

Fisiopatología de la Sensibilidad al gluten no celíaca.

- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

*Propuesta Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud
Junio de 2020*

Autora: M.^a Cristina Ruiz González
Directora: Nuria Giménez Blasi



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Contenido

1. Introducción	6
2. Objetivos	9
2.1. Objetivos generales.....	9
2.2. Objetivos específicos.....	9
3. Preguntas investigables.....	10
4. Metodología	12
4.1. Recopilación de bibliografía.	12
4.1.1. Bases de datos.....	12
4.1.2. Criterios de exclusión	12
4.2. Elaboración del documento.	13
4.3. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.....	14
5. Resultados	15
5.1. Citoquinas y activación del sistema inmune.	15
5.2. Sistema digestivo.....	17
5.3. Microbiota intestinal	20
5.4. Genética y epigenética	20
5.5. FODMAPs y SGNC.....	21
5.6. Histamina y SGNC.....	22
5.7. Asociación con enfermedades autoinmunes.	22
5.8. Manifestaciones neurológicas.....	22
5.9. Manifestaciones psiquiátricas.....	23
5.10. Manifestaciones dermatológicas.	24
5.11. SGNC y fertilidad	25
5.12. Fibromialgia y manifestaciones reumatológicas.....	25
5.13. Deficiencias nutricionales en SGNC.....	25
6. Discusión	31
7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	36
8. Conclusiones.....	37
9. Bibliografía	38

Lista de abreviaturas y siglas

ARN: Ácido ribonucleico
AAN: Anticuerpo antinúcleo
AAE: Anticuerpos antiendomiso
AAG: Anticuerpos antigliadina
ATG: Anticuerpos antitransglutaminasa
ATGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular
GA: Ataxia por gluten
CSMN: Células sanguíneas mononucleadas
CD: Clúster soluble de diferenciación
CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad
DH: Dermatitis heptiforme
DRG: Desórdenes relacionados con el gluten
DLG: Dieta libre de gluten
EC: Enfermedad celiaca
IAT: Inhibidores de la α -amilasa/tripsina
IG: Inmunoglobulina
IFN: Interferón
IL: Interleucinas
LI: Linfocitos intraepiteliales
LPS: Lipopolisacárido
miARN: MicroARN
FODMAPs: Oligo-, di-, monosacáridos fermentables y polioles
PMAM: Patrón molecular asociada a microbios
FABP: Proteína de unión a ácidos grasos
TEER: Resistencia eléctrica intraepitelial
SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca
SII: Síndrome del intestino irritable
TOC: Trastorno obsesivo compulsivo
DEJ: Unión dermoepidérmica
PV: Zona perivascular

Resumen

La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es, junto con la enfermedad celiaca (EC) y la alergia al trigo, un trastorno producido por el consumo de gluten. En la actualidad no existen marcadores biológicos que ayuden al diagnóstico de esta enfermedad, y sus síntomas a menudo se solapan con los experimentados en otras patologías gastrointestinales, como la celiaquía y el síndrome del intestino irritable. En esta revisión narrativa se resumen y analizan los últimos estudios realizados con relación a la fisiopatología de la sensibilidad al gluten no celiaca y su sintomatología. Se explora el debate existente acerca de si el único agente causal de la sensibilidad al gluten no celiaca es el gluten, o existen otros componentes implicados como los FODMAPs, los inhibidores de la α -amilasa o la histamina; y se discuten los últimos avances en cuanto a la determinación de un método diagnóstico fiable. También se analiza si es posible que el gluten afecte a aquellos que no sufren de ninguna patología directamente relacionada con su consumo.

Palabras clave

Revisión / Sensibilidad al gluten no celiaca / Gluten / Trastornos relacionados con el gluten

Abstract

Non-celiac gluten sensitivity is, along with celiac disease and wheat allergy, a disorder caused by gluten consumption. Currently, there are no biological markers to diagnose this disease, and its symptoms often overlap with those experienced in other gastrointestinal pathologies, such as celiac disease and irritable bowel syndrome. This narrative review summarizes and analyzes the latest studies conducted in relation to the pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity and its symptoms. It explores the existing debate about whether the only causative agent for non-celiac gluten sensitivity is gluten, or there are another components involved such as FODMAPs, α -amylase inhibitors or histamine. Also, the latest advances in determining a reliable diagnostic method are discussed. Finally, it is analyzed if is possible that gluten affects those who do not suffer from any gluten related disorder.

Key words

Review / non-celiac gluten sensitivity / gluten / gluten related disorders

1. Introducción

El consumo de cereales de secano, incluidos aquellos que contienen gluten, era muy escaso antes de la revolución agrícola, la cual se produjo hace aproximadamente 10000 años. Las condiciones climáticas que se produjeron en el periodo previo, que incluían el retroceso de los glaciares y la formación de numerosas vías fluviales procedentes del descongelamiento de estas grandes masas de hielo, favorecieron el desarrollo de la agricultura, y con ello los primeros asentamientos, dando paso a la vida sedentaria (1).

Los granos de cereal consumidos por los humanos en este periodo no contenían una cantidad muy elevada de gluten. La revolución industrial propició el desarrollo de numerosas industrias, entre las que se incluyeron la fabricación industrial de pan. A partir de este momento comienza a aumentar la producción de pan y otros productos elaborados con harinas, y, por lo tanto, también su consumo. Además, con la evolución y crecimiento de la industria panadera, comenzaron a realizarse modificaciones para mejorar las cualidades organolépticas de estos productos, entre las que se encontraba el aumento de la cantidad de gluten de estos alimentos (1).

El gluten son un conjunto de proteínas relacionadas entre sí que se encuentran en los cereales de secano, como son el trigo, la cebada y el centeno. Está compuesto por dos proteínas principales: la gliadina y la glutenina. Estas proteínas tienen un alto contenido en prolina y glutamina. Además, son resistentes a las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal, lo que hace que solo se digieran parcialmente, lo que puede provocar alteraciones a nivel de intestino y de otros sistemas. En algunos individuos los péptidos parcialmente digeridos pueden atravesar la barrera epitelial del intestino, provocando la activación del sistema inmunológico, y desencadenando respuestas alérgicas y autoinmunes (2).

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden autoinmune intestinal que se produce ante el consumo de gluten. Parece que existe un componente genético en el desarrollo de esta patología (3).

La primera descripción de la EC se realizó en el siglo II AC por el médico Arataeus de Capadocia, el cual la denominó “el que padece del intestino”. Posteriormente, en 1888, se describe la enfermedad en niños por Samuel Gee (4), y a partir de este momento, se comenzó a estudiar la enfermedad y se comprobó que está relacionada con el consumo de ciertos cereales, especialmente el trigo (1).

Hoy en día, la EC está bien caracterizada y cuenta con criterios diagnósticos bien establecidos, que incluyen pruebas séricas, genéticas y biopsias intestinales. Los marcadores séricos, como la presencia de anticuerpos antigliadina (AAG), antiendomiso (AAE) y antitransglutaminasa tisular (ATGt) se han mostrado altamente eficaces para identificar la EC, siendo los dos últimos los más sensibles. También se ha mostrado que existe asociación entre el desarrollo de esta patología y la presencia de determinados complejos mayores de histocompatibilidad, como HLA DQ2 y DQ8. Las biopsias intestinales de los pacientes con enfermedad celiaca presentan atrofia en las vellosidades asociada a hiperplasia de las criptas y un aumento del número de linfocitos intraepiteliales (5).

Entre los síntomas que exhiben las personas celíacas cuando se encuentran expuestas al gluten se incluyen diarrea, dolor abdominal, malabsorción intestinal, pérdida de peso y anemia ferropénica, entre otras. En la mayor parte de los casos, estos problemas se solucionan mediante una dieta libre de gluten (DLG), aunque existe un pequeño porcentaje de casos que no mejora con este tratamiento (6).

El consumo de cereales de secano, y especialmente de trigo, puede provocar otras patologías además de la celiaquía, como son la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC). En su conjunto, todos estos trastornos se denominan desordenes relacionados con el gluten (DRG), y tienen una prevalencia global estimada cercana al 5% (7) e incluso del 6 % de la población (8).

La SGNC se describió por primera vez en 1978, cuando Ellis y Linaker (9) identificaron pacientes que a pesar de presentar síntomas similares a los mostrados por la EC, eran negativos para las pruebas diagnósticas.

Las personas con SGNC muestran una reacción sintomática, a menudo sistémica, ante el consumo de gluten o trigo. Las manifestaciones clínicas de la SGNC incluyen dolor abdominal, diarrea crónica y distensión abdominal. Entre los síntomas extradigestivos más comunes encontramos fatiga, eccema, cefalea, visión borrosa, depresión, anemia, parestesias en articulaciones y dolor articular (10).

Existe cierta controversia en cuanto al nombre que recibe este síndrome, ya que también podrían estar implicadas en el desarrollo de la patología otras proteínas presentes en el trigo, como los inhibidores de la α -amilasa/tripsina (IATs)(11). Así mismo, parece que algunos carbohidratos presentes en este cereal, principalmente fructanos (grupo de mono-, di-, polisacáridos fermentables) y polioles, conocidos en su conjunto como

FODMAPs, son capaces de inducir síntomas característicos de la SGNC en ausencia de gluten (12).

El criterio diagnóstico para la SGNC fue establecido en un congreso de expertos en patologías relacionadas con el gluten celebrado en Salerno en el año 2014. Ante la falta de biomarcadores específicos, el método de diagnóstico que se establece en este congreso consiste en, una vez descartada la EC y la alergia al trigo, realizar una DLG por un periodo determinado, tras la cual se reintroduce el consumo de gluten (provocación doble ciego con al menos 8 g de gluten/día) teniendo que observarse la remisión y reaparición respectivamente de, al menos, uno de los síntomas principales (13).

