



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Sensibilidad al gluten: evidencias científicas sobre su posible implicación en disfunciones metabólicas características de la sociedad actual.

Aina Miranda Vázquez Muñoz

Grau de Biologia

Any acadèmic 2017-18

Treball tutelat per Paula Oliver

*Departament de Biologia, Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Gluten, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, infertility, cognitive disorders.

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	5
2.1. Alergia al trigo y enfermedad celíaca: definición, prevalencia, patologías asociadas y tratamiento	5
2.2. Intolerancia al gluten no celíaca: definición, prevalencia y patologías asociadas	6
2.3. Patologías relacionadas con la sociedad actual: alteraciones cognitivas e infertilidad, y su relación con las reacciones adversas al gluten	7
3. Objetivos	8
4. Material y Métodos	9
4.1. Búsqueda y análisis de la información referente a la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten.	9
4.2. Búsqueda y análisis de la información en referencia a las principales causas de muerte en el mundo y su posible relación con la enfermedad celiaca y/o la sensibilidad al gluten no celiaca.	9
4.3. Búsqueda y análisis de la bibliografía referente a la relación entre trastornos cognitivos y las patologías estudiadas: enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten.	10
4.4. Búsqueda y análisis de la bibliografía referente a la relación entre la infertilidad en la sociedad actual y las patologías estudiadas: enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten.	10
5. Resultados y Discusión	11
5.1. Resultados para la búsqueda de información sobre la enfermedad celiaca y la NCGS	11
5.2. Resultados para las principales causas de muerte y su relación con la enfermedad celiaca y la NCGS	13
5.3. Resultados para la enfermedad celiaca y la NCGS en relación a las alteraciones cognitivas.	16
5.4. Resultados para la enfermedad celiaca y la NCGS en relación a la infertilidad.	19
6. Conclusiones	21
7. Referencias	22

1. Resumen

La enfermedad celiaca (CD) y la intolerancia al gluten no celiaca (NCGS), son dos trastornos digestivos que responden a la ingesta de gluten. Entre las dos afectan a 1%-6% de la población, y su prevalencia está en aumento, lo cual es problemático ya que la CD y la NCGS se han asociado a otras enfermedades. Esta asociación es cada vez más común, y diversa, implicando a patologías que corresponden con algunas de las principales causas de muerte. En este trabajo se ha buscado y analizado la bibliografía existente al respecto, y se ha profundizado en dos patologías concretas con gran afectación en la sociedad moderna: los trastornos cognitivos y la infertilidad. Se ha obtenido resultados para la mayoría de enfermedades asociadas analizadas, y se han recopilado y sintetizado las principales hipótesis sobre los mecanismos de acción de estas. A pesar de ello, son necesarios estudios futuros para conocer mejor cuales son las asociaciones entre CD y NCGS y diferentes patologías, para poder prevenir la aparición de las mismas.

2. Introducción

En los últimos años las enfermedades relacionadas con el gluten, como la enfermedad celiaca, la alergia al trigo o incluso nuevas afecciones como la sensibilidad al gluten, han ido ganando importancia debido al aumento de número de pacientes y su relación con otras patologías que puedan desencadenarse a partir de estas enfermedades. La afectación a la mucosa intestinal, provocada por un grupo de cereales (trigo, cebada y centeno), fue identificada por primera vez en los años 50. Inicialmente se consideró que el responsable de la toxicidad era el almidón. Más tarde, en los años 80, Geoffrey Holmes, descubrió un grupo de proteínas, “gluten”, como responsables de estas patologías (1). El gluten es una mezcla de proteínas, concretamente las prolaminas del trigo, y que se aprecian como una masa similar al pegamento cuando se lava la harina de trigo con agua. Las prolaminas son proteínas de almacenamiento de energía, ricas en aminoácidos de prolina y glutamina.

Hoy en día, el gluten, constituye la base de numerosos alimentos que se encuentran en nuestro día a día, como los alimentos procesados o la comida rápida (2), entre ellos encontramos el pan, la pasta, las galletas y toda la bollería.

Debido a la intensa presencia del gluten en nuestra dieta rutinaria y la dificultad ocasional para el diagnóstico de las patologías relacionadas con el gluten, es interesante conocer qué relación tienen estas patologías con otras enfermedades y cual es nivel de afectación de estas.

2.1. Alergia al trigo y enfermedad celíaca: definición, prevalencia, patologías asociadas y tratamiento

Tanto la alergia al trigo (WA, siglas en inglés de “weight allergy”), como la enfermedad celiaca (CD, siglas en inglés de “celiac disease”), son trastornos digestivos desencadenados por una respuesta inmunológica. En el caso de esta última, se trata de una reacción inflamatoria autoinmune en respuesta a las gliadinas y gluteninas, las proteínas del trigo, pertenecientes al grupo de las prolaminas, en individuos genéticamente predispuestos, portadores del haplotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 del complejo de histocompatibilidad II (3). Dicha respuesta provoca la inflamación del intestino, un aumento en los niveles de linfocitos intraepiteliales, la alteración de la

permeabilidad intestinal y una pérdida o disminución de las vellosidades del mismo, lo que desencadena una malabsorción de nutrientes relacionada con la aparición de trastornos y enfermedades derivadas, relacionadas con la desnutrición o las respuestas inflamatorias consecuentes, como pueden ser cardiopatías y accidentes cerebrovasculares, enfermedades asociadas a un mal funcionamiento del sistema inmunológico, enfermedades diarreicas y trastornos cognitivos entre otras (4). La prevalencia de esta enfermedad se encuentra en torno a un 1-2% de la población y se ha duplicado en los últimos 20 años (5).

2.2. Intolerancia al gluten no celiaca: definición, prevalencia y patologías asociadas

Entre las patologías relacionadas con la ingesta de gluten se encuentra la intolerancia al gluten no celiaca (NCGS, siglas en inglés de “non celiac gluten sensitivity”). Los primeros casos de esta patología fueron descritos en 1970 (6), pero no fue hasta 2010 cuando se describió su clínica y pato-fisiología (7). Este síndrome está caracterizado por síntomas intestinales y extra-intestinales relacionados con la ingesta de gluten y otras moléculas presentes en el trigo como son los FODMAPs (oligo-,di- y mono- sacáridos y polioles fermentables) y ATIs (inhibidores de amilasa y tripsina), en pacientes en los que se ha descartado la enfermedad celiaca y la alergia al trigo (1).

Los datos epidemiológicos hasta el momento son escasos. El NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) y el Centro de Enfermedad Celiaca de Meryland, obtuvieron una prevalencia de un 0,6% y un 6% respectivamente entre los años 2004 y 2010 (2). Estos resultados son difícilmente explicables debido a su gran diferencia, por lo que en 2013 un centro italiano realizó una encuesta en pacientes con patologías relacionadas con el gluten. Se estudiaron 12.255 pacientes en el período de un año, y se observó una prevalencia del 3,2% en NCGS y del 2,8% en CD, asumiéndose un ratio aproximado de 1:1 (2). También se observó que la NCGS es más frecuente en pacientes adultos alrededor de 40 años, siendo muy rara en niños, y que la prevalencia en mujeres es más alta que en hombres, con un ratio 5:1. Igualmente los individuos que presentan trastornos funcionales del intestino parecen ser más propensos a desarrollar esta patología (2).

En cuanto a la inmunología, en los pacientes con CD, la respuesta inmune adaptativa tiene un papel crucial, ya que la reacción inmunológica se centra en el reconocimiento de los péptidos presentados por la gliadina, mediante las células T. En los pacientes con NCGS, a pesar de que la patogénesis no resulta clara a día de hoy, se ha postulado como mecanismo de acción una reacción inmunológica innata (basada en la expresión de TLRs, receptores tipo Toll) combinada con una reacción inmunológica adaptativa, en base a la presencia de marcadores de inmunidad adaptativa como la interleucina, y la detección de anticuerpos antigliadina (AGA) en la mitad de los pacientes, ya que al menos el 50% de estos presentan el haplotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 (2).

Las manifestaciones histológicas en los pacientes con NCGS parecen ser normales en lo que refiere a la permeabilidad, presentando una mínima atrofia del epitelio e infiltración linfocítica. A pesar de ser mínimas, estas manifestaciones parecen ser más frecuentes, inmediatamente después de la ingesta de gluten, en pacientes con NCGS que en pacientes con CD. De la misma forma, los mecanismos revierten rápidamente al adoptar una dieta libre de gluten (4).

Como se ha mencionado anteriormente, la clínica de la patología es una combinación de síntomas intestinales y extra-intestinales (8). Entre los síntomas intestinales encontramos dolor abdominal, hinchazón y cambios en los hábitos intestinales como diarrea, movimientos intestinales o diarrea. En cuanto a los síntomas gastrointestinales superiores destacan las náuseas, la aerofagia y el reflujo gastroesofágico. Las características extra-intestinales más frecuentes incluyen fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, erupciones cutáneas, dermatitis, pérdida de peso, deficiencia de hierro, o manifestaciones alérgicas como asma o rinitis, entre otras.

