

Probióticos y prebióticos en pacientes con enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

DOI: 10.5377/alerta.v6i2.16208

Nathalia Melissa Méndez Díaz¹, Sofia Alejandra Pleitez Molina², Kevin André Valiente Vásquez³, Pablo Ernesto Salazar Colucho⁴

1-4. Universidad Dr. José Matías Delgado, Santa Tecla, El Salvador.

*Correspondencia

✉ kavaliantev@gmail.com

1. 0009-0003-8382-8304

2. 0009-0006-5694-3579

3. 0009-0003-5960-4845

4. 0000-0002-8265-5603

Resumen

La enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca han tenido un aumento en su incidencia, esto las ha convertido en tema de interés en la búsqueda de enfoques terapéuticos innovadores que ayuden a mejorar los síntomas intestinales y extraintestinales. Esta revisión pretende determinar los efectos del uso de probióticos y prebióticos en la enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Se realizó una búsqueda en bases de datos HINARI, PubMed y Scopus en idioma español e inglés, se incluyeron artículos originales y de revisión con un máximo de cinco años desde su publicación. El uso de probióticos y prebióticos para la enfermedad celíaca ha mostrado beneficios restaurando la composición de la microbiota intestinal, en especial con el uso de *Lactobacilli* y *Bifidobacterium* spp.; en la sensibilidad al gluten no celíaca, el uso se ve limitado al no conocer con exactitud su fisiopatología; no obstante, se propone como mejor pauta terapéutica una dieta libre de gluten. El uso de probióticos y prebióticos podría aliviar los síntomas gastrointestinales y mejorar la disbiosis en pacientes con enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Sin embargo, se necesitan más estudios que evidencien los beneficios de su uso como alternativa terapéutica.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, hipersensibilidad al trigo, probióticos, prebióticos.

Abstract

Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity are entities that have shown an increase in incidence, making them a topic of interest to provide innovative therapeutic approaches and improve intestinal and extraintestinal symptoms. This review intends to determine the effects of the use of probiotics and prebiotics in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. A narrative review was undertaken by searching for original and review articles no older than five years since publication through databases consulted: HINARI, PubMed and Scopus in Spanish and English. The use of probiotics and prebiotics in celiac disease has shown benefits by restoring the composition of the intestinal microbiota, especially with the use of *Lactobacilli* and *Bifidobacterium* spp.; in non-celiac gluten sensitivity, its use is limited as its pathophysiology is not exactly known, therefore, a gluten-free diet is currently considered to be the best therapeutic guideline. The use of probiotics and prebiotics could alleviate gastrointestinal symptoms and improve dysbiosis in patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. However, more studies are needed to demonstrate the benefits of its use as a therapeutic alternative.

Keywords

Celiac disease, Wheat Hypersensitivity, Probiotics, Prebiotics.

Introducción

En las últimas dos décadas, ha habido un incremento en la incidencia de enfermedades asociadas a la ingesta de gluten y trigo¹; estas enfermedades incluyen: enfermedad celíaca (EC), alergia al trigo (AT), y sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)².

La prevalencia de la EC ha aumentado en los últimos 50 años; en la población general es de 0,5 % - 2 %³. Cada año más del 70 % de pacientes nuevos que han sido diagnosticados son mayores de 20 años,

incluyendo pacientes de 70 años o más, siendo la relación hombre:mujer de 1:3 a 1,5:1. En países occidentales, la prevalencia histológica es de 0,06 % y 1 % en cribado serológico⁴. La SGNC no tiene estudios poblacionales debido a su reciente descripción y por la respuesta inmune que presenta a diferentes proteínas provenientes de granos de consumo. Sin embargo, se ha visto una prevalencia del 0,6 % al 6 % en la población general, principalmente en mujeres adultas en la cuarta década de vida, procedentes de zonas urbanas⁵.