Esta dificultad en el diagnóstico, y en la caracterización misma de la SGNC, implica que la prevalencia no se conozca con exactitud, pues en algunos casos esta patología podría estar confundiendo con otras patologías, como el síndrome del intestino irritable (SII) (14,15).

Mientras que en la EC existe un aumento de la permeabilidad intestinal y entra en juego el sistema inmune adaptativo, Sapone et al (16) concluyeron que en la SGNC no se produce daño en el epitelio intestinal, y que la respuesta del organismo está mediada por el sistema inmune innato.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia actual en cuanto a los mecanismos implicados en la fisiopatología de la SGNC y los síntomas que pueden causar en la población, lo que podría ayudar a establecer criterios diagnósticos más específicos, o cuanto menos, enfocar hacia donde deben encaminarse las futuras investigaciones al respecto, así como adecuar el tratamiento (que en la actualidad consiste en DLG) para mejorar los síntomas de las personas experimentan este trastorno.

2. Objetivos

2.1. Objetivos generales

- Realizar una investigación documental acerca de la fisiopatología en la sensibilidad al gluten no celiaca.

2.2. Objetivos específicos

- Comprender el mecanismo de acción del gluten en la SGNC.
- Identificar si otros componentes de los cereales intervienen en la SGNC.
- Identificar posibles síntomas o patologías asociadas al consumo de gluten en personas no celíacas.
- Conocer las consecuencias del consumo de gluten en personas no celíacas.

3. Preguntas investigables

- En la SGNC, ¿qué alteraciones fisiológicas digestivas y extradigestivas se observan frente a personas sanas?
- En la SGNC, ¿es el gluten el único responsable de la fisiopatología observada o también se muestran relevantes otros componentes presentes en los cereales?
- En las personas con SGNC, ¿cómo afecta la dieta con gluten al organismo frente a una dieta libre de gluten? ¿Qué sistemas y órganos pueden verse afectados por el consumo de gluten?
- ¿Cuáles son las posibles vías de investigación futuras en cuanto a la sensibilidad al gluten no celíaca?

En la siguiente tabla se detallan las preguntas investigables basadas en los participantes, la intervención, la comparación y el resultado (PICO)

Tabla 1. Detalle de las preguntas investigables en formato PICO.

Preguntas investigables PICO	P Paciente o problema	I Intervención o tratamiento	C Intervención comparativa	O Outcomes o resultados
En la SGNC, ¿qué alteraciones fisiológicas digestivas y extradigestivas se observan frente a personas sanas?	Personas diagnosticadas o con sospecha de SGNC.	Identificación de alteraciones fisiológicas digestivas y extradigestivas en SGNC.	Se compara con la fisiología de personas sanas.	Posibles alteraciones fisiológicas a nivel digestivo y extradigestivo.

<p>En la SGNC, ¿es el gluten el único responsable de la fisiopatología observada o también se muestran relevantes otros componentes presentes en los cereales?</p>	<p>Personas diagnosticadas o con sospecha de SGNC.</p>	<p>Identificación de evidencia que sugiera que otros componentes de los cereales pueden desencadenar SGNC</p>	<p>Se compara DLG frente a dieta libre de cereales.</p>	<p>Posibles alteraciones fisiológicas a nivel digestivo y extradigestivo.</p>
<p>En las personas con SGNC, ¿cómo afecta la dieta con gluten al organismo frente a una dieta libre de gluten? ¿Qué sistemas y órganos pueden verse afectados por el consumo de gluten?</p>	<p>Personas diagnosticadas o con sospecha de SGNC.</p>	<p>Identificación de alteraciones fisiológicas producidas por el consumo de gluten</p>	<p>Se compara DLG frente al consumo de gluten.</p>	<p>Posibles alteraciones fisiológicas a nivel digestivo y extradigestivo.</p>

Fuente: Elaboración propia.

4. Metodología

La metodología empleada para realizar la revisión documental es la siguiente:

4.1. Recopilación de bibliografía.

4.1.1. Bases de datos

Se realizó una búsqueda en Pubmed, base de datos de libre acceso especializada en ciencias de la salud. Así mismo, se utilizaron otras bases de datos para localizar material relevante, en concreto, Scielo y la biblioteca de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC). La búsqueda original se realiza a principios de abril de 2020.

Se utilizaron las siguientes combinaciones de palabras clave y conectores booleanos para localizar los registros de interés:

- “non celiac gluten sensitivity”
- “non AND celiac AND gluten AND sensitivity”

También se realizó la búsqueda utilizando las palabras clave en castellano. Las combinaciones utilizadas fueron:

- “Sensibilidad al gluten no celíaca”
- “Sensibilidad AND gluten AND no ADJ celiaca”

4.1.2. Criterios de exclusión

Para evitar obtener estudios desfasados se limitó la búsqueda a los últimos cinco años utilizando el filtro correspondiente, excluyéndose todos los estudios anteriores al año 2015. La utilización de este filtro se realiza seleccionando dicha opción en la misma interfaz de búsqueda ofrecida por la web de las distintas bases de datos.

La exclusión de los distintos artículos que no se consideraron de interés se hizo en base a:

- Los artículos deben de estar disponibles en la web para su lectura completa.

- El interés respecto al tema que nos ocupa. Esta discriminación se hará en primer lugar atendiendo al título del trabajo, y en segundo lugar en función del *abstract* del mismo. En algunos casos se hizo necesaria una lectura rápida del estudio al completo para determinar su interés de cara a este trabajo.

Los distintos artículos se fueron recogiendo en una tabla, recogida en el apartado de resultados, que cuenta con los siguientes campos:

Autor / Año / Nombre de la revista / Título / Tipo de documento / Objetivos / Resultados

Esta tabla se utilizará para evaluar los artículos más relevantes a la hora de realizar nuestra investigación.

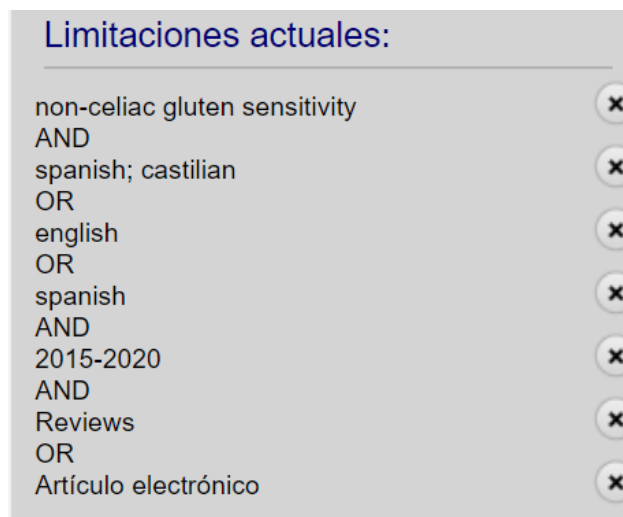
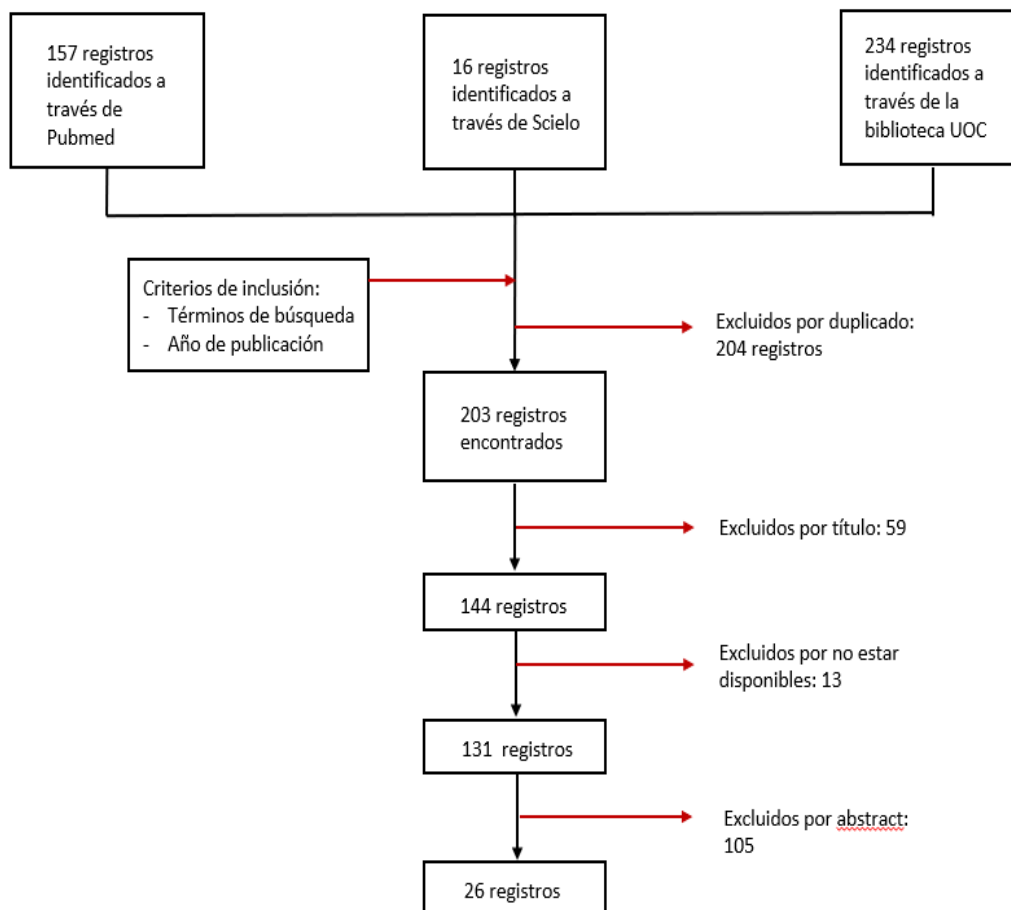


Figura 1. Criterios utilizados para la búsqueda bibliográfica en la biblioteca de la UOC.

