

УДК: 616.341:615.37:616-056.3

Новый взгляд на спектр глютен-ассоциированных расстройств

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

A new look at the spectrum of gluten-related disorders

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova.

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** целиакия, аллергия на белки пшеницы, идиопатическая чувствительность к глютену

Еще приблизительно десять лет назад целиакия за пределами Европы считалась крайне редким заболеванием и, таким образом, практически полностью игнорировалась врачами в ежедневной рутинной практике. Всего за 10 лет целиакия во всем мире перешла из небытия в центр внимания врачей гастроэнтерологов, педиатров и других специалистов. Сейчас наблюдается один интересный феномен: количество индивидов, охваченных аглютенной диетой (АГД) оказывается значительно выше, чем предполагаемое количество пациентов с целиакией. Эта тенденция опирается на понятие, что наряду с целиакией, существуют другие условия, связанные с употреблением в пищу глютена (1).

В последние годы, углубленные исследования целиакии привели не только к увеличению числа пациентов с целиакией, но и к появлению широкого спектра заболеваний, связанных с употреблением в пищу глютена. В этой статье будут суммированы мировые знания о трех основных формах глютен-ассоциированных реакций: аллергической (аллергия на белки пшеницы), аутоиммунной (к ней относится целиакия, герпетиформный дерматит и

глютеносенситивная энтеропатия) и, возможно, иммуно-опосредованной (идиопатическая чувствительность к глютену), а также будут намечены различия в патогенезе, клинике и эпидемиологии этих состояний (2,7,18).

Целиакия и аллергия на белки пшеницы являются реакциями, возникающими в ответ на попадание глютена в организм, и затрагивающие адаптивный иммунитет. В обоих этих состояниях реакции на глютен опосредованы активацией Т-клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Однако при аллергии на белки пшеницы происходит сшивание Ig E повторяющимися последовательностями пептидов глютена (например, серин-глутамин-глутамин-глутамин-(глутамин)-пролин-пролин-фенилаланин), который вызывает высвобождение химических медиаторов, таких как гистамин, из базофилов и тучных клеток. В противоположность этому, целиакия является аутоиммунным заболеванием, о чем свидетельствуют серологические марке-

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

ры, особенно аутоантитела против тканевой трансглутаминазы (tTG) и антител к эндомиозию (EMA) (3).

Кроме целиакии и аллергии на белки пшеницы бывают случаи реакций на глютен, в которые не вовлечены ни аллергические, ни аутоиммунные механизмы. Это состояние определяется как идиопатическая чувствительность к глютену. У некоторых людей, испытывающих дистресс, после употребления продуктов, содержащих глютен и отмечающих улучшение, после АГД может иметь место идиопатическая чувствительность к глютену, а не целиакия. Такие пациенты не переносят глютен и при попадании его внутрь у них развиваются реакции, которая обычно, в отличие от целиакии, не приводят к повреждению слизистой в тонком кишечнике. В то время как желудочно-кишечные симптомы при идиопатической чувствительности к глютену могут напоминать те, которые возникают при целиакии, общая клиническая картина не сопровождается появлением аутоантител к tTG или других специфических для целиакии антител (3,4).

Аллергические реакции (начало: от нескольких минут до нескольких часов после воздействия глютена) [2,19]

Аллергия на белки пшеницы

Определяется как неблагоприятные иммунологические реакции на белки пшеницы. В зависимости от способа контакта с аллергеном и механизмов иммунологической реакции, аллергия на белки пшеницы классифицируется на:

- классическую пищевую аллергию, с преимущественным поражением кожи, желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей;
 - анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой;
 - профессиональная астма (астма пекаря) и ринит;
 - контактная крапивница.
- В патогенезе этих заболеваний центральную роль играют антитела класса Е.

Большая часть исследований о побочных аллергических реакций на пшеницу была сосредоточена на респираторной аллергии (астма пекаря), которая во многих странах является одной из наиболее распространенных профессиональных аллергий. Пищевая аллергия на пшеницу, которая в своих крайних формах может привести к анафилаксии и смерти, вероятно, менее распространенные среди населения в целом.