La similitud entre los síntomas de esta patología y otras relacionadas con el gluten (WA y CD) hacen difícil su diagnóstico basándose únicamente en la clínica, además de la falta de biomarcadores específicos para esta enfermedad. Por esta razón se ha propuesto un algoritmo de diagnóstico basado en la combinación de datos clínicos, histológicos, genéticos y biológicos (9). Normalmente la información clínica es suficiente para aceptar o descartar la alergia al trigo. La determinación de biomarcadores para WA y CD es el primer paso. Si los marcadores para CD son positivos se realiza una biopsia, que en caso de ser positiva, confirma el diagnóstico. Si los marcadores para CD o WA resultan negativos, será necesario hacer una prueba del gluten de doble placebo. Esta prueba consiste en mantener una dieta sin gluten durante un período de 6 semanas, tras el cual se le administra al paciente gluten o placebo, se evalúa diariamente durante tres semanas, y se confirma NCGS si los pacientes mejoran más de un 30% en uno, dos o tres de los síntomas presentados (1).

La dificultad en el diagnóstico de la NCGS y de las alteraciones en la respuesta al gluten en general, lleva a pasar por alto otras patologías asociadas como podrían ser trastornos digestivos, reproductivos, de comportamiento o neurológicos.

2.3. Patologías relacionadas con la sociedad actual: alteraciones cognitivas e infertilidad, y su relación con las reacciones adversas al gluten

Existen numerosas enfermedades a las que se les atribuye una relación con la ingesta del gluten, y estas enfermedades afectan a múltiples órganos de forma diferente. Entre estas enfermedades hay algunas que, de acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), se encuentran entre las primeras causas de muerte del mundo, como por ejemplo enfermedades cardiovasculares, infartos o alteraciones cognitivas. Sin embargo, el mecanismo por el cual se desencadenan o se asocian estas patologías con las reacciones adversas al gluten todavía es en gran medida desconocido. Por esta razón es importante conocer la bibliografía existente hasta el momento que relaciona la ingesta de gluten con diferentes enfermedades, y analizar las hipótesis propuestas hasta el momento, en cuanto a la patogenia de estas enfermedades y su nexo con el gluten. Además, en este trabajo se pretende analizar en mayor grado dos patologías concretas que afectan a un gran número de individuos en todo el mundo y que, según la OMS, parece que van en aumento con los años. Estas enfermedades son los trastornos neurológicos y la infertilidad.

En los últimos años se han reportado un gran número de casos que indican que tanto la CD como la NCGS podrían ser responsables de **complicaciones neurológicas** (4). Hasta el momento, la ataxia (signo clínico caracterizado por causar la descoordinación de diferentes partes del cuerpo), parece ser la más común, pero también se han llevado a cabo estudios para conocer la relación entre la CD y la NCGS con otras patologías como el Alzheimer, la esquizofrenia o la depresión (10). Por esta causa, en el presente trabajo

se pretende profundizar en la bibliografía disponible hasta momento, con tal de conocer los posibles mecanismos por los cuales la afectación del gluten podría derivar en este tipo de patologías.

En cuanto a la **infertilidad**, no supone una causa de muerte, pero sí afecta a la tasa de nacimientos. Según la OMS, determinar la prevalencia de la infertilidad a escala global resulta complicado por los diferentes factores asociados a hombres y mujeres. A pesar de ello se cree que la prevalencia en países desarrollados podría estar aumentando, por lo que se están estudiando posibles causas relacionadas con la dieta. La alimentación es un tema muy importante a todos los niveles, y sobre todo en cuanto a salud se refiere, es bien sabido que un buen estado de salud es necesario para mejorar la fertilidad, así como la importancia de la alimentación en las mujeres embarazadas (11). En este trabajo se plantea la posibilidad de que, al padecer una enfermedad difícil de diagnosticar, como es la NCGS, el estado de salud en general empeore, tanto en hombres como en mujeres, disminuyendo la fertilidad de los individuos en base a su alimentación. De hecho, estudios han demostrado que el 4%-8% de mujeres que padecen CD, presenta complicaciones a la hora de quedarse embarazada, y que estas disminuyen considerablemente tras seguir una dieta sin gluten (11), lo cual podría estar relacionado en realidad con la presencia de NCGS.

3. Objetivos

El objetivo del presente trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica y analizar la información referente a la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten, estableciendo una comparativa que muestre la diferencia existente en cuanto a la investigación y conocimiento entre las dos patologías. Además, se pretende examinar la información referente a enfermedades asociadas a la ingesta de gluten, de tal manera que la CD y/o la NCGS puedan ser causa, efecto o factor de riesgo de las mismas.

Los objetivos específicos son:

1. Comparar el grado de estudio de la CD y la NCGS en base a las publicaciones existentes.
2. Analizar las principales causas de muerte en el mundo en la actualidad, y realizar una búsqueda sobre los estudios llevados a cabo que establezcan una posible relación entre estas patologías con la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten.
3. Buscar y examinar la información referente a los trastornos cognitivos modernos y su posible relación con la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten.
4. Buscar y examinar la información referente a las principales causas de infertilidad actualmente y su posible relación con la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten.

4. Material y Métodos

4.1. Búsqueda y análisis de la información referente a la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten

Se buscaron y analizaron artículos científicos y revisiones en bases de datos electrónicas, en este trabajo se utilizó la base de datos de PubMed, introduciendo los siguientes términos:

1. "Celiac disease"
2. "Non celiac gluten sensitivity"
3. "Gluten sensitivity"

4.2. Búsqueda y análisis de la información en referencia a las principales causas de muerte en el mundo y su posible relación con la enfermedad celiaca y/o la sensibilidad al gluten no celiaca

Se accedió a la información, facilitada por la Organización Mundial de la Salud, OMS, a través de su página web www.who.int/es, relativa a las 10 principales causas de defunción en el mundo. Posteriormente, a partir de la información obtenida, se realizó una búsqueda bibliográfica, en la base de datos PubMed, que relacionara cada una de estas patologías con la enfermedad celiaca y/o la sensibilidad al gluten no celiaca. Para ello se introdujeron los siguientes términos:

1. "celiac disease" AND ischemic heart disease
2. "celiac disease" AND stroke
3. "celiac disease" AND cronic obstructive pulmonady disease
4. "celiac disease" AND lower respiratory infections
5. "celiac disease" AND alzheimer
6. "celiac disease" AND lung cancer
7. "celiac disease" AND trachea cancer
8. "celiac disease" AND bronchial cancer
9. "celiac disease" AND diabetes
10. "celiac disease" AND diarrhoeal diseases
11. "celiac disease" AND tuberculosis
12. "non celiac gluten sensitivity" AND ischemic heart disease
13. "non celiac gluten sensitivity" AND stroke
14. "non celiac gluten sensitivity" AND cronic obstructive pulmonady disease
15. "non celiac gluten sensitivity" AND lower respiratory infections
16. "non celiac gluten sensitivity" AND alzheimer
17. "non celiac gluten sensitivity" AND lung cancer
18. "non celiac gluten sensitivity" AND trachea cancer
19. "non celiac gluten sensitivity" AND bronchial cancer
20. "non celiac gluten sensitivity" AND diabetes
21. "non celiac gluten sensitivity" AND diarrhoeal diseases
22. "non celiac gluten sensitivity" AND tuberculosis

Se anotaron el número de artículos originales y revisiones para cada una de las entradas y se realizó una gráfica comparativa de la cantidad de información hallada para las patologías tratadas, la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten no celiaca, en relación a cada una de las causas de defunción.

4.3. Búsqueda y análisis de la bibliografía referente a la relación entre trastornos cognitivos y las patologías estudiadas: enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten

Inicialmente se realizó una búsqueda de la incidencia y la importancia de las alteraciones cognitivas a través del portal web de la OMS, www.who.int/es, y se seleccionaron los “trastornos del estado de ánimo” y los “desórdenes cognitivos” debido a la fuerte asociación entre estas y la alimentación. Posteriormente se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con las siguientes entradas:

- “celiac disease” AND mood disorders
- “celiac disease” AND cognitive disorders
- “non celiac gluten sensitivity” AND mood disorders
- “non celiac gluten sensitivity” AND cognitive disorders

Se analizó la información encontrada, y se realizaron tablas comparativas entre la cantidad de información hallada para cada entrada, enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca.

4.4. Búsqueda y análisis de la bibliografía referente a la relación entre la infertilidad en la sociedad actual y las patologías estudiadas: enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten

Inicialmente se realizó una búsqueda de la incidencia y la importancia de la infertilidad a través del portal web de la OMS, www.who.int/es. Los datos obtenidos reflejaron que afecta a más de 48,5 millones de parejas en todo el mundo. Posteriormente se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con las siguientes entradas:

- “celiac disease” AND infertility
- “celiac disease” AND reproductive disorders
- “non celiac gluten sensitivity” AND infertility
- “non celiac gluten sensitivity” AND reproductive disorders

Se analizó la información encontrada, y se realizaron tablas comparativas entre la cantidad de información hallada para cada entrada, enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca.