4.2. Elaboración del documento.

Lectura comprensiva de los artículos seleccionados y elaboración de un documento donde se recojan, analicen y relacionen las distintas ideas y conceptos extraídos de los trabajos seleccionados. El tipo de revisión que se realiza es narrativa.

4.3. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.



5. Resultados

Los artículos empleados se resumen en la tabla que aparece al final de este apartado.

5.1. Citoquinas y activación del sistema inmune.

En un estudio piloto realizado por Alvisi et al (17), los autores encontraron que los pacientes con SGNC tienen aumentada la expresión de la citoquina proinflamatoria CXCL10 por parte de las células sanguíneas mononucleadas (CSMN) cuando se comparaban sus niveles con los de pacientes con EC o con sujetos sin afecciones intestinales.

Heydari et al (18) evaluaron y compararon los niveles séricos de distintas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15 e IFN- γ) en tres grupos distintos de población: sujetos afectados por EC, sujetos afectados por SGNC y personas sanas. Este grupo de investigación realizó un análisis de los datos utilizando el programa de análisis de varianzas ANOVA. Los autores se centraron en la búsqueda de diferencias estadísticamente significativas y encontraron que:

- Los niveles séricos de IL-6 e IFN- γ eran significativamente más altos en el grupo de EC que en el grupo control.
- El nivel sérico de IL-8 era significativamente más alto en pacientes con EC que en aquellos con SGNC.
- El nivel sérico de IL-1 en los pacientes con SGNC fue más alto comparado con el de los pacientes con EC o sujetos sanos, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa.
- Los niveles de IL-15 eran más altos en EC que en SGNC o pacientes control, aunque en este caso las diferencias tampoco fueron significativas estadísticamente.

Los resultados que obtuvieron se muestran en la siguiente figura.

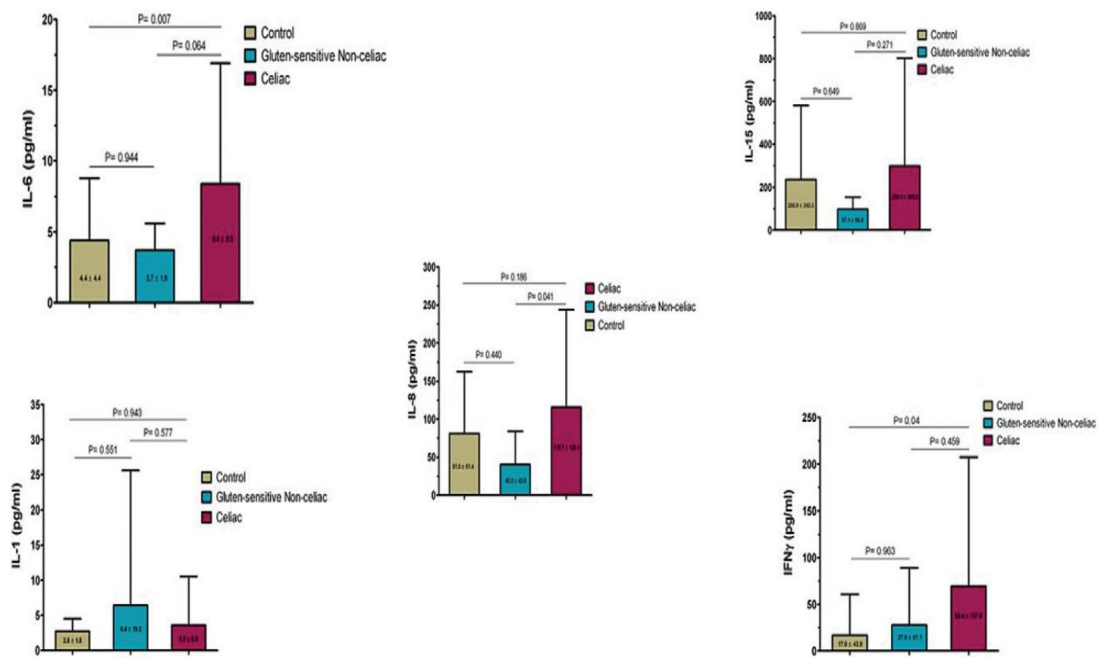


Figura 1. Imagen extraída de Heydari et al (18). Niveles séricos de las citoquinas inflamatorias IL-1, IL-15, IFN- γ e IL-8 y de la citoquina proinflamatoria IL-6 en EC, SGNC y grupo control. Los datos se presentan como el valor medio del grupo junto a su desviación estándar.

Además, estos autores encontraron una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de IFN- γ con los procesos de aborto; y de los niveles séricos de IL-1 con pérdida de peso e infertilidad en pacientes con EC. En pacientes con SGNC, los autores también encontraron correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de IFN- γ con procesos de abortos e infertilidad. En pacientes con EC no encontraron relación entre la severidad del daño a la mucosa intestinal y los niveles séricos de las citoquinas estudiadas (18).

Boncionili et al. (19) estudiaron algunas características inmunopatológicas, como son los depósitos de IgG, IgM, IgA, C3 y C1q; así como su lugar de deposición: unión dermoepidérmica (DEJ) o zona perivascular (PV) de las lesiones cutáneas observadas en 17 pacientes con SGNC, y obtuvieron los resultados que recoge la siguiente tabla:

	IgG	IgM	IgA	C3	C1q
DEJ	0%	41.2%	11.8%	82.3%	29.4%
PV	0%	5.9%	11.8%	11.8%	11.8%

Tabla 2. Extraído y modificado de Boncionili et al (19). Porcentaje de pacientes que presentan los reactantes IgG, IgM, IgA, C3 y C1q en diferentes sitios (DEJ y PV).

El resultado más significativo de estas observaciones fue la presencia de la fracción C3 del sistema del complemento como único reactante en el 82% de los pacientes estudiados, y localizado principalmente en las uniones dermoepidérmicas (19).

Los pacientes con SGNC normalmente no presentaban las microvellosidades intestinales atrofiadas, ni producían anticuerpos específicos o anticuerpos IgE en respuesta a la ingestión de trigo (2). En algunas ocasiones los anticuerpos anti-gliadina (AAG) se han podido asociar con la SGNC, aunque su correlación no es lo suficientemente fuerte como para servir de método de diagnóstico (20,21).

En pacientes con SGNC también se observó un aumento de la reactividad de los anticuerpos a los antígenos microbianos, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano y la flagelina, ambos marcadores de activación del sistema inmune innato (22).

Se ha propuesto la prueba del ALCAT5 para apoyar al diagnóstico de SGNC que curse con dolor abdominal severo e hinchazón. Esta prueba evalúa el efecto tóxico del gluten sobre los neutrófilos, aunque una vez más los resultados no son concluyentes (23).

5.2. Sistema digestivo

El gluten parece tener efecto en el mecanismo fisiológico del vaciado gástrico y los patrones de contracción de la vesícula biliar, independientemente de la presencia de algún trastorno relacionado con el consumo de gluten, como la EC o la SGNC (24).

Existe un solapamiento entre los síntomas intestinales producidos por la SGNC y el síndrome de intestino irritable (SII), siendo los síntomas extraintestinales los que diferencian ambas condiciones. Además, una parte de las personas que padecen SII experimentan mejoría en sus síntomas al adherirse a DLG. Parece que ambas

patologías pueden coexistir sin necesidad de compartir la base de su fisiopatología (25,26).

Algunos estudios se han enfocado en estudiar las características moleculares de la SGNC. Se ha encontrado que en la mucosa intestinal de pacientes con SGNC se produce una regulación negativa de la transcripción de la proteína Foxp3, así como una regulación positiva del “receptor similar a Toll 2” (toll-like receptor 2) y de la claudina 4. Además, en el plasma de los pacientes con SGNC se incrementaba la presencia del *clúster* soluble de diferenciación 24 (CD14), la proteína de unión a LPS y la proteína 2 de unión a ácidos grasos (FABP2), marcador del daño epitelial en las células intestinales (22,27).

Dieterich et al. encuentran una reducción en el número de linfocitos intraepiteliales (LI) y de las células de Goblet después de administrar DLG a pacientes con SGNC, lo que se puede traducir como una reducción en la inflamación de la mucosa cuando estos sujetos dejan de consumir gluten, llegando a niveles similares a los que presentan los sujetos sanos (28).

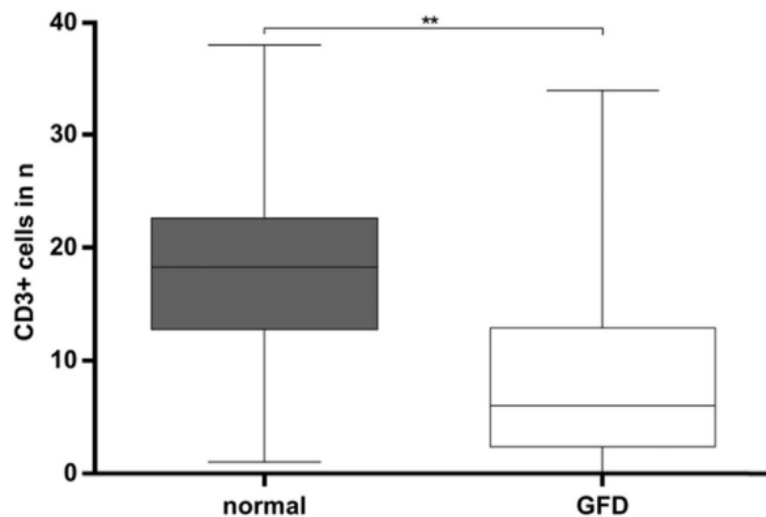


Fig. 2. Extraído de Dieterich et al (28). Número de células intraepiteliales CD3+ por cada 100 enterocitos en pacientes con SGNC antes y después de DLG.