Эпидемиология

Как сообщалось в популяционных когортных исследованиях, распространенность сенсибилизации к пшенице среди 2,336 четырехлетних детей составила 4% и уменьшаясь с течением времени.

Другое исследование, проведенное среди 273 детей в возрасте от двух до десяти лет, достигло противоположных выводов и показало, что распространенность IgE-опосредованной реакции на пшеницу увеличивается с возрастом с 2% до 9%. В систематическом обзоре двух популяционных исследований было сообщено о распространенности до 0,5% положительных иммунологических тестов на пшеницу у детей. У взрослых, распространенность сенсибилизации к пшенице (оценивается IgE) была выше (> 3% в ряде исследований), чем предполагалось ранее (<1%). Что касается наследственности семейных форм пищевой аллергии, текущие когортные исследования в США показали, что предполагаемая наследуемость специфических IgE была статистически значима для всех девяти проверенных пищевых аллергенов, в том числе пшеницы (2,19).

Диагностика

Первый уровень диагностики аллергии на пшеницу - кожные тесты и определение специфического IgE. Тем не менее, положительная прогностическая ценность этих тестов составляет менее 75%, особенно у взрослых вследствие перекрестной реакции с пылью некоторых трав. Кроме того, многие коммерческие реагенты для кожных прик-тестов имеют низкую чувствительность, так как они представляют собой смесь воды и соли растворимых белков пшеницы, которые не содержат аллергенов из нерастворимой фракции глиадины. Таким образом, во многих случаях необходимо принятие аллергена через рот для окончательной диагностики пищевой аллергии. Выявление в сыворотке антител класса G к пшенице или к глиадину не указывает на наличие аллергии к белкам пшеницы (2,19).

Аутоиммунные реакции (начало: от нескольких недель до нескольких лет после воздействия глютена) (2,19)

Целиакия

Иммуно-опосредованное (аутоиммунное) системное расстройство вызванное глютенем и связанными с ним проламинами у генетически (в основном HLA-DQ2 и HLA-DQ8) восприимчивых людей характеризуется сочетанием: глютен-зависимых клинических проявлений, наличием антител к тканевой трансглутаминазе (tTG), энтеропатией.

Время возникновения симптомов: от нескольких недель до нескольких лет после воздействия глютена.

Целиакия вызвана употреблением в пищу глютена: белковый компонент пшеницы, ржи, ячменя, но не овса. Результат такого воздействия определяет различные степени повреждения кишечника. У большинства пациентов с целиакией, энтеропатия обратима на фоне АГД.

Целиакия является наиболее распространенной причиной энтеропатии в странах Европы, и наличие энтеропатии является необходимым условием для постановки диагноза целиакии. Как правило, воспаление при целиакии включает в себя повышенную интраэпителиальную инфильтрацию лимфоцитов (IEL), в количестве чаще всего > 25/10010 клеток. Еще одной особенностью является то, что при целиакии включается адаптивный Т-клеточный ответ (на глютен), и что это происходит у людей с положительными локусами DQ2 и DQ8. Все чаще важную роль играет наличие специфических антител к эндомиозию, антител к тканевой трансглутаминазе и / или к деамидированным пептидам глиаина и антиглиадиновых антител. Эти антитела поддерживают диагноз целиакии, но сами по себе не являются подтверждающими.

Для подтверждения диагноза целиакии необходима биопсия двенадцатиперстной кишки, произведенная на содержащей глютен диете. Необходимо от четырех до пяти биопсий для диагностики целиакии, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки.

Используются три гистологических классификации: Marsh, Marsh-Oberhuberand, Corazza.

Эпидемиология

Целиакия является одним из наиболее распространенных заболеваний в странах, населенных преимущественно людьми европейского происхождения (страны Европы, Северной и Южной Америки, Австралия) поражающая около 1% от общего населения. Интересно, что последние исследования показывают тенденцию к увеличению распространенности целиакии в течение последних нескольких десятилетий по причинам, которые в настоящее время неясны.