 ACCESO ABIERTO

Probiotics and prebiotics for patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity

Citación recomendada:

Méndez Díaz NM, Pleitez Molina SA, Valiente Vásquez KA, Salazar Colucho PE. Probióticos y prebióticos en pacientes con enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Alerta. 2023;6(2):165-171. DOI: 10.5377/alerta.v6i2.16208

Recibido:

18 de abril de 2023.

Aceptado:

5 de julio de 2023.

Publicado:

20 de julio de 2023.

Contribución de autoría:

NMMD¹, SAPM², KAVV³, PESC⁴: concepción del estudio, diseño del manuscrito, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis de los datos, redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Autores declaran no tener conflictos de interés.

Las afecciones relacionadas a la alimentación humana son un tema de interés general, siendo la EC y la SGNC de las más comunes y estudiadas por su patología, presentación clínica, variantes, factores genéticos y ambientales⁶.

Durante mucho tiempo el interés principal sobre esta afección se centró en los factores genéticos que involucran su presentación y desarrollo dentro de la infancia y adultez⁷, aportando conclusiones significativas sobre el papel que tiene el complejo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés), también conocidos como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y los complejos inmunes dentro del tejido intestinal y la EC⁸.

Lo anterior ha orientado la atención de los investigadores hacia la interacción que suponen las alteraciones en la microbiota intestinal, en las que se ha observado que en los pacientes que tenían sintomatología persistente, se evidenciaba una alteración de dicha microbiota en comparación de pacientes sanos⁹.

Esta evidencia orientaba hacia el rol que podría tener la microbiota intestinal y sus modificaciones en la patogenia, manifestaciones clínicas y el inicio de la condición, abriendo además la posibilidad de nuevos enfoques en cuanto al tratamiento y disminución del riesgo de presentar esta enfermedad. Investigaciones actuales buscan nuevas posibilidades nutricionales para mejorar la vida de los pacientes con enfermedades como EC y SGNC, sugiriendo enfoques terapéuticos innovadores como el uso de suplementos capaces de reducir la permeabilidad intestinal o suprimir la respuesta inflamatoria, como los probióticos y los prebióticos.

Mediante consultas en bases de datos de HINARI, por medio de Research4life, PubMed y Scopus, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de tipo narrativa de publicaciones científicas a nivel internacional. Se realizó una búsqueda utilizando palabras clave como «Enfermedad Celíaca», «Sensibilidad al Gluten no celíaca», «Gluten», «Probióticos», «Prebióticos», «Microbiota» «Gluten free diet», junto con operadores lógicos «AND» y «OR». Se incluyeron artículos originales y artículos de revisión bibliográfica relacionados al tema de investigación, priorizando fuentes con publicaciones menores a cinco años en los idiomas español e inglés. Se evaluó la calidad de estos, mediante el análisis de fiabilidad, validez y variabilidad.

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo determinar los efectos del uso de probióticos y prebióticos en pacientes con EC y SGNC.

Discusión

Durante la coevolución del ser humano y microorganismos, millones de especies de bacterias han colonizado el organismo humano. Esta vasta cantidad de microorganismos que colonizan el cuerpo humano se conoce como «flora normal», «microflora», o «microbiota». La microbiota consiste en bacterias acompañadas por hongos, virus, protozoarios y arqueas, colonizando boca, oídos, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y piel¹⁰. Estas actúan como reguladores para la síntesis de nutrientes y metabolitos, además de evitar la colonización de microorganismos patógenos y mantener la integridad del epitelio intestinal¹¹.

La EC es una enteropatía autoinmune en la cual se produce una respuesta inmunitaria inapropiada en individuos genéticamente predispuestos ante la ingesta del gluten; se ha demostrado que ocurre casi exclusivamente en los pacientes que presentan los haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8, así como la presencia de los marcadores serológicos inmunoglobulina A antitransglutaminasa tisular (ATGT) y Anticuerpos antipeptidos deaminados de gliadina; además de caracterizarse a nivel histopatológico por generar cambios inflamatorios en la mucosa intestinal^{12,13}. Son estos cambios inflamatorios los responsables de la presentación clínica intestinal y extraintestinal de la enfermedad¹⁴.