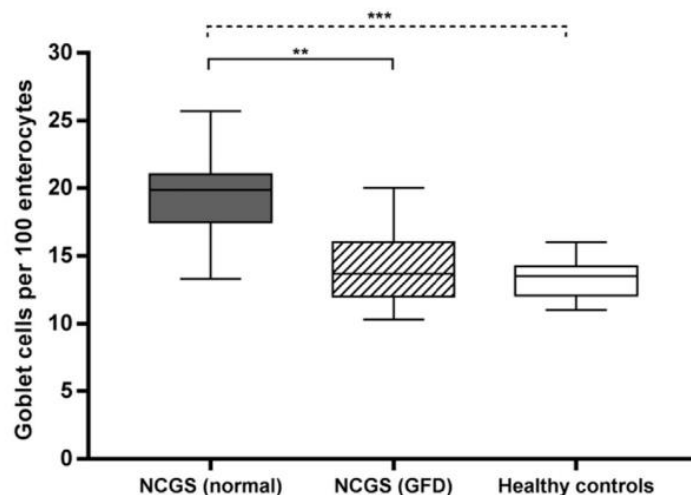


Fig 3. Extraído de Dietrich et al (28). Numero de células intestinales de Goblet por cada 100 enterocitos en pacientes con SGNC (NCGS), con SGNC siguiendo DLG (GFD) y en el grupo control.

En cuanto a la permeabilidad intestinal, encontramos estudios donde gracias a la prueba de la lactulosa/manitol, se comprobó que la permeabilidad paracelular en pacientes con SGNC era menor que la encontrada en pacientes con EC. Además, los afectados con SGNC tenían sobre expresado el ARN que codifica para la claudina 4, molécula que interviene en la formación de la barrera intestinal. No se encontraron cambios en la expresión de las claudinas 1, 2 y 3, en la zonulina 1 ni en la ocludina (20).

Por otro lado, Hollon et al (29) evaluaron cambios en la resistencia eléctrica intraepitelial (TEER) del intestino tras la exposición a gliadina en biopsias provenientes de pacientes con EC, SGNC y sujetos sanos. La exposición a la gliadina redujo el TEER en los 3 grupos. Se observaron cambios significativos cuando se compararon sujetos con EC activa o con SGNC con pacientes con EC en remisión, lo que indica que, aunque en SGNC no se observan alteraciones severas de la mucosa, la presencia de gliadina en la SGNC afectaba la función de la barrera intestinal de forma similar a como sucede en la EC.

En un estudio realizado *in vivo* para explorar la función de la barrera intestinal utilizando endomicroscopía confocal y fluoresceína, en pacientes con SGNC, y minutos después de la exposición al trigo, se observa permeabilidad en el lumen y pequeños defectos en el epitelio intestinal, lo que fue asociado con un incremento de la expresión de claudina 2 formadora de poros (20).

En un trabajo publicado por Lionetti et al.(30) nos informan de cómo la zonulina actúa como un modulador de las uniones estrechas del intestino. Esta proteína es liberada de la mucosa del intestino delgado después de la estimulación por gluten. El receptor de zonulina, identificado como el precursor de la haptoglobina 2, también se ha encontrado en cerebro humano.

5.3. Microbiota intestinal

En algunos estudios se han encontrado en pacientes con SGNC la presencia de un perfil disbiótico en el intestino, que se caracterizaba por un descenso en el nivel de bacterias productoras de butirato, como las Firmicutes y/o las Bifidobacterias, lo que implica niveles bajos de butirato en el intestino (31), mientras que las colonias de bacterias del filo Bacteroidetes eran más numerosas. (26,28)

En pacientes con SGNC, la adherencia a una DLG producía un aumento significativo de bacterias pertenecientes al filo Bacteroidetes y una reducción de los ejemplares del filo Firmicutes, y con ello cambios significativos en las bacterias responsables de la deshalogenación, la oxidación de amonio, la degradación del xilano y la celulosa, la reducción del sulfato, y la fijación del nitrógeno (26).

5.4. Genética y epigenética

Se ha encontrado que pacientes con EC presenta en un 97% el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) con heterodímeros correspondientes al genotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8, mientras que en los sujetos sanos este genotipo está presente en un 40%. Sorprendentemente, en los pacientes con SGNC el porcentaje es de solo el 26,6% (18).

Efthymakis et al. (27) estudiaron la expresión génica de la mucosa intestinal en pacientes con SGNC, y encontraron que su patrón de expresión era distinta a la de los sujetos control, lo que puede contribuir a identificar a pacientes con SGNC. En este estudio se identificaron 300 transcritos de ARN cuya expresión era diferente en SGNC en comparación con el grupo control. Solo el 37% de los transcritos identificados eran codificadores de proteínas, lo que sugiere que los ARN no codificantes cumplen un papel importante en la SGNC.

El análisis de las proteínas codificadas por los ARN codificantes cuya expresión era diferencial en SGNC mostró que estaban relacionados con la respuesta inmune, la vía *hedgehog* y con vías metabólicas encargadas de regular el ritmo circadiano (27).

Clemente et al. (32) identificaron 7 microARN (miARN) (hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-19a-3p, hsa-miR-186-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-30e-5p, hsa-miR-143-3p) que estaban sobre expresados en la mucosa intestinal de pacientes con SGNC en comparación con aquellos que padecían EC u otras patologías intestinales no relacionadas con el consumo de gluten. Seis de estos miRNA también se encontraron sobre expresados en linfocitos de sangre periférica (LSP) de pacientes con SGNC.

El miRNA hsa-miR-30e-5p se mostró como el mejor predictor de SGNC frente a EC, tanto en las biopsias duodenales como en LSP (32).

5.5. FODMAPs y SGNC

Priyanka et al (26) encontraron que un subgrupo de pacientes con SGNC puede presentar intolerancia a los FODMAPs y podrían beneficiarse de una dieta con poco contenido en alimentos que contienen estos compuestos, pues puede causar síntomas intestinales y gastrointestinales. Estos autores consideran que los efectos sintomáticos del gluten y los FODMAPs pueden ser aditivos, e incluso, sinérgicos, y que otras proteínas del trigo, como los inhibidores de la α -amilasa, las lectinas y las aglutininas también pueden contribuir al desarrollo de los síntomas en la SGNC. Recientemente, otro grupo de investigación, también ha reportado mejoras en la sintomatología de SGNC ante una dieta baja en FODMAPs, pero apuntan que estas mejoras son más pronunciadas con DLG (28).

Por otro lado, Leccioli et al (31) observaron que los FODMAPs no causan inflamación, si no que la inhiben, al favorecer cambios beneficiosos en la flora intestinal gracias a la generación de ácidos grasos de cadena corta. Por este motivo, estos autores consideran que es poco probable que los FODMAPs sean los responsables exclusivos de los síntomas experimentados en la SGNC, y creen que deberían ser vistos como posibles elementos de perturbación adicionales, que podrían exacerbar los síntomas asociados con el intestino, pero solo una vez que éste se ha visto comprometido previamente por otras causas (31).

5.6. Histamina y SGNC

Schnedl et al (33) encontraron que los síntomas que aparecen en la SGNC son muy similares a los que se encuentran en las personas con intolerancia a la histamina. También apuntan que los alimentos que contienen gluten habitualmente son ricos en histamina, por lo que la mejoría en los síntomas de las personas con SCNG en parte podría deberse a la reducción del consumo de histamina.

5.7. Asociación con enfermedades autoinmunes.

Se ha observado que la prevalencia de enfermedades autoinmunes es más alta (29% vs 4%) en pacientes con SGNC que en el grupo control (34).

El anticuerpo anti-núcleo (ANA) es un marcador común para enfermedades autoinmunes, y se ha visto que es positivo en el 46% de los sujetos con SGNC, mientras que solo es positivo en el 2% del grupo utilizado como control (34).

El desorden autoinmune que más frecuentemente asociado a la SGNC fue la tiroiditis de Hashimoto; además la tiroiditis autoinmune se ha observado como factor de riesgo para la evolución a la SGNC en un grupo de pacientes con inflamación mínima del duodeno (34).

5.8. Manifestaciones neurológicas.

Se han descrito principalmente 3 enfermedades neurológicas relacionadas con el consumo de gluten: ataxia por gluten (GA), neuropatía por gluten y encefalopatía por gluten.

De estas tres patologías, la ataxia es la que presenta la relación más fuerte con el consumo de gluten, a pesar de que menos del 10% de los pacientes con esta patología presentan síntomas intestinales. La DLG es capaz de revertir los síntomas en estos pacientes cuando el diagnóstico de la enfermedad se efectúa en etapas tempranas, pues se logra detener la pérdida de las células de Purkinje. Un diagnóstico tardío trae como consecuencia un peor pronóstico, asociado a daño irreversible (34).

Rodrigo et al. (35) realizaron un estudio comparativo de pacientes diagnosticados con GA, EC y SGNC. Tras comparar distintos parámetros de los tres grupos llegaron a la conclusión de que las características de los pacientes con GA eran más similares a las del grupo con SGNC que a las del grupo con EC.

