

Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC): manejo nutricional de la enfermedad

Non-Celiac Gluten Sensibility (NCGS): Nutritional management of the disease

Reig-Otero, Yolanda; Mañes, Jordi; Manyes i Font, Lara

Laboratorio de Seguridad alimentaria y Toxicología. Universitat de València. Burjassot (València).

Recibido: 1/junio/2016. Aceptado: 26/octubre/2016.

RESUMEN

La sensibilidad al gluten no celiaca es un trastorno relevante del que no existen en la actualidad suficientes estudios científicos ni biomarcadores específicos para identificar claramente esta patología de forma separada de otros trastornos gastrointestinales. El diagnóstico tardío de este trastorno, conduce al paciente a una serie de desórdenes, no necesariamente del ámbito intestinal, que pueden desembocar en una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria o neoplásica. Los síntomas del trastorno no suelen ser reportados de forma inmediata a los profesionales de la salud, dado que muchos de los pacientes afectados no los consideran de relevancia dentro de su patología de base, igualmente, no los relacionan con una posible sensibilidad al gluten, o creen que estos problemas son derivados de la edad o de otras situaciones (malas digestiones, comidas copiosas, efectos adversos a la medicación). Por otro lado, los análisis realizados a los pacientes que presentan estos síntomas para descartar una posible celiaquía o una intolerancia alimentaria, suelen dar negativos, descartando de entrada que el gluten esté implicado en estos trastornos. Esto hace que sea una enfermedad que puede afectar de forma sutil al organismo, y que podría conllevar complicaciones más graves.

PALABRAS CLAVE

Sin gluten, celiaquía, hipersensibilidad al trigo, gliadina, terapia nutricional.

Correspondencia:

Lara Manyes i Font
lara.manyes@uv.es

ABSTRACT

The Non-Celiac Gluten Sensibility is a relevant disorder that there are not enough scientific studies and specific biomarkers to identify strictly this pathology separately from others gastrointestinal disorders. The later diagnosis could lead to a number of pathologies, not necessarily in the intestinal area, which can lead to a chronic, autoimmune, inflammatory or neoplastic disease. The symptoms are not usually reported immediately to healthcare professionals, given that many of the affected patients do not consider relevant in its base pathology, likewise not relate to a possible sensitivity to gluten, or they believe that these problems are derived from age or other situations (indigestion, heavy meals, medication side effects). Furthermore, tests performed to patients with these symptoms to rule out celiac disease or food intolerance, often are negative discarding that gluten is involved in these disorders. This makes it a disease that is affecting slowly patient's health that could lead to more serious complications.

KEY WORDS

Gluten-Free; Celiac Disease; Wheat Hypersensitivity, Gliadin; Nutrition Therapy.

ABREVIATURAS

EC: Enfermedad Celiaca.

AG: Alergia al gluten.

SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

DSG: Dieta sin gluten.

FODMAPs: Hidratos de carbono de cadena corta, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

TLR2: Receptor tipo Toll-2. Glicoproteína transmembrana que forman parte del sistema inmunitario innato.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

PCR: Proteína C reactiva que aumenta sus niveles en los procesos de inflamación.

CLDN-4: Claudina. Proteína reguladora de la permeabilidad intestinal.

TEER: Resistencia eléctrica transepitelial.

SII: Intestino Irritable.

EL: Enteritis Linfocitaria.

ATIs: Inhibidores de la amilasa y tripsina.

AN-PEP: Propil-endopeptidasa derivada del *Aspergillus Níger*.

INTRODUCCIÓN

Desde hace 10.000 años el trigo forma parte de la dieta occidental como alimento base, y durante este tiempo se ido seleccionando de forma espontánea y gracias a la industria alimentaria, variantes de trigo más resistentes a las plagas y a las condiciones climáticas, además de más productivas y con unas mejores características para su manipulación en la producción de masas panarias¹. El consumo del trigo se ha incrementado progresivamente en los últimos cien años. Su producción mundial en 2015 ha alcanzado los 734.5 millones de toneladas frente a las 560 millones de toneladas del 2003². La viscoelasticidad de estas masas ha sido la característica clave que ha dado una ventaja al trigo sobre otros cereales. Esta propiedad la confiere el gluten. Es por ello que la industria ha utilizado el gluten no solo en la fabricación de masas, sino como aditivo en multitud de alimentos. Este hecho podría haber favorecido considerablemente la sobreexposición de la población con el gluten, de tal manera que se podría correlacionar con el crecimiento de la prevalencia de la sensibilidad a los alimentos con gluten, aunque no hay ningún estudio que confirme esta afirmación³.

Las dos enfermedades mejor conocidas que están relacionadas con la exposición al gluten son celiaquía o enfermedad celiaca (EC) y la alergia al gluten (AG). En ambas, la reacción al gluten está mediada por la activación de las células T en la mucosa gastrointestinal. La EC es una reacción autoinmune donde la predisposición genética juega un rol importante y está fuertemente asociada con antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA) de clase II conocidos como HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Por otro lado la AG es una reacción alérgica adversa a las proteínas del trigo, los anticuerpos IgE juegan un rol central en su patogénesis. Ambas mejoran con la eliminación del

gluten, pero no todos los trastornos relacionados con el gluten se pueden englobar en estas dos grandes patologías⁴.

Hay una tendencia cada vez más extendida en la población de eliminar el gluten de la dieta sustentado por personas, que reportando síntomas intestinales (diarrea o estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, sensación de plenitud postprandial, etc.), y extraintestinales (dolor de cabeza, fatiga, depresión, dolores musculares, dermatitis, anemia, etc.), sin un diagnóstico evidente de padecer la enfermedad celiaca EC o alergia al gluten AG, han notado una notable mejora con su eliminación, volviendo estos a reaparecer con la inclusión del gluten en la dieta. Este trastorno fue originalmente descrito en 1980⁵ y redescubierto estos últimos años. Su prevalencia está lejos de ser definida, los pocos datos disponibles no se pueden considerar robustos variando de un 0,6%⁶ hasta el 10%⁷. Recientemente se ha clasificado por la comunidad científica dentro de los desórdenes relacionados con el gluten denominándose como Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) definiéndose de forma tan general como aquellos casos de reacción al gluten en donde se ha descartado tanto los mecanismos gastrointestinales autoinmunes como los alérgicos (diagnóstico por exclusión)⁴.

Así como la EC está claramente definida que su principal mecanismo patogénico está relacionado con la disminución de la función de la barrera epitelial o aumento de la permeabilidad, la patogénesis de la SGNC está todavía sin definir claramente. Existen estudios en donde la relacionan con reducción de la permeabilidad o incremento de la función barrera epitelial⁸, si bien otros estudios no lo confirman⁹.

