



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ
ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

*«Αποκωδικοποιώντας τον αιτιοπαθογενετικό
χάρτη της κοιλιοκάκης»*

ΤΣΑΛΗ ΛΑΜΠΡΙΑΝΗ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ
ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

*«Αποκωδικοποιώντας τον αιτιοπαθογενετικό
χάρτη της κοιλιοκάκης»*

ΤΣΑΛΗ ΛΑΜΠΡΙΑΝΗ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Τσαλή Λαμπριανής: 29-10-2021

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 993α/17-12-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ευαγγέλου Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 993α/17-12-2021

«Συγκριτική μελέτη της σχετιζόμενης με τις μεταγγίσεις θνητότητας των καρδιοχειρουργικών ασθενών και του κόστους των μεταγγίσεων»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 1075α/26-09-2023

Επιβλέπων:

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1114α/31-03-2025

1. Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μαρκοζάννης Γεώργιος, Επίκουρος Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λάμπρη Ευαγγελή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Σαρίδη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νοσηλευτικής με έμφαση στη Φροντίδα Χρονίως Πασχόντων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Αλμπάνη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πατρών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 06-06-2025

Ιωάννινα 13-06-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Αφιερώνω τη διδακτορική διατριβή στο σύζυγό μου Μάουρι Ντάβιντε που με εμπνέει και με στηρίζει πάντα. Στις κόρες μου Έλια και Βασιλική για την υπομονή τους, τον ενθουσιασμό τους, το φως τους, στους γονείς μου Ιωάννη και Βασιλική και την αδερφή μου Αναστασία, που ήταν πάντα κοντά μου με την αγάπη τους και την πολύτιμη βοήθεια τους όποτε χρειάστηκε.

Επίσης, αφιερώνω τη διατριβή σε όλα τα παιδιά με κοιλιόκάκη, με τα οποία μοιράζομαι τις ίδιες ανησυχίες και μια κοινή μοίρα.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Τσαλή Λαμπριανή είναι ιατρός, απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Λάρισα) με ειδικότητα Παθολόγος. Η διδακτορική της διατριβή συντάχθηκε βασισμένη στην ανάγκη ανάπτυξης της έρευνας για την κοιλιοκάκη, μιας νόσου με αυξανόμενη επίπτωση, που προσβάλλει τόσο παιδιά όσο και ενήλικες, μια δια βίου ασθένεια, που υποδιαγιγνώσκεται, και έχει σημαντικές επιπτώσεις τόσο στον τρόπο ζωής όσο και στις ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις του και η έρευνα που υπάρχει για αυτή είναι δυσανάλογα ελάχιστη συγκριτικά με τον επιπολασμό της και τον κοινωνικό της αντίκτυπο.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από τρεις ενότητες, τη μελέτη για τους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την κοιλιοκάκη, τη μελέτη για πιθανές γενετικές συσχετίσεις της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II, του σοβαρότερου τύπου κοιλιοκάκης με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, και τη μελέτη για εκβάσεις, συνέπειες υγείας, συννοσηρότητες της κοιλιοκάκης. Αντίστοιχα, εμπεριέχει τρία ερευνητικά σκέλη: 1) σύνθεση και βαθμολόγηση τεκμηρίων από τη βιβλιογραφία, 2) σχεδιασμό και ανάλυση δεδομένων φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας σε βιοτράπεζα γενετικών δεδομένων, 3) σύνθεση και βαθμολόγηση τεκμηρίων από τη βιβλιογραφία.

Ευχαριστώ τα μέλη του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, και ιδιαίτερα τον επιστημονικό υπεύθυνο αυτής της διδακτορικής διατριβής, τον Καθηγητή Τσιλίδη Κωνσταντίνο που μου έδωσε τη δυνατότητα μαζί με τον εκλιπόντα Καθηγητή Ευαγγέλου Ευάγγελο να πραγματοποιήσω τη διατριβή, να αποκτήσω καινούριες ερευνητικές γνώσεις στον τομέα της επιδημιολογίας και να ολοκληρώσω τη διατριβή. Ευχαριστώ επίσης, τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Καθηγήτρια Ντζάνη Ευαγγελία για την υποστήριξή της, καθώς και τον Καθηγητή Κατσάνο Κωνσταντίνο για την υποστήριξή του τόσο στη διατριβή, όσο και ως πάσχουσα ως θεράπων ιατρός μου.

Πρέπει να αναφέρω και να ευχαριστήσω επίσης, το μέλος του Εργαστηρίου Επίκουρο καθηγητή Μαρκοζάννες Γεώργιο για την καθοδήγηση του, καθώς και τους συνεργάτες του Εργαστηρίου Χαλίτσιο Χρήστο και Παγκαλίδου Ειρήνη και τον ιατρό διδάκτορα Φίλη Παναγιώτη για την υποστήριξή τους σε αυτή την επιστημονική διαδρομή.

Από τη διδακτορική διατριβή προέκυψαν οι παρακάτω δημοσιεύσεις:

1. Tsali L, Evangelou E, Ntzani E, Katsanos K, Markozannes G, Filis P, Tsilidis K. Elucidating the non-genetic risk factors for celiac disease: an umbrella review of meta-analyses. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024 Oct 1;36(10):1171-1179. doi: 10.1097/MEG.0000000000002810. Epub 2024 Aug 19.
2. Tsali L, Tsilidis K, Katsanos K, Ntzani E, Manou M, Papandreou C, Markozannes G, Chalitsios C. Polygenic Risk of Refractory Celiac Disease Type II and Its Association with Autoimmune Diseases: A Phenome-Wide Association Study in the UK Biobank (under review)
3. Tsali L, Pagkalidou E, Chalitsios C, Ntzani E, Katsanos K, Markozannes G, Tsilidis K. Evaluating the evidence of health consequences of celiac disease: an umbrella review of meta-analyses

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ.....	1
1.1.1. Παθογένεια της κοιλιοκάκης.....	3
1.1.2. Μορφές-κατηγορίες της κοιλιοκάκης.....	6
1.1.3. Συμπτώματα της κοιλιοκάκης.....	8
1.1.4. Διάγνωση της κοιλιοκάκης.....	9
1.1.5. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης.....	12
1.1.6. Γενετικοί παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης.....	13
1.1.7. Μη γενετικοί παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης.....	14
1.1.8. Θεραπεία της κοιλιοκάκης.....	16
1.2. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ, Η ΣΟΒΑΡΟΤΕΡΗ ΜΟΡΦΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ.....	18
1.3. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ, ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ.....	21
1.4. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	23

2. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΜΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

2.1. Εισαγωγή.....	26
2.2. Υλικά και Μέθοδοι	26
2.3. Αποτελέσματα	30
2.4. Συζήτηση και Συμπεράσματα	42

3. ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΗ UK BIOBANK

3.1. Εισαγωγή.....	47
3.2. Υλικά και Μέθοδοι	47
3.3. Αποτελέσματα	49
3.4. Συζήτηση και Συμπεράσματα	50

4. ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΤΥΠΟΥ II ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΗ UK BIOBANK

4.1. Εισαγωγή	53
4.2. Υλικά και Μέθοδοι	54
4.3. Αποτελέσματα	58
4.4. Συζήτηση και Συμπεράσματα	61

5. ΑΞΙΟΛΟΓΩΝΤΑΣ ΤΑ ΤΕΚΜΗΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

5.1. Εισαγωγή	69
5.2. Υλικά και Μέθοδοι	69
5.3. Αποτελέσματα	73
5.4. Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	79

6. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....

94

7. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....

98

8. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ABSTRACTS IN ENGLISH).....

104

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....

107

1. ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Η κοιλιοκάκη (CeD) είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος του λεπτού εντέρου που αφορά περίπου 1% του γενικού πληθυσμού και εμφανίζεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, από μικρά παιδιά έως και υπερήλικες [1]. Έχει αναφερθεί και με άλλες ονομασίες, όπως: εντεροπάθεια γλουτένης, εντεροπάθεια ευαισθησίας στη γλουτένη και δυσανεξία στη γλουτένη, παρότι ο τελευταίος όρος χρησιμοποιείται συχνά για την περιγραφή των συμπτωμάτων δυσπεψίας που προκαλεί η κατανάλωση γλουτένης σε κάποια άτομα, χωρίς να έχουν ευρήματα κοιλιοκάκης.

Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η νόσος αναπτύχθηκε για πρώτη φορά μετά την τελευταία εποχή των παγετώνων στη εύφορη ημισέληνο της Μέσης Ανατολής με την καλλιέργεια των σιτηρών [2] και η πρώτη περιγραφή της ασθένειας χρονολογείται τον 2^ο μ.Χ. αιώνα από τον Αρεταίο της Καππαδοκίας.

Ιστορικά, ο όρος κοιλιοκάκη προέρχεται από την αρχαία ελληνική περιγραφή της ασθένειας, «κοιλιακός» («κοιλιακή χώρα»), και εισήχθη από τον S.Gee το 1888.

Το 1950 επιβεβαιώθηκε η παρατήρηση που έκανε ο Ολλανδός παιδίατρος W. Dicke για σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας παιδιών, όταν αντί για σιτάρι χρησιμοποιήθηκε στη διατροφή τους το καλαμποκάλευρο και εκ νέου υποτροπή της κοιλιαλγίας και των διαρροϊκών επεισοδίων μετά την επανεισαγωγή των σιτηρών στη δίαιτα.

Το 1952 έγινε η σύνδεση της κατανάλωσης γλουτένης με την κοιλιοκάκη [3], και το 1954 έγινε η περιγραφή της ατροφίας των λαχνών, της χαρακτηριστικής ιστολογικής βλάβης του λεπτού εντέρου στην κοιλιοκάκη [4].

Η κοιλιοκάκη προκαλείται από αντίδραση στην γλιαδίνη, μια προλαμίνη (πρωτεΐνη γλουτένη) που βρίσκεται στους κόκκους του σιταριού, καθώς και σε παρόμοιες πρωτεΐνες που υπάρχουν σε κόκκους άλλων κοινών δημητριακών [2], με διαφορετικά δημητριακά να έχουν διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες προλαμίνες: σιτάρι (γλιαδίνη), κριθάρι (ορδεΐνη), σίκαλη (σικαλίνη), καλαμπόκι (ζεΐνη), βρώμη (αβενίνη) αλλά και υποείδη σιταριού όπως όλυρα, σιμιγδάλι και συναφή είδη, π.χ. τριτικάλε και Kamut μπορούν επίσης να προκαλέσουν τα συμπτώματα της

κοιλιοκάκης [2]. Η γλιαδίνη στο σιτάρι είναι το καλύτερα κατανοητό μέλος αυτής της οικογένειας των προλαμινών.

Ωστόσο, δεν προκαλούν όλες οι προλαμίνες ανοσολογική αντίδραση, και υπάρχει συνεχής συζήτηση για την ικανότητα της αβενίνης (στη βρώμη) για να επάγει αυτήν την αντίδραση στην κοιλιοκάκη. Το πρόβλημα είναι η «γεωργική ανάμειξη», η ανάμειξη της γλουτένης με κόκκους χωρίς γλουτένη πριν μετατραπεί σε τελικό προϊόν διατροφής σε μια μονάδα επεξεργασίας. Η γλουτένη μπορεί να εισέλθει σε φυσικά γεωργικά προϊόντα χωρίς γλουτένη ενώ καλλιεργούνται, κατά τη συγκομιδή, καθώς και ενώ μεταφέρονται και αποθηκεύονται [5].

Ενώ καλλιεργούνται και γίνεται η συγκομιδή των καλλιεργειών, συμπεριλαμβανομένων των δημητριακών χωρίς γλουτένη, και της βρώμης, η γλουτένη μπορεί να αναμιχθεί από τον άνεμο ή τα πουλιά που μεταφέρουν σωματίδια γλουτένης ή σπόρους από άλλα χωράφια, κοντά ή μακριά [5]. Πριν ακόμη φτάσουν τα τρόφιμα σε μια μονάδα επεξεργασίας, υπάρχουν πολλαπλές ευκαιρίες για επαφή με τη γλουτένη.

Άλλα δημητριακά όπως το καλαμπόκι (αραβόσιτος), κεχρί, σόργο, teff, ρύζι, άγριο ρύζι είναι γενικά ασφαλή για τους ασθενείς να τα καταναλώνουν, καθώς και μη δημητριακά, όπως ο αμάραντος, το κινόα, και το φαγόπυρο.

Ενώ η ασθένεια προκαλείται από αντίδραση στη πρωτεΐνη γλιαδίνη του σιταριού, αυτό δεν είναι το ίδιο με την αλλεργία στο σιτάρι και με την μη κοιλιοκακική ευαισθησία στο σιτάρι [Πίνακας 1.1].

Πίνακας 1.1. Κύρια χαρακτηριστικά της κοιλιοκάκης, της αλλεργίας στο σιτάρι και της μη κοιλιοκακικής ευαισθησίας στο σιτάρι.

	Κοιλιοκάκη	Αλλεργία στο σιτάρι		Μη κοιλιοκακική-ευαισθησία στο σιτάρι
		Μεσολαβούμενη από IgE	Μη-Μεσολαβούμενη από IgE	
Οδός έκθεσης	Από του στόματος	Εισπνοή ή από του στόματος	Από του στόματος	Από του στόματος
Συμπτώματα κατά χρόνο μετά έκθεση	Ώρες/μήνες	Άμεσα	Ημέρες/εβδομάδες	Ώρες/ημέρες
Κατανομή φύλου	60–70 % γυναίκες	Καμία διαφορά	Καμία διαφορά	Γυναίκα υπεροχή
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	Ήπαρ, άρθρωση/οστό, δέρμα, αίμα, κεντρικό νευρικό σύστημα	Αναπνευστική οδός, δέρμα, κυκλοφορία (αναφυλαξία)	Χωρίς	Δέρμα, άρθρωση/μύες, κεντρικό νευρικό σύστημα

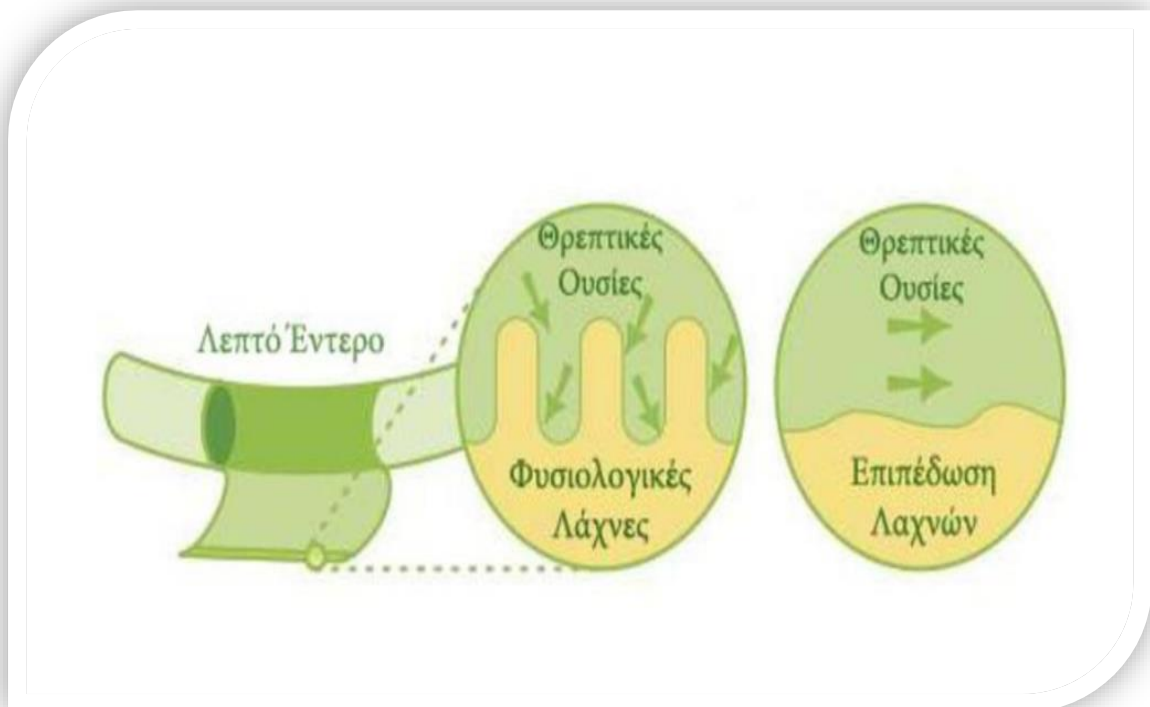
Αντισώματα	TGA και DGP σε IgA και IgG τάξη	IgE	Όχι	Πιθανώς αντισώματα αντιγλιαδινικά
Εντεροπάθεια	Ναι	Μεταβλητή	Ανώτερη γαστρεντερική οδός	Όχι
Επικρατέστερα ανοσοαντιδραστικά κύτταρα	Th1 κύτταρα, T-κύτταρα αντιδρώντα στη γλουτένη, πλασματοκύτταρα	Th2 κύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα/βασόφιλα	Th2 κύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα/βασόφιλα	Δεν υπάρχουν δεδομένα, πιθανότατα ετερογενή
Κυτοκίνες με πρόκληση	IL 2, IL 6	IL 4, IL 5, IL 13	IL 4, IL 5, IL 13	Καμία
Επιπλοκές	Κακή ανάπτυξη, ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών, υπογονιμότητα, οστεοπόρωση, λέμφωμα.	Καμία	Οισοφαγικές στενώσεις σε ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα	Καμία
HLA προδιάθεση	HLA-DQ2/DQ8	Καμία	Καμία	HLA-DQ2/DQ8 Υπερεκφράζονται
Συννοσηρότητες	Διαβήτης τύπου 1 Αυτοάνοση ρευματική, ηπατική νόσος και ασθένεια του θυρεοειδούς	Άλλες αλλεργίες Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στη γύρη χόρτου	Ατοπική δερματίτιδα	Θυρεοειδίτιδα
Πρόγνωση	Δια βίου νόσος	Η ανοχή αναπτύσσεται στα 2/3 των ασθενών έως 12 ετών	Ασαφής	Ασαφής
Επιπολασμός	~1–2 %	0,2–1 %, ευαισθητοποίηση περισσότερο συχνά	~0,05 %	> 1–2 %
Διαχείριση διαίτας	Χωρίς γλουτένη	Αποφυγή αλλεργιογόνων Ανοσοθεραπεία/Υποεναισθησία	Αποφυγή αλλεργιογόνων, στεροειδή, Αναστολείς IL 4 και IL 13	Δίαιτα με μειωμένο σιτάρι, με ή χωρίς χαμηλά FODMAP

DGP, αντισώματα στην απαμιδωμένη γλιαδίνη. FODMAP, φρουκτο-, ολιγο-, δι- και μονοσακχαρίτες - και πολυόλες. HLA, αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων. TGA, αντισώματα τρανσγλουταμινάσης 2, Th1, Th2 κύτταρα: βοηθητικά T λεμφοκύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος.

1.1.1. Παθογένεια της κοιλιοκάκης

Κατά την έκθεση του οργανισμού στη πρωτεΐνη γλιαδίνη, όταν εισέλθει στον εντερικό βλεννογόνο, αυτή τροποποιείται από το ένζυμο ιστική τρανσγλουταμινάση, υφίσταται απαμίδωση και σχηματίζονται σύμπλοκα γλιαδίνης-ιστικής τρανσγλουταμινάσης [2]. Μόρια HLA (DQ2, DQ8) είναι ικανά να παρουσιάζουν τα απαμινωμένα πεπτίδια γλιαδίνης, που λειτουργούν ως αντιγόνα για το ανοσοποιητικό σύστημα, σε CD4+ T-λεμφοκύτταρα, με ενεργοποίηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων προκαλώντας μία φλεγμονώδη αντίδραση και παραγωγή

αυτοαντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα, παραγωγή κυτοκινών, ιντερλευκίνες, ιντερφερόνη, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην παραγωγή πρωτεασών και μεταλλοπρωτεασών με αποτέλεσμα την καταστροφή των λαχνών του λεπτού εντέρου (ατροφία των λαχνών) [2]. Αυτό παρεμποδίζει την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, διότι οι εντερικές λάχνες είναι υπεύθυνες για την απορρόφηση. Έτσι, οι αλλαγές στο έντερο το οδηγούν σε αδυναμία να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά, καθώς και τα μέταλλα, το σίδηρο, το φυλλικό οξύ, τη βιταμίνη B12 και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, E, και K) (**Εικόνα 1.1**).