Los pacientes a quienes se les confirma la EC, presentan una alteración de la microbiota (disbiosis), siendo esta microbiota intestinal la encargada principal del metabolismo del gluten¹⁵. Esta es la razón por la cual estudios recientes apoyan la hipótesis de que la microbiota intestinal juega un papel importante en la patogénesis, progreso y la aparición de los diversos síntomas intestinales o extraintestinales de la EC, principalmente distensión abdominal, dolor abdominal, episodios de diarrea o estreñimiento, vómitos, fatiga, anemia, pérdida de masa muscular o aumento/disminución de peso^{16,17}.

Algunos estudios han catalogado las bacterias *Firmicutes*, *Bacteroides* y *Actinobacteria* como principales componentes de la microbiota de pacientes con EC¹⁸. Diversos estudios han realizado evaluaciones de la microbiota salival, fecal y duodenal de pacientes con EC observando disminución de especies protectoras (*Lactobacilli* y *Bifidobacterium spp*, *Firmicutes*); y aumento de especies patógenas (*Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Serratia* y *E. Coli*) en comparación con sujetos sanos^{19,20}.

Por otra parte, hay un desbalance entre la presencia de bacterias Gram (-) y Gram (+) en pacientes con EC²¹. Bascuñán KA *et al.* demostraron que el total de bacterias Gram (-)

son significativamente mayores en pacientes con EC activa, a su vez la relación *Lactobacilli/Bifidobacterium* en comparación con *Bacteroides/E. Coli* era significativamente menor, siendo esta última más abundante en pacientes con EC activa que sujetos control²².

Al contrario, la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) se define como el síndrome caracterizado por la presencia de síntomas intestinales o extraintestinales relacionados con el consumo de productos elaborados con cereales que contienen gluten^{23,24}. En la actualidad, debido a la falta de biomarcadores para diagnosticar SGNC, su diagnóstico implica el descartar previamente la EC y alergia al trigo, seguido de una dieta libre de gluten para evaluar la reducción/remisión de los síntomas²⁵. Por lo tanto, se consideran criterios que pueden ayudar al diagnóstico de SGNC: la intolerancia al gluten evidenciada por presencia de sintomatología, serología negativa para EC y no presencia de alergia al trigo^{26,27}.

En la SGNC la respuesta que desencadena la ingesta de gluten lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal, disbiosis intestinal, seguida de una respuesta inflamatoria de baja intensidad en la mucosa intestinal y traslocación bacteriana que finalmente provoca la liberación de citocinas y péptidos gastrointestinales que favorecen la aparición de los síntomas intestinales siendo los más frecuentes, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, náuseas, reflujo gastroesofágico; y en menor frecuencia síntomas extraintestinales como cefalea, fibromialgias, dermatitis, dolores articulares y en algunos casos depresión^{28,29}.

Al ser una entidad relativamente reciente, no se conoce con exactitud el papel que juega la microbiota intestinal en su fisiopatología³⁰. Transeth *et al.* menciona estudios de muestras duodenales demostrando que con frecuencia hay un aumento de especies como *Firmicutes*, *Actinobacillus* y *Ruminococcaceae* y a su vez una disminución de *Bacteroidetes*; sin embargo, esto no esclarece si la disbiosis intestinal que ocurre en dichas personas es la causa o el efecto de los desórdenes asociados a la ingesta de gluten^{31,32}.

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en adecuadas cantidades han demostrado efectos beneficiosos a la salud, restauran la composición del microbioma intestinal, previniendo la disbiosis y han demostrado modulación del sistema inmune y mecanismos proinflamatorios;

aunque al momento, dichos mecanismos no han sido definidos con exactitud^{33,34}. Por este motivo, se considera que el mayor factor de riesgo en la aplicación segura de los probióticos es la falta de conocimiento de su actividad. Generalmente presentan efecto beneficioso en el sistema digestivo, pero en algunos casos, podría predisponer a translocación o infecciones³⁵.