La neuropatía por gluten es una forma de daño neuronal periférico. Su característica histopatológica más común es la infiltración de linfocitos en los vasos peri neurales (34).

La encefalopatía por gluten es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por anormalidades de la materia blanca y por la presencia de anticuerpos ATG 2. El síntoma más común es la migraña. Se ha demostrado que la DLG mejora los dolores de cabeza y detiene la progresión de las alteraciones cerebrales (34).

Durante los últimos años se han publicado algunos estudios que muestran relación directa entre estas 3 enfermedades mencionadas previamente y la SGNC, donde el trastorno más frecuente fue la neuropatía periférica (54%), seguido por la ataxia (46%) y la encefalopatía. En los tres casos se registró la presencia de anticuerpos AAG (34).

Los dolores de cabeza se encuentran de manera frecuente entre los síntomas experimentados en los afectados por SGNC, aunque de momento no se han realizado estudios explorando esta asociación. La asociación con otras enfermedades neurológicas, como epilepsia, miopatía y enfermedad desmielinizante tampoco es concluyente (34).

Hadjivassiliou et al.(36) estudiaron las disfunciones neurológicas que presentan algunos pacientes de EC y SGNC, y observaron que estas manifestaciones son similares y responden de igual forma a la DLG, sugiriendo que el mecanismo fisiopatológico que las desencadena puede ser similar.

5.9. Manifestaciones psiquiátricas.

En cuanto a las enfermedades psiquiátricas, se ha hipotetizado que la depresión y la ansiedad son, en parte, manifestaciones sistémicas de la SGNC. Algunos autores también creen que el gluten puede estar influyendo en esquizofrenia y desorden bipolar, pero es necesario estudiar estas patologías en el contexto de SGNC. La relación con el autismo también está comenzando a ser explorada. Se ha visto que los niños con autismo son positivos para IgG-AAG con más frecuencia (24%) que los niños sanos (7%); y se ha observado una mejora en el su comportamiento cuando se adhieren a DLG (34).

Couture et al. (37) reportaron un caso en el que un niño de 7 años con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) mejoraba su condición tras adherirse DLG de manera estricta. Por otro lado, Lionetti et al. (30) reportaron el caso de una niña de 14 años que confirma que la psicosis puede ser una manifestación clínica de la SGNC. En él se observó que la

calprotectina fecal estaba aumentada, y retornó a valores normales una vez se comenzó con la DLG.

Se han propuesto dos mecanismos mediante los cuales el gluten podría producir trastornos neuro-psiquiátricos (30):

- Una vez se ha debilitado la barrera intestinal, lo que se conoce como “intestino permeable”, ésta podría dejar pasar al torrente sanguíneo algunos péptidos no digeridos que a su vez atravesarían la barrera hematoencefálica, afectando al sistema endógeno opiáceo y a su sistema de neurotransmisión.
- Los péptidos de gluten no digerido podrían llegar al cerebro y activar una respuesta inmune innata similar a la que se ha descrito para la mucosa intestinal. Dado que en patologías como la esquizofrenia se ha visto aumentado la producción de anticuerpos anti-transglutaminasa tTG6, la cual es expresada principalmente en el cerebro, se cree que los péptidos de gluten podrían favorecer la presentación de esta transglutaminasa a los linfocitos vía células presentadoras de antígenos.

5.10. Manifestaciones dermatológicas.

Se ha reportado que el 18% de los pacientes con SGNC presentan afecciones de la piel, siendo las manifestaciones más comunes la dermatitis indefinida, el picor y el eccema. También puede aparecer psoriasis, e incluso dermatitis herpetiforme (DH) (34).

Otro estudio también ha observado que muchos pacientes con SGNC que presentan síntomas intestinales muestran lesiones cutáneas, que desaparecen tras la adopción de una DLG. Estas lesiones tienen un aspecto eritematoso y producen picor, características también presentes en eccemas subagudos o en DH (19).

Un estudio italiano encontró que el 10% de las personas con SGNC también experimentan dermatitis de contacto por alergia al níquel, mientras que en el grupo control la prevalencia era del 5%. Sin embargo, los sujetos con SGNC reportan la aparición de los síntomas tras el consumo de trigo (38).

5.11. SGNC y fertilidad

Se ha reportado un caso en el que una pareja lograba concebir tras una año de dieta sin gluten, cuando anteriormente llevaban alrededor de 6 años buscando el embarazo con ayuda de distintos tratamientos en clínicas de fertilidad sin éxito, por lo que Bold et al (39) sugieren que la dieta podría estar influyendo en la inmunología reproductiva.

Se han asociado problemas de fertilidad con EC y SGNC debido a malabsorción de nutrientes en estas patologías, como son el folato, el hierro, la vitamina B12 y la vitamina D; aunque los autores de estos trabajos señalan que en el caso de la SGNC son necesarios más estudios (40).

5.12. Fibromialgia y manifestaciones reumatológicas.

Isasi et al (41) relaciona el desarrollo de ciertas patologías de etiología desconocida con la SGNC, y describe casos clínicos donde pacientes con pruebas de EC negativas, y afectados de fibromialgia, espondilo artritis, o enfermedades autoinmunes, experimentan mejora e incluso remisión de la totalidad de los síntomas gracias a una DLG.

5.13. Deficiencias nutricionales en SGNC.

La prevalencia de anemia entre los pacientes con SGNC oscila entre el 15% y el 30%. La deficiencia de folato también se ha encontrado en SGNC e incluso se ha descrito como un factor predictivo para su desarrollo (34).

La osteopenia también parece estar relacionada con SGNC. Se encontró que un 28% de los pacientes con SGNC presenta una masa mineral ósea baja frente al 6% en los pacientes con SII. Este resultado se ha explicado por una baja ingesta de calcio. Algunos pacientes con SGNC han reportado cambios en su dieta que incluyen el evitar consumir fruta, vegetales, leche y productos lácteos (34).

Autor	Año	Revista de publicación del estudio	Título	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados
Alvisi et al. (17)	2017	International Journal of Food Sciences and Nutrition	Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study	Ensayo clínico	Evaluar la respuesta inmune a las proteínas de trigo en pacientes pediátricos con SGNC. También observar si existe diferencia entre la reacción a variedades de trigo ancestrales y modernas cuando se reintroducen tras un periodo de dieta sin gluten.	Se encuentra que en las células sanguíneas mononucleadas de pacientes con SGNC aumenta la secreción de la citoquina proinflamatoria CXCL10 en comparación con pacientes con enfermedad celiaca siguiendo dieta sin gluten o con pacientes control sin afecciones gastrointestinales. Parece que las variedades ancestrales de trigo tardan más tiempo en provocar síntomas de SGNC.
Heydari et al. (18)	2018	Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	Serum Cytokines Profile in Treated Celiac Disease Compared with Non-celiac Gluten Sensitivity and Control: a Marker for Differentiation	Ensayo clínico	Evaluar los niveles séricos de las citoquinas IL-6, IL-1, IL-15, IL-8 e IFN- γ en pacientes con EC y SGNC en comparación con sujetos sanos.	Se encuentran diferencias entre los niveles séricos de distintas citoquinas inflamatorias en los distintos grupos estudiados. Los autores postulan que los niveles séricos de ciertas citoquinas pueden ayudar a diagnosticar la SGNC.
Bonciolini et al. (19)	2015	Nutrients	Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: Clinical histological and immunopathological features	Ensayo clínico	Definir las manifestaciones cutáneas en el curso de la SGNC y, eventualmente, caracterizar una nueva entidad patológica conocida como sensibilidad cutánea al gluten	Los autores encuentran que muchos pacientes no celiacos con síntomas intestinales compatibles con SGNC muestran dermatosis no específicas, las cuales a menudo producen picor, y que en algunos casos son similares en morfología y localización con las lesiones producidas por la dermatitis heptiforme, la manifestación cutánea específica de la enfermedad celíaca.
Cardoso-Silva et al. (20)	2019	Nutrients	Intestinal barrier function in gluten-related disorders	Revisión	Se analizan los mecanismos fisiopatológicos a nivel de barrera intestinal en EC, SGNC y alergia al trigo.	Los autores encuentran evidencia de que la barrera intestinal se ve alterada en las patologías

						relacionadas con el consumo de trigo, formando parte del desarrollo de la enfermedad.
Infantino et al.(21)	2015	Clinica Chimica Acta	Diagnostic accuracy of anti-gliadin antibodies in Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) patients	Artículo de investigación	Estimar la distribución y prevalencia de los anticuerpos anti-gliadina (AGA) en la población con SGNC. Identificar su patrón serológico para ayudar al diagnóstico de la SGNC.	Se encuentra que la IgG AGA no es un marcador lo suficientemente sensible como para basar el diagnóstico de SGNC.
Uhde et al.(22)	2016	Gut	Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease	Ensayo clínico	Se analizan distintos marcadores de daño intestinal y respuesta del sistema inmune a componentes microbianos en SGNC, EC y un grupo control.	En los individuos con sensibilidad al trigo se observa un aumento en los niveles séricos de CD14 y la proteína de unión a LPS. También se observa un aumento de FABP.
Di Stefano et al.(23)	2018	Clinical Nutrition ESPEN	Non-Celiac Gluten Sensitivity in patients with severe abdominal pain and bloating: The accuracy of ALCAT 5	Ensayo clínico	En pacientes con sospecha de SGNC, se comparan los resultados de la prueba ALCAT 5 con los obtenidos con el protocolo de diagnóstico de SGNC	Los resultados coinciden en un 64%, por lo que los autores consideran que la prueba de ALCAT5 puede servir como apoyo al diagnóstico de SGNC en pacientes que cursen dolor abdominal e hinchazón.
Massironi et al.(24)	2018	Nutrients	Effects of a gluten-containing meal on gastric emptying and gallbladder contraction	Ensayo clínico	Explorar si la ingesta de gluten conduce a una disfunción en los mecanismos fisiológicos del vaciado gástrico y en los patrones de relajación y contracción de la vesícula biliar.	Los resultados del estudio apoyan la hipótesis de un efecto directo del consume de gluten en la motilidad gástrica y de la vesícula biliar.
Makharia et al.(25)	2015	Nutrients	The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma.	Revisión	Revisar la sintomatología que comparten pacientes con SGNC y con SII	Los autores encuentran que ambas patologías pueden coexistir y solapar diferentes síntomas, sin necesidad de que exista un mecanismo fisiopatológico común.