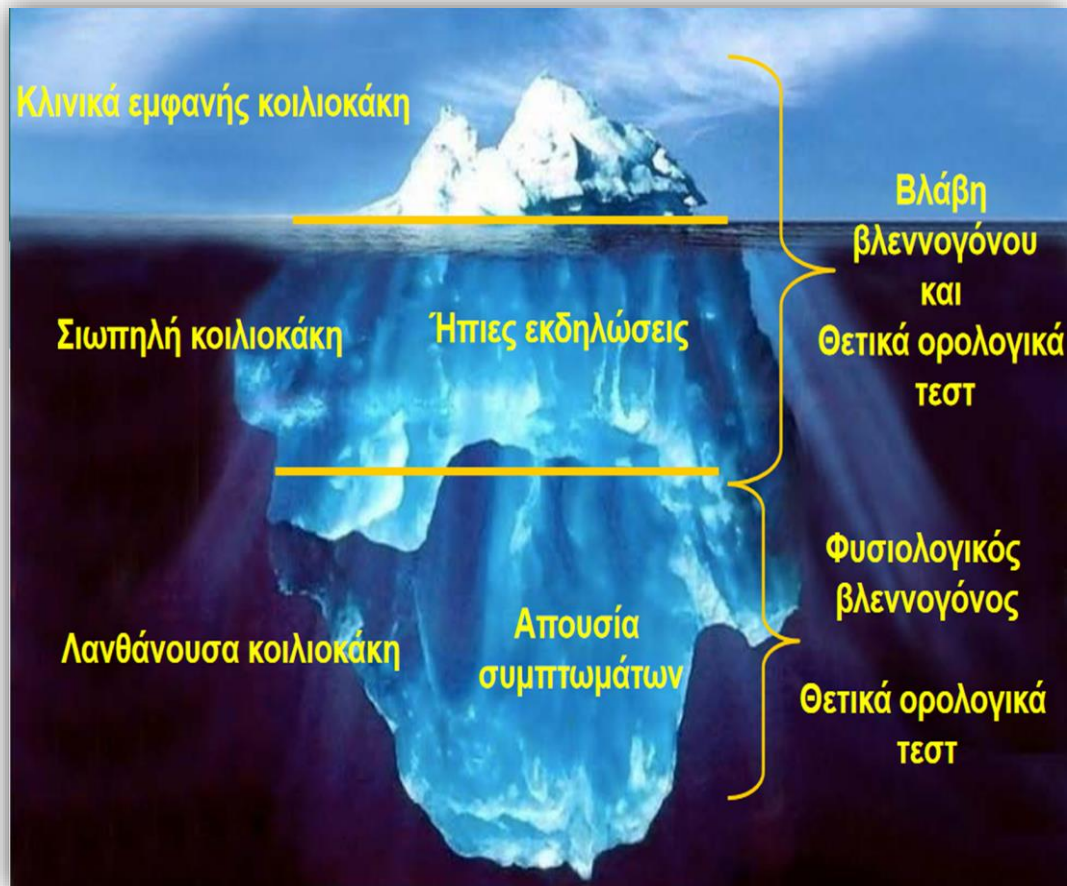


Εικόνα 1.1. Δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών. Πηγή: MDPI, Μάρτιος 2024, τροποποιημένη εικόνα από την αρχική

Ωστόσο, παραμένει άγνωστο τι ακριβώς οδηγεί σε απώλεια της ανοχής της γλουτένης κάποια στιγμή στη ζωή ενός ατόμου. Η κοιλιοκάκη έχει συσχετισθεί με γενετικούς [1] και μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου [2].

Υπολογίζεται ότι το 83-95% των περιπτώσεων της κοιλιοκάκης παραμένουν αδιάγνωστες [8] και σήμερα γίνεται λόγος για το παγόβουνο της κοιλιοκάκης [1] (**Εικόνα 1.2**), όπου η πλειοψηφία των ασθενών παραμένουν αδιάγνωστοι και ένα μικρό μέρος με κλινικά εμφανή

συμπτώματα και ευρήματα στο βλεννογόνο του εντέρου και στο αίμα διαγιγνώσκονται.



Εικόνα 1.2. Το παγόβουνο της κοιλιοκάκης. Πηγή: © Getty Images/Ralph A. Clevenger, τροποποιημένη εικόνα από την αρχική

1.1.2. Μορφές-κατηγορίες της κοιλιοκάκης

Πίνακας 1.3. Μορφές κοιλιοκάκης

ΜΟΡΦΕΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ				
Κλασσική	Μη-κλασσική	Υποκλινική	Δερματική	Ανθεκτική
Κλινικά εμφανής- Συμπτωματική Τυπική-	Κλινικά εμφανής- Συμπτωματική Ατυπη-	Κλινικά μη εμφανής-	Ερπητοειδής δερματίτιδα Νόσος του Dühring	Τύπου I Τύπου II
-Εντερικά συμπτώματα -Θετικά ορολογικά τεστ -Βλάβη του βλεννογόνου	-Εξωεντερικά συμπτώματα -Θετικά ορολογικά τεστ -Βλάβη του βλεννογόνου		-Εξάνθημα -Καθόλου/πολύ ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα -Βλάβη του βλεννογόνου 75% -Θετικά ορολογικά τεστ -Εναποθέσεις IgA δέρματος κατά επιδερμικής TG3 -Επιπλέον anti-TG3	-Επιμονή συμπτωμάτων δυσασορρόφησης σε GFD τουλάχιστον 1 έτος -Αρνητικά κατά βάση/Θετικά σε ορισμένους ορολογικά τεστ -Βλάβη του βλεννογόνου
Ασυμπτωματική Λανθάνουσα- Δυνητική		Ασυμπτωματική Σιωπηλή		Πρωτοπαθής
-Ασυμπτωματική -Θετικά ορολογικά τεστ -Όχι βλάβη του βλεννογόνου/ίσως αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων		-Ήπια κλινικά συμπτώματα/ καθόλου συμπτώματα/ εξωεντερικές εκδηλώσεις -Θετικά ορολογικά τεστ -Βλάβη του βλεννογόνου		Δευτεροπαθής

Η κοιλιοκάκη αποκαλείται "Χαμαιλέον" λόγω των διαφόρων μορφών που μπορεί να παρουσιαστεί, ένας λόγος που έχει συμβάλει στη καθυστέρηση της διάγνωσης της. Μπορεί λοιπόν να εμφανιστεί είτε ως κλινικά εμφανής μορφή με κλασσικά συμπτώματα, βλάβη του βλεννογόνου και θετικά ορολογικά τεστ, είτε κλινικά εμφανής με εξωεντερικές εκδηλώσεις [2]. Όμως συχνά λείπουν κλινικά συμπτώματα της νόσου του εντέρου (ασυμπτωματική, λανθάνουσα μορφή κοιλιοκάκης), δεν υπάρχει βλάβη του βλεννογόνου και ανευρίσκονται μόνο θετικά ορολογικά τεστ. Υπάρχει επίσης και η σιωπηλή μορφή της κοιλιοκάκης, μορφή όπου οι ασθενείς εμφανίζουν ήπια κλινικά συμπτώματα ή καθόλου συμπτώματα ή εξωεντερικές εκδηλώσεις και υπάρχει βλάβη του βλεννογόνου και θετικά ορολογικά τεστ [2].

Η ερπητοειδής δερματίτιδα του Dühring είναι η δερματική μορφή της κοιλιοκάκης, που εμφανίζεται συνήθως στην ενήλικη ζωή, 3^η-4^η δεκαετία. Ο χαρακτηριστικός κνησμός και το εξάνθημα με φουσκάλες εμφανίζονται κυρίως στους αγκώνες, τα γόνατα και τους γλουτούς. Σε αντίθεση με την κοιλιοκάκη του εντέρου, η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Η διάγνωση βασίζεται σε βιοψία δέρματος που δείχνει χαρακτηριστικές εναποθέσεις IgA στο θηλώδες χόριο του φυσιολογικού δέρματος δίπλα στη βλάβη [9].

Αυτή η IgA στοχεύει κατά της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης 3 (TG3), που είναι το κυρίαρχο αυτοαντιγόνο σε αυτούς τους ασθενείς και τα αντισώματα που παράγουν εναντίον της, είναι ειδικά για την επιδερμική τρανσγλουταμινάση 3 [10]. Εκτός από το δέρμα, υπάρχουν αντισώματα και στον ορό κατά της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης 3 (TG3), καθώς και κατά της ιστικής τρανσγλουταμινάσης t-TGA. Επίσης, παρόλο που το χαρακτηριστικό εξάνθημα είναι η κύρια εκδήλωση, έως και το 75% των ασθενών έχουν επίσης εντεροπάθεια με κάποιου βαθμού ατροφία λαχνών ιστολογικά, και οι υπόλοιποι μπορεί να έχουν απλώς ήπια φλεγμονή εντέρου με φυσιολογικές λάχνες και αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, παρότι μπορεί να μην έχουν καθόλου ή να έχουν πολύ ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα στο 90% [10]. Ακόμη έχουν ισχυρή συσχέτιση με τους ίδιους γενετικούς HLA-DQ2/DQ8 παράγοντες με την κλασσική κοιλιοκάκη [11] και ακολουθούν την ίδια διατροφή με GFD [10]. Σε μελέτες [10] έχει φανεί ότι δε διαφέρουν επίσης στην παρουσία μακροχρόνιων ασθενειών, στην ύπαρξη επιπλοκών που σχετίζονται με κοιλιοκάκη ή το είδος των γαστρεντερικών συμπτωμάτων που εμφανίζουν ή στην ποιότητα ζωής που έχουν. Αντίθετα, οι ασθενείς με κλασσική κοιλιοκάκη είχαν συχνότερα οστεοπενία/οστεοπόρωση, θυρεοειδικές παθήσεις, κακοήθειες και γαστρεντερικά συμπτώματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Επίσης, η επούλωση του

εξανθήματος μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και περισσότερο στη διατροφική χωρίς γλουτένη θεραπεία και ως εκ τούτου, οι ασθενείς με σοβαρά δερματικά συμπτώματα λαμβάνουν επιπλέον θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή με δαψόνη για να ελέγξουν το εξάνθημα πιο γρήγορα.

Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα εμφάνισης της ερπητοειδούς δερματίτιδας φαίνεται να μειώνεται σε αντίθεση με άλλες μορφές κοιλιοκάκης [9] και πλέον αφορά περίπου το 13% των ασθενών με κοιλιοκάκη [10]. Επιπλέον, οι ασθενείς με «κλασική» κοιλιοκάκη με κακή συμμόρφωση με τη διατροφή μπορούν να αλλάξουν τον φαινότυπο τους σε ερπητοειδή δερματίτιδα με την πάροδο του χρόνου [12].

Επίσης, ένα μικρό μέρος των ασθενών με κοιλιοκάκη (1-5%) δεν ανταποκρίνονται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και εμφανίζουν ανθεκτική κοιλιοκάκη, η οποία χαρακτηρίζεται από επιμονή των συμπτωμάτων της δυσασπορόφησης και της ατροφίας των λαχνών του εντέρου παρά τη δίαιτα χωρίς γλουτένη μετά από τουλάχιστον 12 μήνες σε δίαιτα και θα αναφερθεί εκτενέστερα παρακάτω.

1.1.3. Συμπτώματα της κοιλιοκάκης

Τα κλασσικά συμπτώματα και ευρήματα της νόσου περιλαμβάνουν χρόνια διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, χαλαρά και λιπαρά κόπρανα (στεατόρροια), απώλεια βάρους, αδυναμία ανάπτυξης στα παιδιά ή και καθυστερημένη έναρξη εφηβείας ή σοβαρό υποσιτισμό, αλλά αυτά μπορεί να απουσιάζουν και να υπάρχουν συμπτώματα που αφορούν σε άλλα συστήματα οργάνων [13].

Πολλοί ενήλικες με ελαφρά μορφή της νόσου έχουν μόνο κόπωση ή αναιμία. Τα άτομα με ήπια κοιλιοκάκη μπορεί να έχουν συμπτώματα που είναι πολύ πιο ελαφρά και εμφανίζονται σε άλλα όργανα εκτός του εντέρου [14]. Είναι επίσης δυνατό να έχουν κοιλιοκάκη, χωρίς καθόλου συμπτώματα.

Στα εξωεντερικά συμπτώματα της νόσου [15], συμπεριλαμβάνονται μυοσκελετικά συμπτώματα, αρθρίτιδα, ενώ μπορεί να παρουσιασθεί οστεοπενία, οστεοπόρωση, χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν νευροψυχιατρικές διαταραχές [16] με κεφαλαλγία, άγχος, κόπωση, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, περιφερική νευροπάθεια, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας ΔΕΠΥ [16],

διαταραχές γονιμότητας με αποβολές κυήσεων και πρόωμη εμμηνόπαυση καθώς και δυσμηνόρροια και καθυστέρηση ήβης [17].

Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, κυρίως της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης σε σχέση με την οξαλοξική τρανσαμινάση (αντιδραστική ηπατίτιδα) [18,19], που υφίσταται μετά την έναρξη της δίαιτας χωρίς γλουτένη καθώς και εικόνα συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, και διαταραχές κενώσεων [20]. Δερματολογικές εκδηλώσεις με δερματίτιδα, κνησμό, έκζεμα, εξανθήματα, αφθώδη στοματίτιδα, τριχοειδή κεράτωση, ελαττώματα αδαμαντίνης δοντιών συμπεριλαμβάνονται στα πιθανά συμπτώματα και ευρήματα της νόσου [21].

Σε σοβαρή κοιλιοκάκη και εφόσον συμβούν αλλαγές στο έντερο που το καθιστούν λιγότερο ικανό να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά, τα μέταλλα και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες Α, D, Ε, και Κ, και δημιουργηθεί ανεπάρκεια τους, με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως ωχρότητα, στεατόρροια και απώλεια βάρους ή αδυναμία αύξησης βάρους, παρότι σπάνια, μπορεί να υπάρξει ανάγκη νοσηλείας λόγω καχεξίας, σαρκοπενίας, υποαλβουμιναιμίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση η «κρίση κοιλιοκάκης» [22]. Η δυσασπορόρρωση οδηγεί σε απώλεια βάρους, και υπολειπόμενο βάρος και ύψος σε μικρά παιδιά, όπως απεικονίζονται στις καμπύλες ανάπτυξης που δεν ακολουθούν την αντίστοιχη ανάπτυξη των παιδιών της ίδιας ηλικίας.

Ωστόσο, σε αντίθεση με την παρουσία στο παρελθόν των κλασσικών συμπτωμάτων, οι σύγχρονες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι τις τελευταίες δεκαετίες η «άτυπη κοιλιοκάκη», (επιπολασμός 52%), ολιγο- ή ασυμπτωματική (επιπολασμός 21%) είναι ακόμη πιο διαδεδομένη από την κλασική μορφή (επιπολασμός 27%) και στα παιδιά και στους ενήλικες [22,23, 24,25].

Όλο και περισσότερες διαγνώσεις γίνονται σε ασυμπτωματικά άτομα συγκριτικά με το παρελθόν, λόγω του αυξημένου ελέγχου αλλά και της ευρείας χρήσης σύγχρονων τεστ διάγνωσης της νόσου.

1.1.4. Διάγνωση της κοιλιοκάκης

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική παρουσίαση, την παρουσία μιας ομάδας ειδικών αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα (**Πίνακας 1.4., Πίνακας 1.5**), την ιστολογική βλάβη του βλεννογόνου σε πολλαπλές βιοψίες δωδεκαδακτύλου (2 από βολβό και 4 από το άπω δωδεκαδάκτυλο),

και την κλινική βελτίωση όταν ο ασθενής ακολουθεί δίαιτα χωρίς γλουτένη.

Πίνακας 1.4. Ορολογικοί δείκτες για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης

ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ-ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ	
TGA	IgA αντισώματα έναντι τρασγλουταμινάση 2
EMA	IgA αντισώματα έναντι ενδομυΐου
DPG	IgG αντισώματα έναντι απαμινωμένα πεπτίδια γλιαδίνης

Πίνακας 1.5. Διενέργεια ορολογικών δεικτών για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)	PPV (%)	NPV (%)	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
Anti-tTG IgA	96.8	91.0	91.2	96.8	97.7
EMA IgA	93.7	100	100	94.4	96.9
DPG IgG	84.4	98.5	98.2	86.8	91.6

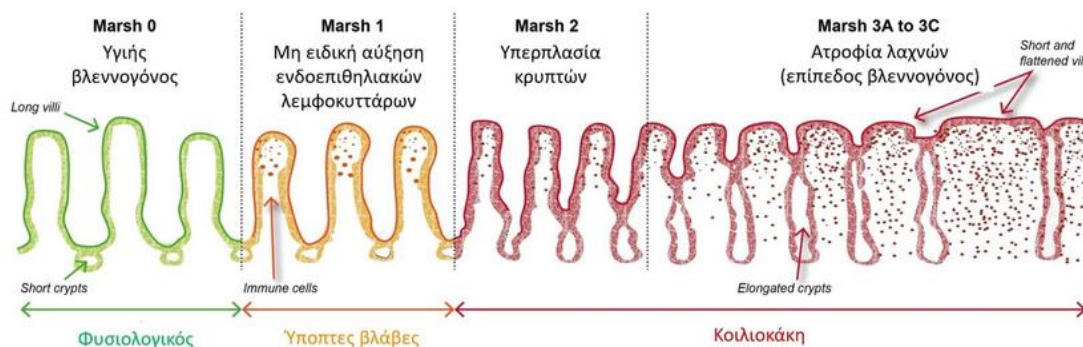
(Caio et al. BMC Medicine, 2019)

Anti-tTG: αντισώματα αντι-tTG κατά της ιστικής τρασγλουταμινάσης, DPG: άμεσα αντισώματα DGP έναντι πεπτιδίων απαμινωμένης γλιαδίνης, EMA: αντισώματα αντι-ενδομυΐου, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, PPV: θετική προγνωστική αξία

Απαιτείται ισχυρή κλινική υποψία. Οι έρευνες θα πρέπει να γίνονται σε δίαιτα που περιέχει γλουτένη, ώστε να μην αλλάξει η ιστολογική εικόνα της βλάβης του εντέρου [26]. Η ιστοπαθολογία ταξινομείται συνήθως σύμφωνα με τα κριτήρια του Marsh ή τροποποιημένα κριτήρια Marsh-Oberhuber (**Εικόνα 1.4**) [27,28]. Η ιστολογική εικόνα της αθεράπευτης κοιλιοκάκης χαρακτηρίζεται από:

1. Αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων
2. Φλεγμονώδη διήθηση του χορίου
3. Υπερπλασία κρυπτών

4. Ατροφία λαχνών (η πιο βαριά εκδήλωση της κοιλιοκάκης)



Εικόνα 1.4. Η σταδιοποίηση της κοιλιοκάκης βάσει του τροποποιημένου συστήματος κατά Marsh. Πηγή: Wiley on line library, Αύγουστος 2022, τροποποιημένη εικόνα από την αρχική

Μέτρηση αυτοαντισωμάτων κατηγορίας IgA ορού κατά της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (t-TGA) συνιστάται όταν υπάρχει υποψία κοιλιοκάκης [29].

Μια συγκεκριμένη διαγνωστική πρόκληση είναι η εκλεκτική ανεπάρκεια IgA, που παρατηρείται σε 2,7% των ασθενών με κοιλιοκάκη [17], γιατί στερούνται IgA αντισώματα ενδομυϊού και αντισώματα IgA ιστικής τρανσγλουταμινάσης και τότε, τα τεστ αντισωμάτων αίματος για τη διάγνωση, τα οποία βασίζονται στις IgA τιμές αντισωμάτων της νόσου θα είναι αρνητικά, παρά την ύπαρξη της κοιλιοκάκης. Επομένως, απαιτείται μέτρηση της ολικής IgA για να βασιστούμε σε ειδική IgA έναντι t-TGA. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί IgG εξέταση εναντίον αυτών των αντιγόνων σε περιπτώσεις ανεπάρκειας IgA [29,30,31]. Μερικοί προτείνουν επίσης μέτρηση της συνολικής IgA μόνο σε περιπτώσεις αρνητικών IgA-αντισωμάτων έναντι t-TGA.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) το 2012 διατύπωσε ότι σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών με τυπικά συμπτώματα, υψηλά επίπεδα t-TGA IgA (επίπεδα 10 φορές πάνω από την τιμή ορίου), θετικά IgA EMA σε δεύτερο δείγμα αίματος και συμβατό γονιδιακό έλεγχο HLA-DQ2 και/ή DQ8, η κοιλιοκάκη θα μπορούσε να διαγνωστεί χωρίς βιοψία [32]. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος στη συνέχεια επικυρώθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες και βρέθηκε ότι έχει υψηλή ειδικότητα (95% CI) [0.940 (0.910 - 0.961)] για την κοιλιοκάκη [30,31]. Η προσέγγιση χωρίς βιοψία αργότερα τροποποιήθηκε και αναθεωρήθηκε για να εφαρμόζεται σε παιδιά, ανεξάρτητα από συμπτώματα και χωρίς γονιδιακό έλεγχο [28]. Η σύσταση προτείνει ότι ο

θετικός ορολογικός έλεγχος (επίπεδα t-TGA IgA 10 φορές πάνω από την τιμή ορίου) συν η θετικότητα EMA καθορίζει τη διάγνωση ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς το γονιδιακό έλεγχο HLA. Τα κριτήρια ESPGHAN έχουν επικυρωθεί επίσης στους ενήλικες και βρέθηκε ότι έχουν υψηλή θετική προγνωστική αξία παρόμοια με παιδιά με κοιλιοκάκη [33,34]. Ωστόσο, ούτε τα παιδιατρικά κριτήρια δεν έχουν γίνει παγκοσμίως αποδεκτά, και μέχρι στιγμής μόνο λίγες χώρες έχουν προσαρμοστεί στην προσέγγιση χωρίς βιοψία σε ενήλικες.

Παράλληλα, η έρευνα έχει προχωρήσει στη δυνατότητα εντοπισμού ανοσογόνων πεπτιδίων γλουτένης (GIP) στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, με σημαντικές διακυμάνσεις στην έκκριση μεταξύ των ατόμων, καθώς και στα ούρα [13]. Αυτή η ανακάλυψη είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η πρώιμη έκθεση στη γλουτένη μέσω του μητρικού γάλακτος μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος σε βρέφη με γενετική προδιάθεση, επηρεάζοντας δυνητικά τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης.