De lo que sí hay consenso científico es que en la actualidad no existen biomarcadores claros para diagnosticar la SGNC, el único diagnóstico posible es a partir de la exclusión una vez se obtienen resultados negativos en las pruebas para la diagnosis de la EC y la AG principalmente. Ante la falta de estos biomarcadores y la necesidad de estandarizar un procedimiento para su diagnóstico, en octubre de 2014, la *3rd Internacional Expert Meeting in Gluten Related Disorders*, alcanzó un consenso de cómo se ha de confirmar un diagnóstico de SGNC. Se definió un protocolo consistente en dos etapas, la primera en la que realiza un seguimiento al paciente con una DSG y la segunda, consistente en medición del efecto de la reintroducción del gluten¹⁰. La falta de un criterio estricto para su diagnóstico, ha puesto en evidencia un solapamiento en la identificación del Síndrome del Intestino Irritable (SII) y la SGNC^{11,12,13}. Los pacientes que sufren estos síntomas es un grupo heterogéneo dado el gran espectro de síntomas que reportan; de hecho, estos síntomas desaparecen, incluso algunos de tipo neurológico, cuando se elimina el gluten de la dieta. Aunque tal aproximación diagnóstica carece de especificidad y está sujeto al riesgo del efecto placebo. Tampoco hay estudios suficientes como para validar si esta condición mantenida en el tiempo puede ser el germen de otras enfermedades¹⁴⁻¹⁶.

La mayoría de estudios se han centrado en el gluten como responsable de estos síntomas, aunque también se ha relacionado con otras proteínas del trigo como los inhibidores de las amilasas y las tripsinas (ATIs). También se cuestiona si estos síntomas pudiesen estar relacionados con carbohidratos fermentables de cadena corta o FODMAPs, carbohidratos que, debido a su pequeño tamaño molecular y su rápida fermentación, pueden causar distensión del lumen intestinal^{17,18}.

Es evidente el interés que genera la SGNC en la actualidad, no solo desde el punto de vista clínico al intentar encontrar biomarcadores que la puedan identificar precozmente, establecer cuáles son los mecanismos inmunológicos que están detrás de ella y cuáles son las consecuencias a largo plazo, sino también desde el punto de vista dietético y nutricional ya que, aunque se ha demostrado que la eliminación del gluten en la dieta es eficaz, se desconoce el papel que juegan las proteínas del gluten, los carbohidratos de cadena corta u otros constituyentes del trigo. Hay un espacio importante para la investigación nutricional relacionada con esta enfermedad diferente a la eliminación del gluten de la dieta, por ejemplo, el estudio de probióticos específicos que modifiquen la respuesta de la microbiota al gluten, la validación de tratamientos que mejoren la respuesta inmune, hidrólisis del gluten, etc.

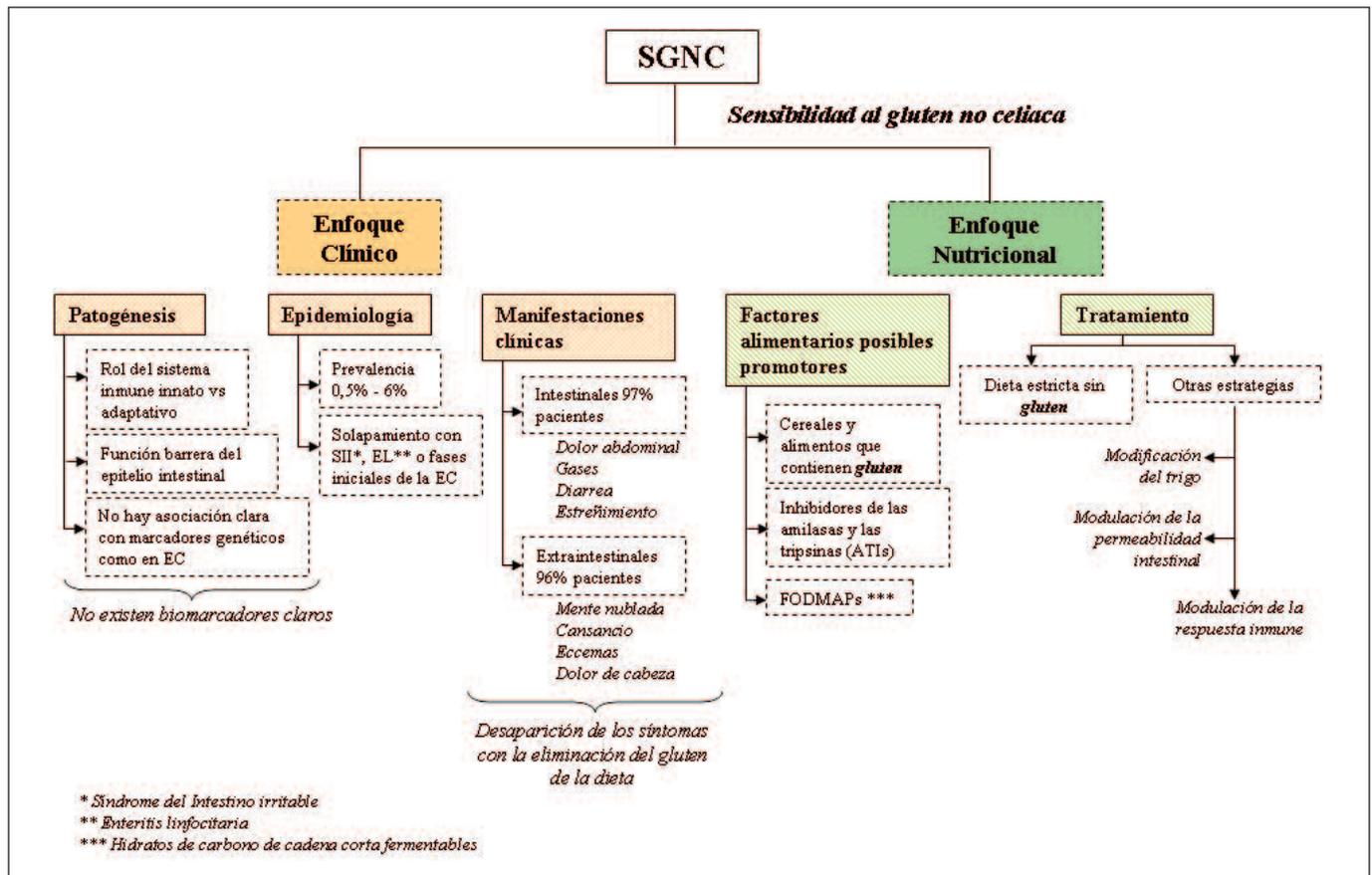
OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar los estudios más recientes centrados en este trastorno y poner a disposición los distintos enfoques nutricionales que se están desarrollando en la actualidad. Los objetivos específicos son identificar y establecer un contexto que enmarque la sensibilidad al gluten no celiaca, analizar diversas causas barajadas sobre la etiología de la sensibilidad al gluten no celiaca e identificar posibles estrategias que favorezcan el funcionamiento normal, el restablecimiento de la homeostasis intestinal y de la integridad de la mucosa epitelial, como estrategia complementaria a la eliminación del gluten en la dieta. En la figura 1 se hace un esquema del alcance de esta revisión.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de la literatura científica internacional publicada sobre la SGNC consultando varias bases de datos de revistas científicas indexadas como Medline, Scielo, Science Direct y Scopus incluyendo estudios clínicos, estudios de caso, revisiones y actas de conferencias. Los términos iniciales de búsqueda fueron: "non celiac gluten sensitivity" OR NCGS OR "non celiac wheat sensitivity" OR "wheat sensitivity". Se realizó sobre todos los años para finalmente seleccionar