4.5. Criterios utilizados.

La búsqueda se ha realizado en un primer momento sobre cualquier tipo de artículo (ensayo clínico, experimento científico, o revisión de los mismos) y posteriormente el estudio se concretó en revisiones de otros artículos. No se aplicó ningún criterio específico en cuanto al número de citas, número de pacientes u origen del artículo.

Posteriormente se analizó la información encontrada, y se realizaron tablas comparativas entre la cantidad de información hallada para cada una de las patologías principales del presente estudio, enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca.

No ha sido necesario aplicar un criterio específico en ninguna de las búsquedas en cuanto al número de citas, número de pacientes u origen del artículo. Tampoco se han seleccionado artículos dentro de un rango temporal concreto, sino que se han tenido en cuenta todos los archivos disponibles en PubMed. La búsqueda se ha realizado en un primer momento sobre cualquier tipo de artículo (ensayo clínico, experimento científico, o revisión de los mismos) y posteriormente el estudio se ha concretado con artículos de revisión, para profundizar en las causas moleculares que relacionan CD y NCGS con las patologías estudiadas.

5. Resultados y Discusión

5.1. Resultados para la búsqueda de información sobre la enfermedad celiaca y la NCGS

Tal y como se muestra en la Figura 1, los resultados obtenidos para la búsqueda del término “celiac disease” son los más elevados con diferencia, ocupando un 91% del total de la información hallada. Los resultados para el término “gluten sensitivity” son de un 6%, el doble que para el término “non celiac gluten sensitivity”, un 3%.

Estos resultados se deberían, en primer lugar, al desconocimiento inicial de otras patologías relacionada con el gluten. De ese modo, existe un período de años en el que las investigaciones se centran en el estudio de la enfermedad celiaca como única patología posible vinculada con dicha proteína (ver Figuras 2 y 3). En cuanto a las otras dos entradas, encontramos un mayor número de artículos para el término “gluten sensitivity” debido a que, en un primer momento, fue utilizado en muchos artículos para referirse a la enfermedad celiaca, y posteriormente, tras la identificación de la intolerancia al gluten no celiaca, ha sido utilizado como un término generalizado y abreviado de dicha patología. Por tanto, la mayoría de los artículos encontrados con este término hacen referencia a la enfermedad celiaca y no a la sensibilidad al gluten tal y como se conoce hoy en día.

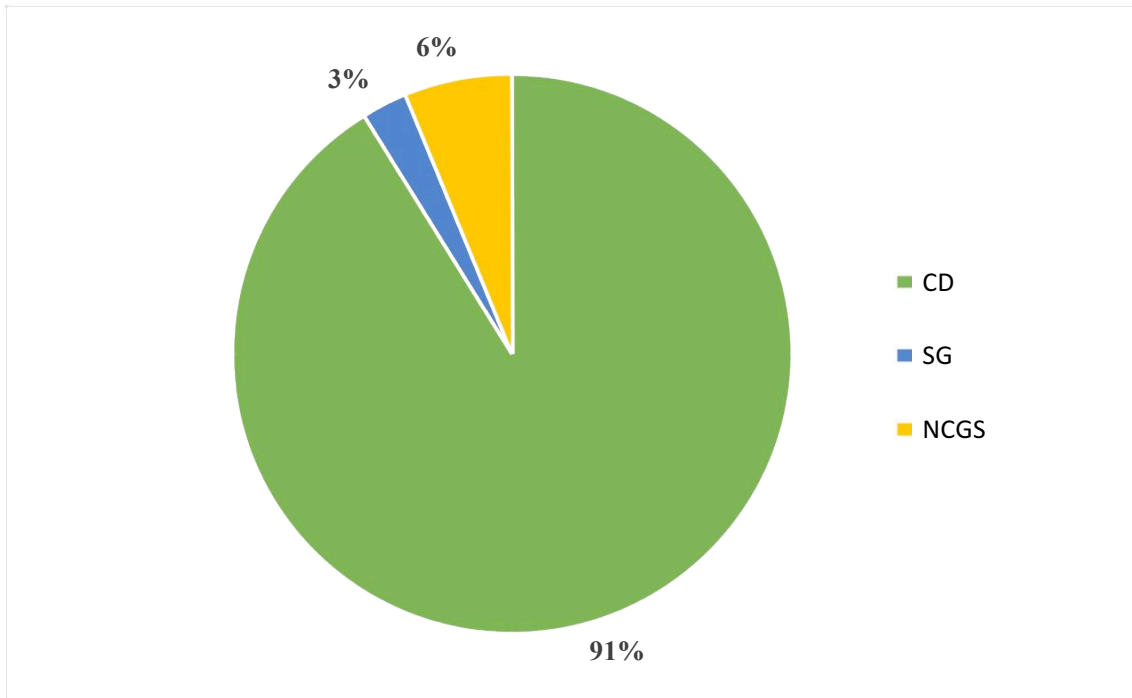


Figura1. Muestra la cantidad de información en % para cada uno de los términos buscados: enfermedad celiaca (verde), sensibilidad al gluten (amarillo) y sensibilidad al gluten no celiaca (azul)

Siguiendo en esta línea, en la Figura 2 se muestran los artículos publicados cada año para cada uno de estos términos: CD, GS y NCGS. En el diagrama de barras puede observarse que la biografía más antigua, registrada en la base de datos de PubMed, para el término “celiac disease” es del año 1924, esta bibliografía sigue una tendencia baja durante los siguientes años, de entre 1 y 9 artículos, hasta el año 1946, cuando se encuentra por primera vez un registro bibliográfico sustancial respecto al tema. De la misma forma, en la información registrada para el término “gluten sensitivity”, que aparece por primera vez en el año 1968, no se observa un aumento progresivo hasta el año 1986. Para el término “non celiac gluten sensitivity”, el más moderno, la primera información sobre el término aparece en el año 1972, y no es hasta el año 1994 cuando se registran más de 10 artículos al año. Estos resultados concuerdan con lo ya comentado en el párrafo anterior, mostrando una aparición progresiva de los términos, de acuerdo a la identificación posterior de nuevas patologías asociadas al gluten. Además, puede observarse una tendencia de aumento en el número de artículos para todos los términos. En la Figura 3 esta tendencia se observa más claramente, ya que se trata de la información bibliográfica registrada en la base de datos PubMed en los últimos 20 años.

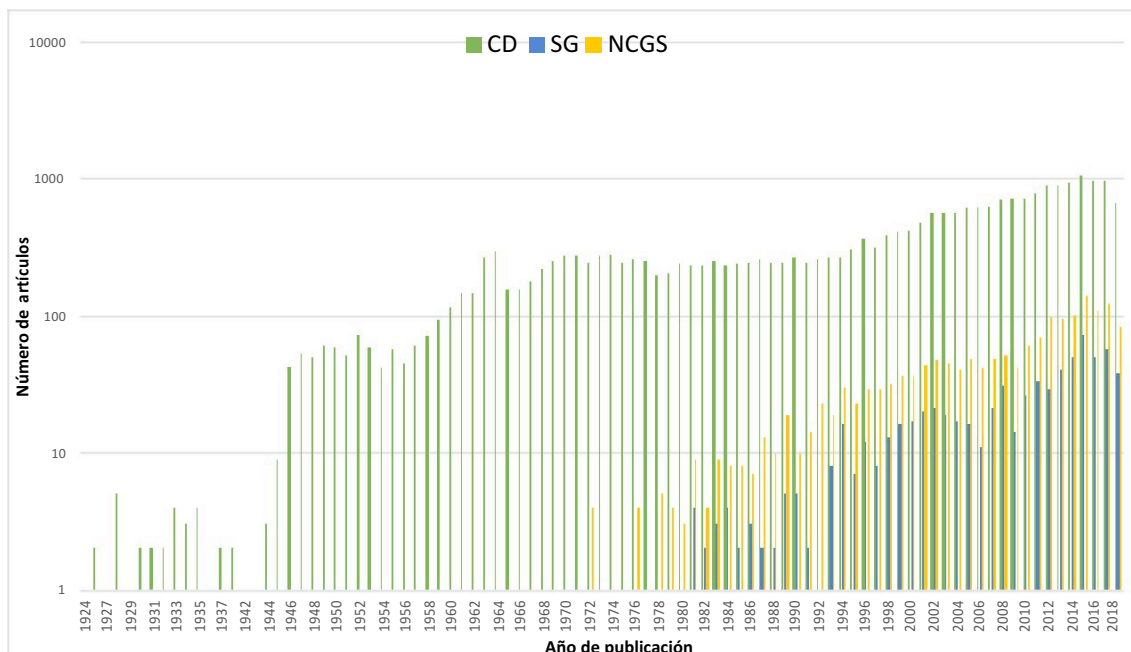


Figura 2. Diagrama de barras del número de artículos publicados cada año para los términos: enfermedad celiaca, sensibilidad al gluten, y sensibilidad al gluten no celiaca.