La microbiota intestinal, por medio de la producción de moléculas con funciones antiinflamatorias e inmunomoduladores, es capaz de estimular el sistema inmune, logrando su modulación. Estos efectos se dan debido a la interacción entre probióticos, células epiteliales, células dendríticas, monocitos/macrófagos, y linfocitos^{36,37}.

La mayoría de probióticos pertenecen al género *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* y *Bacillus spp.*³⁸, por su alta seguridad y costo-efectividad son buenos candidatos como terapia para EC. En un estudio realizado por De Angelis *et al.*, se reportaron formulaciones de enzimas, *Lactobacilli* y *Bacillus*, llamados Consortia I: *Lactobacilli* (Lp.), *Plantarum*, (Lc.), *paracasei*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, y Consortia II: Lp. *Plantarum*, Lc. *Paracasei*, *Limosi*, *Lactobacilliireuteri*, *Bacillus megaterim*, *B. pumilus*, que, bajo condiciones gastrointestinales, ha demostrado actividad hidrolítica del gluten a péptidos no inmunogénicos y no tóxicos³⁹.

En un estudio por Marasco G. *et al.* se demostró que el potencial de los probióticos para el manejo de EC es apoyado por la disbiosis intestinal, el rol atribuido a la degradación de componentes tóxicos por la microbiota, el mantenimiento de la barrera intestinal y la respuesta innata y adaptativa del sistema inmune. Las cepas seleccionadas de *Lactobacilli* y *Bifidobacterium*; son capaces de hidrolizar los fragmentos de gliadina producidos por las proteasas digestivas, en péptidos más pequeños. Los probióticos mezclados con fragmentos de gliadina son capaces de reducirlos significativamente hasta el punto de ser solo fuente de aminoácidos⁴⁰.

Los prebióticos, de acuerdo con la Asociación Científica Internacional para los Prebióticos, son un substrato que, selectivamente, estimulan uno o más grupos de microbiota, mayormente *Bifidobacterium* y *Lactobacilli*. Los prebióticos, son resistentes a las enzimas digestivas del tracto digestivo superior, razón por la cual llegan en cantidades favorables al intestino, donde estimulan el crecimiento de la microbiota. Para lograr los beneficios mencionados, es necesario ingerir suplementos para adquirir niveles favorables⁴¹.

Existen diferentes tipos de prebióticos, la mayoría pertenecientes a los carbohidratos,

en su mayoría oligosacáridos; sin embargo, hay evidencia de que los prebióticos no son solo carbohidratos. Dentro de estos, cabe destacar los siguientes tipos:

Los Fructanos: estos consisten en inulina, fructo-oligosacáridos u oligofructosa. Se ha demostrado que estos pueden estimular *Lactobacilli* selectivamente. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la longitud de la cadena de fructanos son un factor importante para determinar qué bacterias pueden fermentarlos, por lo que otras bacterias pueden ser estimuladas directa o indirectamente por los fructanos.

Galacto-oligosacáridos: son producto de la extensión de la lactosa; y se clasifican en dos grupos. Los que tienen exceso de galactosa y los manufacturados a partir de la galactosa, a través de transglicosilación enzimática.

Almidón y Oligosacáridos derivados de la glucosa: estos son resistentes a la digestión y promueven la salud produciendo altos niveles de butirato, por lo que se ha clasificado como prebiótico⁴¹. La formación de butirato en el intestino ocurre principalmente del metabolismo de carbohidratos en la glucólisis, pero también puede llevarse a cabo a partir del metabolismo de ácidos orgánicos y aminoácidos⁴².

Sin embargo, las consecuencias específicas del rol de la disbiosis en EC, el mecanismo de acción exacto, así como los mecanismos de acción de los prebióticos permanecen elusivos. Al mismo tiempo, se han reportado resultados en los que probióticos y prebióticos, han demostrado una mejoría de los síntomas gastrointestinales, mejorando la disbiosis en pacientes afectados. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar dichos resultados y su beneficio como una alternativa terapéutica⁴³.