Figura 1. Esquema del alcance de la revisión.



nar los trabajos publicados desde el año 2000 siendo el resultado de la consulta 190 artículos, de ellos 176 dentro del periodo 2010-2016. También se incluyeron fuera de este periodo varios artículos relevantes que aportaron información base para el análisis de los antecedentes. Para terminar se realizó una segunda búsqueda en las mismas bases de datos incluyendo inicialmente los términos de "Celiac Disease" AND ("treatment" OR "therapies" OR "therapeutic strategies") AND "gluten" durante el mismo periodo de tiempo, resultando 957 artículos (548 últimos 5 años), de ellos sólo se seleccionaron aquellos que aportaban información sobre terapias que no eliminan el gluten totalmente de la dieta.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Enfoque clínico

La primera vez que la sensibilidad al gluten se describió fue en 1980⁵. Ocho pacientes, de los que no había ninguna evidencia de EC y con biopsias normales, dolores abdominales y diarrea crónica, mejoraban de forma radical con una dieta sin gluten, reapareciendo estos síntomas cuando el gluten volvía a ser introducido. Hasta el año 2010¹⁹, no se describió las características clínicas y diagnósticas de este trastorno y fue a partir de entonces cuando un número creciente de trabajos han confirmado la existencia de este trastorno, reconociéndose en la comunidad científica dentro del espectro de los desórdenes relacionados con el gluten. En el 2012 se llega a un consenso en su nomenclatura como "Sensibilidad al gluten no celiaca - SGNC" dejando reflejado en el mismo término el desconocimiento que aún existe de esta condición⁴.

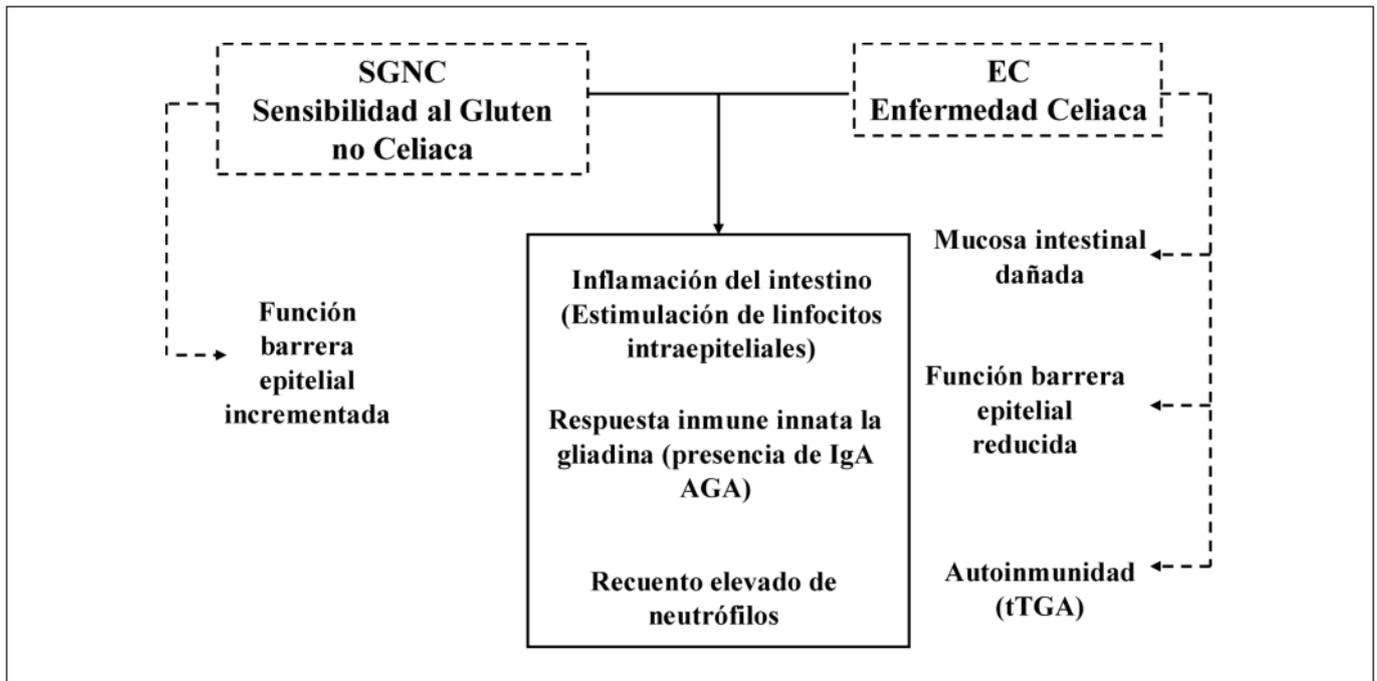
Patogénesis

Los datos que existen actualmente sobre su patogénesis, la mayor parte derivados de un estudio de Sapone et al.²⁰, sugieren que los mecanismos que están involucrados son diferentes a la de la enfermedad celiaca, aunque hay procesos comunes a ambas. (Figura 2).

Hay dos aspectos que han sido hasta ahora analizados por los investigadores: el posible rol del sistema inmunitario adaptativo frente al innato y la función barrera epitelial de la mucosa intestinal.