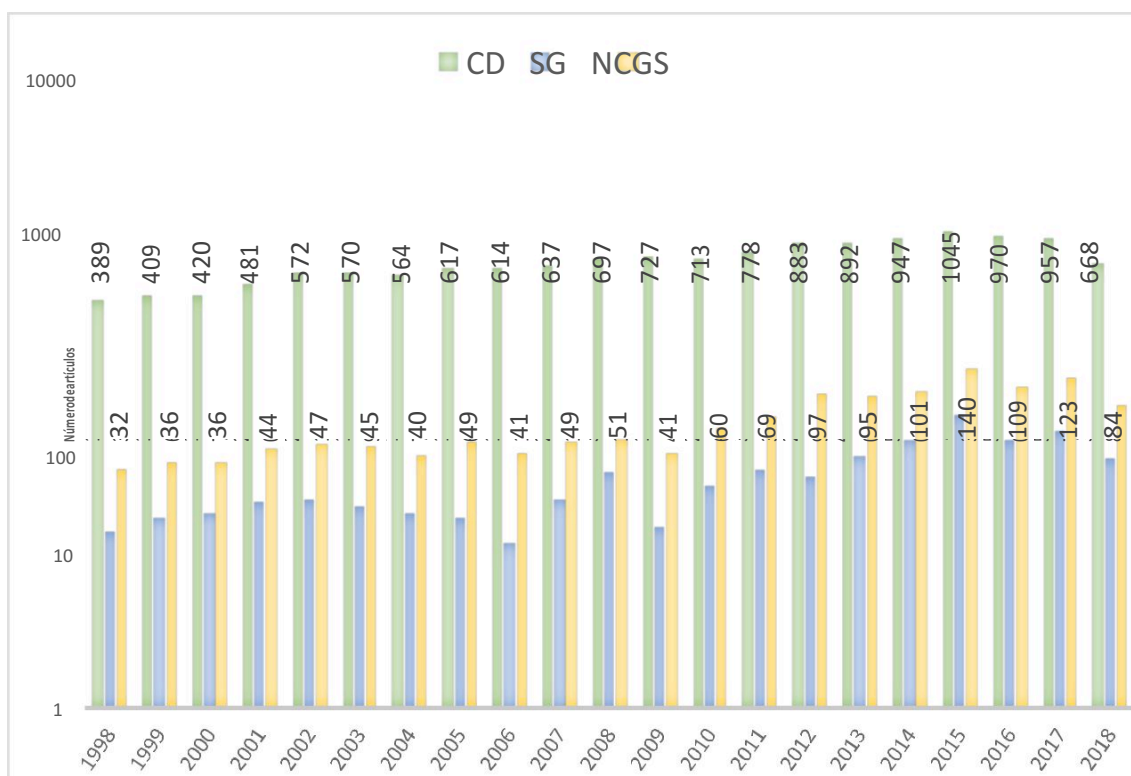


Figura 3. Diagrama de barras del número de artículos publicados en los últimos 20 años para los términos: enfermedad celiaca, sensibilidad al gluten, y sensibilidad al gluten no celiaca.

5.2. Resultados para las principales causas de muerte y su relación con la enfermedad celiaca y la NCGS

Los datos obtenidos de la www.who.int/es muestran las principales causas de muerte a nivel global en el año 2016 (ver Figura 4). Durante este año, más de la mitad de las

defunciones, concretamente el 54% fueron consecuencia de estas, que son, por orden descendiente de número de personas fallecidas: la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (15,2 millones), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (3 millones), las infecciones de las vías respiratorias inferiores, el Alzheimer y otras demencias, los cánceres de pulmón, tráquea y bronquios, la diabetes (1,6 millones), los accidentes de tráfico, las enfermedades diarreicas y la tuberculosis.

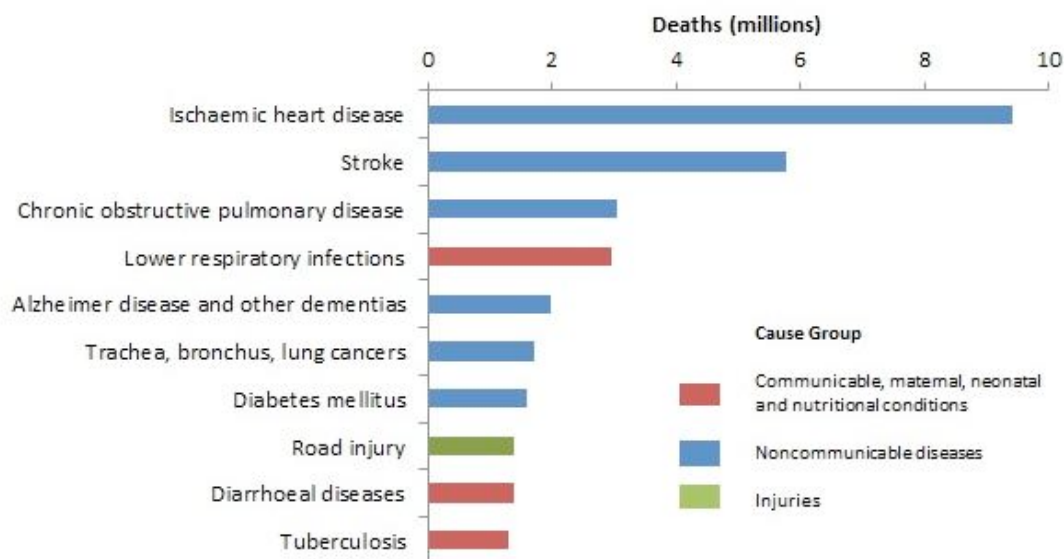


Figura 4. Las 10 principales causas de muerte. Fuente: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Religion, 2000-2006. Geneva, World Health Organisation; 2018.

En la Figura 5 se puede ver el número de artículos que relacionan cada una de estas causas de muerte con la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten no celiaca. En primer lugar, se puede observar que la información hallada para cada una de estas causas con el término "celiac disease" es muy superior (un total de 2.056 documentos) en comparación a la encontrada en relación a la NCGS, 9 documentos. Estos resultados son debidos a que, como ya se ha comentado en el apartado anterior, la información en referencia a la enfermedad celiaca es mucho más abundante que para otras patologías más recientes relacionadas con el gluten.

En segundo lugar, también en la Figura 5, puede verse que la causa para la que se encuentran más entradas, tanto en relación a la CD como a la NCGS, es la diabetes mellitus. La hipótesis general respalda que tanto la enfermedad celiaca como la diabetes mellitus comparten haplotipos específicos del sistema antígeno leucocitario (HLA), HLA-DR3-DQ2 y DR4-DQ8, que son la principal causa genética de estas dos patologías autoinmunes (12). A pesar de haber encontrado entradas en la base de datos PubMed para "non celiac gluten sensitivity" AND diabetes, en la bibliografía examinada no se han encontrado relaciones entre estas dos patologías. No obstante, a partir de información presentada en el trabajo, si podría deducirse una asociación entre ambas enfermedades, ya que, como ya se ha comentado en la introducción, la mitad de los pacientes con NCGS presenta genes que codifican para DQ2 o DQ8 (1).

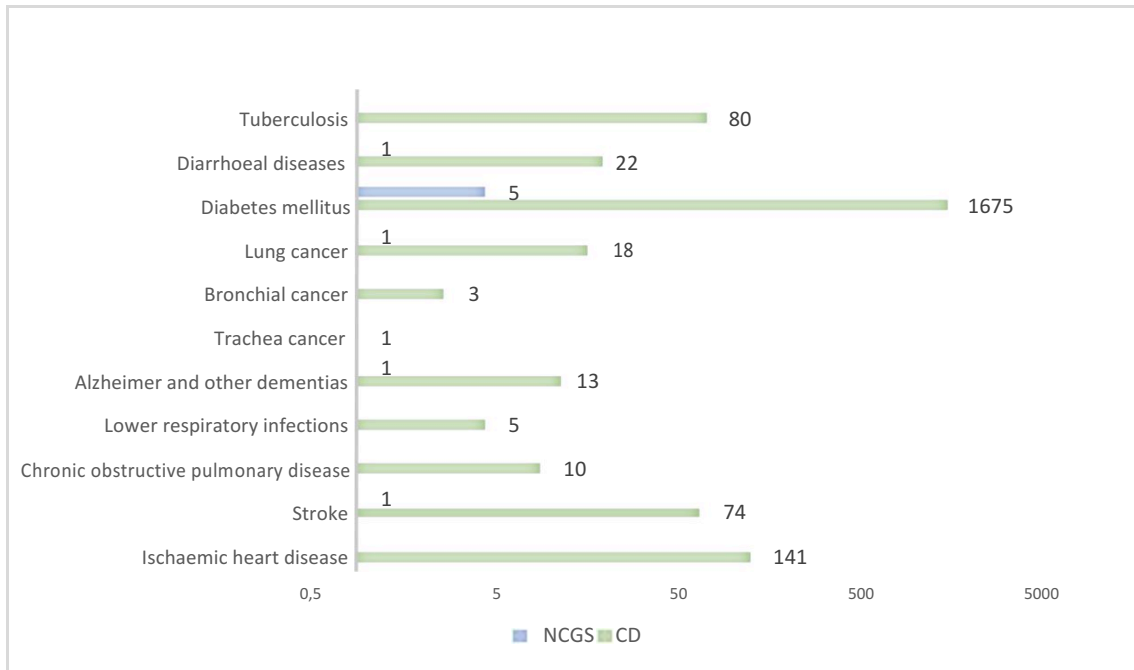


Figura 5. Número de artículos hallados para la relación entre cada una de las principales causas de muerte (a excepción de los accidentes de tráfico) con la enfermedad celiaca o la intolerancia al gluten no celiaca.

La cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la tuberculosis son las tres causas de defunción en las que, seguidamente, encontramos más información en relación al término “celiac disease”, a pesar de que para el término “non celiac gluten sensitivity” no se hayan encontrado entradas (a excepción de una artículo para el término “stroke”, el cual no profundiza sobre la sensibilidad al gluten, sino que lo relaciona de forma general con las alergias alimentarias).

En cuanto a la relación entre la enfermedad celiaca y las enfermedades cardiacas y accidentes cerebrovasculares, se han encontrado artículos que defienden las dos ideas, tanto que existe una asociación positiva, como que no. Esto se debe a que la principal causa por la que se relaciona la CD con las cardiopatías o los accidentes cerebrovasculares es la rigidez vascular. Esta rigidez vascular, que puede desencadenar aterosclerosis y diferentes enfermedades relacionadas con la misma, como accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o insuficiencia cardíaca, viene dada por procesos inflamatorios leves, agudos, transitorios o crónicos. Estos procesos inflamatorios activan células pro inflamatorias, como macrófagos y fibroblastos, que se encuentran en la sangre periférica y potencian la respuesta inflamatoria induciendo la aterosclerosis (13).

Respecto a la tuberculosis, a pesar de haberse reducido el número de muertes por esta enfermedad en los últimos años, sigue siendo una de las principales causas de defunción con 1,3 millones de fallecimientos en 2016. Como puede observarse en la Figura 5, se han encontrado un importante número de documentos que relacionan la CD con la tuberculosis. Según un estudio realizado por *Ludvigsson et al.* se han detectado bajos niveles de vitamina D tanto pacientes con tuberculosis como en pacientes con CD (14). Esta vitamina, que se encuentra de forma escasa en las dietas libres de gluten, es necesaria para la activación de macrófagos y otras células del sistema inmunitario, por tanto, es imprescindible para suprimir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Por lo que se ha planteado que desnutrición en pacientes con enfermedad celiaca puede llevar a una

malabsorción de vitamina D, entre otros nutrientes, aumentado el riesgo de padecer tuberculosis (14).

Esta deficiencia vitamínica es también la razón por la cual se relaciona la CD con EPOC, tercera causa de muerte en el mundo. La bibliografía encontrada al respecto respalda la hipótesis de que la falta de vitaminas liposolubles ocasionada por la malabsorción en pacientes con CD o las dietas sin gluten, como son las vitaminas A, D Y E (muy importantes en la función pulmonar normal) puede provocar un mayor riesgo de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14).

En referencia a las muertes ocasionadas por enfermedades diarreicas, el equipo de *Byass et al.* (15) realizó un estudio en el año 2011 en el que estimaba que alrededor de 2,2 millones de niños menos de 5 años padecen CD no diagnosticada, y que además 42.000 muertes infantiles anuales podrían deberse a esta patología.

La información hallada sobre los tres tipos de cáncer que representan causas principales de muerte en el mundo, de tráquea, bronquios y pulmón, ha sido muy escasa. En el caso del término “lung cáncer” las entradas en la base de datos han sido algo más elevadas, pero la información analizada concluye no puede determinar si existe o no una asociación entre presentar CD y tener un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, ya que los tamaños de las muestras sobre los que se han realizado los diferentes estudios no eran suficientemente grandes (16).

El Alzheimer, y otras patologías relacionadas con alteraciones cognitivas, son tratadas en el siguiente apartado.

5.3. Resultados para la enfermedad celiaca y la NCGS en relación a las alteraciones cognitivas

En la Figura 6 podemos observar que, de la misma forma que para el resto de patologías estudiadas hasta el momento, la información que corresponde a la CD y alteraciones cognitivas es mucho mayor (94%) que para NCGS (6%). En cuanto a los primeros artículos realizados, en la Figura 7 puede verse que en 1956 aparece la primera información que relaciona la alergia al trigo con la depresión. Pero no es hasta alrededor del año 2000 cuando empiezan a parecer más estudios sobre este tema. Por otro lado, la información encontrada sobre los trastornos cognitivos y la NCGS, ha sido mucho más escasa, debido a que el primer artículo que encontramos aparece en el año 2014. Es de destacar que en los últimos años ha habido un aumento en el estudio de la relación de las enfermedades cognitivas con estas dos patologías, CD y NCGS.

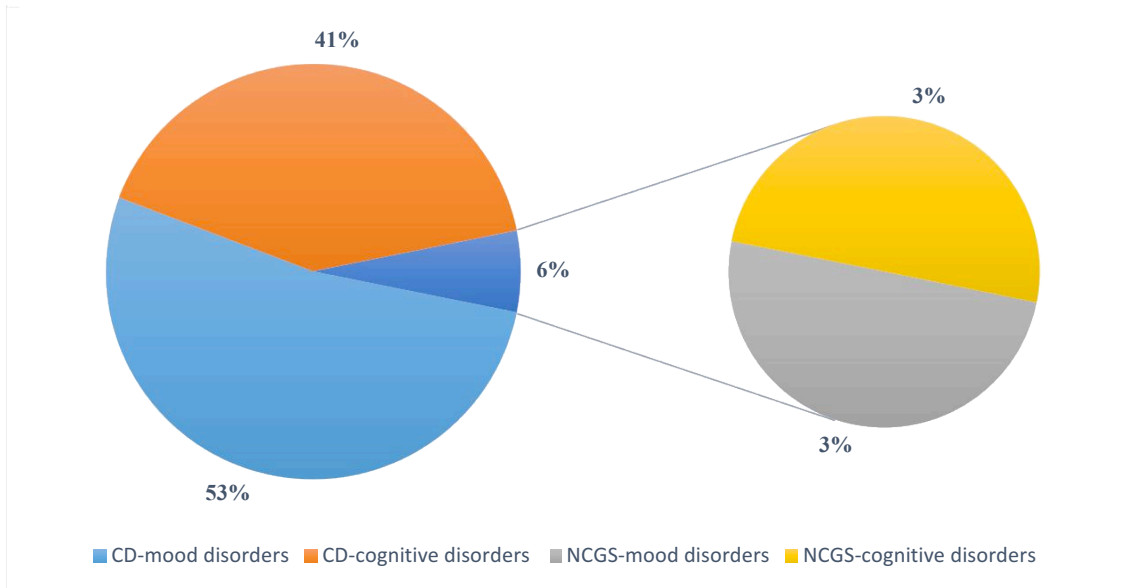


Figura 6. Información encontrada, en %, respecto a los trastornos cognitivos y de estado de ánimo en relación a la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten no celiaca.

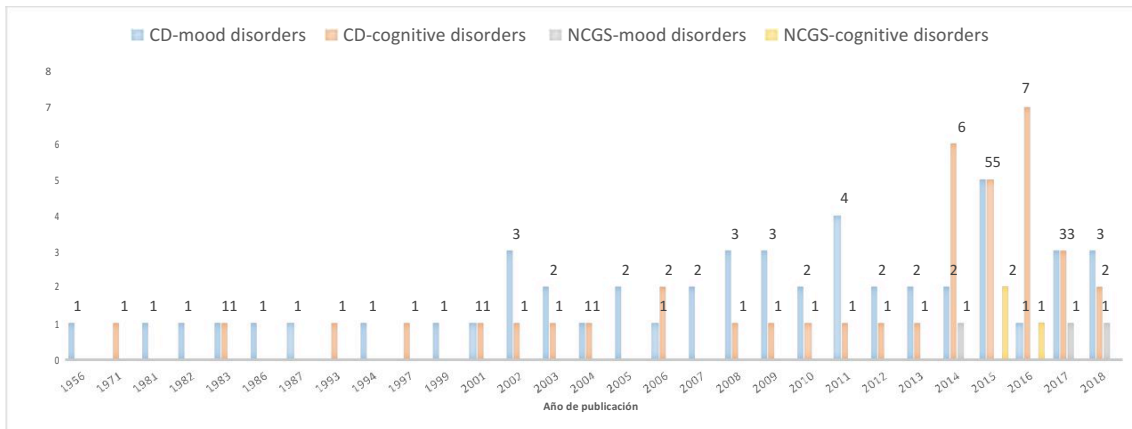


Figura 7. Número de artículos (eje vertical) disponibles por año (eje horizontal) para “celiac disease” AND mood disorders, ”celiac disease” AND cognitive disorder, “non celiac gluten sensitivity” AND mood disorders y “non celiac gluten sensitivity” AND cognitive disorder.