El mecanismo fisiopatológico que lleva a la SGNC es desconocido al momento; por lo tanto, la identificación de objetivos terapéuticos, para esta condición, es más difícil de obtener. Aunque la dieta libre de gluten reduce los síntomas posteriormente a su implementación, algunos pacientes con SGNC, continúan reportando síntomas a pesar de la dieta estricta. En un estudio realizado por Cárdenas-Torres *et al.*, se ha reportado que una dieta baja en oligo-dimonosacáridos fermentables puede reducir los síntomas en pacientes con SGNC, pero la implementación de esta debe ser considerada con precaución, debido a su asociación con baja absorción de antioxidantes y micronutrientes²⁸.

En contraste, se sabe que los oligo-dimonosacáridos tienen un efecto prebiótico en la microbiota, estimulando el crecimen-

to de *Lactobacilli* y *Bifidobacterium*. Por lo que, suplementos de prebióticos y vitaminas están recomendados para pacientes que siguen una dieta baja en oligo-dimonosacáridos. Pocos estudios clínicos se han realizado en pacientes con SGNC donde se investigue el efecto de probióticos y prebióticos, dirigidos a reducir el efecto tóxico del precursor externo o mejora de sintomatología. Por lo que se necesita investigar la fisiopatología, con la finalidad de encontrar más tratamientos efectivos, aparte de la dieta libre de gluten⁴⁴⁻⁴⁶.

Dieta libre de gluten y uso de probióticos

Tradicionalmente, cuando se confirma el diagnóstico de EC y la SGNC, la línea principal de tratamiento requiere la eliminación total de alimentos que contengan gluten o que hayan sido expuestos a este durante su preparación. Por otra parte, otra corriente de pensamiento sobre el manejo de pacientes con EC y la SGNC, contempla que es imposible la eliminación completa del gluten en la dieta de los pacientes, esto por la ya arraigada adherencia del paciente a sus hábitos alimenticios y la contaminación cruzada en la producción de alimentos de forma industrial⁴⁶, debido a esto se propone la restricción cuantitativa del consumo de productos que contengan gluten, proponiendo el establecimiento de un límite de hasta 10 mg diarios como dosis máxima sin que se observen cambios histológicos en la mucosa intestinal de pacientes genéticamente susceptibles⁴⁷.

Por otra parte, algunos estudios han mostrado que, luego de mantener una dieta libre de gluten, los niños pueden revertir hasta un 95 % las alteraciones inflamatorias de la mucosa intestinal y hasta un 66 % en adultos⁴⁸. Además, otros estudios han demostrado la mejoría en la sintomatología extraintestinal, como por ejemplo los cambios en la mineralización ósea y en el síndrome de malabsorción, esto, luego de las adaptaciones en la dieta de los pacientes. Aun así, aunque el grado de reversibilidad observado pareciera estar principalmente relacionado con la edad y el diagnóstico temprano de la enfermedad; debe tomarse en cuenta que la ingesta prolongada, el retraso del diagnóstico y el tiempo de inicio de una dieta libre de gluten, son factores determinantes en el daño irreversible de la mucosa intestinal⁴⁹.

Uno de los principales retos que presenta la línea de tratamiento basada en una dieta libre de gluten es la adquisición de alimentos que cumplan con los requerimien-

tos debidamente certificados y brinden la seguridad de que estos no han sido expuestos a ningún tipo de contaminación cruzada durante su procesamiento⁵⁰. Relacionado a esta problemática, Silvester J. *et al.* expusieron en su estudio, que los costos altos de estos productos abonan a la dificultad de los pacientes de poder adherirse a una dieta estrictamente libre de esta proteína.