Η κατανόηση αυτού του μηχανισμού είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό περιβαλλοντικών παραγόντων πρώιμης ζωής που συμβάλλουν στην εμφάνιση κοιλιοκάκης. Η ανίχνευση GIP στα ούρα προσφέρει μια μη επεμβατική μέθοδο για την αξιολόγηση της έκθεσης στη γλουτένη και της γαστρεντερικής λειτουργίας μετά από διατροφικές προκλήσεις ή νηστεία, καθώς και για τον εντοπισμό υποκλινικών περιπτώσεων κοιλιοκάκης. Επιπλέον, προσφέρει παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της δίαιτας χωρίς γλουτένη και κάνει εφικτό τον εντοπισμό της κατάποσης γλουτένης και επομένως, γίνεται καλύτερη διαχείριση του ασθενούς.

1.1.5. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης

Ο επιπολασμός σε διαφορετικές ηπείρους είναι περίπου 1% [23], αλλά υψηλά ποσοστά 2-3% έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα από τις Σκανδιναβικές χώρες αδιευκρίνιστης αιτίας, αλλά με αναφερόμενες πιθανές αιτίες τις τακτικές διατροφής και το αυξημένο ποσοστό γλουτένης στη διατροφή. Επίσης, το υψηλότερο ποσοστό αντισωμάτων αντι-ενδομυΐου 5,6% παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των Σαχραουί (Saharawi), μια εθνική ομάδα ατόμων της Δυτικής Σαχάρας [24,25,26]. Η κοιλιοκάκη είναι λιγότερο συχνή σε χώρες όπου τα δημητριακά που περιέχουν γλουτένη δεν είναι η βασική τροφή και όπου η ύπαρξη των κύριων γονιδίων (HLA-DQ2 και HLA-DQ8) που προδιαθέτουν στην νόσο είναι χαμηλή, ιδιαίτερα στην ανατολική Ασία (π.χ. Ιαπωνία και το Βιετνάμ) και μέρος της υποσαχάριας Αφρικής [25].

Είναι μια νόσος που παρουσιάζει παγκοσμίως αύξηση. Στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ, τον Καναδά και τη Νέα Ζηλανδία, η επίπτωση κοιλιοκάκης τις δεκαετίες του 1980 και του 1990 ήταν λιγότερες από δύο περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος, αυξάνοντας σε περισσότερες από 20 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ετησίως τη δεκαετία του 2010 [26]. Τον 21ο αιώνα, η συγκεντρωτική επίπτωση CeD στις γυναίκες ήταν 17,4 (95% [CI]: 13,7-21,1) (I^2 99,5%) ανά 100.000 ανθρωποέτη, σε σύγκριση με 7,8 (95% CI: 6,3-9,2) (I^2 98,6%) στους άνδρες. Η επίπτωση των παιδιών ήταν 21,3 ανά 100.000 ανθρωποέτη (95% CI: 15,9- 26,7) (I^2 5 99,7%) σε σύγκριση με 12,9 (95% CI: 7,6-18,2) (I^2 99,9%) στους ενήλικες [26].

Η συγκέντρωση των μέσων ετήσιων ποσοστιαίων μεταβολών έδειξε ότι η επίπτωση της CeD αυξάνει κατά 7,5% (95% CI: 5,8-9,3) (I^2 = 79,6%) ετησίως τις τελευταίες δεκαετίες και είναι συχνότερη στις γυναίκες με συγκεντρωτική αναλογία περίπου 2:1 σε μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου [35,36].

Όπως προαναφέρθηκε, το ποσοστό επίπτωσης της κοιλιοκάκης είναι υψηλότερο στην παιδική ηλικία σε σύγκριση με τους ενήλικες με βάση τόσο μελέτες ανεύρεσης περιστατικών όσο και μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου [37]. Πρόσφατες μελέτες με πρόσβαση σε επαναλαμβανόμενο έλεγχο ατόμων σε γενετικό κίνδυνο κατά τη γέννηση καταδεικνύει ότι η μέγιστη επίπτωση της ορομετατροπής κοιλιοκάκης σε αυτά τα παιδιά εμφανίζονται μεταξύ 2 και 5 ετών, αλλά χωρίς ενεργό προσυμπτωματικό έλεγχο οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται αργότερα στη ζωή [38,39,40]. Αναφέρεται ότι το ποσοστό διαγνωσμένης προς αδιάγνωστη κοιλιοκάκη, είναι 1:7 [41,2].

1.1.6. Γενετικοί παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης

Η κοιλιοκάκη έχει συσχετισθεί με γενετικούς και μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου [41]. Η γενετική κληρονομικότητα περιλαμβάνει έναν συνδυασμό λευκοκυτταρικών αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA), γονίδια που κωδικοποιούν για άλφα και βήτα αλυσίδα HLA τάξης II, καθώς και μη HLA γενετικών παραγόντων [42].

Ως προς τους γενετικούς παράγοντες, πάνω από το 95% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν δύο υπομονάδες της HLA-DQ πρωτεΐνης (DQ2 ή/και DQ8) [2] που κωδικοποιούνται από τα HLA-DQA1 και HLA-DQB1 γονίδια, στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος έξι και είναι μέρος του MHC τάξης II υποδοχέα λευκοκυτταρικών αντιγόνων του μείζονος

συστήματος ιστοσυμβατότητας και η οποία κληρονομείται σε οικογένειες [43]. Υπάρχουν επτά παραλλαγές της HLA-DQ (DQ2 και DQ4-DQ9).

Τέσσερα είναι τα αλληλόμορφα HLA τάξης II που ευθύνονται για τον υψηλότερο σχετικό κίνδυνο για τη συσχέτιση HLA και ασθένειας. Αυτά περιγράφονται συνήθως ως HLA-DQ2.5 (κωδικοποιείται είτε από έναν απλότυπο *cis*: HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0201 ή διαμόρφωση απλότυπου *trans* HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0301 και HLA-DQA1*0201/HLA-DQB1*0202), HLA-DQ2.2 (κωδικοποιημένη από HLA-DQA1*0201 και HLA-DQB1*0202), το ετεροδιμερές HLA-DQ8 (κωδικοποιημένο από το HLA-DQA1*0301 και HLA-DQB1*0302), και σπάνια του τύπου HLA-DQ7.5 (κωδικοποιούνται από τα HLA-DQA1*05 και HLA-DQB1*0301).

Πίνακας 1.6. Ποσοστό αποδεδειγμένης με βιοψία CeD σύμφωνα με το HLA-DQ ετεροδιμερές και την tTG-IgA

Χαρακτηριστικό	Σύνολο, No. (%) (N = 738)	CeD, No. (n = 83)	Διάγνωση της CeD, % (95% CI)
<i>HLA-DQ2/DQ8</i>			
HLA-DQ2 – 2 αντίγραφα ^a	59 (8.0)	23	39.0 (24.3–48.9)
HLA-DQ2.5 – 1 αντίγραφο	170 (23.0)	46	27.0 (20.6–34.1)
HLA-DQ8 – 1 ή 2 αντίγραφα	135 (18.3)	11	8.1 (4.3–14.6)
HLA-DQ2.5/DQ8	34 (4.6)	3	8.8 (1.8–23.1)
HLA-DQ2.2/x	68 (9.2)	0	0
Άλλο HLA-DQ	272 (36.9)	0	0
<i>tTG-IgA</i>			
Αρνητική	669 (90.7)	27	4
Θετική	49 (6.6)	36	73
Ισχυρά Θετική	20 (2.7)	20	100

Πηγή: Τροποποιημένο από Rok Seon Choung, et al., Human Immunology, Ιανουάριος 2020

Συντομογραφίες: CeD, κοιλιοκάκη; IgA, ανοσοσφαιρίνη A; tTG, ιστική τρασγλουταμινάση^a Περιλαμβάνει HLA-DQ2.5/DQ2.5, HLA-DQ2.5/DQ2.2, και HLA-DQ2.2/DQ2.2;

Αρνητική = tTG-IgA < 4 U/mL; Θετική = 4 U/mL ≤ tTG-IgA < 40 U/mL; Ισχυρά θετική = tTG-IgA ≥ 40 U/mL.

Αν και σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη φέρουν ένα ή συνδυασμό αυτών των αλληλόμορφων, αυτά είναι επίσης συχνά σε άτομα που δεν έχουν κοιλιοκάκη. Πολύ λίγες περιπτώσεις κοιλιοκάκης έχουν αναφερθεί ότι δεν φέρουν κανένα από τα αλληλόμορφα ευαισθησίας HLA [44]. Το 1/3 του γενικού πληθυσμού έχει την υποομάδα HLA-DQ2 [2]. Όμως, αν και τα HLA-DQ2/HLA-DQ8 είναι συχνά μεταξύ του γενικού πληθυσμού (25–35%), μόνο το 3% αυτών των HLA-συμβατών ατόμων θα αναπτύξουν CeD [2,22]. Κατά συνέπεια, η απουσία αυτών των αλληλόμορφων καθιστά πολύ απίθανη τη νόσο (υψηλή αρνητική προγνωστική αξία >99%) (Πίνακας 1.6), ενώ η παρουσία τους έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία (12%). Τα γονίδια HLA-DQA1 και HLA-DQB1 τάξης II αναφέρονται ως CELIAC1.

Επειδή τα ετεροδιμερή HLA-DQ2 και HLA-DQ8 εξηγούν σχεδόν το 40% της κληρονομικότητας της νόσου, το 60% εκτιμάται ότι θα μοιραστεί μεταξύ γνωστό αριθμό μη-HLA γονιδίων. Μελέτες συσχέτισης ευρυγονιακές (GWAs) έχουν εντοπίσει περισσότερα από 100 γονίδια που δεν σχετίζονται με το HLA και συσχετίζονται με την CeD [22,42]. Συμμετέχουν στον έλεγχο της αντίδρασης του ανοσοποιητικού και κωδικοποιούν τις κυτοκίνες, χημειοκίνες και τους υποδοχείς τους, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, ενεργοποιητές T- και B-κυττάρων και μεταξύ αυτών μπορούμε να βρούμε γονίδια που κωδικοποιούν για IL2, IL21, CTLA4, CCR3, IL 12A, AH2B3 και TAGAP. Ενώ, πολλοί υποψήφιοι γενετικοί τόποι έχουν μελετηθεί, μόνο τρεις χρωμοσωμικές περιοχές, 5q31-q33 (CELIAC2), 2q33 (CELIAC3) και 19p13.1 (CELIAC4), επίσημα αναγνωρίζονται ως γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην μη-HLA περιοχή. Η γενετική συμβολή τους στην κοιλιοκάκη είναι ασθενής (περίπου 15%) και αυτοί οι πολυμορφισμοί δεν λαμβάνονται υπόψη στον υπολογισμό του γενετικού κινδύνου CeD καθώς μόνο ο έλεγχος της HLA κληρονομικότητας έχει προς το παρόν ρόλο στην κλινική διαχείριση της νόσου.

1.1.7. Μη γενετικοί παράγοντες για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες ως προς το τι καθορίζει αν θα αναπτύξει κοιλιοκάκη ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο, θεωρίες που περιλαμβάνουν πιθανούς σημαντικούς παράγοντες που τροποποιούν τον κίνδυνο, παράγοντες που έχουν αναφερθεί είτε ως εκλυτικοί [2,6], όπως λοιμώξεις, π.χ. λοίμωξη από ιό Rota ή από τον ανθρώπινο εντερικό αδενοϊό, είτε παράγοντες που πιθανόν δρουν προστατευτικά [2,7] π.χ. ο θηλασμός.

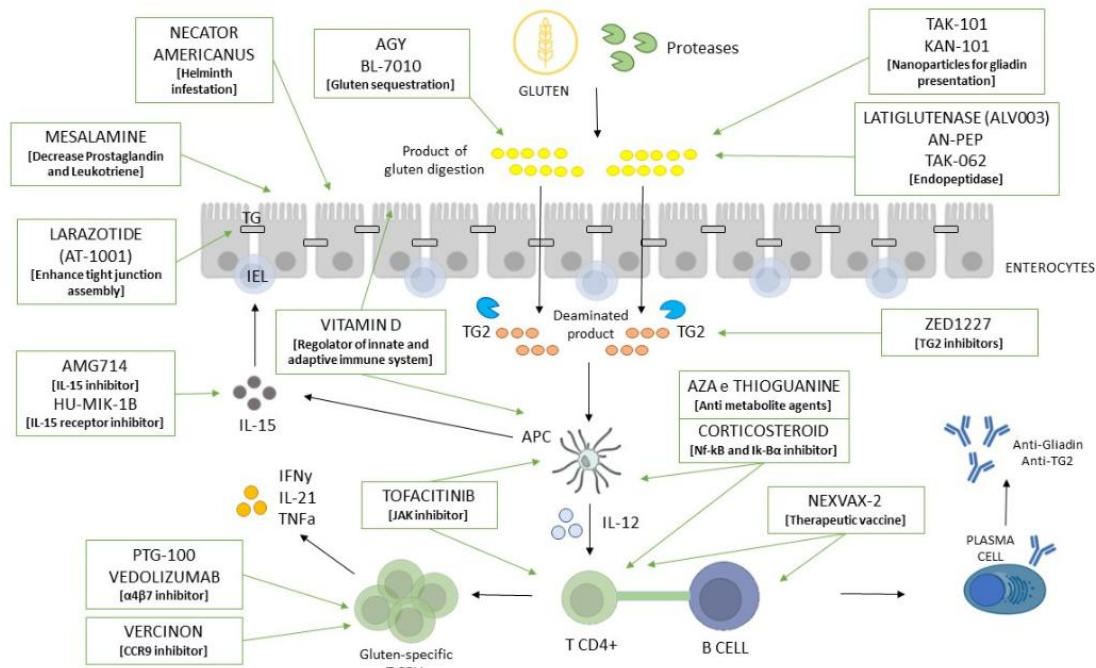
Ειδικότερα προ-, περι- και μεταγεννητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν έντονα το οικοσύστημα του εντέρου, αλλάζοντας τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας [22]. Επίσης, φάρμακα όπως αντιβιοτικά [6], η ιντερφερόνη άλφα [2] μπορεί να ενεργοποιήσει την κοιλιοκάκη σε άτομα με προδιάθεση. Λοιμώξεις από βακτήρια και εντερικές λοιμώξεις από ιούς, όπως από από ιό Rota ή από τον ανθρώπινο εντερικό αδενοϊό [2,6], μπορεί να προκαλέσουν παροδική αύξηση της διαπερατότητας του λεπτού εντέρου και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση και απελευθέρωση της ιστικής τρανσγλουταμινάσης που με τη σειρά της, ενισχύει τη ανοσογονικότητα προς τη γλουτένη.

Οι αλλαγές στις πρακτικές σίτισης των βρεφών έχουν επίσης ενοχοποιηθεί [2,7,24,25] και αναφέρεται ότι μπορεί να έχουν επηρεάσει τη μεγάλη άνοδο και πτώση της νόσου στη Σουηδία, όπως η εισαγωγή ή όχι γλουτένης ενώ τα βρέφη εξακολουθούσαν να θηλάζουν, η ποσότητα της γλουτένης στη διατροφή και ο χρόνος εισαγωγής της γλουτένης.

Η CeD έχει μια ισχυρή κληρονομική συνιστώσα όπως μαρτυρείται από την υψηλή οικογενειακή της υποτροπή μεταξύ οικογενειών (~ 10–15%) και την υψηλή συμφωνία ύπαρξης της νόσου σε μονοζυγωτικά δίδυμα (75-80%) [22].

1.1.8. Θεραπεία της κοιλιοκάκης

Η μόνη γνωστή αποτελεσματική θεραπεία είναι μία δια βίου δίαιτα χωρίς γλουτένη (GFD), με τον διεθνή Κώδικα Τροφίμων (2008), την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (EC 41/2009) και τον FDA (2013) να επιτρέπει στα λεγόμενα «χωρίς γλουτένη» τρόφιμα να περιέχουν έως 20 ppm γλουτένη. Παρότι υπάρχει έρευνα για φαρμακευτικές θεραπείες σε διάφορα στάδια του μηχανισμού πρόκλησης κοιλιοκάκης (**Εικόνα 1.5**), ωστόσο ακόμη η δίαιτα χωρίς γλουτένη παραμένει η μόνη αποτελεσματική θεραπεία.



Εικόνα 1.5. Θεραπευτικοί στόχοι για νέες θεραπείες κοιλιοκάκης. AZA: Αζαθειοπρίνη; TG2: Τρανσγλουταμινάση II; IL: Ιντερλευκίνη; APC: Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. JAK: Janus Κινάση. Πηγή: MDPI, Αύγουστος 2023

Με τη δίαιτα χωρίς γλουτένη, οι αλλαγές που εμφάνισε το άτομο τόσο στο έντερο όσο και όσον αφορά στα εξωεντερικά συμπτώματα της νόσου κλασικά βελτιώνονται ή αντιστρέφονται σταδιακά μετά από την απομάκρυνση της γλουτένης από τη διατροφή μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της ειδικής δίαιτας χωρίς γλουτένη, η οποία επιτρέπει πλήρη κλινική και ιστολογική ανάκαμψη μετά από περίπου δύο χρόνια [45] και αποτρέπει τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως οστεοπενία [46], εμφάνιση άλλης αυτοάνοσης νόσου [47] και κακοήθειες [48].

Ωστόσο, η συστηματική παρακολούθηση των βιοψιών έχει αποκαλύψει ότι η ιστολογική ανάρρωση δεν συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς. Ειδικότερα, σε μια πληθυσμιακή μελέτη σε 7648 ασθενείς με κοιλιοκάκη στη Σουηδία, στους οποίους έγινε επαναληπτική βιοψία παρακολούθησης 0,5-5 έτη μετά την αρχική, διαπιστώθηκε επίμονη ατροφία λαχνών στο 43% των περιπτώσεων, με αυξημένο κίνδυνο σε ηλικιωμένους ασθενείς ≥ 70 ετών (έως 56% έναντι 17% σε παιδιά < 2 ετών που διαγνώστηκαν μετά το 2000) [49].

Τα παρόμοια ποσοστά επίμονης ατροφίας λαχνών μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη που υποβλήθηκαν σε βιοψία 1-2 έτη μετά τη διάγνωση και 2-5 έτη μετά τη διάγνωση υποστήριξε περαιτέρω την επούλωση του βλεννογόνου μετά από 2 έτη [50].

Επιπρόσθετα, η έλλειψη επούλωσης του βλεννογόνου έχει συσχετιστεί με κίνδυνο επιπλοκών. Είναι κυρίως παράγοντας κινδύνου για κατάγματα [51] και για την ανάπτυξη λεμφωμάτων [50]. Όμως, οι περισσότερες περιπτώσεις ανθεκτικότητας σε δίαιτα χωρίς γλουτένη (GFD) και η επιμονή της ατροφίας των λαχνών οφείλονται σε κακή τήρηση της δίαιτας [52].

Ωστόσο, μια μικρή υποομάδα (1-5%) ασθενών με κοιλιοκάκη μπορεί να είναι πρωταρχικώς ή δευτερογενώς ανθεκτική σε δίαιτα χωρίς γλουτένη λόγω αυθεντικής ανθεκτικής κοιλιοκάκης (RCD) με επίμονα συμπτώματα δυσασπορρόφησης και εντερικής ατροφίας λαχνών παρά την αυστηρή τήρηση δίαιτας χωρίς γλουτένη.

1.2. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ, Η ΣΟΒΑΡΟΤΕΡΗ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη (RCD), η πιο σοβαρή μορφή της νόσου, αντιπροσωπεύει περίπου το 1-5% των ατόμων με κοιλιοκάκη που δεν ανταποκρίνονται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και εξελίσσονται σε ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου I ή τύπου II (RCDI ή RCDII). Η διάγνωση γίνεται εφόσον αποκλεισθούν άλλες εντεροπάθειες που προκαλούν ατροφία λαχνών όπως η αυτοάνοση εντεροπάθεια, το τροπικό sprue, η κοινή μεταβλητή ανοσοανεπάρκεια και η φαρμακευτική εντεροπάθεια [53,54,55,56], σύμφωνα με τον φυσιολογικό (RCDI) ή μη φυσιολογικό φαινότυπο των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL) (RCDII) [57]. Τα αντισώματα ορού που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη είναι συνήθως αρνητικά στην ανθεκτική κοιλιοκάκη, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών μπορεί να υπάρχει επιμονή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη.

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη υποδιαιρείται επίσης και σε δύο ακόμη κατηγορίες, πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, ανάλογα με το αν οι ασθενείς είχαν συμπτώματα από την αρχή της δίαιτας χωρίς γλουτένη, ή είχαν εκ νέου εμφάνιση συμπτωμάτων μετά από μια περισσότερο ή λιγότερο μεγάλη περίοδο βελτίωσης [22]. Η διάγνωση παραμένει δύσκολη και επηρεάζει τη θεραπεία και την παρακολούθηση.