En cuando al análisis sobre si existe una relación entre los trastornos cognitivos y la enfermedad celiaca o la sensibilidad al gluten no celiaca, se han encontrado tanto autores que defienden que existe un riesgo de padecer trastornos cognitivos para pacientes con CD y NCGS, y otros en desacuerdo. Lebowhl encontró la misma prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes con CD y en controles (17). Del mismo modo, *Frisoni et al.* estudiaron en 1997 la prevalencia del Alzheimer en pacientes con enfermedad celiaca y controles, no encontraron diferencias significativas, por lo que rechazaron la hipótesis de una relación entre estas dos patologías (18). Cabe apuntar que los grupos con los que se realizó el estudio fueron muy heterogéneos en cuando a edad, y muy pequeños.

A pesar de estas investigaciones, se encuentran otros autores que defienden la existencia de una relación. Analizando la bibliografía se han encontrado varios estudios en base a la CD o NCGS y diferentes alteraciones cognitivas:

Ataxia cerebelosa: Es uno de los primeros síntomas reconocidos (19) y la alteración neurológica más frecuente en CD (20). La disartria, los temblores, la dificultad para hacer

movimientos o mantener posturas precisas son sus formas representativas. Recientemente se han encontrado anticuerpos tTG en vasos del cerebelo, esto respalda la hipótesis de una disfunción en la barrera hematoencefálica en la enfermedad celiaca (20,21). Por otro lado, se ha visto que la ataxia del gluten mejora cuando se aplica una dieta sin gluten a los pacientes (21).

Epilepsia: Los estudios de (22) han establecido un vínculo bidireccional entre la CD y la epilepsia. Las hipótesis que explican la epilepsia en la enfermedad celiaca incluyen la toxicidad producida por el gluten, daño cortical producido por el sistema inmunológico, la presencia de calcificaciones cerebrales y la malabsorción de nutrientes como vitaminas u oligoelementos. La dieta sin gluten, generalmente controla las convulsiones (22,23).

Cefalea: A pesar de haber información de los pacientes con CD sobre una disminución de la cefalea tras aplicar una dieta sin gluten, y que los estudios de neuroimagen apoyen la relación en la migraña y la CD (24), al comparar los datos con los de la población en general, no se pudo probar una asociación concluyente (25).

Deterioro cognitivo y demencia: Existen una serie de síntomas cognitivos llamados “niebla cerebral” o “brain fog”, entre los que se encuentran las dificultades de concentración y atención, los déficits de memoria episódica, problemas para recordar palabras o episodios de desorientación entre otros (26). Muchos pacientes adultos con CD a menudo se quejan de estos síntomas, que remiten al iniciar una dieta sin gluten, pero vuelven a aparecer si la ingesta se retoma (27,28).

Trastornos neuropsiquiátricos: En los pacientes con CD encontramos reportes de varios trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, el trastorno bipolar, la apatía, la ansiedad (29,30), la esquizofrenia (31,32), el autismo o los trastornos de alimentación entre otros (33). A pensar que el mecanismo por el cual se desencadenan estas alteraciones no está todavía claro, se han reportado numerosos casos de pacientes que las presentan, y se ha comprobado en muchos casos, que las alteraciones remiten al llevar una dieta sin gluten.

En cuanto a las hipótesis que explican cuáles son los mecanismos por los que podemos encontrar unas u otras alteraciones cognitivas en pacientes con CD son las siguientes:

- En primer lugar, se encuentra la malabsorción y consecuente deficiencia nutricional, pero esta hipótesis fue descartada tras observar que los deterioros cognitivos continuaban siendo los mismos en pacientes con CD y suplementos vitamínicos, por lo que no tenían déficits nutricionales (34,35).

- Por otro lado, se sabe que, en pacientes con CD, la inflamación sistémica provoca un aumento de los niveles de citoquinas circulantes (36,37) relacionadas con cambios en el comportamiento, el estado de ánimo y la cognición. Esto se debe a que un alto nivel de citoquinas pro-inflamatorias facilita la migración de los leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (38) provocando un proceso inflamatorio que se refleja en la velocidad de la transmisión neuronal (39).

- Además, en modelos de estudios con animales, a los que se les ha administrado diariamente gluten, se ha observado una reducción de la concentración del triptófano cerebral. El triptófano es el precursor de la serotonina, por lo que la hipótesis defiende

que la ingesta de gluten puede provocar trastornos cognitivos a través de la disminución de los niveles de serotonina (40).

- Finalmente, se ha observado que la genética puede tener un papel importante en trastornos como la esquizofrenia, ya que esta enfermedad comparte uno o más genes con la enfermedad celiaca (41).

La mayoría de la información analizada hacía referencia a pacientes con CD y no con NCGS. Aunque se han reportado casos de “brain fog” en pacientes con NCGS, todavía no hay estudios que puedan asegurar una relación con otros trastornos cognitivos. A pesar de ello, es importante tener en cuenta que la NCGS comparte síntomas con la CD, por lo que los mecanismos podrían resultar ser los mismos para las dos patologías.

5.4. Resultados para la enfermedad celiaca y la NCGS en relación a la infertilidad

Como ya se ha comentado en la introducción, información proporcionada por Organización Mundial de la Salud en su página oficial, www.who.int/es, explica la dificultad de determinar la prevalencia de la infertilidad a escala global. A pesar de ello, *Mascarenhas et al.* realizaron un estudio sobre la prevalencia estimada de la infertilidad primaria y secundaria en el mundo, concluyendo que en los últimos 20 años no ha habido cambios significativos (42).

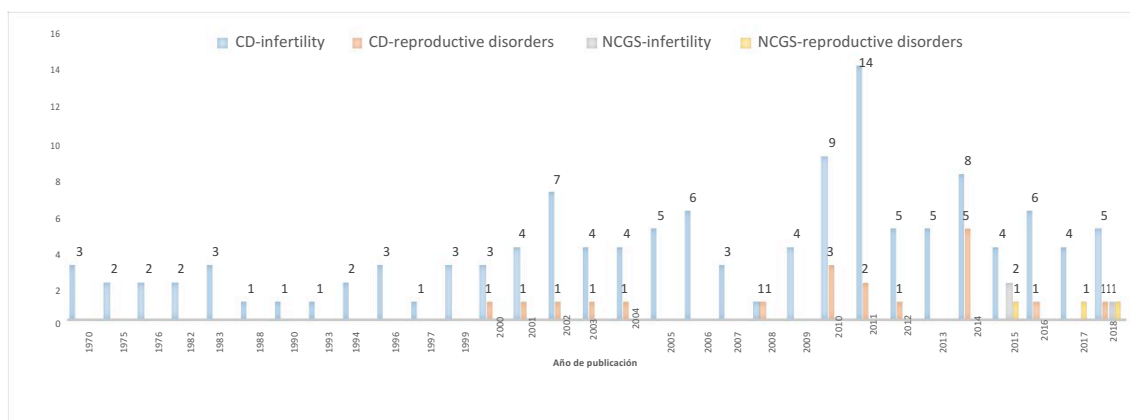


Figura 8. Número de artículos (eje vertical) disponibles por año (eje horizontal) para “celiac disease” AND infertility, “celiac disease” AND reproductive disorders, “non celiac gluten sensitivity” AND infertility y “non celiac gluten sensitivity” AND reproductive disorders.

En cuanto a la información obtenida en la base de datos PubMed encontramos los primeros artículos que relacionan la CD y la infertilidad en el año 1970 (Figura 8). Sin embargo, para la NCGS no es hasta 2015 cuando encontramos el primer artículo, el reporte de un caso concreto, que relaciona esta enfermedad con la infertilidad. En el año 2017 sí encontramos un estudio que profundiza sobre las bases y las causas por las que podrían estar relacionadas, tanto la enfermedad celiaca como la sensibilidad al gluten, con los problemas reproductivos. Respecto al tema en general, en la Figura 9 puede observarse que la cantidad de artículos total referente a la celiaquía es mucho mayor (97%) y más antigua, la causa de estos resultados es, como ya se ha comentado anteriormente, un mayor conocimiento y desde hace más tiempo, de la primera patología. Contrastando con solo un 3% para la información referente a la NCGS.