Патогенез

Ключевую роль в возникновении целиакии играет генетическая предрасположенность. Хорошо известно, что целиакия прочно ассоциирована со специфическим лейкоцитарным антигеном человека (HLA) гена главного комплекса гистосовместимости класса II (MCH) известные как HLA-DQ2 и HLA-DQ8, расположенные в 21хромосоме. С другой стороны, не-HLA гены совместно вносят больший вклад в генетический фон целиакии, чем HLA гены.

Иммуно-опосредованные формы (начало проявления: от нескольких часов до нескольких дней после воздействия глютена) [7, 8]

Недавний рост рынка аглютенных продуктов в США поднимает вопрос о возможной глютен-ассоциированной реакции, отличной от целиакии и аллергии на белки пшеницы. Сейчас становится ясно, что, помимо целиакии и аллергии на белки пшеницы есть случаи реакции на глютен, в которых ни аллергические, ни аутоиммунные механизмы не могут быть идентифицированы. Это, как правило, определяется как чувствительность к глютену не связанная с целиакией или идиопатическая чувствительность к глютену. У некоторых людей, испытывающих дискомфорт при употреблении в пищу продуктов, содержащих глютен, появляется улучшение после АГД, у них может иметь место чувствительность к глютену, а не целиакия. Чувствительность к глютену является состоянием отличным от целиакии и не сопровождается появлением антител к тканевой трансглутаминазе или других аутоиммунных сопутствующих заболеваний. Макро- и микроскопическая картина тонкого кишечника у этих пациентов обычно без патологических изменений. Однако эти два условия не могут быть выделены клинически, так как симптомы, наблюдаемые у пациентов с чувствительностью к глютену, часто наблюдаются при целиакии. В качестве определения случая чувствительности к глютену предлагается состояние, в котором аллергический и аутоиммунный механизмы были исключены (диагностика по критериям исключения). В частности, это случаи с отрицательными иммунологическими аллергическими тестами на пшеницу или отрицательными серологическими маркерами целиакии (отсутствие антител к эндомиозию и к тканевой трансглутаминазе, при исключении дефицита IgA); нормальной гистологической картиной двенадцатиперстной кишки; с возможным наличием биомаркеров к нативному глютену (положительные антиглиадиновые антитела); с клиническими симптомами, которые могут перекрещиваться с симптомами целиакии или аллергией на пшеницу, а также исчезновение симптомов на АГД.

Симптомы при чувствительности к глютену могут напоминать симптомы целиакии, но с преобладанием внекишечных симптомов, таких как изменение в поведении, боли в костях или в суставах, мышечные спазмы, онемение ног, потеря веса и хроническая усталость. В период между 2004 и 2010гг,

Табл. 1

Риск генетической предрасположенности [19]

Общая популяция	1%
Присутствие локусов HLA DQ2 или DQ8	2-3%
Родственники первой линии родства с больными целиакией, неизвестная HLA	10-15%
Родственники первой линии родства с больными целиакией, неизвестная имеющие локусы HLA DQ2 или DQ8	20-30%

в Центре исследования Целиакии университета Мэриленда было исследовано 5896 пациентов. Критерии чувствительности к глютену наблюдались у 347 (1:17, 6%) пациентов. Симптомами чувствительности к глютену были боли в животе (у 68% пациентов); экзема и/или сыпь (40%); головная боль (35%), «туманный ум» (34%), усталость (33%), диарея (33%); депрессия (22%); анемия (20%), онемение в ногах, руках или пальцах 20%, а также боли в суставах (11%) (17).

В то время как МНС класса II HLA-DQ2 и HLA-DQ8 присутствуют практически у всех пациентов целиакией, эти локусы присутствуют только у 50% пациентов с чувствительностью к глютену, но это значительно выше, чем в общей популяции. Кроме того, была показана ассоциация HLA-DQ2 с чувствительностью к глютену с преобладанием диареи, синдромом раздраженного кишечника (СРК). Поэтому участие МНС-зависимого адаптивного иммунного ответа при чувствительности к глютену в настоящее время неясно и требует дальнейших исследований (8).