Priyanka et al.(26)	2018	Gastroenterology research and practice	The Role of a Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol Diet in Nonceliac Gluten Sensitivity.	Revisión	Revisión de la literatura hasta la fecha evaluando el papel de los FODMAPs en la sintomatología de la SGNC.	Los autores encuentran asociación de los FODMAPs con los síntomas intestinales y gastrointestinales de la SGNC.
Efthymakis et al.(27)	2020	International journal of molecular sciences	An Exploratory Gene Expression Study of the Intestinal Mucosa of Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity.	Artículo de investigación	Investigar la expresión génica en la mucosa intestinal de pacientes con SGNC frente a un grupo control.	Se identifican 300 transcritos de RNA cuya expresión difiere entre el grupo de SGNC y el control. Solo el 37% de ellos son RNA codificante de proteínas.
Dieterich et al.(28)	2019	Clinical Nutrition	Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity	Ensayo clínico	Analizar el efecto de una dieta baja en FODMAPs frente a una DLG en SGNC. Así mismo se estudia cómo afectan a la inflamación de la mucosa y a la microbiota intestinal.	Ambas dietas conducen a una mejora de los síntomas en SGNC, especialmente una DLG. Los autores encuentran reducción en la inflamación de la mucosa, diferencias en la microbiota de los distintos grupos estudiados y que la adopción de ambas dietas produce cambios en las mismas.
Hollon et al.(29)	2015	Nutrients	Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with Non-Celiac gluten sensitivity	Ensayo clínico	Estudiar la respuesta de la exposición a gliadina en la barrera intestinal y la secreción de citoquinas en pacientes con EC activa, EC en remisión, SGNC y grupo control.	Encuentran que la exposición a gliadina produce un aumento de la permeabilidad intestinal en todos los grupos. La concentración de IL-10 más elevada fue encontrada en el grupo control.
Lionetti et al.(30)	2015	Nutrients	Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity.	Reporte de un caso	Exponer un caso de psicosis producida por consumo de gluten.	Los episodios psicóticos que sufre una niña de 14 años se producen tras el consumo de gluten y desaparecen cuando sigue DLG.
Leccioli et al.(31)	2017	Nutrients	A new proposal for the pathogenic mechanism of non-coeliac/non-allergic gluten/wheat sensitivity:	Revisión	Revisar la evidencia sobre los mecanismos que conducen al aumento de la	Proponen que la SGNC es un trastorno de origen multifactorial, relacionado con la calidad de la dieta, y no solo con la exposición al gluten. Observan que en SGNC existe una disbiosis intestinal, donde Firmicutes

			Piecing together the puzzle of recent scientific evidence		permeabilidad intestinal en SGNC y proponer una hipótesis nueva.	y/o Bifidobacterias están disminuidas, por lo que el contenido en butirato en el intestino es bajo.
Clemente et al.(32)	2019	PloS one	An explorative study identifies miRNA signatures for the diagnosis of non-celiac wheat sensitivity.	Artículo de investigación	Explorar los miRNA de biopsias duodenales de pacientes con SGNC y de sujetos en EC y sin patologías digestivas como control.	El estudio presenta la primera evidencia de que los pacientes con SGNC tienen un patrón de expresión de miRNA característico, el cual merece la pena explorar como posible biomarcador.
Schnedl et al.(33)	2017	Inflammation Research	Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance?	Revisión	Los autores revisan la correlación y paralelismos encontrados entre los síntomas de la SGNC y la intolerancia a la histamina	Encuentran que los síntomas encontrados en personas que padecen SGNC son muy similares a los encontrados en quienes padecen intolerancia a la histamina.
Losurdo et al. (34)	2018	World Journal of Gastroenterology	Extraintestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm	Revisión	Los autores exploran la evidencia actual acerca de los síntomas extraintestinales experimentados en la SGNC.	Encuentran que la SGNC ha sido asociada con desordenes neurológicos, psiquiátricos, reumatológicos, dermatológicos y con deficiencia de algunos nutrientes.
Rodrigo et al.(35)	2016	Immunologic Research	Gluten ataxia is better classified as non-celiac gluten sensitivity than as celiac disease: a comparative clinical study	Estudio comparativo	Se comparan los distintos parámetros de la EC, la SGNC y la ataxia por gluten (GA)	Los autores encuentran que los pacientes con GA se clasifican mejor dentro del grupo de SGNC que dentro del grupo de EC.
Hadjivassiliou et al.(36)	2016	American Journal of Gastroenterology	Neurological dysfunction in coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity	Estudio comparativo	Se comparan datos clínicos, neurofisiológicos y de imagen de pacientes con EC y SGNC que presentan disfunciones neuronales.	Las manifestaciones neurológicas son similares en los pacientes con EC y con SGNC, y responden de manera similar a DLG, lo que sugiere mecanismos patofisiológicos comunes.
Couture et al.(37)	2016	Global advances in health and medicine	Integrative Medicine Approach to Pediatric Obsessive-Compulsive	Reporte de un caso	Exponer el caso de un niño con TOC que se adhiere a DLG como tratamiento.	Los autores reportan la mejora de los síntomas de TOC de un niño de 7 años tras DLG.

			Disorder and Anxiety: A Case Report.			
D'Alcama et al.(38)	2017	Nutrients	Contact Dermatitis Due to Nickel Allergy in Patients Suffering from Non-Celiac Wheat Sensitivity.	Ensayo clínico	Los autores evalúan la frecuencia de dermatitis de contacto producida por alergia al níquel en pacientes diagnosticados con SGNC	Encuentran que la dermatitis de contacto y la alergia al níquel son más frecuentes en pacientes con SGNC que en pacientes con otros problemas gastrointestinales.
Bold et al.(39)	2015	Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench	Non-coeliac gluten sensitivity and reproductive disorders.	Case report	Los autores exponen el caso de una pareja que logra quedarse embarazada al poco tiempo de comenzar una dieta sin gluten, después de 6 años intentándolo	Los autores proponen que es posible que la dieta influya en la inmunidad reproductiva y los marcadores inflamatorios que permitieron el desarrollo del embarazo.
Pieczyńska, J.(40)	2018	Nutrition	Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same effects on reproductive disorders?	Ensayo clínico	Investigar el efecto en fertilidad de las deficiencias nutricionales en EC y SGNC.	Las mismas deficiencias de nutrientes (folato, hierro, vitamina B12 y vitamina D) podría ser una razón para problemas de fertilidad en EC y SGNC
Isasi et al.(41)	2016	Reumatología Clínica	Sensibilidad al gluten no celíaca y enfermedades reumatológicas	Artículo de investigación	Se revisan el concepto y los problemas diagnósticos de la SGNC. Proponen como hipótesis la asociación de la SGNC a la fibromialgia y las enfermedades autoinmunes.	Se describen observaciones clínicas que apoyan esta hipótesis, destacando el beneficio clínico del tratamiento de la sensibilidad al gluten.
Nylund et al.(42)	2016	Clinical Nutrition Experimental	The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity	Revisión	Resumir el conocimiento actual sobre la influencia de la microbiota en la EC y la SGNC.	Los autores encuentran que la microbiota intestinal parece cumplir un papel en el desarrollo de EC y de SGNC, aunque más estudios son necesarios al respecto.

6. Discusión

Los resultados obtenidos nos muestran que la SGNC es una afección gastrointestinal que, en muchos casos, puede repercutir en el organismo de manera sistémica.

Se postula que en la SGNC se produce una activación del sistema inmune innato. Esta hipótesis se ve apoyada por un estudio realizado por Uhde et al (22), en el cual se observa que los anticuerpos contra el LPS bacteriano y la flagelina, marcadores de activación del sistema inmune innato, presentan mayor reactividad en pacientes con SGNC. Además, Heydari et al (18) detectaron que la expresión de la citoquina IL-1 se encuentra aumentada en personas con SGNC frente a EC o pacientes sanos. Aunque este aumento no fue estadísticamente significativo, se sabe que la familia de interleucinas IL-1 y sus receptores está principalmente asociada con la inmunidad innata (43).

En la actualidad no existen pruebas diagnósticas fiables para detectar esta patología, y se continua utilizando el protocolo diagnóstico establecido en un congreso celebrado en Salerno en el año 2014 (13), y que se explica en la introducción de este trabajo (13). Tanto Cardoso-Silva et al (20) como Infantino et al (21) encuentran que la presencia de AAG en SGNC no presenta correlación suficiente para usarse como prueba diagnóstica. En aquellos pacientes que presenten manifestaciones cutáneas sería interesante explorar si la presencia de la fracción C3 del complemento en uniones dermoepidérmicas podría ayudar al criterio diagnóstico, dado que Bonciolini et al (19) encuentran que está presente en el un gran porcentaje de pacientes con SGNC.