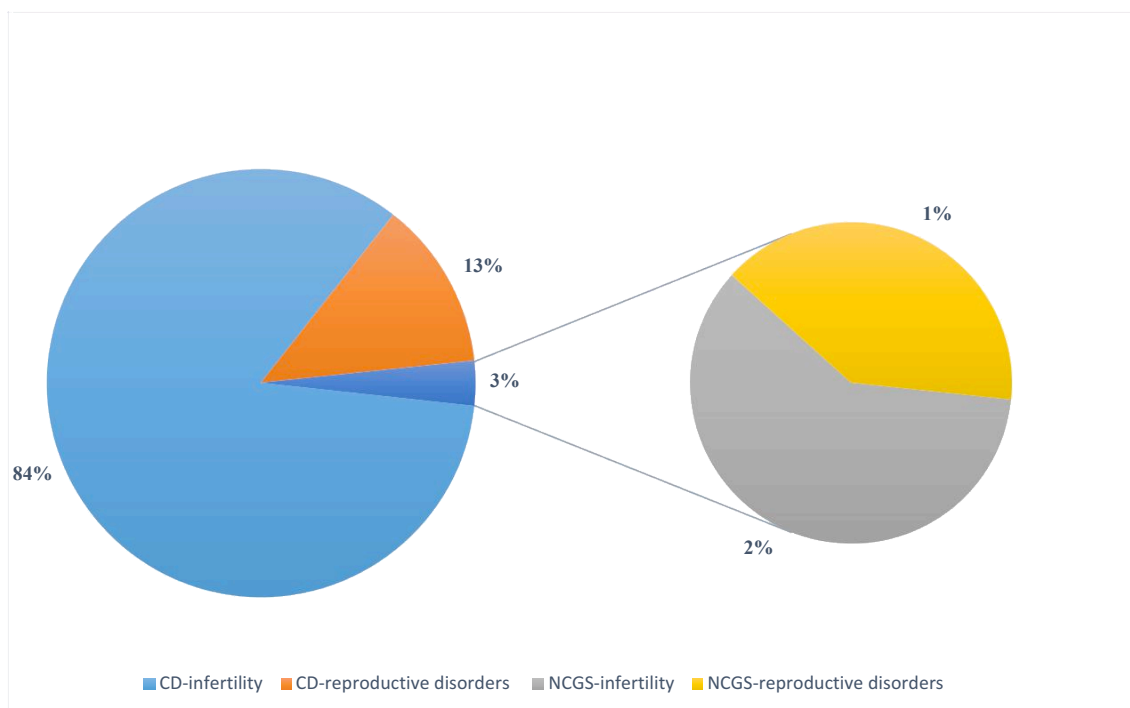


Figura 9. Información en % encontrada respecto a la infertilidad y los problemas reproductivos para la enfermedad celiaca la sensibilidad al gluten no celiaca.

En las mujeres, los mecanismos por los cuales la CD puede provocar infertilidad no están claros. Entre las posibles causas de una relación entre los trastornos de fertilidad y la ingesta de gluten, se encuentra en primer lugar la malabsorción de alimentos, y en un segundo lugar, todavía muy poco estudiado, la presencia de anticuerpos que puedan complicar tanto la implantación como el desarrollo del feto (11). Además, es necesario apuntar que, en las mujeres, estos problemas pueden extenderse durante el embarazo y el post-parto.

Así, han sido descritas varias hipótesis para relacionar la infertilidad con la CD, basadas, principalmente, en la malabsorción y la autoinmunidad. La malabsorción en pacientes con CD deriva en un déficit de nutrientes, que juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad. En este punto se encuentran nutrientes imprescindibles para un correcto desarrollo del embarazo. El zinc, por ejemplo, tiene un papel importante en la síntesis de ADN y proteínas, así como en la división celular y la respuesta inmunológica (43). Un déficit de este ion puede manifestarse mediante bajos niveles de hormona foliculoestimulante y luteinizante (43,44), lo que puede probar complicaciones como malformaciones, problemas de desarrollo o incluso la muerte (44,45). De la misma forma, alteraciones en los niveles de selenio puede provocar diabetes gestacional, hipertensión o incluso abortos (33, 50). Así como otros nutrientes tales como la vitamina A, K, B12 o ácido fólico pueden provocar complicaciones en la formación del feto (46,47,48).

La segunda hipótesis defiende una causa inmunológica, relacionando la presencia de anticuerpos anti-TG, propios de CD, con complicaciones que afectan a la placenta y la implantación del embrión. Se cree que el principal patrón patológico de la enfermedad celiaca es el reconocimiento inmunológico de los péptidos de gliadina. Esta proteína parece tener un papel regulador en el sistema Fas/Fas-L, proteína de membrana que

representa un factor principal en vías apoptóticas. Por lo que se piensa que la exposición a gliadina, por parte de mujeres embarazadas con un diagnóstico de CD, puede suponer una sobre-expresión del sistema Fas/Fas-L, induciendo la apoptosis de las células del trofoblasto, provocando lesiones en el feto y/o en la placenta materna induciendo una restricción del crecimiento intrauterino (49). Esta teoría es apoyada por los trabajos de *Sheiner et al.* (50) y *Ludvigsson et al.* (51) en los que se observó un mayor número de casos de restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con CD que en los controles.

Finalmente, comentar que no se han hallado estudios adecuados que relacionen la infertilidad en mujeres con la NCGS.

La infertilidad asociada a la celiaquía en los hombres es un tema muy poco tratado respecto a los estudios realizados en mujeres. Por un lado, un estudio realizado por *Zugna et al.* (52) concluyó que la CD no es un factor de riesgo para la infertilidad en los hombres. Por otro, existen numerosos estudios que relacionan una baja calidad del esperma con la CD. En los estudios llevados a cabo por *Farthing et al.* (53) se ha reportado una alta prevalencia de teratozoospermia (46% de los sujetos) y astenozoospermia (75% de los sujetos) en sujetos con CD. En otros estudios (54) se ha observado altos niveles de testosterona en plasma simultáneamente con bajos niveles de dihidrotestosterona. La reducción de testosterona a dihidrotestosterona es esencial para un correcto funcionamiento de estas hormonas en sus órganos diana. En el estudio de *Green et al.*

(55) se observó que, en pacientes con CD no tratados, tras aplicar una dieta libre de gluten, las alteraciones hormonales volvían a la normalidad, por lo que se cree que esta desregulación gonadal podría ser consecuencia de las alteraciones endocrinas causada por la CD.

Otros estudios han postulado que la malabsorción de determinados nutrientes podría ser una causa importante de infertilidad, debido a al papel que juegan en la síntesis y maduración de los espermatozoides. En primer lugar, se ha demostrado que el déficit de Zn provoca hipogonadismo y una disminución en el número y movilidad de los espermatozoides (56). Además, la espermatogénesis es Zn dependiente, siendo uno de los puntos clave de esta los dedos de zinc, dominios de proteínas que necesitan el zinc para preservar su estructura (57). También se ha observado que una deficiencia de selenio contribuye a una incorrecta morfología de los espermatozoides (58). La deficiencia de vitamina A puede afectar a la proliferación normal de los espermatozoides, ya que es necesario para el correcto funcionamiento de las células de Sertoli y las primeras etapas de la espermatogénesis (59). Además, la vitamina E juega un papel importante en la diferenciación y maduración de los espermatozoides y su movilidad, y en la secreción de proteínas prostáticas (60,46).

Y para concluir, no se han encontrado estudios que relacionen la NCGS con la infertilidad, pero sí se ha reportado en numerosos casos, la deficiencia de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina D en estos pacientes (11). Estos nutrientes resultan imprescindibles para la espermatogénesis, por lo que se cree que en pacientes con NCGS, la deficiencia de estos podría suponer una causa de infertilidad (47).

6. Conclusiones

En comparación con la enfermedad celíaca, el concepto de NCGS es mucho más reciente y, lógicamente, existe menor información bibliográfica, también debido a la dificultad de

diferenciar y diagnosticar la sensibilidad al gluten. Tanto la CD como la NCGS se relacionan otras patologías, entre ellas las principales causas de muerte en el mundo, los trastornos cognitivos y la fertilidad. La información analizada muestra nuevas hipótesis sobre la patogenia de estas relaciones, proponiendo mecanismos y vías por los que pueden desencadenarse unas u otras enfermedades a partir de la enfermedad celiaca o la sensibilidad al gluten. A pesar de que los artículos hallados hacen, en su mayoría, referencia a la enfermedad celiaca, y que la información para la NCGS ha sido bastante escasa, no se debería descartar la idea de que los mecanismos por los cuales se desencadenan unas enfermedades u otras en tanto en CD como en NCGS sean los mismos o similares. Aún si, y en base a los resultados obtenidos, deberán llevarse a cabo futuras investigaciones que abarquen nuevas posibilidades en cuanto la función del gluten en la dieta y sus posible papel patológico ya que, como hemos visto, las alteraciones en la respuesta al gluten están relacionadas con importantes enfermedades de la sociedad actual.