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου I (RCDI) χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, ηπιότερη πορεία και ασαφή

επιπολασμό λόγω δύσκολης διάγνωσης, ενώ στον παθολογικό φαινότυπο έχουμε απώλεια έκφρασης δεικτών επιφανείας CD3, CD4 και CD8 με διατήρηση της κυτταροπλασματικής έκφρασης CD3 (Icd3) [57]. Στην ανθεκτική τύπου I και την απλή κοιλιοκάκη τα ενδοεπιθηλιακά κύτταρα έχουν φυσιολογικό φαινότυπο (**Πίνακας 1.2**), ενώ στην τύπου II είναι παθολογικός (έλεγχος φαινοτύπου με ανοσοιστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής).

Στην ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II εκτός από την απώλεια έκφρασης δεικτών επιφανείας στα ενδοεπιθηλιακά κύτταρα, ανιχνεύουμε με την PCR αν υπάρχει μονοκλωνικότητα στις αλυσίδες γ και δ του υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου [58].

Πίνακας 1.7. Διαφορές μεταξύ Κοιλιοκάκης, Ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου I, Ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II, και EATL

Νόσοι	Κοιλιοκάκη	Ανθεκτική Κοιλιοκάκη Τύπου I	Ανθεκτική Κοιλιοκάκη Τύπου II	EATL
Τύπος νόσου	Χρόνια εντεροπάθεια που προκαλείται από τη γλουτένη	Επιμονή ατροφίας λαχνών	Λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας	Λέμφωμα υψηλής κακοήθειας
Λεμφοκύτταρα	Αυξημένα IEL με CD3+ πολυκλωνικό TCR	Αυξημένα IEL με CD3+ πολυκλωνικό TCR	Αυξημένα IEL με CD3- μονοκλωνικό TCR	Άτυπα IEL με μονοκλωνικό TCR
Κλινική πορεία	Ήπια	Ήπια	Επιθετική	Ιδιαίτερα επιθετική

EATL: λέμφωμα T κυττάρων σχετιζόμενο με εντεροπάθεια, IEL: ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, TCR: υποδοχέας T κυττάρων

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου (RCDII) είναι μια πιο σοβαρή κατάσταση, καθώς σχετίζεται με κακή πρόγνωση λόγω της γαστρεντερικής και εξωεντερικής διάδοσης των μη φυσιολογικών IEL, υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μικρότερο από 50% [59]. Συγκεκριμένα, τα άτομα με RCDII εμφανίζουν κλωνικά λεμφοκύτταρα επιφανείας sCD3-/CD8-/T υποδοχείς κυττάρων, παρουσιάζουν επιμονή δυσσπορρόφησης μετά από 12 μήνες σε αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη (GFD) και εντερική βλάβη ιστολογικά και η πλειοψηφία των ασθενών (60-80%) εξελίσσεται σε πιο σοβαρή νόσο μέσω της ανάπτυξης επιθετικού λεμφώματος T-κυττάρων που σχετίζεται με εντεροπάθεια (EATL) [59]. Μπορεί να εμφανισθεί ανθεκτική κοιλιοκάκη

τύπου II και μετά από επί έτη καλά ρυθμισμένη κοιλιοκάκη. Σε μια μελέτη από την Ευρώπη, οι περισσότεροι ασθενείς με RCDII ήταν ομόζυγοι HLA-DQ2 (>64,4%) [60].

Εκτός από κληρονομικούς γενετικούς παράγοντες, έχουν εντοπιστεί κάποιες επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις. Η επαναλαμβανόμενη μερική τρισωμία 1q22-q44 έχει βρεθεί στην πλειονότητα των ασθενών με RCDII [61]. Πιθανό ρόλο στην παθογένεση ενέχει η επί έτη ή δεκαετίες αδιάγνωστη αθεράπευτη κοιλιοκάκη, και ο ρόλος των κυτοκινών [62] όπως η ιντερλευκίνη IL-15, IL-21, IL-7, καθώς και μεταλλάξεις στο μονοπάτι JAK/STAT εντοπίστηκαν σε μη φυσιολογικά ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IEL) σε ασθενείς με RCDII [63].

Επίσης, ο γενετικός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs7259292 στο MYO9B έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [64].

Διερεύνηση των βλαβών του λεπτού εντέρου (εντεροσκόπηση, ενδοσκόπηση με βιντεοκάψουλα) και εξειδικευμένες τεχνικές των αναλύσεων των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL) (ανοσοϊστοχημεία, μοριακή βιολογία, κυτταρομετρία ροής) είναι απαραίτητες για διάγνωση και των δύο μορφών ανθεκτικής κοιλιοκάκης [58].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου I περιλαμβάνει κατά βάση στεροειδή (πχ βουδεζονίδη) και ανοσοκατασταλτικά [13], ενώ η τύπου II στεροειδή, ανάλογα πουρινών, JAK1 και 3 αναστολείς (πχ tofacitinib), μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων, συνδυαστική θεραπεία (βουδεζονίδη-tofacitinib), μονοκλωνικό αντίσωμα anti-IL15 [65].

1.3. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ, ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ

Στα ευρήματα-επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται η αναιμία, λόγω δυσαπορρόφησης και μειωμένο σίδηρο, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12, η οστεοπενία, η οστεοπόρωση λόγω δυσαπορρόφησης βιταμίνης D και ασβεστίου, μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ήπατος, IgA ανεπάρκεια, στοματικά έλκη και καθώς το έντερο καθίσταται πιο κατεστραμμένο, εμφανίζεται και δευτεροπαθής δυσανεξία στη λακτόζη [66].

Σύμφωνα με πρόσφατη Σουηδική μελέτη [67] υπάρχει αυξημένη συχνότητα καρκίνου στην κοιλιοκάκη έναντι σε άτομα από το γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αύξησης συνολικά του καρκίνου, είναι μικρός, 1,11-φορές αυξημένος κίνδυνος καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκε μόνο στο 1^ο έτος μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, ιδίως όταν η διάγνωση γίνεται μετά τα 40 έτη και μεταξύ 40-59 έτη σημειώθηκε HR, 1.07; 95% CI, 1.01–1.14) και αυτή η συσχέτιση εξαφανίστηκε ένα χρόνο μετά διάγνωση και περιορίστηκε σε άτομα με διάγνωση μετά την ηλικία των 60 ετών (HR 1.22; 95% CI, 1.16–1.29) [67], αλλά επίμονες αυξήσεις πέραν του 1^{ου} έτους παρατηρήθηκαν σε αιματολογικούς /λεμφοπερπλαστικούς καρκίνους, καρκίνο του ήπατος, των χοληφόρων και του παγκρέατος. Ιδιαίτερα ο κίνδυνος λεμφοϋπερπλαστικής κακοήθειας στο λεπτό έντερο είναι αυξημένος [67,68], και η έλλειψη επούλωσης του βλεννογόνου θεωρείται βασικός παράγοντας κινδύνου [69]. Αντίστοιχα ευρήματα μελέτης στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξαν έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο 0,15% (95%CI 0,03-0,27) θανάτου από λέμφωμα Hodgkin [68].

Η κοιλιοκάκη συνυπάρχει με άλλες αυτόνοσες νόσους σε ποσοστό περίπου 20% των ενήλικων ασθενών και το ποσοστό αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση [69,70,74]. Ειδικότερα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, σαρκοείδωση, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα, κολлагονική κολίτιδα, σύνδρομο Sjögren, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, συστηματική σκλήρυνση, νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Addison, καθώς και άλλα νοσήματα [71,72,73], όπως το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, τα γαστρικά έλκη, το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Down, η ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση, νευρολογικές διαταραχές, επιληψία, παρεγκεφαλιδική αταξία, περιφερική νευροπάθεια, μυελοπάθεια, σχιζοφρένεια και αυτισμός, αλλά και επαναλαμβανόμενες αποβολές και ανεξήγητη υπογονιμότητα. Παρ'όλα αυτά, δεν έχει τεκμηριωθεί με ακρίβεια αν η κοιλιοκάκη αιτιάζεται για αυτά ή είναι το αποτέλεσμα τους.

Ο κίνδυνος κοιλιοκάκης είναι σημαντικά αυξημένος σε ορισμένες ομάδες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ιδιαίτερα των στενών συγγενών των ασθενών και άτομα με άλλη αυτοάνοση πάθηση όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία [75].

Απαιτείται ενεργός έλεγχος γνωστών ομάδων κινδύνου, αυξημένη ευαισθητοποίηση για τη νόσο από τους ιατρούς και διαθεσιμότητα μη επεμβατικών εξετάσεων. Τα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου αλλάζουν ταχέως τον κλινικό επιπολασμό της κοιλιοκάκης.

Οι τρέχουσες οδηγίες υποστηρίζουν ενεργό ανίχνευση περιστατικών κοιλιοκάκης, για αύξηση της ανίχνευσης στην κλινική πράξη, που σημαίνει να προσφερθεί έλεγχος σε ασθενείς με κλασικές και μη κλασικές παρουσιάσεις αλλά και σε ασθενείς με καταστάσεις κινδύνου και/ή συναφείς διαταραχές (**Εικόνα 1.6**) [8].

Μη Κλασσικά	Κλασσικά	Καταστάσεις κινδύνου ή σχετιζόμενες διαταραχές
• Σιδηροπενική αναιμία • Αυξημένες τρανσαμινάσες • Αφθώδης στοματίτιδα • Δυσκοιλιότητα, χρόνια • Αταξία • Νευροπάθεια • Υπογονιμότητα • Οστεοπόρωση (πρώιμη έναρξη) • Υποσπληνισμός • Επαναλαμβανόμενο κοιλιακό άλγος • Υποπλασία οδοντικού σμάλτου • Αρθρίτιδα ή αρθραλγία • Χρόνια κόπωση • Φούσκωμα/πρήξιμο • Δυσπεψία	• Δυσασπορρόφηση • Διάρροια • Απώλεια βάρους • Μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης (παιδιά) • Ανεπάρκεια θρέψης • Ελλείψεις βιταμινών και μετάλλων • Στεατόρροια	• Ερπητοειδής δερματίτιδα • Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I • Επιλεκτική IgA ανεπάρκεια • Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς • Συγγενής Α' βαθμού με αποδεσμευμένη κοιλιοκάκη • Μικροσκοπική κολίτις • Σύνδρομο Down, Turner ή William • Αυτοάνοση ηπατίτιδα • Ψωρίαση • Λύκος

Εικόνα 1.6. Ενδείξεις για έλεγχο (screening) κοιλιοκάκης χρησιμοποιώντας μια στρατηγική εύρεσης περιστατικών (τροποποιήθηκε αρχικά από Oxentenko A, Rubio-Tapia A, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2025)

1.4. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η κοιλιοκάκη είναι μια νόσος που παρουσιάζει παγκοσμίως αύξηση λόγω αυξημένου ελέγχου πλέον και διαγνωστικής υποψίας, καθώς και ευρεία χρήση σύγχρονων τεστ διάγνωσης της νόσου. Παρόλο που είναι μία νόσος που εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία και είναι μία δια βίου ασθένεια με σημαντικές συνέπειες στην ποιότητα ζωής, δεν έχει γνωρίσει αντίστοιχη έρευνα και προσοχή από την επιστήμη. Ειδικότερα, αν δούμε συγκριτικά την κοιλιοκάκη με νοσήματα φθοράς που εμφανίζονται κυρίως σε μεγάλη ηλικία, μετά τα 60 έτη, και παρότι είναι θανατηφόρα, όπως π.χ. ο καρκίνος, διαπιστώνεται ότι για κάθε 1 δημοσίευση για την κοιλιοκάκη υπάρχουν 125.820 δημοσιεύσεις για τον καρκίνο.

Συγκεκριμένα, είδαμε τον Μάρτιο 2025 στο PubMed ότι εμφανίζονται 42.189 δημοσιεύσεις για τον όρο coeliac or celiac disease, ενώ για τον καρκίνο θέτοντας τον όρο cancer εμφανίζονται 5.308.226 δημοσιεύσεις.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι πέρα από την αλλαγή της ποιότητας ζωής του ασθενούς για αυτούς τους ασθενείς δια βίου, υπάρχουν και οι μορφές της ανθεκτικής κοιλιοκάκης I και II που είναι ανθεκτικές και ειδικά η τύπου II εμφανίζει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, περισσότερο από το 50% των ασθενών αποβιώνουν εντός 5ετίας και επιπλέον, η νόσος μπορεί να αφορά και νεαρές ηλικίες.

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα δεδομένα που έχουμε σήμερα στη βιβλιογραφία για την κοιλιοκάκη είναι ελάχιστα και διάσπαρτα και συχνά χαμηλής ποιότητας, υπάρχει μεγάλη ανάγκη τόσο για συστηματικοποίηση των διαθέσιμων γνώσεων, όσο και για καλύτερη κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου και των νοσολογικών συνεπειών της.

Σκοποί της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν:

1. Να χαρτογραφηθούν οι μη γενετικοί παράγοντες κινδύνου της κοιλιοκάκης και να αξιολογηθεί η ισχύς των τεκμηρίων τους.
2. Να διερευνηθεί η γενετική συσχέτιση της κοιλιοκάκης και της ανθεκτικής κοιλιοκάκης με άλλα νοσήματα χρησιμοποιώντας γονιδιακά σκορ κινδύνου από τη βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου.
3. Να αξιολογηθεί η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με μια σειρά άλλων παθολογικών καταστάσεων, ώστε να αποσαφηνιστεί η ενδεχόμενη

παθογενετική ενοχοποίηση της στην πρόκληση νοσημάτων και συν-νοσηροτήτων που συχνά συνυπάρχουν με την κοιλιοκάκη.

Για την επίτευξη του στόχου 1 και εφόσον τα στοιχεία στην βιβλιογραφία είναι διάσπαρτα και λίγα και εφόσον σε αυτό το πλαίσιο είναι αδύνατη η διεκπεραίωση τυχαιοποιημένων μελετών, αποφασίσαμε να επιτύχουμε το μέγιστο επίπεδο τεκμηρίωσης δια της συστηματικής ανάλυσης των έως τώρα διαθέσιμων δεδομένων μέσω μιας «ανασκόπησης ομπρέλα» (umbrella review) [76]. Ο στόχος σε μια ανασκόπηση-ομπρέλα είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα δεδομένα όπως έχουν παρουσιαστεί σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις για συγκεκριμένες εκθέσεις ή παρεμβάσεις που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση κοιλιοκάκης. Προχωρήσαμε με την συλλογή και καταγραφή δεδομένων ώστε να κάνουμε μια ανασκόπηση ομπρέλα για τους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου για κοιλιοκάκη με στόχο να εκτιμήσουμε το εύρος και την εγκυρότητα των συσχετίσεων μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης, αξιολογώντας το επίπεδο επιδημιολογικής αξιοπιστίας και αξιολογώντας την παρουσία και την έκταση πιθανών σφαλμάτων στη βιβλιογραφία.

Για την επίτευξη του στόχου 2 επιχειρήσαμε να εντοπίσουμε πιθανές γενετικές συσχετίσεις της κοιλιοκάκης με άλλα νοσήματα και επιχειρήθηκε να συσταθεί ένα δίκτυο γονιδίων που θα τεκμηριώνει μια κοινή παθοφυσιολογική βάση, αναζητώντας γενετικά δεδομένα από μεγάλες βιοτράπεζες. Η UK Biobank [77] είναι μια βιοτράπεζα γενετικών δεδομένων που δημιουργήθηκε από τα βιοιατρικά δεδομένα μισού εκατομμυρίου υγιών εθελοντών στη Βρετανία σε μακροχρόνια παρακολούθηση υγείας έως σήμερα και περιλαμβάνει περισσότερα από 3.000 άτομα με κοιλιοκάκη ή ευαισθησία στη γλουτένη. Επιπλέον, από τη βάση GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) των δημοσιευμένων μελετών που αφορούν το ευρύ γονιδίωμα, αναζητήθηκαν επιπλέον διαθέσιμα δεδομένα για την κοιλιοκάκη [78]. Χρησιμοποιήσαμε ευρυγονιδιακά δεδομένα (genome-wide) που ήταν διαθέσιμα από τη μελέτη UK Biobank για να δημιουργήσουμε μία βαθμολογία γενετικού κινδύνου σημειακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας και εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ του πολυγονιδιακού κινδύνου για κοιλιοκάκη με άλλα νοσήματα στη UK Biobank.

Με τη μελέτη αυτή αναμέναμε να επιτύχουμε να ρίξουμε φως στην αιτιοπαθογένεια της κοιλιοκάκης και τη γονιδιακή της υπογραφή, αναδεικνύοντας ταυτόχρονα ενδεχόμενες αδυναμίες στις σύγχρονες θεωρίες της, αλλά και επιβεβαιώνοντας στερεά τεκμήρια όπου υπάρχουν.

Τα αποτελέσματά μας (**Εικόνα 3.1, Ενότητα 3**) διαπίστωσαν συσχετίσεις, είτε θετικές είτε αρνητικές μεταξύ της πολυγονιδιακής βαθμολογίας κινδύνου της κοιλιοκάκης με διάφορες νόσους, σύνδρομα, διαταραχές και χαρακτηριστικά που αφορούν τα περισσότερα συστήματα του σώματος, αυτοάνοσες νόσους ή μη, νεοπλασματικές, νόσους μεταβολισμού. Όμως, ενώ είχαμε ολοκληρώσει τη μελέτη συσχέτισης, και είχαμε αρχίσει την ανάλυση των αποτελεσμάτων και συγγραφή του άρθρου, διαπιστώσαμε ότι μόλις είχε δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία η ίδια μελέτη με ανάλογα αποτελέσματα [79]. Έτσι, προχωρήσαμε σε άλλη μελέτη για πιθανές γενετικές συσχετίσεις της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II, του σοβαρότερου τύπου κοιλιοκάκης με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας για να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση του πολυγονιδιακού κινδύνου για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II με 27 αυτοάνοσα νοσήματα στη μελέτη UK βιοτράπεζα.

Για την επίτευξη του στόχου 3, να αξιολογηθεί η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με μια σειρά εκβάσεων υγείας, παθολογικών καταστάσεων που αναφέρονται ως συνέπειες ή συννοσηρότητές της στη βιβλιογραφία, νοσήματα και διαταραχές που συχνά συνυπάρχουν με την κοιλιοκάκη καθώς και η αιτιολογική τους αμοιβαιότητα, αποφασίσαμε να επιτυγχάνουμε το μέγιστο επίπεδο τεκμηρίωσης δια της συστηματικής ανάλυσης των έως τώρα διαθέσιμων δεδομένων μέσω μιας «ανασκόπησης ομπρέλα».

2. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΜΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

Η μελέτη έχει δημοσιευθεί:

Tsali L, Evangelou E, Ntzani E, Katsanos K, Markozannes G, Filis P, Tsilidis K. Elucidating the non-genetic risk factors for celiac disease: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct 1;36(10):1171-1179. doi: 10.1097/MEG.0000000000002810. Epub 2024 Aug 19.

2.1. Εισαγωγή

Η ανάπτυξη της κοιλιοκάκης φαίνεται να περιλαμβάνει τόσο γενετικούς [80] όσο και μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου.

Πολλοί μη γενετικοί παράγοντες κινδύνου έχει διατυπωθεί σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης ότι παίζουν πιθανό ρόλο στην αύξηση ή τη μείωση του κινδύνου της κοιλιοκάκης. Συγκεκριμένα, γέννηση με καισαρική τομή [81], θηλασμός [82], χρόνος εισαγωγής γλουτένης στη διατροφή στη βρεφική ηλικία [82], εμβολιασμός κατά του ροταϊού [83], λοιμώξεις στη βρεφική και/ή ενήλικη ζωή [84], χρήση αντιβιοτικών [84] και κάπνισμα [85]. Ωστόσο, η εγκυρότητα και η συνοχή αυτών των πιθανών συσχετίσεων περιβαλλοντικών παραγόντων με τη νόσο δεν έχει ελεγχθεί και ποσοτικοποιηθεί [86,87].

Στην παρούσα μελέτη στοχεύσαμε να εκτιμήσουμε το εύρος και την εγκυρότητα των συσχετίσεων μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης, αξιολογώντας το επίπεδο επιδημιολογικής αξιοπιστίας και αξιολογώντας την παρουσία και την έκταση πιθανών σφαλμάτων στη βιβλιογραφία.

2.2. Υλικό και Μέθοδοι

Πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση τύπου-ομπρέλα, η οποία είναι μια συστηματική συλλογή και αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων σε ένα συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα [88]. Οι ανασκοπήσεις-ομπρέλα αξιολογούν τη δύναμη και την αξιοπιστία των αναφερόμενων συσχετίσεων χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα δημοσιευμένων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων [89].

Ακολουθήσαμε υψηλού επιπέδου, τυποποιημένες προσεγγίσεις όπως άλλες ανασκοπήσεις τύπου-ομπρέλα που είχαν δημοσιευθεί προηγουμένως σχετικά με παράγοντες κινδύνου για άλλες ιατρικές καταστάσεις.[90-91]

Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια καταλληλότητας

Ερευνήσαμε συστηματικά τη βάση δημοσιευμένων μελετών PubMed από την αρχή έως τις 6 Απριλίου 2024, για να εντοπίσουμε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών που εξετάζουν συσχετίσεις μεταξύ πιθανών παραγόντων κινδύνου και κοιλιοκάκης. Η στρατηγική αναζήτησης χρησιμοποίησε τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: (meta-analysis OR systematic review) AND (celiac OR coeliac).