En relación con la mucosa intestinal, en la EC está claramente establecido que hay una pérdida de la función barrera y que esta, representa un mecanismo clave para el desarrollo de la autoinmunidad por el continuo paso de antígenos a través del epitelio intestinal. En el estudio de Sapone et al.²⁰ se analizó esta permeabilidad utilizando el test de la lactulosa/manitol y el análisis de la expresión de proteínas reguladoras de la permeabilidad intestinal. Sujetos con SGNC no presentan cambios en la permeabilidad, aunque en los pacientes con EC sí que se detectó un incremento. Estos resultados se repiten en otro mejor diseñado, realizado en 2011 por Biesikierski et al., doble ciego aleatorio y con placebo, en personas que reportan síntomas de SGNC y no presentan la EC²¹. No se observan cambios significativos en la permeabilidad intestinal, ni ningún indicador anormal relacionados con la EC. Sapone et al. realizó además un análisis PCR de las proteínas de trasmembrana. Se observó un incremento de la expresión de la proteína CLDN-4 en muestras de biopsias

Figura 2. Mecanismos patogénicos de la SGNC y la EC¹⁹.



duodenales de pacientes con SGNC frente a los pacientes con EC. Esto podría ser indicativo de que estos sujetos tienen una mucosa menos permeable que aquellos con EC²⁰, resultado que no confirma la investigación de Biesikierski et al. Por otro lado, un estudio²² de 2015, en el que utiliza la técnica de ensayo celular TEER, se analiza los cambios de permeabilidad del intestino de biopsias intestinales de varios grupos de sujetos (EC, SGNC, EC en remisión y grupo de control). Todos los grupos presentan una permeabilidad intestinal incrementada después de la exposición a la gliadina del gluten. Tanto los pacientes con SGNC y los EC activa muestran un mayor incremento en la permeabilidad intestinal que el grupo de EC en remisión. Según los resultados de un estudio publicado en 2016 ambos factores se presentan en los pacientes con SGNC, se han encontrado marcadores de activación del sistema inmune en conjunción con marcadores que se relacionan con una integridad comprometida del epitelio intestinal y una traslocación bacteriana incrementada²³.

En relación a la posible participación de factores genéticos, todos los estudios realizados hasta el momento indican que la SGNC no está relacionada con un perfil genético como la mayoría de los pacientes de EC. La EC está caracterizada por una fuerte asociación con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El 95% de los pacientes tienen un haplotipo HLA-DQ2 y el resto 5% tienen el HLA-DQ8, mientras que solo aproximadamente el 40% de los pacientes con SGNC tienen el HLA-DQ2 y/o el HLA-DQ8, un porcentaje un poco superior a la población en general (38%)^{20,24}.

Aunque tanto la inmunidad innata como adaptativa tienen un rol fundamental en el desarrollo de la EC, parece que la SGNC está relacionada sólo con la activación de la respuesta innata. El marcador TLR2, tiene un papel central en la detección de patógenos y en la iniciación de la respuesta inflamatoria innata y está considerablemente incrementado en la SGNC frente a la enfermedad celiaca. Sin embargo un estudio abre la posibilidad de que haya un pequeño componente adaptativo en la patogénesis de la SGNC²⁵, ya que un número

de pacientes mostraron un incremento de las células T CD3+ intraepiteliales comparado con los controles después de la ingesta de gluten, aunque en número muy inferior al de aquellos con enfermedad celiaca. Esto explica por qué la SGNC no esté acompañada con un fenómeno significativo autoinmune.

Recientemente diversos estudios sugieren la posibilidad de que la SGNC implique la activación de la respuesta innata a la gliadina pero con fallo en la respuesta adaptativa posterior^{7,22,26}. La tabla 1 relaciona las diferencias encontradas entre los marcadores para la diagnosis de la EC y los resultados obtenidos con pacientes con SGNC. El único marcador serológico utilizado para la identificación de la EC que da positivo en sujetos con síntomas de la SGNC, son los anticuerpos Antigliadina (AAG-IgG), pero sólo en el 50% de los casos analizados. El resto de marcadores son negativos y la respuesta inmunológica a la gliadina no se correlaciona con posibles marcadores genéticos de la enfermedad celiaca, como HLA-DQ2/HLA-DQ8, ni existe un aumento del número elevado de linfocitos intraepiteliales²⁴.

A fecha de redacción de este artículo se han encontrado 31 estudios clínicos, relacionados con la SGNC²⁷, de los cuales 16 están en activo y en fase de reclutamiento y 15 ya se han completado. Entre todos ellos, se han identificado 12 con el objetivo de encontrar biomarcadores que puedan identificar mejor esta patología.

Epidemiología

En la actualidad la epidemiología de la SGNC está lejos de establecerse debido a que los estudios realizados hasta el momento presentan fallos metodológicos. Las muestras no son homogéneas, hay estudios basados en la tolerancia al gluten percibida por el paciente sin validación clínica con el riesgo que los resultados estén solapados con otros desórdenes intestinales, como el Síndrome del Intestino Irritable (SII), la Enteritis Linfocitaria (EL) o fases iniciales de la EC.

Tabla 1. Marcadores de la EC y valores obtenidos para la SGNC.

Biomarcadores	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca
Serología EC		
Transglutaminasa (tTGA)	Positivo	Negativo
Anticuerpos Antigliadina IgG	Positivo	Positivo (50% de los casos)
Anticuerpos IgA antiEmA	Positivo	Negativo
Anticuerpos IgG gliadina deaminada	Positivo	Negativo
Histología duodenal	Positiva	Negativa o con un nº moderado de linfocitos intraepiteliales
Haplotipos HLA (DQ2-DQ8)	Presente (95% - 5%)	Ausente/presente

Aun así, se presupone que la prevalencia es más elevada que la enfermedad celiaca (en torno al 1%) situándose en un rango del 0,55% y del 6% según los estudios más relevantes.

Puede presentarse a cualquier edad aunque parece ser que es más frecuente en adultos que en niños (media de edad de 40 años), y como en otros desórdenes intestinales, la SGNC es más prevalente en mujeres que en hombres. Muchos de los casos son diagnosticados en la vejez o cuando, al cabo de los meses o años de un seguimiento clínico, se han descartado otros trastornos sin que desaparecieran los síntomas propios de la SGNC^{28,29}. En la tabla 2 se presentan los principales estudios realizados de la prevalencia de la SGNC.

Manifestaciones clínicas

La SGNC presenta síntomas intestinales (96% pacientes) y extraintestinales (97%). Los principales síntomas intestinales son dolor abdominal y gases, seguido por la diarrea y el estreñimiento. En cuanto a los síntomas extraintestinales, el más común es la "mente nublada", descrita como una sensación de letargo y vista borrosa que ocurre después de consumir comidas que contienen gluten, seguido por fatiga, dolor de cabeza, dolor de piernas y brazos, depresión y ansiedad y anemia^{4,24}.

Los síntomas intestinales de la SGNC se identifican con síntomas del SII, a los que se añaden las manifestaciones sistémicas o extraintestinales²¹ (Tabla 3).

Tabla 3. Síntomas de la SGNC.