7. Referencias

1. Bardella, M. T., Elli, L., & Ferretti, F. (2016). Non Celiac Gluten Sensitivity. *Current Gastroenterology Reports*, 18(12). doi:10.1007/s11894-016-0536-7
2. Volta, U., Caio, G., Giorgio, R. D., Henriksen, C., Skodje, G., & Lundin, K. E. (2015). Non-celiac gluten sensitivity: A work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 29(3), 477-491. doi:10.1016/j.bpg.2015.04.006
3. Ortega, A. I., García, R. M., Blanco, M. J., Naji, J. A., & Iglesias, M. J. (2016). Enfermedad celiaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutrición Hospitalaria*. doi:10.20960/nh.345
4. Lebowitz, B., Ludvigsson, J. F., & Green, P. H. (2015). Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Bmj*. doi:10.1136/bmj.h4347
5. Ortiz, C., Valenzuela, R., & A, Y. L. (2017). Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: Comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Revista Chilena De Pediatría*, 88(3), 417-423. doi:10.4067/s0370-41062017000300017
6. Ellis, A., & Linaker, B. (1978). Non-Cœliac Gluten Sensitivity? *The Lancet*, 311(8078), 1358-1359. doi:10.1016/s0140-6736(78)92427-3
7. Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., . . . Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10(1). doi:10.1186/1741-7015-10-13
8. Czaja-Bulsa, G. (2015). Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*, 34(2), 189-194. doi:10.1016/j.clnu.2014.08.012

9. Lionetti, E., Pulvirenti, A., Vallorani, M., Catassi, G., Verma, A. K., Gatti, S., & Catassi, C. (2017). Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, 8. doi:10.3389/fphys.2017.00621
10. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodrooffe N, Boscolo S, Aeschlimann D (2010) Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 9:318–330
11. Joanna Pieczyńska, Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same impact on reproductive disorders?, *Nutrition* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.022>.
12. Verdu, E. F., & Danska, J. S. (2018). Common ground: Shared risk factors for type 1 diabetes and celiac disease. *Nature Immunology*, 19(7), 685-695. doi:10.1038/s41590-018-0130-2
13. Adlercreutz, E. H., Svensson, J., Hansen, D., Buschard, K., Lernmark, Å, Mortensen, H. B., & Agardh, D. (2014). Prevalence of celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes: Regional variations across the Øresund strait between Denmark and southernmost Sweden. *Pediatric Diabetes*, 16(7), 504-509. doi:10.1111/pedi.12200
14. Ludvigsson, J. F., Inghammar, M., Ekberg, M., & Egesten, A. (2011). A nationwide cohort study of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in coeliac disease. *Journal of Internal Medicine*, 271(5), 481-489. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02448.x
15. Byass, P., Kahn, K., & Ivarsson, A. (2011). The Global Burden of Childhood Coeliac Disease: A Neglected Component of Diarrhoeal Mortality? *PLoS ONE*, 6(7). doi:10.1371/journal.pone.0022774
16. Ludvigsson, J. F., West, J., Hubbard, R., & Card, T. (2012). Neutral risk of lung cancer in adults with celiac disease ? nationwide cohort study. *Lung Cancer*, 78(3), 179-184. doi:10.1016/j.lungcan.2012.09.003
17. Ludvigsson, J. F., Jarrick, S., Murray, J. A., & Emilsson, L. (2016). Celiac Disease and Risk of Henoch-Schonlein Purpura. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1. doi:10.1097/mcg.0000000000000750
18. Frisoni, G. B., Carabellese, N., Longhi, M., Geroldi, C., Bianchetti, A., Govoni, S., Trabucchi, M. (1997). Is celiac disease associated with Alzheimers disease? *Acta Neurologica Scandinavica*, 95(3), 147-151. doi:10.1111/j.1600-0404.1997.tb00086.x
19. Morris, J. S., Ajdukiewicz, A. B., & Read, A. E. (1970). Neurological disorders and adult coeliac disease. *Gut*, 11(7), 549-554. doi:10.1136/gut.11.7.549
20. Hadjivassiliou, M., Sanders, D. D., & Aeschlimann, D. P. (2015). Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. *Digestive Diseases*, 33(2), 264-268. doi:10.1159/000369509
21. Hadjivassiliou, M., Maki, M., Sanders, D. S., Williamson, C. A., Grunewald, R. A., Woodrooffe, N. M., & Korponay-Szabo, I. R. (2006). Autoantibody targeting of brain and

intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*, 66(3), 373-377.
doi:10.1212/01.wnl.0000196480.55601.3a

22. Vieira, C., Jatobá, I., Matos, M., Diniz-Santos, D., and Silva, L. R. (2013). Prevalence of celiac disease in children with epilepsy. *Arq. Gastroenterol.* 50, 290–296.
doi: 10.1590/S0004-28032013000400010

23. Canales, P., Mery, V. P., Larrondo, F. J., Bravo, F. L., and Godoy, J. (2006). Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. *Neurologist* 12, 318–321. doi: 10.1097/01.nrl.0000250950.35887.6c

24. Hadjivassiliou, M., Grünewald, R. A., Lawden, M., Davies-Jones, G. A., Powell, T., and Smith, C. M. (2001). Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 56, 385–388. doi: 10.1212/WNL.56.3.385

25. Nikpour, S. (2012). Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: a comprehensive review. *Iran J. Neurol.* 11, 59–64.

26. Lurie, Y., Landau, D. A., Pfeffer, J., and Oren, R. (2008). Celiac disease diagnosed in the elderly. *J. Clin. Gastroenterol.* 42, 59–61. doi: 10.1097/01.mcg.0000247995.12087.7b

27. Lichtwark, I. T., Newnham, E. D., Shepherd, S. J., Hosking, P., Gibson, P. R., et al. (2014). Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 40, 160–170. doi: 10.1111/apt.12809

28. Yelland, G. W. (2017). Gluten-induced cognitive impairment (“brain fog”) in coeliac disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32, 90–93. doi: 10.1111/jgh.13706

29. Carta, M. G., Hardoy, M. C., Usai, P., Carpinello, B., and Angst, J. (2003). Recurrent brief depression in celiac disease. *J. Psychosom. Res.* 55, 573–574. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00547-6

30. Cicarelli, G., Della Rocca, G., Amboni, M., Ciacci, C., Mazzacca, G., Filla, A., et al. (2003). Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol. Sci.* 24, 311–317. doi: 10.1007/s10072-003-0181-4

31. De Santis, A., Addolorato, G., Romito, A., Caputo, S., Giordano, A., Gambassi, G., et al. (1997). Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J. Intern. Med.* 242, 421–423. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00200.x

32. Bushara, K. O. (2005). Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 128, S92–S97. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.018

33. Niederhofer, H., and Pittschieler, K. (2006). A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J. Atten. Disord.* 10, 200–204. doi: 10.1177/1087054706292109

34. Murray-Kolb LE, Beard JL (2007) Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 85:778–787

35. Balion C, Griffith LE, Strifer L, Henderson M, Patterson C, Heckman G et al (2012) Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 79:1397–1405
36. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, TaylorRobinson SD (2001) Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 358:38–39
37. Senzolo M, Schif S, D'Aloiso CM, Crivellin C, Cholongitas E, Burra P et al (2011) Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 17:3369–3374
38. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C et al (2001) Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after 1-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 36:502–506
39. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A (1998) Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 33:247–250
40. Choi S, Disilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD (2009) Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates. *Physiol Behav* 98:156–162
41. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1709-13.e1-3.
42. Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12). doi:10.1371/journal.pmed.1001356
43. Hambidge M. Zinc and health: current status and future directions. *Human zinc deficiency. J Nutr* 2000; 130(5):1344S-1349S.
44. Temple J, Masta A. Zinc in human health. *PNG. Med. J* 2004; 47:146- 158. 50. Shah D, Sachdev H. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev* 2006; 64: 15-30.
45. Shah D, Sachdev H. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev* 2006; 64: 15-30
46. Bast A, O'Bryan T, Bast E. Celiac disease and reproductive health. *Practical Gastroenterol* 2009;October:10-21.
47. Christian P. Micronutrients and reproductive health issues: an international perspective. *J Nutr* 2003; 133(6): 1969S-1973S.

48. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bul* 2008; 29(2suppl1):S101-S111.
49. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol* 2007; 26:125-134.
50. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obst Gynecol Repro Biol* 2006; 129:41–45
51. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Coeliac disease and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(5):625.
52. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1709-13.e1-3.
53. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH. et al. Male gonadal function in celiac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality. *Gut* 1982; 23: 604-614.
54. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in celiac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983; 24: 127-135.
55. Green JR, Goble HL, Edwards CR, Dawson AM. Reversible insensitivity to androgens in men with untreated gluten enteropathy. *Lancet* 1977; 309(8006):280–282.
56. Foresta C, Garolla A, Cosci I, et al. Role of zinc trafficking in male fertility: from germ to sperm. *Hum Reprod* 2014; 29(6): 1134-1145.
57. Zhang S, Qiu W, Wu H, et al. The shorter zinc finger protein ZNF230 gene message is transcribed in fertile male testes and may be related to human spermatogenesis. *Biochem J* 2001; 359:721-727.
58. Boitani C & Puglisi R. Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. In: *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis*. New York: Springer, 2008, pp. 65-73
59. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120(4):956.
60. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZMS et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Adnrol* 1996; 17(5):530-537.