Por otro lado, parece que la estrategia más prometedora en cuanto al establecimiento de unas pruebas diagnósticas fiables podría estar relacionada con el estado del transcriptoma. Por un lado, Efthymakis et al (27) identificó 300 transcritos cuya expresión era diferencial en pacientes con SGNC, la mayor parte de ellos de ARN no codificante, lo que sugiere la posible importancia de estos los distintos ARN reguladores en el desarrollo de la patología. En cuanto a los ARN encontrados que codificaban para proteínas, llaman la atención aquellos relacionados con la vía *hedgehog*. Esta vía parece estar implicada en la respuesta antiinflamatoria de la lámina propia intestinal (44), y se ha visto que su expresión se encuentra disminuida en pacientes con EC (45). Además, las proteínas encontradas estaban relacionadas con el funcionamiento del

sistema inmune, y con la regulación de los ritmos circadianos, lo que podría explicar por qué una gran número de personas que sufren afecciones gastrointestinales reportan sueño de mala calidad (46).

Por otro lado, la identificación, por parte de Clemente et al (32), de 7 microARNs sobre expresados tanto en las células de la mucosa intestinal de pacientes con SGNC, como en LSP, podría facilitar el diagnóstico a partir de una extracción sanguínea de los pacientes. El microARN que parece ser mejor predictor según este estudio, hsa-miR-30e-5p, también parece ser un marcador para otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (47), por lo que hace falta realizar más investigaciones al respecto.

Resulta curioso y sorprendente el dato presentado por Heydari et al (18), que encuentra que la presencia del genotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 (típico de EC) es menor en pacientes con SGNC que en personas sin afecciones gastrointestinales.

Massironi et al (24) ponen de manifiesto que el gluten tiene algunos efectos sobre funcionamiento del sistema digestivo, en concreto sobre el vaciado gástrico y el patrón de contracción-relajación de la vesícula biliar, independientemente de si se sufre algún trastorno relacionado con el consumo de gluten o no.

En cuanto al daño que experimenta el epitelio intestinal en la SGNC encontramos información contradictoria. Cardoso-Silva et al (20) informa en una revisión realizada en el año 2019 de un estudio que encuentra que en la SGNC no se producen daños en la barrera intestinal, y a su vez, de otro en el que los autores observan que los pacientes con SGNC presentan aumentada la permeabilidad intestinal minutos después de la ingestión de trigo. Además, Hollon et al (29) observa que la presencia de gliadina en SGNC afecta a la función de la barrera intestinal de la misma forma que sucede en EC, aunque las alteraciones no sean tan severas. Así mismo también observa alterada la membrana intestinal de los sujetos del grupo control (sin patologías relacionadas con el consumo de gluten) ante la presencia de gliadina.

Lionetti et al (30) también encuentran que la zonulina, modulador de las uniones estrechas del intestino delgado, se libera ante la presencia de gluten, por lo que parece que los estudios donde se ve aumentada la permeabilidad intestinal en la SGNC son más numerosos. La sobreexpresión de zonulina, y por ende de haptoglobina 2, ya que la zonulina es su precursor, podría estar relacionado con la disrupción de la barrera hematoencefálica, de igual manera que la zonulina juega un papel fundamental en el incremento de la permeabilidad intestinal. Los autores apoyan esta hipótesis con la

observación de que los análogos de zonulina influyen en la barrera hematoencefálica, incrementando su permeabilidad a moléculas marcadoras de alto peso molecular y algunos agentes quimioterapéuticos (30)

Efthymakis et al (27) encontraron que la expresión de la proteína Foxp3 está disminuida en pacientes con SGNC. Foxp3 es un factor de transcripción que se expresa principalmente en un subgrupo de linfocitos T CD4+ que juegan un papel supresor del sistema inmunitario (48). Esto podría contribuir a explicar, al menos en parte, la sintomatología y los trastornos asociados a activaciones alteradas del sistema inmunitario (como patologías autoinmunes) que se asocian con la SGNC.

Típicamente, la exploración histológica de la mucosa del intestino delgado en SGNC muestra un aumento de los linfocitos intraepiteliales, y se clasifican como Marsh 0 o 1, frente a la lesión de la mucosa que se observa en EC, que es Marsh 2 o superior (8). Dieterich et al (28) encontraron que una DLG mejora esta característica, y también observaron una disminución del número de células de Goblet ante la retirada de gluten. Las células de Goblet se encuentran en el epitelio intestinal y son las responsables de la secreción de la capa de mucus que reviste al epitelio intestinal confiriéndole protección (49). La disminución en el número de estas células en el epitelio intestinal, así como del número de linfocitos intraepiteliales, ante un DLG, se puede interpretar como una adaptación del intestino a una nueva situación (sin exposición al gluten), donde no necesita secretar tanto mucus ni la presencia de linfocitos en “primera línea” para mantenerse protegido.

Los receptores similares a Toll (Toll-like receptors) son receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a microbios (PMAMs) y que se encuentran con frecuencia en el epitelio intestinal (42).

La dinámica de la interacción hospedador-microbio a través de estos receptores es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Además, las bacterias intestinales pueden disminuir la permeabilidad intestinal mediante la regulación positiva de la expresión de las proteínas implicadas en la formación de las uniones estrechas del epitelio intestinal. Dado que las bacterias tienen un papel esencial regulando el entorno antigénico de los enterocitos, podrían contribuir al comienzo y la patogénesis de la SGNC (42).

La microbiota intestinal también parece verse alterada en la SGNC. Este hecho puede ser debido a que el gluten afecte directamente a la composición de esta microbiota, pero también podría ocurrir que en la DLG, al limitar el consumo de cereales (tan solo se

consumirían aquellos cereales libres de gluten), el consumo de otros alimentos, como verduras, hortalizas, tubérculos, semillas, etc. se vea aumentado, contribuyendo al estado de la microbiota.

En la SGNC las bacterias productoras de butirato son menos numerosas en pacientes con SGNC que en pacientes sanos. El butirato, o ácido butírico, es un ácido de cadena corta que se está mostrando como un regulador potente del sistema inmunitario y del metabolismo energético, y parece clave en el eje microbioma-intestino-cerebro (50). Esto podría explicar parte de los efectos sistémicos que se observan en algunos pacientes con SGNC, especialmente en aquellos que cursan síntomas neurológicos y psiquiátricos.

En base a los estudios encontrados al realizar esta revisión, no parece que los FODMAPs sean responsables directos de la fisiopatología observada en la SGNC. Autores como Priyanka et al (26) consideran que una vez que la barrera intestinal se ha visto alterada, los FODMAPs podrían producir síntomas gastrointestinales, y que además otros componentes del trigo (inhibidores de la α -amilasa, lectinas y aglutininas) también pueden contribuir al desarrollo y/o mantenimiento de la SGNC. De esto ser así, los productos comerciales libres de gluten dejarían de tener sentido práctico, y una DLG adecuada pasaría por sustituir los cereales de la dieta por otros alimentos, como tubérculos, que también aportan una cantidad elevada de hidratos de carbono, combinados con verduras para aumentar la ingesta de micronutrientes. Algunos autores, como Schnedl et al (33) hipotetizan que la histamina podría ser un agente causal de la SGNC, aunque hacen falta más investigaciones al respecto.

Parece clara la asociación de la SGNC con el desarrollo potencial de enfermedades autoinmunes. El sistema inmunitario se ve alterado y con ello es más probable que acabe atacando a células del propio organismo. Esta afirmación se apoya en el dato presentado por Losurdo et al (34), que encuentra que el anticuerpo ANA, marcador de enfermedades autoinmunes, está presente en casi la mitad de afectados por SGNC.

En cuanto a las enfermedades neurológicas, existen distintos estudios que muestran que la DLG es efectiva para revertir los síntomas cuando la patología no se encuentra en estados muy avanzados (36,51). Los mecanismos propuestos por Lionetti et al (30), mediante los cuales el gluten podría desencadenar patologías neurológicas necesitan ser estudiados para poder ser confirmados o refutados. El hecho de que menos del 10% de los pacientes que experimentan GA presenten síntomas gastrointestinales resulta

sorprendente, y podría haber dificultado en muchos casos la interpretación de que la causa raíz del problema se encontraba en algunos alimentos consumidos.

En cuanto a enfermedades psiquiátricas, se presentan reportes de un caso de distintas patologías, en concreto, TOC (37), psicosis (30) y problemas de fertilidad (39). En todos estos casos la sintomatología presentada mejora cuando se introduce DLG. En cuanto a los problemas de fertilidad, Bonciolini et al (19) también encuentra relación entre los niveles elevados de IL-1 que se observan en SGNC e infertilidad.

Por otro lado, Isasi et al (41) presenta numerosos casos encontrados en su práctica clínica donde pacientes con distintos síntomas reumatológicos y diagnósticos de fibromialgia presentan mejoría o remisión total de los síntomas cuando se adhieren a DLG. Sin embargo, en los reportes de un caso es difícil diferenciar si se trata de causalidad o de una asociación causal.

En cuanto a las deficiencias nutricionales y los cambios en la dieta que reportan Losurdo et al (51) en pacientes con SGNC, los cuales incluyen la retirada de fruta, vegetales y productos lácteos, deja en evidencia la poca comprensión que gran parte de la población tiene acerca del gluten y los alimentos en los que podemos encontrarlo, así de como realizar adecuadamente una DLG.

7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Esta revisión narrativa recoge información actual y relevante acerca de la fisiopatología de la SGNC, patología que se ha empezado a estudiar con intensidad suficiente tan solo durante los últimos diez años, según muestran la cantidad de publicaciones que podemos encontrar en bases de datos bibliográfica, como Pubmed.

Existen muchos interrogantes abiertos y, en base a la información disponible, no parece posible contestar de forma categórica a las preguntas investigables planteadas en este trabajo.