Συμπεριλάβαμε μετα-αναλύσεις με τουλάχιστον τρεις μελέτες. Αποκλείσαμε τις μετα-αναλύσεις που διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και κινδύνου κοιλιοκάκης. Δεν εφαρμόσαμε γλωσσικούς περιορισμούς στην επιλογή των επιλέξιμων μελετών.

Τα άρθρα αρχικά εξετάστηκαν ανά τίτλο και περίληψη για να καθοριστεί η καταλληλότητα για εξέταση πλήρους κειμένου. Αξιολογήσαμε όλους τους πιθανούς παράγοντες που μπορεί είτε να αυξήσουν είτε να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης. Όταν βρέθηκαν περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις για την ίδια συσχέτιση, η μετα-ανάλυση με τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών διατηρήθηκε για την ανάλυσή μας. Εξαιρέσαμε περιγραφικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις που δεν περιλάμβαναν ποσοτικοποίηση κινδύνου.

Εξαγωγή Δεδομένων

Από κάθε μετα-ανάλυση εξήχθησαν πληροφορίες για τον πρώτο συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, τον παράγοντα κινδύνου και την έκβαση ενδιαφέροντος και το μέτρο της μετα-αναλυτικής συσχέτισης [λόγος κινδύνου (RR), λόγος πιθανοτήτων (OR), λόγος κινδύνου (HR), τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD), σταθμισμένη μέση διαφορά (WMD)]. Για κάθε μεμονωμένη πρωτογενή μελέτη που περιλαμβάνεται σε μια μετα-ανάλυση, εξήχθησαν πληροφορίες για τον πρώτο συγγραφέα, το σχεδιασμό της μελέτης, το μέγεθος του συνολικού πληθυσμού ή τον αριθμό των περιστατικών και των μαρτύρων, το μέγεθος του

αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) και η προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. (Πίνακας 2.1)

Όταν οι απαιτούμενες πληροφορίες από τις πρωτογενείς μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση δεν αναφέρονταν στη δημοσίευση της μετα-ανάλυσης, εξάγαμε τα δεδομένα από την πρωτογενή μελέτη. Δύο συγγραφείς (LT και PF) εξήγαγαν τα δεδομένα ανεξάρτητα και ένας τρίτος συγγραφέας (GM) ενεπλάκη σε περίπτωση διαφωνιών.

Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν στο εργαλείο metaumbrella [92,93]. Για κάθε μετα-αναλυτική συσχέτιση, επανυπολογίσαμε το συνοπτικό μέτρο σχέσης, το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) και την τιμή P στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (χρησιμοποιώντας το OR ως μέτρο του μεγέθους του αποτελέσματος για διχότομα αποτελέσματα). Υπολογίσαμε το διάστημα πρόβλεψης 95% (PI), το οποίο αξιολογεί την αβεβαιότητα για τη συσχέτιση που θα αναμενόταν σε μια νέα μελέτη [94]. Υπολογίσαμε επίσης τη μέτρηση I^2 για την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Το I^2 κυμαίνεται μεταξύ 0 και 100% και μετρά το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας λόγω της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Μια τιμή μεγαλύτερη από 50% θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει μεγάλη ετερογένεια και μια τιμή που υπερβαίνει το 75% θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει πολύ μεγάλη ετερογένεια [95].

Για να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα μικρών μελετών, χρησιμοποιήσαμε το τεστ ασυμμετρίας παλινδρόμησης του Egger για να υπολογίσουμε εάν μικρότερες μελέτες τείνουν να δίνουν σημαντικά μεγαλύτερες εκτιμήσεις αποτελεσμάτων σε σύγκριση με μεγαλύτερες μελέτες, οι οποίες θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν σφάλματα δημοσιεύσεων ή άλλα σφάλματα επιλεκτικής αναφοράς [96]. Χρησιμοποιήσαμε το μέγεθος αποτελέσματος της μεγαλύτερης μελέτης (μικρότερο τυπικό σφάλμα) σε κάθε μετα-ανάλυση για να υπολογίσουμε την ισχύ κάθε μελέτης και να αξιολογήσουμε εάν η μεγαλύτερη μελέτη παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε το τεστ σφαλμάτων λόγω περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας (ESB), το οποίο αξιολογεί εάν υπάρχει σχετική περίσσεια στατιστικά σημαντικών ευρημάτων στις δημοσιευμένες μελέτες, μεγαλύτερη από τον αναμενόμενο αριθμό, υποδεικνύοντας πιθανά σφάλματα αναφοράς ή άλλα σφάλματα. Τόσο για το τεστ σφαλμάτων αποτελέσματος των μικρών μελετών όσο και για το τεστ

σφαλμάτων λόγω περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας, χρησιμοποιήσαμε τιμή $P < 0,1$ ως ουδό για τη στατιστική σημαντικότητα [97].

Με βάση τις προαναφερθείσες στατιστικές μετρήσεις, αξιολογήσαμε την αξιοπιστία των μετα-αναλυτικών συσχετίσεων και κατηγοριοποιήσαμε τα τεκμήρια τους ως ισχυρά, ιδιαίτερα ενδεικτικά, ενδεικτικά, ασθενή και μη στατιστικά σημαντικά με βάση προκαθορισμένα κριτήρια (Πίνακας 2.2). Τα τεκμήρια θεωρήθηκαν ισχυρά (Τάξη I) όταν οι συσχετίσεις είχαν > 1000 περιστατικά, μια εξαιρετικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση (τιμή $P < 1 \times 10^{-6}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων), καμία ένδειξη αποτελέσματος μικρής μελέτης ή σφαλμάτων περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας, PI 95% εξαιρουμένης της μηδενικής τιμής και χωρίς μεγάλη μεταξύ των μελετών ετερογένεια ($I^2 < 50\%$). Τα ιδιαίτερα ενδεικτικά τεκμήρια (Τάξη II) απαιτούσαν > 1000 περιστατικά, μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (τιμή $P < 1 \times 10^{-6}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων) και μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μεγαλύτερη μελέτη. Τα ενδεικτικά τεκμήρια (Τάξη III) απαιτούσαν > 1000 περιστατικά και τιμή $P < 1 \times 10^{-3}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, και οι υπόλοιπες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (τιμή $P < 0,05$) υποστηρίχθηκαν από ασθενή τεκμήρια (Τάξη IV). Οι συσχετίσεις με τιμή $P > 0,05$ στη μετα-ανάλυση θεωρήθηκαν μη στατιστικά σημαντικές (κατηγορία NS).

Αξιολόγηση ποιότητας

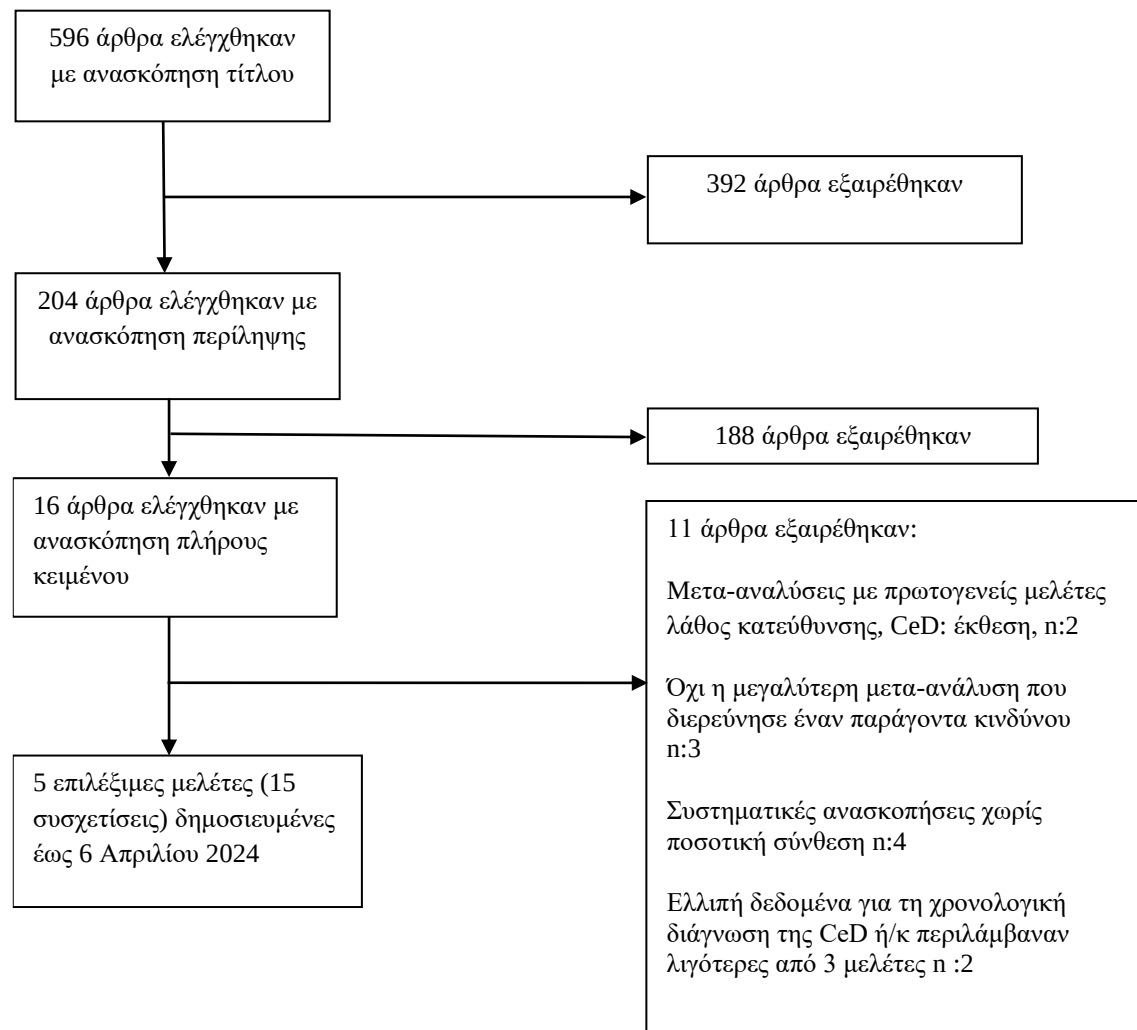
Αξιολογήσαμε τη μεθοδολογική ποιότητα των συμπεριλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων με το εργαλείο AMSTAR [98] (Πίνακας 2.3). Η κλίμακα AMSTAR περιλαμβάνει διχοτομική βαθμολόγηση (δηλαδή 0 ή 1) 11 στοιχείων που σχετίζονται με τη μεθοδολογική ακρίβεια συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων και αφορούν στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλου έρευνας;
2. Υπήρξε επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων από δύο άτομα;
3. Πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αναζήτηση;
4. Χρησιμοποιήθηκε η κατάσταση της δημοσίευσης (δηλαδή η γκρίζα βιβλιογραφία) ως κριτήριο συμπερίληψης;
5. Παρασχέθηκε κατάλογος μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρουμένων);

6. Παρέχονταν τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν;
7. Αξιολογήθηκε και τεκμηριώθηκε η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν;
8. Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για τη διατύπωση συμπερασμάτων;
9. Ήταν κατάλληλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον συνδυασμό των ευρημάτων των μελετών;
10. Αξιολογήθηκε η πιθανότητα σφαλμάτων δημοσίευσης;
11. Συμπεριλαμβανόταν η σύγκρουση συμφερόντων;

2.3. Αποτελέσματα

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας εντόπισε 596 δημοσιεύσεις από τις οποίες οι 331 αποκλείστηκαν μετά τον έλεγχο του τίτλου (**Εικόνα 2.1**). Από τα υπόλοιπα 201 άρθρα που εξετάστηκαν με έλεγχο περιλήψεων, συμπεριλάβαμε 16 δυνητικά επιλέξιμα άρθρα. Μετά τον έλεγχο πλήρους κειμένου, τέσσερα άρθρα αποκλείστηκαν επειδή ήταν μόνο συστηματικές ανασκοπήσεις χωρίς μετα-ανάλυση [99,100,101,102] και τρία άρθρα αποκλείστηκαν επειδή ήταν διαθέσιμη μεγαλύτερη συστηματική ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση [103,104,105]. Επιπλέον, δύο άρθρα αποκλείστηκαν επειδή ο υποθετικός παράγοντας κινδύνου εμφανίστηκε μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης ή υπήρχε έλλειψη πληροφοριών σχετικά με το χρόνο διάγνωσης της κοιλιοκάκης ή/και περιλάμβαναν λιγότερες από τρεις μελέτες [106,107]. Δύο άρθρα αποκλείστηκαν επειδή ο υποθετικός παράγοντας κινδύνου ήταν έκβαση, συνέπεια της CeD, αν και αναφέρθηκε ως παράγοντας κινδύνου [108,109].



Εικόνα. 2.1 Διάγραμμα ροής αναζήτησης βιβλιογραφίας της μελέτης

Τέλος, πέντε μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση ομπρέλα. Οι πέντε επιλέξιμες μελέτες ανέφεραν 15 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις σχετικά με επτά διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου (**Πίνακας 2.4**), συγκεκριμένα οποιεσδήποτε λοιμώξεις στην παιδική και ενήλικη ζωή (n=15 μελέτες, επτά μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οκτώ μελέτες κοόρτης), χρήση αντιβιοτικών (n=6 μελέτες, τρεις ασθενών-μαρτύρων και τρεις κοόρτες), κάπνισμα (n=7 μελέτες, έξι ασθενών-μαρτύρων και μία κοόρτης), θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης στη διατροφή (n=7 μελέτες, τέσσερις ασθενών-μαρτύρων και τρεις κοόρτης), χρόνος εισαγωγής γλουτένης στη διατροφή (n=6 μελέτες κοόρτης), εμβολιασμός κατά ροταϊού [(n=3 μελέτες, δύο κοόρτης και μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT)], καισαρική τομή (n=11 μελέτες, έξι κοόρτης και πέντε ασθενών-μαρτύρων).

Πίνακας 2.1. Σχεδιασμός μελέτης, συγχυτικοί παράγοντες και ποιότητα

ΠΑΡΑΓΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΧΩΡΑ	ΕΚΒΑΣΗ	ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΣΗ/ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΓΙΑ ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΠΟΙΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ [81]	Ασθενών-Μαρτύρων	Decker et al. 2010, Γερμανία	CeD	Ηλικία, φύλο, μεταγεννητική επιπλοκή και θηλασμός	6
	Ασθενών-Μαρτύρων	Marild et al. 2012, Σουηδία	CeD	Φύλο βρέφους, ηλικία μητρότητας, ισότητα, μητρικός διαβήτης, κοιλιοκάκη και επίπεδο εκπαίδευσης	8
	Κοόρτη	Canova et al. 2012, Ιταλία	CeD	Ημ/νια Γέννησης και φύλο	8
	Ασθενών-Μαρτύρων	Emilsson et al. 2015, Νορβηγία	CeD	Φύλο, ηλικία, και μητρική CeD, θηλασμός και εισαγωγή γλουτένης	8
	Ασθενών-Μαρτύρων	Roberts et al. 2008, Αγγλία	CeD	Καμία	5
	Κοόρτη	Lionetti et al. 2017, Ιταλία	CeD	Καμία	6
	Ασθενών-Μαρτύρων	Sander et al. 2018, Νορβηγία και Δανία	CeD	Έτος γέννησης, φύλο, ηλικία της μητέρας, εκπαίδευση, ισότητα, ηλικία κύησης, βάρος για την ηλικία κύησης και κάπνισμα	8
	Κοόρτη	Koletzko et al. 2018, Φιλανδία	CeD	Χώρα, φύλο, ομάδα κινδύνου HLA και συγγενής πρώτου βαθμού με CeD, εκπαίδευση της μητέρας και διάρκεια ολικού θηλασμού	9
	Κοόρτη	Andersen et al. 2020, Δανία	CeD	Η δεκαετία γέννησης, το φύλο του παιδιού, η ηλικία της μητέρας και του πατέρα και τα αυτοάνοσα νοσήματα της μητέρας και του πατέρα	9
	Κοόρτη	Davidesko et al. 2021, Ισραήλ	CeD	Μητρική ηλικία, εθνικότητα, πρόωρος τοκετός, μικρό για την ηλικία κύησης, μητρική παχυσαρκία, φύλο του εμβρύου και χαμηλό σκορ Apgar στα 5 λεπτά (<7)	8
	Κοόρτη	Soullane et al. 2021, Καναδάς	CeD	Μητρική ηλικία, ισότητα, μητρική αυτοάνοση νόσος, νοσηρότητα σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη, παιδικό φύλο και κοινωνικοοικονομική κατάσταση	8

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ [84]	Ασθενών-Μαρτύρων	Myleus, 2012, Σουηδία	CeD	Διατροφή βρέφους και κοινωνικοοικονομική κατάσταση	7
	Ασθενών-Μαρτύρων	Marild, 2013, Σουηδία	CeD	Ηλικία, φύλο, χώρα, ημερολογιακό έτος, και εκπαίδευση	7
	Κοόρτη	Canova, 2014, Ιταλία	CeD	Φύλο και έτος γέννησης	8
	Κοόρτη	Kemppainen, 2017, Φιλανδία	CeD	Χώρα διαμονής, φύλο, συγγενής πρώτου βαθμού με διαβήτη τύπου 1 ή κοιλιοκάκη, γονότυπος HLA, καισαρική τομή, χρήση προβιοτικών πριν από την ηλικία των 90 ημερών, κατάσταση θηλασμού σε ηλικία 90 ημερών, χρήση αντιβιοτικών από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εποχή γέννησης	9
	Κοόρτη	Dydenborg Sander, 2019, Δανία και Νορβηγία	CeD	Ηλικία κύησης, βάρος για την ηλικία κύησης, περίοδος γέννησης, μητρική ισότητα, μορφωτικό επίπεδο μητέρας, ηλικία μητέρας, κάπνισμα μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χώρα γέννησης της μητέρας, αυτοάνοσα νοσήματα της μητέρας, BMI της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη	9
	Ασθενών-Μαρτύρων	Bittker, 2019, USA	CeD	Ηλικία του παιδιού, εθνικότητα του παιδιού, εκπαίδευση της μητέρας και ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση του παιδιού	5
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ [84]	Ασθενών-Μαρτύρων	Sandberg-Bennich S., 2002, Σουηδία	CeD	Φύλο βρέφους, έτος γέννησης, ηλικία μητέρας, ισότητα και κάπνισμα	6
	Κοόρτη	Marild K., 2015, Σουηδία	CeD	Ηλικία του παιδιού στο τέλος της παρακολούθησης, φύλο, μητρικό κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, επίπεδο εκπαίδευσης, κοιλιοκάκη, ισοτιμία, βάρος γέννησης, προωρότητα, ηλικία κατά την εισαγωγή γλουτένης και διάρκεια θηλασμού	9
	Κοόρτη	Welander A., 2010, Σουηδία	CeD	Όχι	8
	Κοόρτη	Canova C., 2014, Ιταλία	CeD	Φύλο και έτος γέννησης	8
	Κοόρτη	Beyerlein A., 2017, Γερμανία	CeD	Φύλο, μήνας γέννησης, αριθμός προηγούμενων επισκέψεων υγειονομικής περίθαλψης και αριθμός προηγούμενων τριμηνιαίων διαστημάτων με λοιμώξεις του ίδιου τύπου	9
	Κοόρτη	Nielsen P.R., 2016, Δανία	CeD	Ημερολογιακό έτος, φύλο και η αλληλεπίδρασή του με την ηλικία και δείκτης συννοσηρότητας Charlson	7
	Ασθενών-Μαρτύρων	Myleus A., 2012, Σουηδία	CeD	Διατροφή βρέφους και κοινωνικοοικονομική κατάσταση	7
	Ασθενών-Μαρτύρων	Stene L.C., 2006, USA	CeD	Φύλο, εθνότητα, εκπαίδευση της μητέρας, διάρκεια θηλασμού, παρακολούθηση ημερήσιας φροντίδας πριν από την ηλικία των 2 ετών, αριθμός μεγαλύτερων αδελφών, εποχή γέννησης και αριθμός αλληλίων HLA DRB1*03	7
	Ασθενών-Μαρτύρων	Riddle M.S., 2012, USA	CeD	Φυλή, κλάδος υπηρεσίας, βαθμός, εκπαίδευση και ιστορικό ανάπτυξης	7
	Ασθενών-Μαρτύρων	Tjernberg AR, 2014, Σουηδία	CeD	Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, καισαρική τομή και μητρικό κάπνισμα	8
	Κοόρτη	Kemppainen K.M., 2017, Φιλανδία	CeD	Φύλο, γονότυπος HLA-DR-DQ, συγγενής πρώτου βαθμού με κοιλιοκάκη, ηλικία της μητέρας, διάρκεια οποιουδήποτε θηλασμού	9