Síntomas SGNC	Prevalencia (%)
Gastrointestinales	96%
Dolor abdominal	77%
Gases	72%
Diarrea	40%
Estreñimiento	18%
Extraintestinales	96%
Mente nublada	77%
Cansancio	72%
Eccemas	40%
Dolor de cabeza	18%

Tabla 2. Principales estudios de prevalencia realizados

Referencia / país	Muestra	Prevalencia
Biesiekierski et al., 2011 Australia	37 Adultos con SII (se descarta que padecen EC)	Frecuencia de la SGNC en pacientes con SII: 28%
Tanpowpong P., 2012 Nueva Zelanda,	916 Niños 78% etnia europea	Prevalencia: 5% mejoran los síntomas con la eliminación del gluten sin diagnóstico de EC
Carroccio et al., 2012 Italia	920 adultos con SII Realizado durante los años 2001-2011	Frecuencia de la SGNC en pacientes con SII: 30%
Centre for celiac Disease. Univ. Maryland USA	5.896 adultos Realizado durante los años 2004-2010	Prevalencia: 6%
Digiacomio, DV USA (NHANES), 2013	7.762 adultos Realizado durante los años 2009-2010	A partir de un cuestionario se estima una prevalencia de 0.548% Mayor en mujeres
Aziz et al., 2014 Reino Unido	1.002 adultos	Cuestionario autocontestado: 13% con sensibilidad al gluten, incluido EC. 79% mujeres – edad media 39,5 21% hombres En base a un posterior diagnóstico de exclusión: de 200 pacientes el 93% se identifica SGNC: 18,5%
Volta et al., 2014 Italia	12.255 pacientes (rango de 3 a 81 años) Realizado durante 2012-2013	Prevalencia: 3,19% 84% mujeres Edad media 38 años

En aproximadamente el 47% de los pacientes con SGNC coexiste con el SII, y sobre el 35% han tenido un diagnóstico previo de intolerancias alimentarias como la fructosa y la lactosa, más del 20% a metales, otros alimentos o alérgenos (ácaros, polen, pelo de gato/perro, gramíneas). Otro aspecto relevante es que la SGNC es frecuente en familiares de primer o segundo grado afectados por EC.

Otro aspecto importante en la SGNC es el riesgo de complicaciones del tipo neurológico (esquizofrenia, autismo, cambios de humor)^{16,30}, reumáticas (fibromialgia, espondiloartropatías y enfermedades autoinmunes sistémicas)¹⁵, intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)¹⁶, incluso linfomas y otras neoplasias gastrointestinales¹⁴. La falta de marcadores biológicos claros para la identificación de esta enfermedad y su superposición con otros síntomas gastrointestinales y alergias, hace que no se diagnostique en un primer estadio la enfermedad, por lo que los tratamientos que se recomiendan no logran eliminar los síntomas sino que incrementan las posibles complicaciones^{28,29}.

Enfoque nutricional

La rápida mejora de los pacientes con SGNC a la eliminación del gluten de la dieta, sugiere a priori que el principal factor alimentario causante de este trastorno es el gluten, aunque no se puede descartar otros componentes de la alimentación actual puedan estar contribuyendo a los síntomas de la SGNC.

El aumento del consumo de un gran espectro de alimentos que contienen trigo y por tanto gluten como fracción mayoritaria de sus proteínas, podrían haber contribuido a un incremento alarmante de la incidencia de los desórdenes relacionados con el gluten en los países industrializados. En un estudio realizado por Catassi et al³¹, se observó que durante los últimos 30 años, la prevalencia de enfermedades de la EC entre los adultos en los EE.UU aumentó 5 veces, duplicándose aproximadamente cada 15 años. Factores que podrían participar en este aumento podrían estar relacionados con la cantidad y la calidad de gluten ingerido, el tipo y duración de la fermentación de masa de trigo, el excesivo refinado del trigo³², además de otras como el estado de la microbiota intestinal y sus cambios en el tiempo, infecciones entéricas, así como el estrés.

El gluten

El gluten representa el 80% del total de proteína del grano del trigo, formado por gliadinas y gluteninas¹. El gluten está presente en otros cereales como el centeno (*Secale cereale*), cebada (*Hordeum vulgare*), espelta (*Triticum spelta*), kalmut (*Triticum turgidum*), triticale (*Triticum spp x Secale cereale*) y algunas variedades de avena (*Avena sativa*).

Según la CE se entiende por gluten la fracción proteínica del trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas y derivados de los mismos, que algunas personas no toleran y

que es insoluble en agua así como en una solución de cloruro sódico de 0.5 M. Desde el punto de vista de su uso alimentario, el gluten también puede ser definido como la masa gomosa que se obtiene cuando se lavan las masas de trigo para eliminar los gránulos de almidón y los componentes solubles. Dependiendo de la meticulosidad del lavado, el contenido en proteínas es del 75-85% y de lípidos del 5-10% en seco.

La fracción de gliadinas del gluten es mayoritariamente responsable de los efectos de la EC, especialmente la α -gliadina y la γ -gliadina ya que la mayoría de las células T específicas de la HLA-DQ2 o HLA-DQ8 derivadas de las biopsias de intestino delgado de los pacientes celíacos, parecen reconocer esta fracción. También se ha observado que pacientes con SGNC presentan una permeabilidad intestinal, aunque mucho más reducida que en la EC, después de la exposición a las gliadinas del gluten²². Esta fracción podría ser considerada como uno de los promotores de la sintomatología de la SGNC dado que los estudios randomizados doble-ciego con placebo que se han realizado hasta el momento parecen que indiquen que las proteínas del gluten son las que tienen el rol más importante en esta patología^{33,34,35}.

Inhibidores de la amilasa y tripsina

Trabajos recientes confirman que no solo las proteínas del gluten pueden ser el desencadenante de la SGNC, otras proteínas del trigo podrían estar involucradas en este síndrome. En particular, los inhibidores de la amilasa y la tripsina (ATIs) son unos fuertes activadores de la respuesta del sistema inmune innato³⁶. Un estudio publicado en 2012³⁷, sobre los factores desencadenantes de la activación inmune innata en cereales, describe el papel de las ATIs del trigo. Según los investigadores son un potente estimulador de los TLR4 en el intestino y no sólo es relevante para la EC^{38,39}, sino que es probable que tenga consecuencias para los pacientes con la SGNC y, posiblemente, para los pacientes con síndrome de intestino irritable.

Los ATIs representan aproximadamente el 4% del total de la proteína del trigo y son altamente resistentes a las proteasas del intestino. Son una de las principales proteínas de defensa, participando en la resistencia de los cereales a las plagas y parásitos inhibiendo sus enzimas digestivas. El cultivo de trigo de alto rendimiento y altamente resistente a las plagas conduce a la selección automática de variedades con un alto contenido en ATIs. No solo la selección ha potenciado el aumento de los ATIs, estas están consideradas como un gen útil en la lucha contra los insectos, diversos grupos de investigación han desarrollado plantas de trigo transgénicas con sobreexpresión de los inhibidores de la amilasa tripsina⁴⁰.