За последнее десятилетие было проведено несколько исследований, были выявлены признаки и симптомы, связанные с чувствительностью к глютену не связанной с целиакией, особенно в отношении нервно-психических расстройств. У пациентов с шизофренией титры антиглиадиновых антител оказались выше, чем ожидалось. АГД улучшает поведение в подгруппе детей с расстройствами аутистического спектра. Тем не менее, в настоящее время не существует лабораторных биомаркеров специфичных для чувствительности к глютену не связанной с целиакией. Обычно диагноз основывается на критериях исключения; наиболее часто используется АГД с последующим введением глютена для оценки улучшения состояния здоровья при исключении или сокращении из рациона пациента продуктов, содержащих глютен (16).

Патогенез идиопатической чувствительности к глютену [11,12]

В ходе экспериментов по изучению влияния глютена (глиадина) на кишечную стенку было установлено, что даже в здоровом, гистологически не

измененном, кишечнике, хроническое воздействие глютена может приводить к повышенному высвобождению зонулина (белка, нарушающего выработку клаудина и окклюдина, составляющих основу плотных контактов между энтероцитами).

Зонулин- белок, открытый в 2000 году, аналог токсина холерного вибриона ZOT (Zonula occludens toxin), участвует в функционировании плотных контактов между клетками эпителия слизистой кишечника. Зонулин связывается со своим рецептором на поверхности эпителия и усиливает каскад реакций, приводящих к расширению межклеточных контактов и росту проницаемости кишечника для макромолекул, в том числе и глютена.

В этих условиях регистрируется преходящее повышение проницаемости кишечного барьера, хотя не столь выраженное, как при целиакии.

Можно предположить, что даже у практически здоровых лиц в условиях физиологических изменений иммунитета (при гормональных перестройках, хирургических вмешательствах, сильных стрессах) и изменениях состава пристеночной микрофлоры реализуется патогенное действие глютена. Возможно, при этом происходит манифестация целиакии, воспалительных заболеваний кишечника или постинфекционного СРК.

Глиадин активирует зонулин независимо от генетической склонности к развитию аутоиммунных реакций, что приводит к повышенной кишечной проницаемости для макромолекул. Другие авторы подтверждают самостоятельную способность глютена повышать проницаемость межклеточных контактов.

При идиопатической чувствительности к глютену стимулируется иннантный иммунитет. Это проявляется увеличением продукции ИЛ-15, увеличением проницаемости слизистой кишечника для макромолекул, увеличением тол-подобных рецепторов на поверхности макрофагов. Но при этом не происходит стимуляция адаптивного иммунитета, следовательно, не происходит выработки антител. Антитела к глиадину могут обнаруживаться в 50% случаев (для сравнения в общей популяции они присутствуют 12%), что говорит об их низкой специфичности. При целиакии, как правило, увеличивается количество интраэпителиальных лимфо-

Табл. 2

Клинические проявления чувствительности к глютену без целиакии [2, 16, 20]

СРК-подобные симптомы:	Внекишечные проявления
Боль	Периферическая нейропатия «идиопатическая»
Диарея	Головные боли
Запор	Церебральная атаксия «идиопатическая»
Вздутие	Миопатии
Чувство неполного опорожнения прямой кишки	Шизофрения, психозы
Регрессия симптомов на фоне АГД	Бессимптомное повышение уровня трансаминаз
	Синдром хронической усталости
	Кальцификация базальных ганглиев
	Аутоиммунные расстройства: СД 1 типа, тиреоидит, рассеянный склероз