	Κοόρτη	Auricchio R., 1983, Ιταλία	CeD	Όχι	9
	Κοόρτη	Karhus L.L., 2018, Νορβηγία	CeD	Οι χρόνιες παθήσεις, το επίπεδο εκπαίδευσης και η χώρα γέννησης των γονέων	9
	Ασθενών-Μαρτύρων	Kahrs C.R., 2019, Νορβηγία	CeD	Φύλο, ηλικία, ηλικία στο τετράγωνο, εποχή συλλογής δειγμάτων, αριθμός αδελφών και οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης	9
	Ασθενών-Μαρτύρων	Alaedini A., 2017, Σουηδία	CeD	Χώρα γέννησης (Σκανδιναβική εναντίον μη Σκανδιναβική) και μορφωτικό επίπεδο	7
ΘΗΛΑΣΜΟΣ [82]	Ασθενών-Μαρτύρων	Greco L., 1998, Ιταλία	CeD	Ηλικία και περιοχή κατοικίας, ηλικία εισαγωγής γλουτένης, επάγγελμα πατέρα	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Hummel S., 2011, Γερμανία	CeD	ΣΔ1 μητέρας, ηλικία κύησης <36 εβδομάδες, βάρος γέννησης <2700 g, περιοχή κατοικίας	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών-Μαρτύρων	Roberts S.E., 2009, UK	CeD	Αριθμός μητρικών και περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία της μητέρας, η οικογενειακή κατάσταση, το κάπνισμα κ.λπ.	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών-Μαρτύρων	Auricchio R., 1983, Ιταλία	CeD	Ασαφές	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών-Μαρτύρων	Decker E., 2010, Γερμανία	CeD	Πιθανοί παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τον θηλασμό: τρόπος τοκετού, μεταγεννητικές επιπλοκές	Πολύ χαμηλή
ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ [82]	Κοόρτη	Aronsson C.A., 2014, Φιλανδία, Γερμανία, Σουηδία, USA	CeD και CeD αυτοανοσία	Χώρα, φύλο, κατάσταση HLA, οικογένεια ιστορικό CeD, επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και ηλικία κατά τον τοκετό, εποχή γέννησης, κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Stordal K., 2013, Νορβηγία	CeD και CeD αυτοανοσία	Ηλικία και φύλο του παιδιού, θηλασμός και μητρική CeD	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Welander A., 2010, Σουηδία	CeD και CeD αυτοανοσία	Ηλικία κατά την εισαγωγή γλουτένης, ηλικία στο τέλος του θηλασμού και ηλικία μόλυνσης (ή γαστρεντερίτιδα)	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Hummel S., 2007, Γερμανία	CeD autoimmunity	ΣΔ1 μητέρας, ηλικία κύησης <36 εβδομάδες, βάρος γέννησης <2700 g, περιοχή διαμονής	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Jansen M.A., 2014, Ολλανδία	CeD αυτοανοσία	Φύλο, ηλικία κύησης, βάρος γέννησης, Καισαρική τομή	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Norris J.M., 2005, USA	CeD αυτοανοσία	Φυλή/εθνικότητα, κατάσταση HLA-DR3, οικογενειακό ιστορικό DM1	Πολύ χαμηλή
ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ [82]	Ασθενών-Μαρτύρων	Falsh-Magnusson K., 1996, Σουηδία	CeD	Ηλικία, περιοχή κατοικίας	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών-Μαρτύρων	Peters U., 2001, Γερμανία	CeD	Ηλικία, φύλο, αριθμός κατοίκων στην περιοχή, οικογενειακή προδιάθεση για CeD, ηλικία εισαγωγής γλουτένης	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών-Μαρτύρων	Ivarsson A., 2013, Σουηδία	CeD	Ηλικία, φύλο, περιοχή διαμονής, άλλες πρακτικές σίτισης βρεφών	Πολύ χαμηλή

	Κοόρτη	Norris J.M., 2005, USA	CeD και CeD αυτοανοσία	Φύλη/εθνικότητα, κατάσταση HLA-DR3, οικογενειακό ιστορικό DM1	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Aronsson C.A., 2014, Φιλανδία, USA, Γερμανία, Σουηδία,	CeD και CeD αυτοανοσία	Χώρα, φύλο, κατάσταση HLA, οικογένεια ιστορικό CD, επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και ηλικία κατά τον τοκετό, εποχή γέννησης, κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	Πολύ χαμηλή
	Κοόρτη	Stordal K., 2013, Νορβηγία	CeD	Ηλικία και φύλο του παιδιού, θηλασμός και μητρική CeD	Πολύ χαμηλή
	Ασθενών- Μαρτύρων	Ascher H., 1997, Σουηδία	CeD	HLA γονότυπος, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες	Πολύ χαμηλή
ΚΑΠΝΙΣΜΑ [85]	Ασθενών- Μαρτύρων	Williams A.J., 1988, UK	CeD	Καμία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:1 Έκθεση:2
	Ασθενών- Μαρτύρων	Todi D.,1997, UK	CeD	Καμία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:2 Έκθεση:2
	Ασθενών- Μαρτύρων	Vazquez H., 2001, Αργεντινή	CeD	Καμία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:2 Έκθεση:2
	Ασθενών- Μαρτύρων	Patel A.H. 2001, US	CeD	Ηλικία και ημερομηνία επίσκεψης	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:2 Έκθεση:2
	Ασθενών- Μαρτύρων	Suman S., 2003, UK	CeD	Καμία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:2 Έκθεση:2
	Ασθενών- Μαρτύρων	Austin A.S., 2009, UK	CeD	Καμία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:2 Έκθεση:2
	Κοόρτη	Ludvigsson J.F., 2014, Σουηδία	CeD	Ηλικία, φύλο και δεκαετία	Επιλογή:3 Συγκρισιμότητα:1 Έκθεση:3
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΡΟΤΑΙΟ [83]	Κοόρτη	Vaarala et al.,2017, Φιλανδία	T1D; CeD	Ναι	7
	RCT	Hemming-Harlo et al.2019, Φιλανδία	T1D; CeD	Ναι	8
	Κοόρτη	Inns et al.2017, Ηνωμένο Βασίλειο	T1D; CeD	Ναι	8

RCT: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, T1D: Τύπου 1 Διαβήτης, CeD:
κοιλιοκάκη, HLA: Ανθρώπινο Λευκοκυτταρικό Αντιγόνο

Πίνακας 2.2. Ταξινόμηση βάσει κριτηρίων αξιολόγησης της ποιότητας των τεκμηρίων των μετα-αναλύσεων μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για κοιλιοκάκη

Κατηγορία αποδείξεων	Κριτήρια	Χαμηλότερος Κίνδυνος	Μηδενική συσχέτιση	Υψηλότερος Κίνδυνος
Ισχυρή (Τάξη I)	$P < 10^{-6}$, > 1000 περιστατικά; ετερογένεια $I^2 < 50\%$; καμία ένδειξη επιδράσεων μικρής μελέτης; το 95% διάστημα πρόβλεψης (95% PI) δεν περιέχει τη μηδενική τιμή; καμία ένδειξη σφάλματος περισσειας στατιστικής σημαντικότητας	Καμία		Καμία
Ιδιαίτερα ενδεικτική (Τάξη II)	$P < 10^{-6}$, > 1000 περιστατικά; μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μεγαλύτερη μελέτη σε μια μετα-ανάλυση	Καμία		Καμία
Ενδεικτική (Τάξη III)	$P < 10^{-3}$, > 1000 περιστατικά			Λοιμώξεις
Ασθενής (Τάξη IV)	$P < 0.05$	Εν-ενεργεία κάπνισμα		Χρήση αντιβιοτικών
Μη σημαντική (Τάξη ns)	$P > 0.05$		Πρώην κάπνισμα Θηλασμός Θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης στη διατροφή Εμβολιασμός για Ροταϊό Καισαρική τομή Χρόνος εισαγωγής γλουτένης στη διατροφή Εισαγωγή γλουτένης σε ηλικία 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες για κοιλιοκάκη και αυτοανοσία Εισαγωγή γλουτένης σε ηλικία $< 3-4$ μήνες έναντι 4-6 μήνες για κοιλιοκάκη και αυτοανοσία Εισαγωγή γλουτένης σε ηλικία $< 3-4$ μήνες έναντι ≥ 6 μήνες για κοιλιοκάκη και αυτοανοσία Εισαγωγή γλουτένης σε ηλικία < 6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες για αυτοανοσία	

Μία από τις μετα-αναλυτικές συσχετίσεις, δηλαδή οι οποιεσδήποτε λοιμώξεις ήταν σημαντικές σε τιμή $P < 1 \times 10^{-3}$, ενώ δύο άλλες συσχετίσεις (δηλαδή η χρήση αντιβιοτικών και το εν-ενεργεία κάπνισμα) ήταν σημαντικές σε τιμή $P < 0,05$ και οι υπόλοιπες 12 συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές ($P > 0,05$).

Επτά (47%) από τις μετα-αναλυτικές συσχετίσεις (δηλαδή τυχόν λοιμώξεις, χρήση αντιβιοτικών, θηλασμός, θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης, εν-ενεργεία κάπνισμα, εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μηνών και CeD κατά την παιδική ηλικία και εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μηνών και αυτοανοσία CeD κατά την παιδική ηλικία) ανέφεραν πολύ μεγάλη μεταξύ των εκτιμήσεων ετερογένεια της μελέτης ($I^2 > 75\%$). Πέντε συσχετίσεις (33%) (π.χ. πρώην κάπνισμα, εισαγωγή γλουτένης σε < 6 μηνών έναντι > 6 μηνών και αυτοανοσία CeD κατά την παιδική ηλικία, εισαγωγή γλουτένης σε $< 3-4$ μήνες έναντι 4-6 μηνών και CeD κατά την παιδική ηλικία, εμβολιασμός κατά ροταϊού και καισαρική τομή) ανέφεραν μεγάλη ετερογένεια ($\geq 50\%$ και $\leq 75\%$), μια συσχέτιση (7%) (δηλαδή εισαγωγή γλουτένης σε $< 3-4$ μήνες έναντι 4-6 μηνών και αυτοανοσία CeD κατά την παιδική ηλικία) ανέφερε εκτιμήσεις μέτριας ετερογένειας ($< 50\%$, $> 25\%$) και δύο (13%) συσχετίσεις (δηλαδή εισαγωγή γλουτένης σε $< 3-4$ μήνες έναντι ≥ 6 μηνών και CeD, εισαγωγή γλουτένης σε $< 3-4$ μήνες έναντι ≥ 6 μήνες και αυτοανοσία CeD) είχαν μικρές εκτιμήσεις ετερογένειας ($< 25\%$).

Τέσσερις μετα-αναλύσεις (δηλαδή οποιεσδήποτε λοιμώξεις, χρήση αντιβιοτικών, εμβολιασμός κατά ροταϊού, εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μηνών για την αυτοανοσία της CeD) είχαν ενδείξεις σφαλμάτων επίδρασης μικρής μελέτης με βάση μια τιμή P του τεστ Egger $< 0,1$.

Τέσσερις μετα-αναλύσεις (δηλαδή οποιεσδήποτε λοιμώξεις, χρήση αντιβιοτικών, πρώην κάπνισμα, θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης) έδειξαν στοιχεία σφαλμάτων περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας (τιμή $P < 0,1$).

Σε πέντε μετα-αναλύσεις (δηλαδή οποιεσδήποτε λοιμώξεις, χρήση αντιβιοτικών, θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης, καισαρική τομή και εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μηνών για την αυτοανοσία CeD), η μεγαλύτερη μελέτη σε αυτές έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Καμία από τις συσχετίσεις δεν ταξινομήθηκε με ισχυρά ή ιδιαίτερα ενδεικτικά τεκμήρια (Τάξη I, Τάξη II) (**Πίνακας 2.2**).

Μία από τις μετα-αναλύσεις, δηλαδή οι λοιμώξεις βαθμολογήθηκε με ενδεικτικά τεκμήρια (Τάξη III). Η παρουσία οποιωνδήποτε λοιμώξεων στην παιδική/ενήλικη ηλικία σχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης ($n=37.393$, OR 1.37, 95% CI 1.12-1.56). Δύο μετα-αναλύσεις βαθμολογήθηκαν με ασθενή τεκμήρια (Τάξη IV), συγκεκριμένα οι συσχετίσεις του εν-ενεργεία καπνίσματος ($n=1.571$, OR 0.52, 95% CI 0.32-0.84) και της χρήσης αντιβιοτικών ($n=8.994$, OR 1.2, 95% CI 1.04-1.38).

Οι υπόλοιπες μετα-αναλύσεις δεν ανέφεραν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (κατηγορία V).

Η μεθοδολογική ποιότητα των συμπεριλαμβανόμενων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων αξιολογήθηκε με το εργαλείο AMSTAR. Οι περισσότερες μελέτες έκαναν προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο και η ποιότητα της προσαρμογής κυμαινόταν από πολύ χαμηλή έως υψηλή. Η διάμεση βαθμολογία ήταν 8,6. (Πίνακας 2.3).

Πίνακας 2.3. Τα στοιχεία AMSTAR των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν.

PMID	Συγγραφέας, Έτος	Ερώτηση 1: Παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλο υ έρευνας?	Ερώτηση 2: Υπήρξε επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων από δύο άτομα?	Ερώτηση 3: Πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αναζήτηση?	Ερώτηση 4: Χρησιμοποιήθηκε η κατάσταση της δημοσίευσης (δηλαδή η γκρίζα βιβλιογραφία) ως κριτήριο συμπερίληψης?	Ερώτηση 5: Παρασχέθηκε κατάλογος μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρούμενων)?	Ερώτηση 6: Παρέχονταν τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν?	Ερώτηση 7: Αξιολογήθηκε και τεκμηριώθηκε η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν	Ερώτηση 8: Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για τη διατύπωση συμπερασμάτων?	Ερώτηση 9: Ήταν κατάλληλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον συνδυασμό των ευρημάτων των μελετών?	Ερώτηση 10: Αξιολογήθηκε η πιθανότητα σφαλμάτων δημοσίευσης?	Ερώτηση 11: Συμπεριλαμβανόταν η σύγκρουση συμφερόντων?
31733109	Jiang Hai-yin, 2019	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
30386601	Wijarnpreecha K., 2018	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
25819114	Szajewska H., 2015	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
36090563	Zhang X., 2022	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
35264064	Yang XY, 2022	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1

Πίνακας 2.4. Χαρακτηριστικά και ποσοτική σύνθεση των επιλεγμένων μετα-αναλύσεων μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την CeD.

Αναφορά	Παράγων κινδύνου	Επίπεδο σύγκρισης	Αρ. περιστατικών/ μάρτυρες	Αρ. Πρωτογενών μελετών	Συνολικό OR (95% CI)	P-τιμή	95% Διάστημα πρόβλεψης	I ²	Επιδράσεις μικρής μελέτης/Σφάλμα περίσσειας σημαντικότητας	Επίπεδο τεκμηρίων
Jiang Hai-yin, 2019 [6]	Λοιμώξεις	Ναι έναντι Όχι	37393/7990886	15	1.37 [1.2, 1.56]	3.77X10 ⁻⁶	[0.83, 2.24]	94.37	Ναι/Ναι	Ενδεικτική
Jiang Hai-yin, 2019 [6]	Αντιβιοτικά	Ναι έναντι Όχι	8994/1939956	6	1.2 [1.04, 1.38]	14.8X10 ⁻³	[0.73, 1.97]	92.49	Ναι/Ναι	Ασθενής
Wijarnpreecha K.,2018 [7]	Παρόν κάπνισμα	Παρόν έναντι Ποτέ	1571/306353	7	0.52 [0.32, 0.84]	7.84 X10 ⁻³	[0.11, 2.57]	86.28	Όχι/Όχι	Ασθενής
Wijarnpreecha K.,2018 [7]	Πρώην κάπνισμα	Παρόν έναντι Ποτέ	1571/306353	7	1.1 [0.76, 1.6]	6.2 X10 ⁻¹	[0.35, 3.42]	72.70	Όχι/Ναι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Θηλασμός	Οποιοδήποτε έναντι Όχι	842/172201	5	0.69 [0.30, 1.58]	3.8 X10 ⁻¹	[0.03, 16.75]	93.21	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης	Ναι έναντι Όχι	1394/48150	7	0.89 [0.52, 1.51]	6.6 X10 ⁻¹	[0.14, 5.45]	89.47	Όχι/Ναι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι. ≥ 6 μήνες και CeD	45163/45153	3	1.14 [0.75, 1.75]	5.4 X10 ⁻¹	[0.01, 167.94]	81.89	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους < 3-4 μήνες έναντι 4-6 μήνες και CeD	7681/45163	3	0.82 [0.46, 1.48]	5.1 X10 ⁻¹	[0.002, 420.47]	59.60	Όχι/Όχι	Μη σημαντική

Szajewska H.,2015 [10]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους < 3-4 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες και CeD	7681/45153	3	0.94 [0.68, 1.3]	7.2 X10 ⁻¹	[0.12, 7.52]	0	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [25]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες και αυτοανοσία CeD	3263/5432	3	0.82 [0.43, 1.56]	5.4 X10 ⁻¹	[0, 1794.93]	81.27	Ναι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [25]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους < 3-4 μήνες έναντι 4-6 μήνες και αυτοανοσία CeD	7724/45749	4	1.1 [0.8, 1.52]	5.6 X10 ⁻¹	[0.4, 3.05]	25.83	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους < 3-4 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες και αυτοανοσία CeD	7699/45907	4	1.14 [0.90, 1.45]	2.7 X10 ⁻¹	[0.68, 1.94]	0	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Szajewska H.,2015 [10]	Εισαγωγή γλουτένης	Εισαγωγή γλουτένης στους < 6 μήνες έναντι > 6 μήνες και αυτοανοσία CeD	48177/44821	5	0.98 [0.73, 1.32]	9.1 X10 ⁻¹	[0.38, 2.53]	71.85	Όχι/Όχι	Μη σημαντική
Zhang X., 2022 [8]	Εμβολιασμός κατά ροταιού	Ναι έναντι Όχι	635137/372906	3	0.86 [0.64, 1.17]	3.4 X10 ⁻¹	[0.03, 22.46]	62.14	Ναι/Όχι	Μη σημαντική
Yang XY.,2022 [4]	Καίσαρική τομή	Ναι έναντι Όχι	24272/5709356	10	1.02 [0.94, 1.10]	6.5X10 ⁻¹	[0.83, 1.25]	58.92	Όχι/Όχι	Μη σημαντική

Συντομεύσεις: CeD: κοιλιοκάκη, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: αναλογία κινδύνου, P: τιμή μέτρου αποτελέσματος, I²: μέτρο ετερογένειας

2.4. Συζήτηση και Συμπεράσματα

Η αιτιολογία της κοιλιοκάκης όσον αφορά τους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου είναι μέχρι σήμερα ασαφής. Στην παρούσα ανασκόπηση τύπου ομπρέλα, εξετάσαμε και συνοψίσαμε τα στοιχεία σχετικά με 15 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις με την κοιλιοκάκη για επτά πιθανούς παράγοντες κινδύνου, συγκεκριμένα τυχόν λοιμώξεις, χρήση αντιβιοτικών, θηλασμός, θηλασμός κατά την εισαγωγή γλουτένης, χρόνος εισαγωγής γλουτένης, εμβολιασμός κατά ροταϊού, καισαρική τομή και κάπνισμα. Καμία από τις συσχετίσεις δεν έλαβε ισχυρά ή ιδιαίτερα ενδεικτικά τεκμήρια, υποδεικνύοντας την έλλειψη ισχυρών συσχετισμών στο πεδίο.

Η συσχέτιση μεταξύ οποιωνδήποτε λοιμώξεων κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικο ζωή και την κοιλιοκάκη υποστηρίχθηκε από ενδεικτικά τεκμήρια για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης. Η αντίστοιχη μετα-ανάλυση περιελάμβανε επτά μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οκτώ μελέτες κοόρτης και είχε πολύ μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών και ένδειξη επιδράσεων μικρής μελέτης και σφαλμάτων περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας.

Πιθανοί μηχανισμοί που παίζουν ρόλο στην παθογένεση της κοιλιοκάκης είναι η δυσβίωση του εντέρου ή της μικροχλωρίδας [110]. Στοιχεία από προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι τα μικροβιακά αντιγόνα παίζουν ρόλο στην κοιλιοκάκη διαταράσσοντας τις αλληλεπιδράσεις ξενιστή-μικροβίου και συμβάλλοντας στη διάσπαση της εντερικής ομοιόστασης [111]. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα κατά του σακχαρομύκητα *cerevisiae* (ASCA) λόγω αλλαγής στην εντερική διαπερατότητα [112].

Η έκθεση σε λοιμώξεις νωρίς στη ζωή μπορεί να διεγείρει μια αλλαγή στο ανοσοποιητικό προφίλ, που έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη μετάβαση από την ανοχή στη γλουτένη σε δυσανεξία ή ότι οδηγεί την ισορροπία των βοηθητικών κυττάρων T να κινηθεί προς τη μείωση της αυτοάνοσης απάντησης και την εντεροπάθεια [84,113].

Αν και η πρωτογενής μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων τριών μελετών ασθενών-μαρτύρων και τριών μελετών κοόρτης, ανέφερε ένα ονομαστικά στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για τη συσχέτιση μεταξύ χορήγησης αντιβιοτικών και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης, η ανάλυσή μας έδειξε μόνο ασθενή ποιότητα των τεκμηρίων ($N=8994$, OR 1.2, 95% CI 1.04-1.38, $P 14.8 \times 10^{-3}$) και υπάρχει και ένδειξη επιδράσεων μικρής μελέτης και σφαλμάτων περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας.

Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτή τη συσχέτιση μπορεί να είναι η δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου που προκαλείται από τη χρήση αντιβιοτικών [84]. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποθαρρύνεται η άσκοπη υπερβολική χρήση αντιβιοτικών ακόμη και για απλές ιώσεις.

Η μετα-ανάλυση έξι μελετών ασθενών-μαρτύρων και μία μελέτη κοόρτης έδειξε ασθενή τεκμήρια για τη συσχέτιση του εν-ενεργεία καπνίσματος με το ποτέ κάπνισμα και χαμηλότερο κίνδυνο κοιλιοκάκης. Η ετερογένεια ήταν μεγάλη μεταξύ των μελετών, υπογραμμίζοντας τις διαφορές στους πληθυσμούς, τους σχεδιασμούς και τις μεθοδολογίες της μελέτης. Πιθανές επιδράσεις του καπνίσματος στο ανοσοποιητικό σύστημα, και καταστολή τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας καθώς και μείωση της διαπερατότητας του εντέρου είναι οι πιθανές εξηγήσεις για έναν ρόλο στην κοιλιοκάκη [85].

Αν και αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να υποδηλώνει προστατευτικό ρόλο για το εν-ενεργεία κάπνισμα, τα τεκμήρια ήταν ασθενή και το κάπνισμα είναι μια επιβεβαιωμένη αιτία πολλών σοβαρών ασθενειών [114]. Το κάπνισμα είναι μια παγκόσμια “επιδημία” και πέραν του γεγονότος της αρνητικής επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού έχει συσχετισθεί αφενός μεν με κακοήγη νεοπλασμάτα (στοματοφάρυγγα, πεπτικού, ουροποιητικού), καρδιαγγειακά νοσήματα, περιφερειακή αγγειακή νόσο, υπέρταση, καθώς και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια βρογχίτιδα, πνευμονικό εμφύσημα, βρογχικό άσθμα και αφετέρου επηρεάζει και επιβαρύνει άλλα νοσήματα διαφόρων συστημάτων του σώματος, όπως νοσήματα των αισθητηρίων οργάνων, του πεπτικού, του μυοσκελετικού συστήματος, τα νοσήματα ουροποιητικού/γεννητικού συστήματος, τα νοσήματα νευρικού συστήματος και προκαλεί επιβράδυνση στις γνωστικές λειτουργίες [85,114]. Οι ερευνητές οφείλουν να είναι πολύ προσεκτικοί στην εκτίμηση και ερμηνεία αυτής της συσχέτισης πριν να χαρακτηριστεί προστατευτική και πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μεγάλες προοπτικές μελέτες καταγραφής των συνηθειών καπνίσματος των συμμετεχόντων, διορθώνοντας τις πηγές ετερογένειας, εξαλείφοντας πιθανά σφάλματα και αποφεύγοντας συστηματικά σφάλματα ανάκλησης και επιλογής που μπορεί να επηρεάσουν τις μελέτες με σχεδιασμό ασθενών-μαρτύρων.

Η συσχέτιση για οποιονδήποτε θηλασμό (τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μία μελέτη κοόρτης) ή θηλασμό κατά την εισαγωγή γλουτένης (τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και τρεις κοόρτης) δεν έλαβε στατιστικά σημαντικά τεκμήρια. Ο θηλασμός αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για διάφορες ασθένειες [7], λοιμώδεις, καρδιαγγειακές καθώς και του συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου

και αποτρέψει έτσι τη βρεφική θνησιμότητα παγκοσμίως. Έχει επίσης θετικό αντίκτυπο στη νευροανάπτυξη, μειώνοντας τον κίνδυνο διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και γενικευμένων αναπτυξιακών και συμπεριφορικών διαταραχών. Ο προστατευτικός του ρόλος ενάντια στις γαστρεντερικές λοιμώξεις [7] και η αποτροπή με αυτόν τον τρόπο της επαγόμενης λόγω της λοίμωξης αύξησης της διαπερατότητας του εντέρου που συσχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι ένας πιθανός μηχανισμός προστασίας. Στις μετα-αναλυτικές συσχετίσεις μας, δεν συμπεριλάβαμε τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για αποκλειστικό ή οποιονδήποτε θηλασμό, θηλασμό κατά την εισαγωγή γλουτένης και χρόνο εισαγωγής γλουτένης, καθώς καθεμία από αυτές περιλάμβανε μόνο μία μελέτη. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές διερεύνησαν εάν ο θηλασμός και ο θηλασμός κατά την εισαγωγή της γλουτένης επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης κατά την παιδική ηλικία και έδειξαν ότι ο θηλασμός δεν επηρέασε σημαντικά την ανάπτυξη του κοιλιοκάκης [82]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα για το θηλασμό στη μετα-ανάλυση προέκυψαν από την ανάλυση μόνο 842 ατόμων και υπήρχε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Αυτή η συσχέτιση αξίζει περαιτέρω έρευνα, για να βελτιωθεί η ισχύς των τεκμηρίων και να απαντηθεί αυτή η κλινικά σημαντική ερώτηση που είναι πολύτιμη για την οικογενειακή συμβουλευτική.

Τα τεκμήρια από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση για το χρόνο εισαγωγής γλουτένης για την αυτοανοσία της CeD ή την ανάπτυξη της CeD κατά την παιδική ηλικία. Η συσχέτιση της εισαγωγής γλουτένης στους 4-6 μήνες έναντι ≥ 6 μηνών για την CeD πραγματοποιήθηκε με συνολικά 45.163 περιστατικά από 3 μελέτες. Όλες οι μελέτες δεν ανέφεραν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Στις μετα-αναλυτικές συσχετίσεις μας, δεν συμπεριλάβαμε τις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για το χρόνο εισαγωγής της γλουτένης και την αυτοανοσία της CeD και την CeD κατά την παιδική ηλικία, καθώς περιλάμβαναν μόνο μία ή δύο μελέτες. Έδειξαν ότι η ηλικία κατά την οποία ένα βρέφος εκτίθεται για πρώτη φορά στη γλουτένη δεν επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης σε διάφορες ηλικίες στα παιδιά [82].

Ο θηλασμός, η εισαγωγή γλουτένης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και η καισαρική τομή είναι μερικές πρακτικές που έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματά μας δεν έδειξαν στατιστικές σημαντικές συσχετίσεις. Ωστόσο, δεν μπορούμε να αγνοήσουμε την πιθανή σημασία αυτών των συσχετισμών στην οικογενειακή συμβουλευτική κατά τη στιγμή της διάγνωσης της κοιλιοκάκης σε νέους, ειδικά σε οικογένειες όπου ο ένας ή και οι δύο γονείς έχουν κοιλιοκάκη, και είναι σημαντικό να

αποσαφηνιστεί ο πραγματικός ρόλος αυτών των πιθανών παραγόντων σε μελλοντικές μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

Η μετα-αναλυτική συσχέτιση της κοιλιοκάκης με τον εμβολιασμό κατά του ροταϊού δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά τεκμήρια. Ο ροταϊός είναι αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας ειδικά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών παγκοσμίως και υπάρχει αυξανόμενη έρευνα για την πιθανή επίδραση του ροταϊού στον διαβήτη τύπου 1 [115]. Από τότε που συμπεριλήφθηκε σε προγράμματα τακτικού εμβολιασμού, η γαστρεντερίτιδα και η σχετιζόμενη με τη διάρροια θνησιμότητα έχει μειωθεί σημαντικά στα μικρά παιδιά, ιδιαίτερα στα βρέφη. Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν ότι τα τεκμήρια για τον εμβολιασμό κατά του ροταϊού δεν είναι στατιστικά σημαντικά, αλλά μόνο τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην αντίστοιχη μετα-ανάλυση και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή πιο οριστικών αποτελεσμάτων. Μία από τις μελέτες ήταν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) η οποία παρουσίασε μείωση του επιπολασμού κοιλιοκάκης στην παιδική και εφηβική ηλικία μετά τον εμβολιασμό κατά του ροταϊού και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός κατά του ροταϊού μπορεί να έχει προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης κοιλιοκάκης στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Χρησιμοποιήσαμε μια ανάλυση ανασκόπησης-ομπρέλα, η οποία χαρτογράφησε, συνέθεσε και αξιολόγησε τα παγκόσμια δεδομένα από δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις πιθανών παραγόντων κινδύνου για την κοιλιοκάκη. Ωστόσο, υπάρχει ο περιορισμός ότι συμπεριλάβαμε μόνο συσχετίσεις που έχουν συμπεριληφθεί σε μετα-αναλύσεις και, κατά συνέπεια, δεν συμπεριλάβαμε πιθανές δημοσιευμένες συσχετίσεις που δεν περιλαμβάνονται σε μετα-αναλύσεις [106]. Σε γενικές γραμμές, παρατηρήσαμε έλλειψη μελετών που διερευνούν τους παράγοντες κινδύνου για την κοιλιοκάκη και ορισμένες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν σχεδιασμό ασθενών-μαρτύρων, ο οποίος μπορεί να επηρεαστεί από συστηματικά σφάλματα ανάκλησης και επιλογής. Απαιτούνται πιο καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες και αξιοποίηση δεδομένων από υπάρχουσες μεγάλες βιοτράπεζες για να εξεταστεί και να κατανοηθεί καλύτερα η συσχέτιση των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου με την κοιλιοκάκη.

Συμπεράσματα

Δεν βρήκαμε συσχετίσεις μεταξύ μη γενετικών παραγόντων κινδύνου και κοιλιοκάκης που να υποστηρίζονται από ισχυρά ή ιδιαίτερα ενδεικτικά

τεκμήρια, είτε λόγω μικρού αριθμού περιστατικών είτε λόγω τιμής P κοντά στο όριο στατιστικής σημαντικότητας ή λόγω πολύ μεγάλης ετερογένειας. Παρατηρήθηκαν ενδεικτικά τεκμήρια για λοιμώξεις στην παιδική/ενήλικη ηλικία με υψηλότερο κίνδυνο κοιλιοκάκης. Παρατηρήθηκαν ασθενή τεκμήρια για τη χρήση αντιβιοτικών και το εν-ενεργεία κάπνισμα, και μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για το θηλασμό, τον θηλασμό κατά την εισαγωγή γλουτένης, την εισαγωγή γλουτένης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, τον εμβολιασμό για ροταιό και την καισαρική τομή.

Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι ο τομέας των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ως εκ τούτου, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές καλά σχεδιασμένες μελέτες σε αυτό το πεδίο και απαιτείται λεπτομερής διερεύνηση των πηγών ετερογένειας και σφαλμάτων για να εξεταστεί και να κατανοηθεί καλύτερα η συσχέτιση των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την κοιλιοκάκη. Ο εντοπισμός ισχυρών τεκμηρίων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της νόσου και θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για οικογενειακή συμβουλευτική και συστάσεις.

3. ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΗ UK BIOBANK

Εισαγωγή

Η κοιλιοκάκη συνυπάρχει με άλλες νόσους όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Πολλές από αυτές είναι αυτοάνοσες ασθένειες σε περίπου 20% των ενήλικων ασθενών και το ποσοστό αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση [47,69,70,74]. Μερικές από τις αυτοάνοσες νόσους που έχει συσχετισθεί είναι οι παρακάτω: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, σαρκοείδωση, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα, κολλαγονική κολίτιδα, σύνδρομο Sjögren, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, συστηματική σκλήρυνση, νόσος του Crohn's, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Addison. Όμως, έχει συσχετισθεί και με άλλα νοσήματα και διαταραχές, συνέπειες υγείας όπως αναιμίες, διαταραχές του μεταβολισμού, διάφορες ανεπάρκειες και δερματικές νόσους [16,18,21,22,71,72,73], αλλά και νεοπλασματικές ασθένειες, όπως λεμφώματα και νεοπλάσματα του πεπτικού [48,50]. Στοχεύσαμε να πραγματοποιήσουμε μια μελέτη για πιθανές γενετικές συσχετίσεις της κοιλιοκάκης με άλλα νοσήματα, διεξάγοντας μια μελέτη συσχέτισης του πολυγονιδιακού κινδύνου για κοιλιοκάκη με άλλα νοσήματα στη UK βιοτράπεζα [77].

4.2 Υλικά και Μέθοδοι

Βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου

Συμπεριλάβαμε μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που σχετίζονται με την CeD σε τιμή $P < 5 \times 10^{-8}$, χρησιμοποιώντας συνοπτικά στατιστικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση ευρυγονιδιακών δεδομένων (GWAS) Ευρωπαίων συμμετεχόντων, για να δημιουργήσουμε μία τυποποιημένη σταθμισμένη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS). Συγκεντρώσαμε SNPs χρησιμοποιώντας $r^2 < 0,001$ και φυσική απόσταση για συσσώρευση 10.000 kb. Η συσσώρευση (clumping) είναι μια διαδικασία κατά την οποία μόνο το πιο σημαντικό SNP με το ισχυρότερο σήμα (δηλαδή, τη χαμηλότερη τιμή p) προσδιορίζεται και επιλέγεται για περαιτέρω ανάλυση. Αυτό μειώνει τη συσχέτιση μεταξύ των υπολοίπων SNPs, ενώ διατηρεί τα SNPs με τα ισχυρότερα στατιστικά στοιχεία.

Υπολογίσαμε μια σταθμισμένη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS) για την CeD για κάθε συμμετέχοντα στο τελικό δείγμα της

UK Biobank, ακολουθώντας την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού, χρησιμοποιώντας το PLINK (έκδοση 1.9).

Μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας

Πηγές δεδομένων και πληθυσμός μελέτης

Στην τρέχουσα ανάλυση, χρησιμοποιήσαμε την UK Biobank, μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε πάνω από 500.000 συμμετέχοντες κατοίκους στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 37–73 ετών κατά τη στιγμή της διαδικασίας επιλογής.

Καταγράφηκαν οι βασικές και οι επακόλουθες αυτοαναφερόμενες μετρήσεις διαφόρων ανθρωπομετρικών μεταβλητών, του τρόπου ζωής και της διατροφής. Οι συμμετέχοντες παρείχαν δείγματα αίματος για γονότυπο και βιοχημικές αναλύσεις. Τα δεδομένα κάθε συμμετέχοντα συνδέονται με ηλεκτρονικά δεδομένα υγείας. Περιορίσαμε τις αναλύσεις μας σε λευκά άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, χωρίς σχέση μεταξύ τους, με διαθέσιμα γενετικά δεδομένα. Για τον έλεγχο της συγγένειας του δείγματος στις αναλύσεις μας, αποκλείσαμε τυχαία έναν συμμετέχοντα από κάθε ζεύγος συγγενών με βάση έναν συντελεστή συγγένειας $>0,0884$ όπως παρέχεται από τη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου.

Χρησιμοποιήσαμε ευρυγονιακά δεδομένα (genome-wide) που ήταν διαθέσιμα από τη μελέτη UK Biobank για να δημιουργήσουμε μία βαθμολογία γενετικού κινδύνου σημειακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Εκτιμήσαμε τις συσχετίσεις της βαθμολογίας πολυγονιακού κινδύνου με διάφορες ασθένειες στη μελέτη UK Biobank.

Ορισμός Έκβασης

Τα αποτελέσματα της νόσου καταγράφηκαν από στατιστικά επεισοδίων νοσοκομείων ενδονοσοκομειακών ασθενών (HES). Τα δεδομένα του μητρώου ασθενειών χρησιμοποιήθηκαν για να εξακριβωθούν τα αντίστοιχα αποτελέσματα της νόσου. Αυτά τα σύνολα δεδομένων περιέχουν καταστάσεις κωδικοποιημένες σύμφωνα με το σύστημα κωδικοποίησης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD), ειδικά την 9η (ICD-9) ή τη 10η (ICD-10) αναθεώρηση. Μορφοποιήσαμε τα ICD-9 και ICD-10 στο σύστημα ομαδοποίησης phcode [132,133], όπως υλοποιείται στο πακέτο R PheWAS [134].

Οι κώδικες φαινοτύπου (phcodes) αντιστοιχούν σε ομάδες κωδικών ασθενειών που σχετίζονται με ασθένειες στην κλινική πράξη και στις ευρυγονιακές μελέτες. Για κάθε κωδικό φαινοτύπου (phcode),

δημιουργήθηκαν οι αντίστοιχες ομάδες μαρτύρων. Οι περιπτώσεις ορίστηκαν ως συμμετέχοντες που παρουσίασαν τον κωδικό φαινοτύπου ενδιαφέροντος, ενώ οι μάρτυρες ορίστηκαν από την απουσία των ελεγχμένων ή σχετικών κωδικών φαινοτύπου. Οι επιλεγμένοι rhecodes αντιστοιχούν στα πιο συχνά νοσήματα που σχετίζονται στη βιβλιογραφία με κοιλιοκάκη.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «PheWAS» στο R για να εκτελέσουμε μια λογιστική παλινδρόμηση κάθε κωδικού φαινοτύπου νόσου, προσαρμόζοντας για την ηλικία (έτη), το φύλο (αρσενικό, θηλυκό), τη γενετική παρτίδα και τα πρώτα 15 κύρια στοιχεία της γενετικής καταγωγής. Δεδομένου ότι πολλοί rhecodes δεν είναι ανεξάρτητοι, εφαρμόσαμε επίσης τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις ($FDR < 0.05$) για να λάβουμε υπόψη τις πολλαπλές συγκρίσεις, ακολουθώντας τη διαδικασία Benjamini-Hochberg [135].

4.3 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματά μας (**Εικόνα 3.1**) διαπίστωσαν θετική συσχέτιση της κοιλιοκάκης με μη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα ($OR=1.31$; 95%CI 1.15-1.49; $P_{FDR}=0.001$), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με κετοξέωση ($OR=1.29$; 95%CI 1.17-1.42; $P_{FDR}<0.0001$), νόσο Graves ($OR=1.25$; 95%CI 1.16-1.34; $P_{FDR}<0.0001$) συστηματικό ερυθματώδη λύκο ($OR=1.24$; 95%CI 1.14-1.35; $P_{FDR}<0.0001$), χρόνια ηπατίτιδα ($OR=1.24$; 95%CI 1.13-1.36; $P_{FDR}<0.0001$), φυματιώδεις δερματοπάθειες ($OR=1.24$; 95%CI 1.11-1.38; $P_{FDR}=0.005$), οίδημα άκρου ($OR=1.22$; 95%CI 1.08-1.38; $P_{FDR}=0.033$), ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών ($OR=1.22$; 95%CI 1.11-1.34; $P_{FDR}=0.001$), επινεφριδιακή υπολειτουργία ($OR=1.22$; 95%CI 1.11-1.33; $P_{FDR}=0.001$), δυσσαπορρόφηση εντέρου (μη κοιλιοκακική) ($OR=1.21$; 95%CI 1.11-1.33; $P_{FDR}<0.0001$), σαρκοείδωση ($OR=1.20$; 95%CI 1.13-1.28; $P_{FDR}<0.0001$), σύνδρομο Sicca ($OR=1.19$; 95%CI 1.12-1.27; $P_{FDR}<0.0001$), διάχυτες νόσους του συνδετικού ιστού ($OR=1.18$; 95%CI 1.12-1.24; $P_{FDR}<0.0001$), θυρεοτοξίκωση με ή χωρίς βρογχοκήλη ($OR=1.15$; 95%CI 1.12-1.19; $P_{FDR}<0.0001$), γλωσσίτιδα ($OR=1.14$; 95%CI 1.05-1.25; $P_{FDR}=0.045$), κνησμό και λειχήνα ($OR=1.12$; 95%CI 1.06-1.18; $P_{FDR}=0.001$), άλλες διαταραχές του θυροειδούς ($OR=1.12$; 95%CI 1.05-1.20; $P_{FDR}=0.023$), υπογλυκαιμία ($OR=1.10$; 95%CI 1.06-1.14; $P_{FDR}<0.0001$), καρκίνο του στόματος ($OR=1.09$; 95%CI 1.03-1.15; $P_{FDR}=0.036$), υποθυρεοειδισμό ($OR=1.08$; 95%CI 1.06-1.09; $P_{FDR}<0.0001$), μεγαλοβλαστική αναιμία ($OR=1.08$; 95%CI 1.03-1.12; $P_{FDR}=0.02$), ψωρίαση ($OR=1.07$; 95%CI 1.04-1.10; $P_{FDR}<0.0001$), άλλες αναιμίες λόγω ελλείψεων ($OR=1.08$;

95%CI 1.04-1.13; $P_{FDR}=0.005$), γενικά τις σιδηροπενικές αναιμίες (OR=1.06; 95%CI 1.04-1.07; $P_{FDR}<0.0001$), νόσο Crohn's (OR=1.06; 95%CI 1.02-1.11; $P_{FDR}=0.036$), ενώ διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της κοιλιοκάκης με διαταραχές μεταβολισμού του σιδήρου (OR=0.83; 95%CI 0.78-0.87; $P_{FDR}<0.0001$), οζώδες λέμφωμα (OR=0.85; 95%CI 0.79-0.92; $P_{FDR}=0.002$), καρκίνο θυροειδούς (OR=0.89; 95%CI 0.83-0.95; $P_{FDR}=0.023$), βρογχεκτασίες (OR=0.94; 95%CI 0.91-0.97; $P_{FDR}=0.002$), αιματοουρία (OR=0.96; 95%CI 0.95-0.97; $P_{FDR}<0.0001$), και καρκίνο προστάτη (OR=0.97; 95%CI 0.96-0.99; $P_{FDR}=0.042$).