Hidratos de carbono de cadena corta fermentables (FODMAPs)

Los FODMAPs son hidratos de carbono de cadena corta, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y po-

liones como los fructanos, la fructosa, lactosa y galacto-oligosacáridos. Pueden causar distensión del lumen intestinal con aumento de líquido y gas dado su pequeño tamaño molecular y su rápida fermentabilidad, conduciendo a síntomas gastrointestinales. Los alimentos que contienen FODMAPs son granos y cereales, concretamente el trigo, centeno y cebada, la leche, legumbres, miel, frutas (sandía, cerezas, mango y pera) y vegetales (achicoria, hinojo, remolacha y puerro). Tienen tres características en común, su baja absorción en el intestino, son rápidamente fermentados por las bacterias colónicas, lo que favorece la producción de hidrógenos, dióxido de carbono y gases metano, e incrementan el paso deliberado de agua dentro del intestino debido a su alta actividad osmótica, aumentando el agua intestinal. Se ha demostrado que una dieta baja en FODMAPs mejora considerablemente los síntomas de pacientes con SII^{17,18}.

Estrategias para el tratamiento de la sensibilidad al gluten

Actualmente el único tratamiento aceptado para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la sensibilidad al gluten es la dieta sin gluten (DSG) establecido en 1940 en el momento que se observó que el gluten era el mayor desencadenante de la enfermedad celiaca. Para la SGNC, en estos momentos la DSG es la única terapia aceptada.

Independientemente de la DSG, se han estudiado otros tratamientos tanto nutricionales como farmacológicos, para mejorar los síntomas de la EC que podrían ser trasladables a la SGNC. La tabla 4 resume las diferentes vías estudiadas.

La estrategia menos comprometida es la dieta sin gluten pero su eliminación completa es imposible e impracticable y

supone numerosas restricciones debido a sus implicaciones sociales y económicas. Cuando se habla de una dieta estricta sin gluten se refiere a restringir el consumo de gluten hasta un límite que sea seguro para la mayoría de los afectados. Hay que tener en cuenta que en la industria alimentaria actual el gluten, además de elemento intrínseco de determinados cereales, se añade como aditivo en multitud de productos alimenticios aprovechándose de sus características viscoelásticas y de retención de agua.

En la tabla 5 se detallan alimentos con gluten y aquellos que podrían contener. Un papel a nivel nacional muy importante la realiza la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE - <http://www.celiacos.org/>), que publica anualmente una lista actualizada de alimentos sin gluten con referencia a la marca y suministrador. Esta se elabora a partir de la información que le proporcionan los fabricantes de alimentos y tras un estudio de las normativas vigentes, técnicas de fabricación y componentes de cada producto.

Según el Reglamento (CE) núm. 41/2009⁴¹, se establece el límite de 20 ppm de contenido en gluten, a este producto se le clasificaría como "sin gluten", o por debajo de 100 ppm denominado "muy bajo contenido en gluten".

La avena, incluida entre los cereales que contienen gluten, está en entredicho. Se ha demostrado que además de la sensibilidad individual de cada paciente, la inmunotoxicidad de la misma varía en función de la variedad de la avena cultivada, encontrándose variedades inocuas para los pacientes con la EC.

La poca disponibilidad de alimentos, la dificultad de la identificación del gluten a través de las etiquetas y los altos costes de los alimentos específicos sin gluten en el mercado con-

Tabla 4. Diferentes vías para el tratamiento nutricional y farmacológico para tratar SGNC.

Estrategia	Objetivo	Mecanismos estudiados
Modificación de la dieta	Dieta sin gluten	Eliminación de la dieta del trigo, cebada, centeno y avena o sus variedades híbridas, o alimento que lo contenga
Modificación del trigo	Reducción de la inmunotoxicidad del gluten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminación del gluten o sustitución del gluten 2. Pretratamiento enzimática de la harina de trigo 3. Suplementos enzimáticos orales 4. Ligantes poliméricos
Modulación de la permeabilidad intestinal	Restaurar la función de la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad y restableciendo la mucosa intestinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción de la concentración de la Zonulina 2. Ingesta de nutrientes y probióticos con capacidad inmunomoduladora
Modulación de la respuesta inmune	Inducción de la tolerancia inmunológica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vacunación de tres péptidos: gliadina, secalina y hordeína 2. Tratamiento con lombrices del cerdo (<i>Trichuris suis</i>) o nematodo gastrointestinales (<i>Necator americanus</i>) 3. Inhibición de receptores citoquímicos específicos

Tabla 5. Alimentos prohibidos en las dietas sin gluten.

Alimentos con gluten	Alimentos que pueden contener gluten
<ul style="list-style-type: none"> - Pan, harinas de trigo, cebada, centeno, avena o triticale - Productos manufacturados en los que en su composición figure cualquiera de las harinas citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas - Bollos, pasteles, tartas y demás de productos de pastelería - Pastas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo - Bebidas malteadas - Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Embutidos - Productos de charcutería - Yogures de sabores y con trocitos de fruta - Quesos fundidos, en porciones, de sabores - Patés diversos - Conservas de carne - Conservas de pescado con distintas salsas - Caramelos y gominolas - Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina - Frutos secos fritos y tostados con sal - Helados - Sucedáneos de chocolate - Colorante alimentario

tribuye a la insatisfacción de los pacientes y a que la adherencia a largo plazo a una dieta sin gluten esté solo en el 17-45%⁴². El tratamiento solamente con una restricción del gluten tiene sus limitaciones de eficacia, por ello nuevas estrategias son interesantes para mejorar no solo la salud sino la calidad de vida que los pacientes de la SGNC y la EC.

La modificación del trigo es una de las estrategias que podrían ser utilizadas en el tratamiento de SGNC. El objetivo es eliminar los efectos tóxicos del gluten, bien por extracción, sustitución, digestión mecánica y química (mediante reacciones enzimáticas) o inactivación (mediante ligantes). Los estudios realizados en este campo se pueden enmarcar en cuatro tipos diferentes de mecanismos utilizados⁴³.

1. Disminución del gluten. Consiste en utilizar cereales que no contienen gluten. Los cereales más utilizados son el arroz, maíz, trigo sarraceno, sorgo y el teff. El problema del uso de estos cereales en la fabricación de masas es la ausencia de viscoelasticidad, por lo que es necesario siempre añadir algún hidrocoloide, emulgente, enzima o proteína, con el inconveniente de que son deficientes en macronutrientes y micronutrientes. Como alternativa se incorporan otros ingredientes como aceites omega-3, proteínas específicas, probióticos y prebióticos para mejorar la composición³⁰. Uno de los cereales que cada vez hay más interés es el sorgo, *Sorghum bicolor L.* (grano

milo, maíz de Guinea, mijo grande, sorgo blanco). Es un grano consumido desde hace miles de años en África y Asia. Estudios realizados en vivo a pacientes con EC no han mostrado ningún problema gastrointestinal ni cambios en los valores serológicos. Otra estrategia es la fertilización e hibridación de diferentes especies de trigo para silenciar determinados genes mediante ARN de interferencia, obteniéndose variedades de trigo con fracciones reducidas de gliadinas que podrían ser aptas para patologías relacionadas con el gluten como la SGNC, aunque no serían aptos para enfermos celíacos.