Различия целиакии и идиопатической чувствительности к глютену

	Целиакия	Чувствительность к глютену
Определение	Хроническая энтеропатия, обусловленная иммунологическими реакциями на глютен у генетически предрасположенных лиц	Внекишечные проявления и симптомы, соответствующие функциональным расстройствам, разрешаются на фоне аглютеновой диеты. Определение Осло: проявления чувствительности к глютену при которых исключено наличие целиакии.
Маркеры	АТ к тТГ + АТ к деамидированным фрагментам глиадины+ HLA -DQ 2; HLA- DQ8+	АТ к глиадину +/- АТ к тТГ --- АТ к деамидированным фрагментам глиадины--- HLA -DQ 2; HLA- DQ8---
Иммунитет	Адаптивный иммунитет ↑ ИФН-у цитотоксических реакций; ↑ выработки а/т	Иннатный иммунитет ↑ продукции ИЛ-15 ↑ проницаемости ↑ толл-подобных рецепторов
Реакции гиперчувствительности	АТ к Ттг АТ к деамидированным фрагментам глиадины	АТ к глиадину-50% (в популяции 12%)
Развитие аутоиммунных реакций	Характерно	Вероятно- по прошествии времени
Триггеры	Глютен в минимальном количестве	Глютен, количество неизвестно
Тактика лечения	Строгая АГД	АГД, однако допускаются небольшие количества глютена

цитов, чаще всего >25 на 100 энтероцитов. Другая особенность целиакии том, что при ней включается адаптивный Т-клеточный ответ (на глютен) у DQ2 DQ8 позитивных людей (но наличие этих локусов не обязательно).

Выявление признаков «глютеновой болезни» у больных СРК

Был проведен систематический обзор 14 исследований по типу «серии случаев» или «случай-контроль» (n=4204; n СРК=2278). Относительный риск выявления антител к глиадину в группе контроля был равен 1,0. Относительный риск в группе больных СРК был следующий: выявление антител к глиадину был равен 3,4; выявление антител к тканевой трансглутаминазе был равен 2,94; выявление гистологических признаков целиакии 4,34. По сравнению с целиакией более выражено нарастание боли животе при возобновлении приема глютена (p=0,01). Частота выявления признаков соматизированного расстройства личности низкая; частота акцентуации личности, тревоги, депрессии не отличается от целиакии (4).

Предполагаемые критерии диагностики идиопатической чувствительности к глютену без целиакии [2, 6, 7]

- Отсутствие антител к тканевой трансглутаминазе и деамидированным фрагментам глиадины
- В 50% случаев обнаруживаются антитела к глиадину.

- 0-1-2 стадия поражения слизистой по March
- Любой гаплотип HLA
- Положительный эффект аглютеновой диеты

Таким образом, только ответ симптома/симптомов на аглютеновую диету не должен рассматриваться в качестве диагностического критерия целиакии, т.к. это не позволяет различить целиакию и идиопатическую чувствительность к глютену. Диагноз идиопатической чувствительности к глютену должен рассматриваться только после того, как исключена целиакия соответствующим тестированием.

Тактика ведения пациентов с чувствительностью к глютену является неопределенной, так как на сегодняшний день не ясны терапевтические принципы. Глютен-чувствительные пациенты, имеющие симптомы СРК и антитела класса G к глютену, это «сироты, живущие на ничьей земле» не признаны ни специалистами по функциональным заболеваниям, ни специалистами по инфекционным болезням, ни специалистами по целиакии. Неизвестно, разовьются ли у части глютен-чувствительных субъектов без целиакии когда-нибудь целиакия или они будут продолжать составлять отдельную нозологию [8].

Литература

1. Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, Ciar á n P. Kelly, Audrey H. Calderwood. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656–676.
2. Anna Sapone, Julio C Bai. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification *BMC Med.* 2012; 10:13.
3. Anna Sapone. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2011, 9:23.
4. Biesiekierski JR, Newham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doeckel JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal

- symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterology* 2011 March; 106 (3): 508-14
5. Brottveit M, Vandvik PO, Wojnusz S, Lovik A, Lundin KE, Boye B. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Jul;47(7):770-7.
6. Di Sabatino Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility. *Ann Int Med* 2012
7. Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist? *BMJ* 2012.
8. Elena F. Verdu, David Armstrong, B Chir, Joseph A. Murray. Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The "No Man's Land" of Gluten Sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2009 June; 104(6): 1587-1594.
9. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;10(10):1096-100.
10. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Feb;42(1):71-8.
11. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):151-75.
12. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:25-33.
13. Husby et al. New ESPGHAN guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents. *JPGN* 2012
14. Jonas F Ludvigsson The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.
15. Lundin KE, Alaedini A. Non-coeliac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012 Oct;22 (4):723-34.
16. Med Clin 2013 Gluten-related disorders and demyelinating diseases; Sapone et al., *BMC Med.* 2012.
17. Mohammad Javad Ehsani-Ardakani. Gastrointestinal and Non-gastrointestinal Presentation in Patients with Celiac Disease. *Archives of Iranian Medicine, Volume 16, Number 2, February 2013.*
18. Sabel'nikova E.A. Intolerance of gluten—a new disease or undiagnosed celiac disease, *Eksp Klin Gastroenterol.* 2012;(3):87-9.
19. World Gastroenterology Organisation, *Global Guidelines Celiac disease, 2012.*
20. Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженно го кишечника и глютеновой энтеропатии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* №6, 2009 год.

Новий взгляд на спектр глютен-ассоциированных расстройств

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

В последние годы, углубленные исследования целиакии привели не только к увеличению числа пациентов с целиакией, но и к появлению широкого спектра заболеваний, связанных с употреблением в пищу глютена. В статье представлены современные взгляды на спектр глютен – ассоциированных расстройств. Раскрыто понятие идиопатическая чувствительности к глютену, его отличия и сходства с целиакией. Так же отражены современные данные о критериях диагностики и методы лечения чувствительности к глютену без целиакии

Новий погляд на спектр глютен-асоційованих розладів

І.Л. Кляритська, Ю.С. Работягова

В останні роки, поглиблені дослідження целіакії призвели не тільки до збільшення числа пацієнтів з целіакією, а й до появи широкого спектру захворювань, пов'язаних з вживанням в їжу глютену. У статті представлені сучасні погляди на спектр глютен-асоційованих расстройств. Розкрито поняття ідеопатическая чутливості до глютену, його відмінності і подібності з целіакією. Так само відображені сучасні дані про критерії діагностики та методи лікування чутливості до глютену без целіакії

A new look at the spectrum of gluten-related disorders

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova.

Gluten sensitivity has been best recognized and understood in the context of two conditions, celiac disease and wheat allergy. However, some individuals complain of symptoms in response to ingestion of "gluten," without histologic or serologic evidence of celiac disease or wheat allergy. The term non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) has been suggested for this condition, although a role for gluten proteins as the sole trigger of the associated symptoms remains to be established. The term NCGS relates to one or more

of a variety of immunological, morphological or symptomatic manifestations that are precipitated by the ingestion of gluten in people in whom coeliac disease (CD) has been excluded. NCGS is a condition in which gluten ingestion leads to morphological or symptomatic manifestations despite the absence of CD. As opposed to CD, NCGS may show signs of an activated innate immune response but without the enteropathy, elevations in tTG, EMA or DGP antibodies, and increased mucosal permeability characteristic of CD. It is unclear at this time what components of grains trigger symptoms in people with NCGS and whether some populations of patients with NCGS have subtle small intestinal morphological changes. While there is currently no standard diagnostic approach to NCGS, systematic evaluation should be conducted, including exclusion of CD and other inflammatory disorders. This paper suggests that CD and GS are distinct clinical entities caused by different intestinal mucosal responses to gluten. CD results from a complex, and as yet undetermined, interplay of increased intestinal permeability, mucosal damage, environmental factors in addition to gluten, and genetic predisposition, which involves both MHC and non-MHC genes. The typical intestinal lesions in CD are thought to be mediated by both innate and adaptive immune effectors pathways. Our findings suggest that, in a different way, GS is associated with prevalent activation of an innate immune response. Although the mechanisms responsible for the loss of intestinal barrier function in CD have been delineated in part, the factors responsible for the loss of gluten tolerance and the development of autoimmunity in this condition are still incompletely understood.