Por otra parte, y con relación a la propuesta del consumo basado en la restricción cuantitativa, se presenta la dificultad de realizar una valoración cuantitativa precisa del gluten contenido en los alimentos consumidos durante el día por un paciente y la variabilidad en cuanto a la dosis citotóxica en cada persona^{51,52}. Ante las diversas limitaciones que representa la forma tradicional de tratamiento, surge la necesidad de alternativas, principalmente farmacológicas que sean accesibles, efectivas y eficaces.

Un estudio realizado por Francavilla R. *et al.*, demostró que el uso combinado de varias cepas de bacterias del género *Lactobacilli* y *Bifidobacterium*, en un grupo de 104 pacientes durante varias semanas, mejoró significativamente la sintomatología intestinal comparado con placebo⁵³. En estudio realizado por Ali B. *et al.*, se realizan conclusiones similares con la administración de probióticos orales en síntomas gastrointestinales⁵⁴. A pesar de esto, aún no hay estudios que comparen la mejoría endoscópica e histopatológica de los procesos inflamatorios en la mucosa intestinal con la dieta libre de gluten y el consumo de probióticos.

La dieta libre de gluten es tradicionalmente el tratamiento de elección para el manejo en la EC y la SGNC, ya que ha demostrado que logra revertir el proceso inflamatorio. Los síntomas intestinales y extraintestinales representan un verdadero reto para el apego del paciente, además del aumento de los costos de consumo y la dificultad para la adquisición de productos de alimentación que estén debidamente certificados como libres de gluten.

Conclusiones

El uso de probióticos y prebióticos ha evidenciado una mejoría importante en los síntomas intestinales mediante la regeneración de la mucosa intestinal, modulación de la respuesta inmune y la degradación apropiada de la glucoproteína gliadina, debido a la relación estrecha entre la microbiota y la patogénesis de la EC y SGNC. El uso de probióticos y prebióticos para tratar la EC y la SGNC, los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los que han demostrado tener mayor implicación en la mejoría de la sintomatología

clínica de estas afecciones, aunque aún existe poca evidencia de los efectos en el control de los procesos inflamatorios de la mucosa intestinal y consecuentemente el efecto que podrían tener sobre la integridad histológica del intestino.

Financiamiento

Este trabajo no tuvo ninguna fuente de financiamiento externo.

Referencias bibliográficas

1. Leonard, M.M.; Sapone, A.; Catassi, C.; Fasano, A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity A Review. *JAMA* 2017, 318,647-656 [DOI: 10.1001/jama.2017.9730](https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730)
2. Lebowitz, B.; Sanders, D.S.; Green, P.H.R. Coeliac disease. *Lancet* 2018, 391, 70-81. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
3. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
4. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders Abdulbaqi Al-Toma1, Umberto Volta2, Renata Auricchio3. [DOI: 10.1177/2050640619844125](https://doi.org/10.1177/2050640619844125)
5. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, Alexander JS. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 28;23(40):7201-7210. [DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7201](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i40.7201)
6. Makharia GK, Chauhan A, Singh P, Ahuja V. Review article: Epidemiology of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56 Suppl 1:S3-S17. [DOI: 10.1111/apt.16787](https://doi.org/10.1111/apt.16787)
7. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160(1):63-75. [DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098)
8. Sciurri M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, De' Angelis GL. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):17-21. [DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7953](https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7953)
9. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):1797-1805. [DOI: 10.1080/07853890.2021.1990392](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1990392)
10. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110(1):51-56. [DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017](https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017)
11. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition

- and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. DOI: [10.1136/bmj.k2179](https://doi.org/10.1136/bmj.k2179)
21. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/ Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Oct;57(2):226-243. DOI: [10.1007/s12016-018-8691-2](https://doi.org/10.1007/s12016-018-8691-2)
 23. Tye-Din JA, Galipeau HJ and Agardh D (2018) Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front. Pediatr*. 6:350. DOI: [10.3389/fped.2018.00350](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350)
 24. de la Calle I, Ros G, Peñalver Miras R, Nieto G. [Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. A review]. *Nutr Hosp [Internet]*. el 21 de octubre de 2020;37(5):1043-1051. DOI: [10.20960/nh.02913](https://doi.org/10.20960/nh.02913)
 25. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142. DOI: [10.1186/s12916-019-1380-z](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z)
 26. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*. 2019 Oct 8;11(10):2403. DOI: [10.3390/nu11102403](https://doi.org/10.3390/nu11102403)
 27. Akobeng, A.K., Singh, P., Kumar, M. *et al*. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *Eur J Nutr* 59, 3369-3390 (2020). DOI: [10.1007/s00394-020-02324-y](https://doi.org/10.1007/s00394-020-02324-y)
 28. Chibbar, Dieleman. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. 2019;11:2375. DOI: [10.3390/nu11102375](https://doi.org/10.3390/nu11102375)
 29. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2020 Jun 19;12(6):1832. DOI: [10.3390/nu12061832](https://doi.org/10.3390/nu12061832)
 30. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018;9:2597. DOI: [10.3389/fmicb.2018.02597](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02597)
 31. Pecora F, Persico F, Gismondi P, Fornaroli F, Iuliano S, de'Angelis GL, Esposito S. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol*. 2020 May 15;11:957 DOI: [10.3389/fimmu.2020.00957](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00957)
 32. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr*. 2020 Jan 1;11(1):160-174. DOI: [10.1093/advances/nmz080](https://doi.org/10.1093/advances/nmz080)
 23. Castañeda GC. Sensibilidad al gluten no celíaca. *Rev Cubana Pediatr*. 2019 Jun; 91(2): e820. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n2/1561-3119-ped-91-02-e820.pdf>
 24. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 28;55(6):222. DOI: [10.3390/medicina55060222](https://doi.org/10.3390/medicina55060222)
 25. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaedini A. Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):165-182. DOI: [10.1016/j.gtc.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.012)
 26. Gadelha de Mattos YA, Puppini Zandonadi R, Gandolfi L, Pratesi R, Yoshio Nakano E, Pratesi CB. Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity in Brazil: Translation, Cultural Adaptation, and Validation of Italian Questionnaire. *Nutrients*. 2019 Apr 4;11(4):781. DOI: [10.3390/nu11040781](https://doi.org/10.3390/nu11040781)
 27. Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):1913-1922. DOI: [10.1016/j.cgh.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.009)
 28. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 May 24;57(6):526. DOI: [10.3390/medicina57060526](https://doi.org/10.3390/medicina57060526)
 29. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A, Barone M. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 14;24(14):1521-1530. DOI: [10.3748/wjg.v24.i14.1521](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1521)
 30. Koumbi L, Giouleme O, Vassilopoulou E. Non-Celiac Gluten Sensitivity and Irritable Bowel Disease: Looking for the Culprits. *Curr Dev Nutr*. 2020 Dec 31;4(12):176. DOI: [10.1093/cdn/nzaa176](https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa176)
 31. Transeth EL, Dale HF, Lied GA. Comparison of gut microbiota profile in celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome: A systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Nov;31(11):735-745. DOI: [10.5152/tjg.2020.19551](https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19551)
 32. Calabriso N, Scoditti E, Massaro M, Maffia M, Chieppa M, Laddomada B, Carluccio MA. Non-Celiac Gluten Sensitivity and Protective Role of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. 2022; 14(13):2679. DOI: [10.3390/nu14132679](https://doi.org/10.3390/nu14132679)
 33. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, *et al*. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. 2019 Sep 28;29(9):1335-40. DOI: [10.4014/jmb.1906.06064](https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064)
 34. Wagh SK, Lammers KM, Padul MV, Rodriguez-Herrera A, Doderio VI. Celiac Disease and Possible Dietary Interventions: From Enzymes and Probiotics to Postbiotics and Viruses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19). DOI: [10.3390/ijms231911748](https://doi.org/10.3390/ijms231911748)

35. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Pol J Microbiol.* 2018 Sep;67(3):251-8. DOI: [10.21307/pjm-2018-044](https://doi.org/10.21307/pjm-2018-044)
36. Plaza- Diaz, J.; Rulz- Ozeda, F.; Gil-Campos, M.; Gil, A. Mechanisms of action of Probiotics. *Am. Soc. Nutr.* 2019, 10 (Suppl. 1), S49-S66. DOI: [10.1093/advances/nmy063](https://doi.org/10.1093/advances/nmy063)
37. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018 Apr;102(4):415-25. DOI: [10.1007/s00223-017-0331-y](https://doi.org/10.1007/s00223-017-0331-y)
38. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, *et al.* Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019 Nov 7;11(11):2690. DOI: [10.3390/nu11112690](https://doi.org/10.3390/nu11112690)
39. De Angelis M, Siragusa S, Vacca M, Di Cagno R, Cristofori F, Schwarm M, *et al.* Selection of Gut-Resistant Bacteria and Construction of Microbial Consortia for Improving Gluten Digestion under Simulated Gastrointestinal Conditions. *Nutrients.* 2021 Mar 19;13(3):992. DOI: [10.3390/nu13030992](https://doi.org/10.3390/nu13030992)
40. Marasco G, Ciota GG, Rossini B, Lungaro L, Biase ARD, Colecchia A, *et al.* Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients.* 2020 Sep;12(9). DOI: [10.3390/nu12092674](https://doi.org/10.3390/nu12092674)
41. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, *et al.* Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019 Mar 9;8(3):92. DOI: [10.3390/foods8030092](https://doi.org/10.3390/foods8030092)
42. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, *et al.* Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Mar 11;10:277. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01486](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486)
43. Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2018 Feb;10(2):201. DOI: [10.3390/nu10020201](https://doi.org/10.3390/nu10020201)
44. Serena G, D'Avino P, Fasano A. Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies. *Frontiers in Nutrition.* 2020;7. DOI: [10.3389/fnut.2020.00152](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00152)
45. Priyanka P, Gayam S, Kupec JT. The Role of a Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol Diet in Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Aug 6;2018:1561476. DOI: [10.1155/2018/1561476](https://doi.org/10.1155/2018/1561476)
46. Mankowska-Wierzbicka D, Stelmach-Mardas M. Nonceliac wheat sensitivity and diet. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2020 Sep;23(5):322. DOI: [10.1097/mco.0000000000000671](https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000671)
47. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients.* 2021;13(11):3993. DOI: [10.3390/nu13113993](https://doi.org/10.3390/nu13113993)
48. Coss-Adame E. Impact of a gluten-free diet on patients with celiac disease, nonceliac gluten sensitivity, and asymptomatic controls. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020;85(2):107-8. DOI: [10.1016/j.rgmxen.2020.01.001](https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2020.01.001)
49. Norsa L, Branchi F, Bravo M, Ferretti F, Roncoroni L, Somalvico F, *et al.* Celiac Disease 30 Years After Diagnosis: Struggling With Gluten-free Adherence or Gaining Gluten Tolerance? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* septiembre de 2018;67(3):361-366. DOI: [10.1097/mpg.0000000000001995](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001995)
50. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, *et al.* Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* abril de 2020;115(4):507-525. DOI: [10.14309/ajg.0000000000000523](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523)
51. Silvester JA, Comino I, Rigaux LN, Segura V, Green KH, Cebolla A, *et al.* Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2020;52(9):1469-1479. DOI: [10.1111/apt.16075](https://doi.org/10.1111/apt.16075)
52. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR. Most Patients With Celiac Disease on Gluten-free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology.* abril de 2020; 158(5):1497-1499.e1. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.12.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.016)
53. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, *et al.* Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms. *J Clin Gastroenterol.* marzo de 2019;53(3):e117-25. DOI: [10.1097/mcg.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001023)
54. Ali B, Khan AR. Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease. *Cureus;*14(2):e22031. DOI: [10.7759/cureus.22031](https://doi.org/10.7759/cureus.22031)