2. Pretratamiento enzimática de la harina de trigo. La fermentación de las masas trigo con lactobacilos y proteasas fúngicas es una de las formas de obtener trigo menos tóxico. Combinaciones específicas de estos dos elementos dan lugar a la hidrólisis completa del gluten en la harina de trigo. La masa fermentada de trigo con lactobacilos puede ser mezclada con otras harinas sin gluten para producir un pan con una textura similar a las masas fermentadas normales de trigo. Este pan fermentado no parece que contribuya a incrementar la permeabilidad intestinal de los pacientes con EC³¹. Otro método de pretratamiento enzimático usa la transamidación enzimática de la harina de trigo para dejar solamente la fracción de las alfa-gliadinas no tóxicas. Esta reacción enzimática se obtiene a través de la incubación de harina de trigo comercial con transglutaminasa microbiana y lisina metil éster⁴⁶.
3. Suplementos enzimáticos orales. Los residuos del gluten son altamente resistentes a la degradación por las proteasas gástricas y pancreáticas. Las glutenasas son endopeptidasas que están diseñadas para identificar y destruir los residuos de glutaminas y gliadinas, y por tanto disminuir la inmunotoxicidad del gluten. En la actualidad existen glutenasas como suplementos enzimáticos que pueden ser usados conjuntamente con una dieta sin gluten para disminuir la toxicidad de la exposición accidental con gluten⁴⁷. Se han estudiado otras enzimas concretamente la AN-PEP (propil-endopeptidasa derivada del *Aspergillus Níger*) que ingeridas con el pan, se adhiere a los péptidos del gluten, concretamente las gliadinas, procediendo a su digestión mecánica y química en el estómago. Además la AN-PEP elimina la habilidad del gluten de estimular las células T^{48,49}. Posteriormente se ensayó otra enzima, la EP-B2, que también se activa bajo condiciones de acidez y es capaz de romper la glutanina. Se comprobó que una mezcla de ambas elimina la toxicidad del gluten bajo las condiciones duodenales y dentro de los 10min de su administración, evitando la reacción del sistema inmunitario y los consiguientes síntomas.
4. Ligantes poliméricos. Los ligantes poliméricos son moléculas de alto peso molecular diseñadas para secuestrar al gluten en el tracto gastrointestinal y por tanto preve-

nir la degradación, absorción y evitar la reacción inmunológica. La molécula Poly(HEMA-co-ss) es un ligante polimérico que se ha visto efectivo uniéndose a la α -gliadina a pH representativos tanto del estómago como del duodeno^{50,51}.

Otra de las estrategias que están en estudio es la modulación de la permeabilidad intestinal. El objetivo es reducir la permeabilidad intestinal.

1. La zonulina es el único modulador de las uniones estrechas entre las células de la pared del tracto digestivo descrito hasta el momento y está envuelta en el paso de las macromoléculas a través de la pared intestinal y por lo tanto en el balance de la tolerancia o la respuesta inmune⁵². Los niveles de esta proteína aumentan con la ingesta de gliadinas del gluten tanto en el intestino de pacientes con EC como en pacientes no celíacos, aunque en el caso de la EC está marcadamente sobre expresada. La empresa ALBA Therapeutics está desarrollando un antagonista de los receptores de la zonulina, AT-1001 (Larazotide acetate), en febrero de 2014 terminó con éxito los ensayos clínicos de fase II. Este fármaco ingerido oralmente evitaría el pasaje de residuos de la gliadina y la respuesta inmunológica de las células T. También se ha ensayado en animales con SII con resultados positivos, por lo que se estima que igualmente sería efectivo para tratar la SGNC.
2. Otra manera de modular la barrera intestinal es mediante la suplementación de nutrientes y probióticos con capacidad inmunomoduladora, estos pueden ayudar a regular las respuestas inmunológicas e inflamatorias y restablecer la barrera intestinal. Inmunomoduladores como aminoácidos (glutamina, arginina, triptófano y citrulina), ácidos grasos (cadena corta, omega-3 y ácido linoleico conjugado) y probióticos (*Bifidobacterium*, *Saccharomyces* y *Lactobacillus*) son posibles compuestos que en la actualidad han sido estudiados por su efecto regulador de la permeabilidad intestinal⁵³. Los probióticos puede ser una terapia complementaria para los pacientes con SGNC. Se ha demostrado los efectos antiinflamatorios de la *Bifidobacterium infantis* en enfermos con EC. La presencia de cepas de bifidobacterias durante la digestión intestinal produce secuencias diferentes y menos tóxicas de la gliadina modificando la respuesta inflamatoria e inhibiendo el aumento de la permeabilidad epitelial en el intestino⁵⁴. Se han realizado dos ensayos clínicos de una bacteria perteneciente al género de *Bifidobacterium longum*, primero con adultos y después con niños celíacos, observándose cambios en la composición de la flora intestinal y la reducción de la respuesta inflamatoria de forma significativa respecto al grupo que recibió placebo⁵⁵.

Por último, otro de los tratamientos estudiados es la introducción de la tolerancia al gluten mediante la vacunación, es-

trategia ampliamente utilizada en enfermedades alérgicas en la que el paciente se vacuna con dosis cada vez mayores de un alérgeno con el objetivo de inducir tolerancia inmunológica. La vacuna Nexvax 2, combinación de tres péptidos (gliadina, hordeína y secalina), desarrollada por la empresa ImmusanT, los ensayos clínicos fase I presentan resultados positivos para aquellos pacientes con intolerancia al gluten con el halotipo HLA-DQ2.

CONCLUSIONES

La SGNC es un trastorno que se enmarca dentro de los desórdenes relacionados con el gluten, cuyo elemento desencadenante es el consumo de gluten con una patogenia y clínica diferente a otros trastornos y enfermedades como el síndrome del intestino irritable y de la enfermedad celíaca, y con síntomas tanto gastrointestinales como extraintestinales.

En la SGNC no hay una disposición genética clara, tampoco hay definidos unos biomarcadores que se puedan utilizar para identificarla. Muchos autores reconocen que se está en un estado de conocimiento de este trastorno parecido al que se tenía hace 40 años con la enfermedad celíaca.

Parece que las gliadinas son las promotoras de la SGNC ya que se observan variaciones en la permeabilidad intestinal con su consumo tanto en este grupo de pacientes como en aquellos con la EC. También hay estudios que sugieren que podrían estar involucrados los FODMAPs (hidratos de carbono de cadena corta), así como los ATIs (inhibidores de la amilasa y la tripsina) componentes de las plantas que actúan como principal mecanismo natural para defenderse de plagas e insectos.

