(3-4): 135.

Sategna-Guidetti, C.; Grosso, S.B.; Grosso, S.; Mengozzi, G.; Aimo, G.; Zaccaria, T.; di Stefano, M.; Isaia, G.C. (2000). The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *14*, 35–43.

Smyth, D.J.; Plagnol, V.; Walker, N.M.; Cooper, J.D.; Downes, K.; Yang, J.H.M.; Howson, J.M.M.; Stevens, H.; McManus, R.; Wijmenga, C.; *et al.* (2008). Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N. Engl. J. Med*, *359*, 2767–2777.

Thompson, T. (2000). Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J. Am. Diet. Assoc.*, *100*, 1389–1396.

Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G (2003). "High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal". *Am J Gastroenterol* **98** (4): 839–43.

van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE (2010). "Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review". *JAMA* **303** (17): 1738–46. doi:10.1001/jama.2010.549. PMID 20442390.

Wierdsma, N.J.; van Bokhorst-de van der Schueren, M.A.E.; Berkenpas, M.; Mulder, C.J.J.; van Bodegraven, A.A. (2013).Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients. *Nutrients*, *5*, 3975–3992.

Wikipedia the free encyclopedia: http://en.wikipedia.org/wiki/Coeliac_disease

Zimmer, K.-P.; Fischer, I.; Mothes, T.; Weissen-Plenz, G.; Schmitz, M.; Wieser, H.; Büning, J.; Lerch, M.M.; Ciclitira, P.C.; Weber, P.; *et al.* (2010). Endocytotic segregation of gliadin peptide 31–49 in enterocytes. *Gut*, *59*, 300–310.

Zipser RD, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D (2005). "Physician awareness of celiac disease: a need for further education". *J Gen Intern Med* 20 (7): 644–6. doi:10.1007/s11606-005-0111-7. PMC 1490146. PMID 16050861.