Por lo tanto, las líneas de investigación futuras deberían seguir la línea actual e ir encaminadas a desentrañar los mecanismos moleculares (genéticos, bioquímicos, epigenéticos, inmunológicos, ...) que subyacen bajo este trastorno, así como a dilucidar si el gluten es el único responsable, o intervienen más agentes en el desencadenamiento y mantenimiento de la SGNC.

Encontrar un biomarcador que sirva como criterio diagnóstico parece clave a la hora de identificar correctamente a los pacientes que sufren SGNC con el objetivo de adecuar el tratamiento, que en la actualidad consiste en aplicar DLG. En este aspecto, parece que el estudio del transcriptoma puede arrojar frutos en un futuro, pero todavía hace falta más investigación al respecto.

Podría ser de utilidad investigar qué aspectos del epigenoma se ven afectados ante el consumo de gluten, y como influyen en la expresión génica de estos pacientes.

La mayor parte de estudios al respecto del consumo de gluten se realizan sobre segmentos de la población que padecen algún tipo de trastorno relacionado, pero sería interesante explorar más a fondo como influye el consumo de gluten frente a una DLG en personas sanas.

8. Conclusiones

La SGNC es un trastorno relacionado con el consumo de gluten del que no se conoce su fisiopatología. Es una patología que se lleva estudiando poco tiempo, y los estudios disponibles apuntan a que el sistema inmunitario innato se ve involucrado en su desarrollo, así como un ligero aumento de la permeabilidad intestinal. En este último punto todavía existe cierta controversia.

No se han descubierto marcadores biológicos para esta enfermedad, y actualmente el tipo de diagnóstico que se realiza es de exclusión. Esto dificulta enormemente la identificación de las personas que padecen SGNC, y con ello, la realización de estudios fiables acerca de su prevalencia. Los estudios del transcriptoma están mostrando algunos avances al respecto, y pueden parecer prometedores a la hora de lograr identificar un biomarcador que permita el diagnóstico de la SGNC, aunque hacen falta más estudios al respecto.

No está claro si el gluten es el único responsable del desarrollo de esta patología, o existen otros componentes del trigo que pudieran contribuir al trastorno. También se ha postulado la influencia de los FODMAPs y la histamina en este aspecto.

La sintomatología que experimentan los pacientes con SGNC es muy variada y en muchos casos se solapa con los de otras patologías, con la EC o el SII. Los pacientes con SGNC pueden presentar síntomas gastrointestinales, pero también pueden no presentarlos, siendo la manifestación de los síntomas a nivel extradigestivo, lo que puede dificultar aún más su correcta identificación.

En el presente trabajo se aportan algunos datos que sugieren que el consumo de gluten puede afectar en mayor o menor medida a la población en general, y que no parece preciso padecer ninguna patología para experimentar estos cambios. Sin embargo, son necesarios más estudios acerca de la posible influencia del gluten en personas sanas para poder sacar conclusiones al respecto.

9. Bibliografía

1. Parada A, Araya M. El gluten. su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Rev Med Chil.* 2010;138(10):1319–25.
2. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-celiac gluten sensitivity: A review. *Med.* 2019;55(6):1–19.
3. Green PH, Bana Jadri N. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362:383–91.
4. Lewkonja RM. Samuel Gee, Aretaeus, and the Coeliac Affection. *Br Med J.* 1974;2(5916):442.
5. Estefanía Buedo P, Rodrigo Buffone I. Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada. *Rev Clínica Med Fam.* 2014;7(3):212–9.
6. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol.* 2017;42(2):351–60.
7. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun;21(23):7110–9.
8. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten. Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chil.* 2015;143(5):619–26.
9. Ellis A, Linaker BD. NON-CŒLIAC GLUTEN SENSITIVITY? *Lancet* [Internet]. 1978 Jun 24 [cited 2020 Mar 26];311(8078):1358–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673678924273>
10. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Alvarez Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):417–23.
11. 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(13):2395–408.
12. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(3):529-539.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.040>
13. 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.
14. Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)—a currently undefined

- disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (D. Allergo J Int. 2018;27(5):147–51.
15. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF. Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Apr 6];30(8):e13392. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.13392>
 16. 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* [Internet]. 2011;9(1):23. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/23>
 17. Alvisi P, De Fazio L, Valerii MC, Cavazza E, Salerno A, Lacorte D, et al. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(8):1005–12.
 18. Heydari F, Rostami-Nejad M, Moheb-Alian A, Mollahoseini MH, Rostami K, Pourhoseingholi MA, et al. Serum Cytokines Profile in Treated Celiac Disease Compared with Non-celiac Gluten Sensitivity and Control: a Marker for Differentiation. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2018 Sep 30 [cited 2020 Apr 6];27(3):241–7. Available from: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/45>
 19. Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: Clinical histological and immunopathological features. *Nutrients*. 2015;7(9):7798–805.
 20. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, et al. Intestinal barrier function in gluten-related disorders. *Nutrients*. 2019;11(10):2325.
 21. Infantino M, Manfredi M, Meacci F, Grossi V, Severino M, Benucci M, et al. Diagnostic accuracy of anti-gliadin antibodies in Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Apr 6];451:135–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000989811500426X>
 22. 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;65(12):1930–7.
 23. Di Stefano M, Pesatori EV, Manfredi GF, De Amici M, Grandi G, Gabriele A, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity in patients with severe abdominal pain and

- bloating: The accuracy of ALCAT 5. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2018;28:127–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.017>
24. Massironi S, Branchi F, Fraquelli M, Baccarin A, Somalvico F, Ferretti F, et al. Effects of a gluten-containing meal on gastric emptying and gallbladder contraction. *Nutrients*. 2018;10(7):6–13.
 25. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015 Dec;7(12):10417–26.
 26. 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;2018:1561476.
 27. Efthymakis K, Clemente E, Marchioni M, Di Nicola M, Neri M, Salles M. An Exploratory Gene Expression Study of the Intestinal Mucosa of Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar;21(6).
 28. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, Schwappacher R, Wirtz S, Agaimy A, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr* [Internet]. 2019;38(2):697–707. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.017>
 29. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio 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.
 30. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity. *Nutrients*. 2015 Jul;7(7):5532–9.
 31. Leccioli V, Oliveri M, Romeo M, Berretta M, Rossi P. A new proposal for the pathogenic mechanism of non-coeliac/non-allergic gluten/wheat sensitivity: Piecing together the puzzle of recent scientific evidence. *Nutrients*. 2017;9(11).
 32. Clemente E, Efthymakis K, Carletti E, Capone V, Sperduti S, Bologna G, et al. An explorative study identifies miRNA signatures for the diagnosis of non-celiac wheat sensitivity. *PLoS One*. 2019;14(12).
 33. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Mangge H, Holasek SJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res* [Internet]. 2018 Apr 27 [cited 2020 Apr 6];67(4):279–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00011-017-1117-4>
 34. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm.

- World J Gastroenterol. 2018 Apr;24(14):1521–30.
35. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Lauret E, Rodriguez-Peláez M, Soucek M, Ciccocioppo R, et al. Gluten ataxia is better classified as non-celiac gluten sensitivity than as celiac disease: a comparative clinical study. *Immunol Res* [Internet]. 2016 Apr 16 [cited 2020 Apr 6];64(2):558–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-015-8750-1>
 36. Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewald RA, Aeschlimann DP, Sarrigiannis PG, Hoggard N, et al. Neurological dysfunction in coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):561–7.
 37. Couture DC, Chung MK, Shinnick P, Curzon J, McClure MJ, LaRiccia PJ. Integrative Medicine Approach to Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder and Anxiety: A Case Report. Vol. 5, *Global advances in health and medicine*. United States; 2016. p. 117–21.
 38. D'Alcamo A, Mansueto P, Soresi M, Iacobucci R, Blasca F La, Geraci G, et al. Contact Dermatitis Due to Nickel Allergy in Patients Suffering from Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2017 Feb;9(2).
 39. Bold J, Rostami K. Non-coeliac gluten sensitivity and reproductive disorders. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 6];8(4):294–7. Available from: <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/9c5c90f042383d9921107a8eea460905>
 40. Pieczyńska J. Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same effects on reproductive disorders? *Nutrition*. 2018;48:18–23.
 41. Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Sensibilidad al gluten no celíaca y enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Apr 6];12(1):4–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X15000327>
 42. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr Exp* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Apr 6];6:17–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352939316000038>
 43. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):8–27.
 44. Zacharias WJ, Li X, Madison BB, Kretovich K, Kao JY, Merchant JL, et al. Hedgehog is an anti-inflammatory epithelial signal for the intestinal lamina propria. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(7):2368–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 45. Liang R, Hinds R, Abud HE, Cheng W. Hedgehog signalling is downregulated in

- celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(1):2012–4.
46. Ballou S, Alhassan E, Hon E, Lembo C, Rangan V, Singh P, et al. Sleep Disturbances Are Commonly Reported Among Patients Presenting to a Gastroenterology Clinic. *Dig Dis Sci*. 2018 Nov;63(11):2983–91.
 47. Kim B-S, Jung J-Y, Jeon J-Y, Kim H-A, Suh C-H. Circulating hsa-miR-30e-5p, hsa-miR-92a-3p, and hsa-miR-223-3p may be novel biomarkers in systemic lupus erythematosus. *HLA*. 2016 Oct;88(4):187–93.
 48. Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2009;665:17–29.
 49. Świąch E, Tuśnio A, Barszcz M, Taciak M, Siwiak E. Goblet cells and mucus layer in the gut of young pigs: Response to dietary contents of threonine and non-essential amino acids. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2019 May;103(3):894–905.
 50. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int*. 2016 Oct;99:110–32.
 51. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoroso A, Ierardi E, DiLeo A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1521–30.