El incremento de la prevalencia de enfermedades relacionadas con el gluten podría ser paralelo al crecimiento de su consumo en las dietas actuales, no solo en la pasta y los productos panarios, sino también como aditivo en una amplia variedad de alimentos. Aunque esta hipótesis está lejos de ser demostrada, se han desarrollado diferentes líneas de investigación desde el punto de vista nutricional y farmacológico con el objetivo de reducir o eliminar las consecuencias del consumo del gluten.

La SGNC, cuya prevalencia según algunos autores podría alcanzar el 6%, merece estimular a grupos de investigación en general y nutricionistas en particular a seguir trabajando en la presente temática; incluso la industria alimentaria, parte del problema y de la solución, tendría que intervenir en el uso racional del gluten en sus formulaciones, facilitar el etiquetado identificando respecto al contenido en gluten, e incluso tratar de poner en el mercado productos que utilicen las diferentes estrategias descritas de disminución del gluten en cereales, para ayudar a estos pacientes a mejorar no solo su salud sino también su calidad de vida, y así facilitar su integración social.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N et al. World perspective on celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55(5):494-499
2. FAO. FAO Cereal Supply and Demand Brief del 03-12-2015. World Food Situation. <http://www.fao.org/worldfoodsituation/csdb/en/>
3. Shewry PR. Wheat. *J. Exp. Bot.* 2009; 60 (6): 1537-1553.
4. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.
5. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801-6.
6. DiGiacomo, DV, Tennyson, CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48: 921-925.
7. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoso M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 37(6); 362-371.
8. Volta U, de Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 295-299.
9. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145(2):320.
10. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015;7(6):4966-77
11. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2015;7(6): 4542-54.
12. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* 2015; 7(12): 10417-26.
13. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, Zielinski C, Zuberbier T, Siegmund B et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 1-11
14. LA Anderson LA, McMillan SA, Watson RGP, Monaghan P, Gavin AT, FOX C, Murray LJ. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or gluten sensitivity. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(1):146-51.
15. Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Non-celiac gluten sensibility and reumatologic diseases. *Reumatol. Clin.* 2015.
16. Porcelli B, Verdino V, Bossini L, Terzuoli L, Fagiolini A. Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders. *Autoimmun. Highlights* 2014; 5(2):55-61.
17. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145(2):320.
18. Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other Dietary Confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis* 2015;33:269-276.
19. Sapone A; Lammers KM, 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.
20. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011; 9(1):23-.
21. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(3):508-14.
22. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerío A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7(3):1565-76.
23. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut.* 2016; 0:1-8
24. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46(8):680.
25. Brottveit M, Beitnes AR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen F, et al. Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(5):842-50.
26. Di Sabatino A, Giuffrida P, Fornasa G, Salvatore C, Vanoli A, Naviglio S et al. Innate and adaptive immunity in self-reported nonceliac gluten sensitivity versus celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2016; (7):745-52
27. Non Celiac Gluten Sensitivity (búsqueda). Ensayos clínicos encontrados en el buscador oficial ClinicalTrials.gov: Un servicio del Instituto Nacional de Salud de USA. [Internet: 23-10-2016]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Non+Celiac+Gluten+Sensitivity&Search=Search>
28. Vojdani A, Perlmutter D. Differentiation between Celiac Disease, Nonceliac Gluten Sensitivity, and Their Overlapping with Crohn's Disease: A Case Series. *Case Reports Immunol.* 2013;1-9.

29. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity. *Nutrients*. 2015; 7(7):5532-9.
30. Casella G, Pozzi R, Cicognetti M, Bachetti F, Torti G, Cadei M et al. Mood disorders and non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterol Dietol*. 2016 Sep 20
31. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann. Med.* 2010; 42(7):530-8.
32. Fardet A. Wheat-based foods and non-celiac gluten/wheat sensitivity: Is drastic processing the main key issue? *Med. Hypotheses* 2015; 85(6):934-9.
33. Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non coeliac gluten sensitivity—an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(10): 1104-1112.
34. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1604
35. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2).
36. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig. Dis.* 2015; 33(2):260-3.
37. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp.Med.* 2012;209(3): 2095-2408.
38. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best practice&research. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29(3):469.
39. Zevallos V, Junker Y, Hebich B, Rüssel N, Schuppan D. Sa1309 Isolation of Alpha-Amylase/Trypsin Inhibitors From Various Plants and Their Ability to Activate Innate Immunity in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2012;142(5): S-269
40. Vasil IK. Molecular genetics improvement of cereals: transgenic wheat (*Triticum aestivum* L.). *Plant Cell Rep.* 2007; 26(8):1133-54.
41. Reglamento (CE) núm. 41/2009 de la Comisión, de 20 de enero de 2009, sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten.
42. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol. Rep.* 2015; 3(1):3-11.
43. Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac disease-advances in treatment via Gluten modification. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(8):859-862.
44. Molina-Rosell C. Alimentos sin gluten derivados de cereales. En Rodrigo L y Peña AS, ed. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona. España: OmniaScience. 2013; pp. 447-461
45. Rizzello CG, Curiel JA, Nionelli L, Vincentini O, Di Cagno R, Silano M et al. Use of fungal proteases and selected sourdough lactic acid bacteria for making wheat bread with an intermediate content of gluten. *Food Microbiol.* 2014; 37:59-68.
46. Heredia-Sandoval NG, Islas-Rubio AR, Cabrera-Chávez F, Calderón de la Barca AM. Transamidation of gluten proteins during the bread-making process of wheat flour to produce breads with less immunoreactive gluten. *Food Funct.* 2014; 5(8):1813-8.
47. Bethune MT, Khosla C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Meth. Enzymol.* 2012;502:241.
48. Salden BN, Monserrat V, Troost FJ, Bruins MJ, Edens L, Bartholomé R, et al. Randomised clinical study: Aspergillus Níger-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers. *Aliment. Pharm. Ther.* 2015; 42(3):273-85.
49. Sestak K, Thwin H, Dufour J, Liu DX, Alvarez X, Laine D et al. Supplementation of Reduced Gluten Barley Diet with Oral Prolyl Endopeptidase Effectively Abrogates Enteropathy-Associated Changes in Gluten-Sensitive Macaques. *Nutrients*. 2016;8(7)
50. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, et al. The Copolymer P(HEMA-co-SS) Binds Gluten and Reduces Immune Response in Gluten-Sensitized Mice and Human Tissues. *Gastroenterology*. 2012;142(2):316,325.e12
51. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A. BL- 7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(11):e109972
52. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1):151.
53. Andrade MER, Araújo RS, de Barros PAV, Soares ADN, Abrantes FA, Generoso SdV, et al. The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. *Clin. Nutr.* 2015; 34(6):1080-7.
54. Laparra JM, Sanz Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J. Cell Biochem.* 2010; 109(4):801-7.
55. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br. J. Nutr.* 2014; 112(1):30-40.