4.4 Συζήτηση

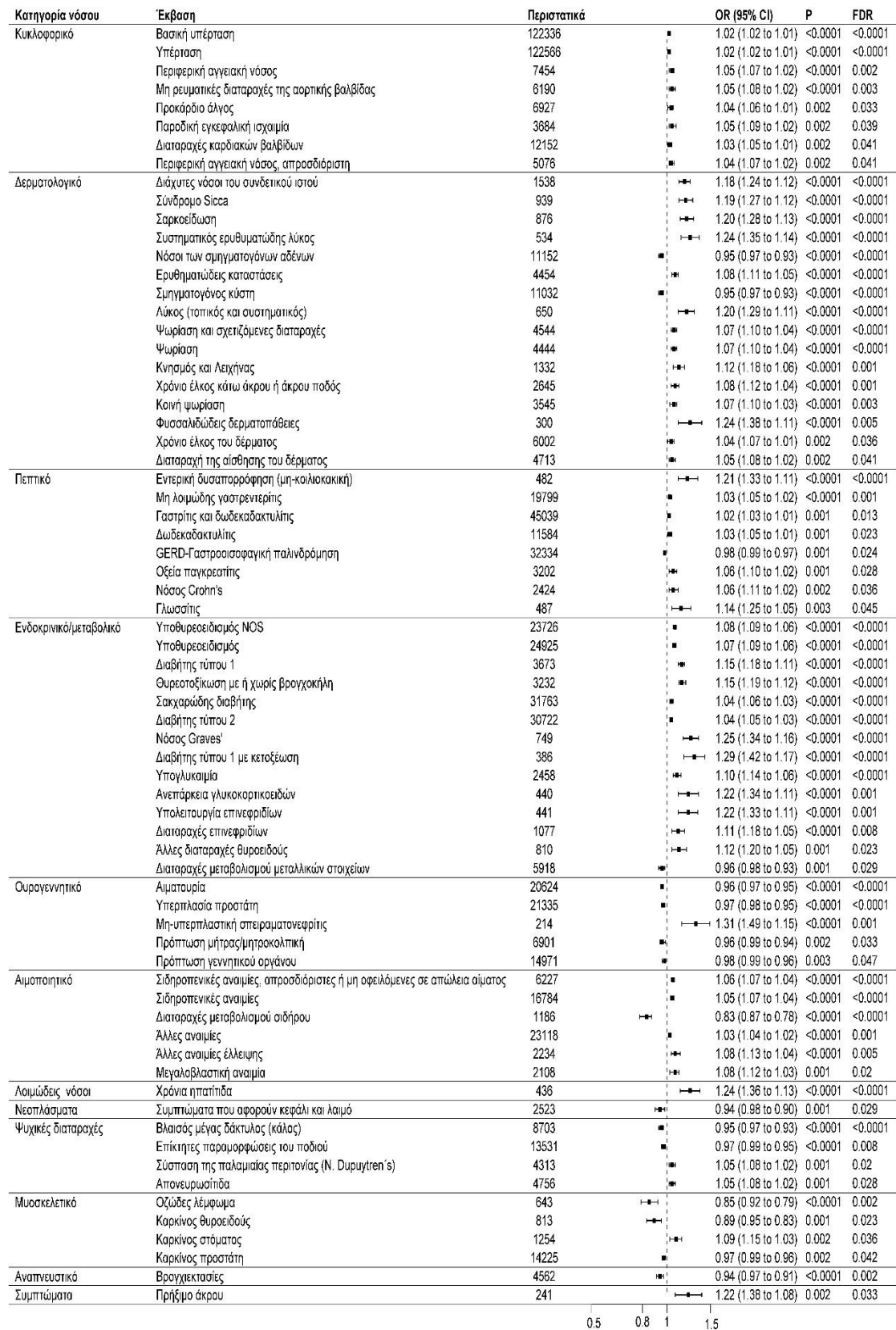
Σε αυτή τη μελέτη, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε εάν η υψηλότερη γενετική προδιάθεση για κοιλιοκάκη σχετίζεται με ένα μεγάλο εύρος ασθενειών και διαταραχών από διάφορα συστήματα του σώματος, κατασκευάζοντας τη βαθμολογία γενετικού κινδύνου-κοιλιοκάκης και στη συνέχεια διεξάγοντας μία βαθμολογία γενετικού κινδύνου-μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας (PRS-PheWAS) στην κοόρτη της Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου.

Η μελέτη μας βρήκε συσχέτιση του γενετικού κινδύνου κοιλιοκάκης με ένα ευρύ φάσμα κλινικών αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα αυτοάνοσα νοσήματα, χαρακτηριστικά, διαταραχές, αναιμίες, δυσανοχή, καθώς και νεοπλασματικές νόσους.

Εντοπίσαμε μια θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλότερου γενετικού κινδύνου κοιλιοκάκης και μη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με κετοξέωση, νόσο Graves, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, χρόνια ηπατίτιδα, φυμαλιδώδεις δερματοπάθειες, οίδημα άκρου, ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, επινεφριδιακή υπολειτουργία, δυσανοχή εντέρου (μη κοιλιοκακική), σαρκοείδωση, σύνδρομο Sicca, διάχυτες νόσους του συνδετικού ιστού, θυρεοτοξίκωση με ή χωρίς βρογχοκήλη, γλωσσίτιδα, κνησμό και λειχήνα, άλλες νόσοι του θυροειδούς, υπογλυκαιμία, καρκίνο του στόματος, υποθυρεοειδισμό, μεγαλοβλαστική αναιμία, ψωρίαση, άλλες αναιμίες λόγω ελλείψεων, γενικά τις σιδηροπενικές αναιμίες, νόσο Crohn's, ενώ διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της κοιλιοκάκης με νόσους μεταβολισμού του σιδήρου, οζώδες λέμφωμα, καρκίνο θυροειδούς, βρογχεκτασίες, αιματοουρία, καρκίνο προστάτη.

Τα αποτελέσματά μας έχουν μεγάλη κλινική σημασία και υποστηρίζουν περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων. Όμως, ενώ είχαμε ολοκληρώσει τη μελέτη συσχέτισης, και είχαμε αρχίσει την ανάλυση των αποτελεσμάτων και συγγραφή του άρθρου, διαπιστώσαμε ότι μόλις είχε

δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία η ίδια μελέτη με ανάλογα αποτελέσματα [79].



Εικόνα 3.1. Συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της κοιλιοκάκης και νοσημάτων, διαταραχών και συμπτωμάτων στη UK Biobank.

4. ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΤΥΠΟΥ II ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΗ UK BIOBANK

4.1. Εισαγωγή

Η γενετική κληρονομικότητα της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει έναν συνδυασμό ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) και μη HLA γενετικών παραγόντων [33]. Η κοιλιοκάκη συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα σε περίπου 20% των ενηλίκων και αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση [116,117]. Η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με τις αυτοάνοσες διαταραχές έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία για πολλές αυτοάνοσες οντότητες [118-128]. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη συσχέτισης Μεντελιανής τυχαιοποίησης ευρυφαινοτυπικών δεδομένων (MR-PheWAS) πρότεινε μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση της κοιλιοκάκης με διαβήτη τύπου 1, νόσο Graves, σύνδρομο Sjögren, χρόνια ηπατίτιδα, συστηματικό και δερματικό ερυθηματώδη λύκο και σαρκοείδωση [79].

Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την πιο επιθετική και δυνητικά θανατηφόρο μορφή της κοιλιοκάκης, την ανθεκτική κοιλιοκάκη (RCD) και τη γενετική της σχέση με αυτοάνοσες διαταραχές. Η ανθεκτική κοιλιοκάκη αντιπροσωπεύει περίπου το 1-5% των ατόμων με κοιλιοκάκη που δεν ανταποκρίνονται στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και εξελίσσονται σε ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου I ή τύπου II (RCDI ή RCDII) [57]. Η τελευταία είναι μια πιο σοβαρή κατάσταση καθώς σχετίζεται με κακή πρόγνωση, υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μικρότερο από 50% [59]. Συγκεκριμένα, τα άτομα με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II (RCDII) παρουσιάζουν επιμονή δυσασπορρόφησης μετά από 12 μήνες σε αυστηρή GFD και εντερική βλάβη ιστολογικά και η πλειοψηφία τους εξελίσσεται σε πιο σοβαρή νόσο μέσω της ανάπτυξης επιθετικού λεμφώματος T-κυττάρων που σχετίζεται με εντεροπάθεια [59].

Μεταξύ 44 και 60% των ατόμων με RCDII είναι ομόζυγοι HLA-DQ2 [60] και το rs7259292 στο MYO9B έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [64]. Μελέτες για την παθογένεση της RCDII έχουν επισημάνει το ρόλο των κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη IL-15, IL-21, IL-7, καθώς και μεταλλάξεις στο μονοπάτι JAK/STAT [63]. Επιπλέον, μια μελέτη συσχέτισης ευρυγονιδιακών δεδομένων (GWAS) για την RCDII έδειξε ότι η γενετική προδιάθεση και οι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη μπορεί να διαφέρουν από εκείνες που σχετίζονται με την RCDII [129]. Επομένως, παρατηρώντας το τρέχον κενό στην κατανόηση των γενετικών βάσεων της RCDII και κατανοώντας την

ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στον τομέα, στοχεύσαμε να διερευνήσουμε εάν ο υψηλότερος γενετικός κίνδυνος RCDII σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα στην κοόρτη της UK Biobank.

4.2. Υλικά και Μέθοδοι

Βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου

Συμπεριλάβαμε μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που σχετίζονται με την RCDII σε τιμή $P < 5 \times 10^{-5}$ (σύμφωνα με την αρχική GWAS μη-HLA γενετικών πολυμορφισμών και δεδομένου του περιορισμένου μεγέθους δείγματος και της σπανιότητας της RCD II), χρησιμοποιώντας συνοπτικά στατιστικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση ευρυγονιδιακών δεδομένων (GWAS) Ευρωπαίων συμμετεχόντων (περιστατικά $n=94$, μάρτυρες $n=2.131$) [129], για να δημιουργήσουμε μία τυποποιημένη σταθμισμένη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS). Συγκεντρώσαμε SNPs χρησιμοποιώντας $r^2 < 0,001$ και φυσική απόσταση για συσσώρευση 10.000 kb. Η συσσώρευση (clumping) είναι μια διαδικασία κατά την οποία μόνο το πιο σημαντικό SNP με το ισχυρότερο σήμα (δηλαδή, τη χαμηλότερη τιμή p) προσδιορίζεται και επιλέγεται για περαιτέρω ανάλυση. Αυτό μειώνει τη συσχέτιση μεταξύ των υπολοίπων SNPs, ενώ διατηρεί τα SNPs με τα ισχυρότερα στατιστικά στοιχεία.

Υπολογίσαμε μια σταθμισμένη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS) για την RCDII για κάθε συμμετέχοντα στο τελικό δείγμα της UK Biobank, ακολουθώντας την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού (Εικόνα 4.1), χρησιμοποιώντας το PLINK (έκδοση 1.9). Η βαθμολογία προέκυψε αθροίζοντας τον αριθμό των αλληλόμορφων που αυξάνουν την RCDII πολλαπλασιασμένο με τις αντίστοιχες βήτα εκτιμήσεις τους. Το PRS στη συνέχεια τυποποιήθηκε αφαιρώντας τον μέσο όρο (0,19) και διαιρώντας με την τυπική απόκλιση ($[SD]=0,13$) της κατανομής του για να διευκολυνθεί η ερμηνεία.

Μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας

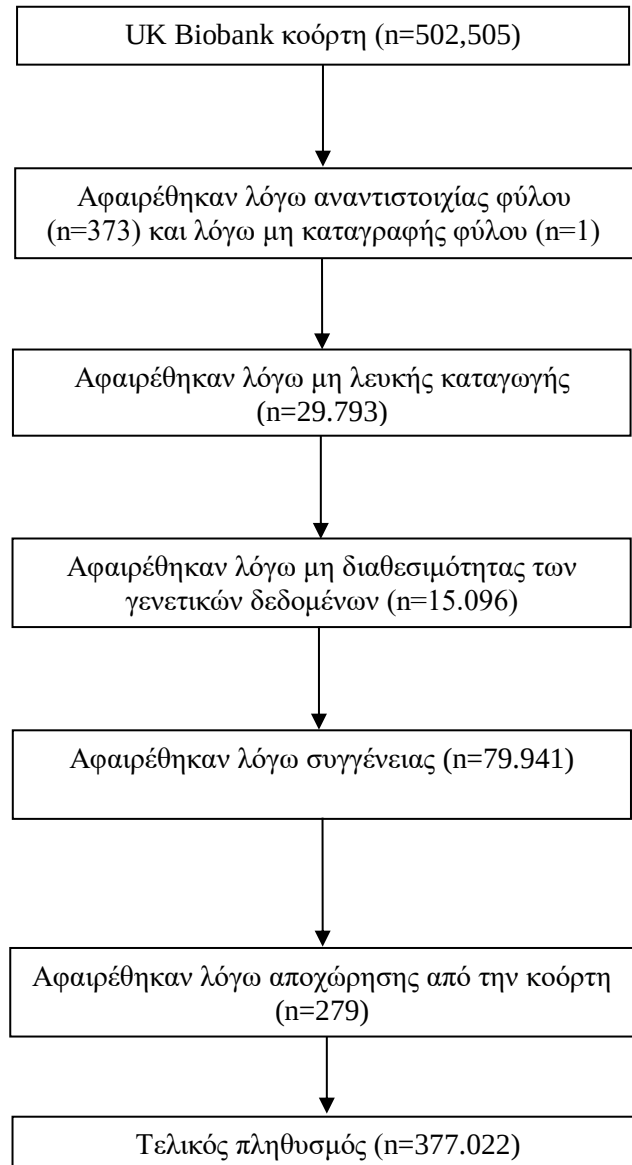
Πηγές δεδομένων και πληθυσμός μελέτης

Στην τρέχουσα ανάλυση, χρησιμοποιήσαμε την UK Biobank [130], μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε πάνω από 500.000 συμμετέχοντες κατοίκους στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 37–73 ετών κατά τη στιγμή της διαδικασίας επιλογής.

Καταγράφηκαν οι βασικές και οι επακόλουθες αυτοαναφερόμενες μετρήσεις διαφόρων ανθρωπομετρικών μεταβλητών, του τρόπου ζωής και της διατροφής. Οι συμμετέχοντες παρείχαν δείγματα αίματος για γονότυπο

και βιοχημικές αναλύσεις. Τα δεδομένα κάθε συμμετέχοντα συνδέονται με ηλεκτρονικά δεδομένα υγείας, συμπεριλαμβανομένου του μητρώου καρκίνου, του μητρώου θανάτων και των στατιστικών επεισοδίων νοσοκομείων (HES) [131], μιας εθνικής αποθήκης ιατρικών δεδομένων που περιλαμβάνει τα κλινικά ραντεβού ασθενών και τις εισαγωγές στα νοσοκομεία στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Περιορίσαμε τις αναλύσεις μας σε λευκά άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, χωρίς σχέση μεταξύ τους, με διαθέσιμα γενετικά δεδομένα (**Εικόνα 4.1**). Για τον έλεγχο της συγγένειας του δείγματος στις αναλύσεις μας, αποκλείσαμε τυχαία έναν συμμετέχοντα από κάθε ζεύγος συγγενών με βάση έναν συντελεστή συγγένειας $>0,0884$ όπως παρέχεται από τη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου.



Εικόνα 4.1. Διάγραμμα ροής επιλογής συμμετεχόντων

Ορισμός Έκβασης

Τα αποτελέσματα της νόσου καταγράφηκαν από στατιστικά επεισοδίων νοσοκομείων ενδονοσοκομειακών ασθενών (HES). Τα δεδομένα του μητρώου ασθενειών χρησιμοποιήθηκαν για να εξακριβωθούν τα αντίστοιχα αποτελέσματα της νόσου. Αυτά τα σύνολα δεδομένων περιέχουν καταστάσεις κωδικοποιημένες σύμφωνα με το σύστημα κωδικοποίησης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD), ειδικά την 9η (ICD-9) ή τη 10η (ICD-10) αναθεώρηση. Μορφοποιήσαμε τα ICD-9 και ICD-10 στο σύστημα ομαδοποίησης κωδικού φαινοτύπου (phecode) [132,133], όπως υλοποιείται στο πακέτο R PheWAS [134].

Οι κωδικοί φαινοτύπου (phecodes) αντιστοιχούν σε ομάδες κωδικών ασθενειών που σχετίζονται με ασθένειες στην κλινική πράξη και στις μελέτες φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας. Για κάθε κωδικό φαινοτύπου, δημιουργήθηκαν οι αντίστοιχες ομάδες μαρτύρων. Οι περιπτώσεις ορίστηκαν ως συμμετέχοντες που παρουσίασαν τον κωδικό φαινοτύπου ενδιαφέροντος, ενώ οι μάρτυρες ορίστηκαν από την απουσία των ελεγχμένων ή σχετικών κωδικών φαινοτύπου. Η μετατροπή των κωδικών ICD-9 ή ICD-10 σε κωδικούς φαινοτύπου οδήγησε σε 27 διακριτούς κωδικούς φαινοτύπου. Οι επιλεγμένοι κωδικοί φαινοτύπου αντιστοιχούν στα πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα που σχετίζονται στη βιβλιογραφία με κοιλιοκάκη ή ανθεκτική κοιλιοκάκη (**Πίνακας S1**).

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήσαμε το πακέτο «PheWAS» στο R για να εκτελέσουμε μια λογιστική παλινδρόμηση κάθε κωδικού φαινοτύπου αυτοάνοσης νόσου, προσαρμόζοντας για την ηλικία (έτη), το φύλο (αρσενικό, θηλυκό), τη γενετική παρτίδα και τα πρώτα 15 κύρια στοιχεία της γενετικής καταγωγής. Διεξήχθησαν επίσης αναλύσεις βάσει φύλου. Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση βάσει σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών για να εντοπίσουμε πιθανή ετερογένεια μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II (PRS-RCDII) και των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Δεδομένου ότι πολλοί κωδικοί φαινοτύπου δεν είναι ανεξάρτητοι, εφαρμόσαμε επίσης τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις ($FDR < 0.05$) για να λάβουμε υπόψη τις πολλαπλές συγκρίσεις, ακολουθώντας τη διαδικασία Benjamini-Hochberg [135].

Ηθική Έγκριση

Η μελέτη UK Biobank εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας για την Έρευνα Βορειοδυτικών Πολυκέντρων στις 17 Ιουνίου 2011 με την αναφορά 11/NW/0382. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση. Η ανάλυσή μας πραγματοποιήθηκε με τον αριθμό αίτησης 79696.

4.3. Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης μας περιελάμβανε 373.022 συμμετέχοντες στη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου (μέση ηλικία, 57,2 έτη), από τους οποίους 202.865 (54,4%) ήταν γυναίκες (**Πίνακας 4.1**). Εξετάσαμε τη συσχέτιση της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II (PRS-RCDII), που προέρχεται από τρεις μη-HLA γενετικούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς, και συγκεκριμένα το rs2041570 στο χρωμόσωμα 7p14.3 (*FAM188B*), το rs7324708 στο χρωμόσωμα 13q22.1 (*KLF12*) και το rs2050247 στο χρωμόσωμα 7p14.3 (*SHISA6*), με 27 μοναδικούς κωδικούς φαινοτύπου που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα. Εκτός από τη γνωστή συσχέτισή του με την εξέλιξη σε ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, πιθανώς μέσω της επιρροής του στην έκφραση του *FAM188B* σε ιστούς που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό, το rs2041570 έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένη έκφραση του *C20orf114* (*BPIFB1*) και αλλαγές στις εγγενείς ανοσολογικές αποκρίσεις. Το rs7324708, που βρίσκεται εντός του *KLF12*, έχει συσχετιστεί με μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, υποδηλώνοντας έναν ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Εν τω μεταξύ, το rs205047, που βρίσκεται στο *SHISA6*, εμπλέκεται τόσο σε νευρωνικές όσο και σε μονοπάτια που έχουν σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Στη μελέτη, δύο φαινότυποι (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και συστηματική σκλήρυνση) συνδέθηκαν με την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II στο ονομαστικό κατώφλι της τιμής *p*. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις (διόρθωση FDR), μόνο η συσχέτιση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($OR_{\text{per 1SD increase}}=1.13$; 95%CI 1.04-1.22; $P_{\text{FDR}}=0.023$) (**Εικόνα 4.2, Πίνακας S1**). Η **Εικόνα 4.2** περιλαμβάνει τόσο τις ονομαστικές όσο και τις διορθωμένες με FDR τιμές *p* και οι συσχετίσεις ταξινομούνται από το OR σε κάθε κατηγορία ασθένειας.

Οι αναλύσεις βάσει φύλου δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στη σχέση μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου και RCDII σε άνδρες ή γυναίκες (**Πίνακας S2 & S3**). Τέλος, ο **Πίνακας S4** συνοψίζει τα

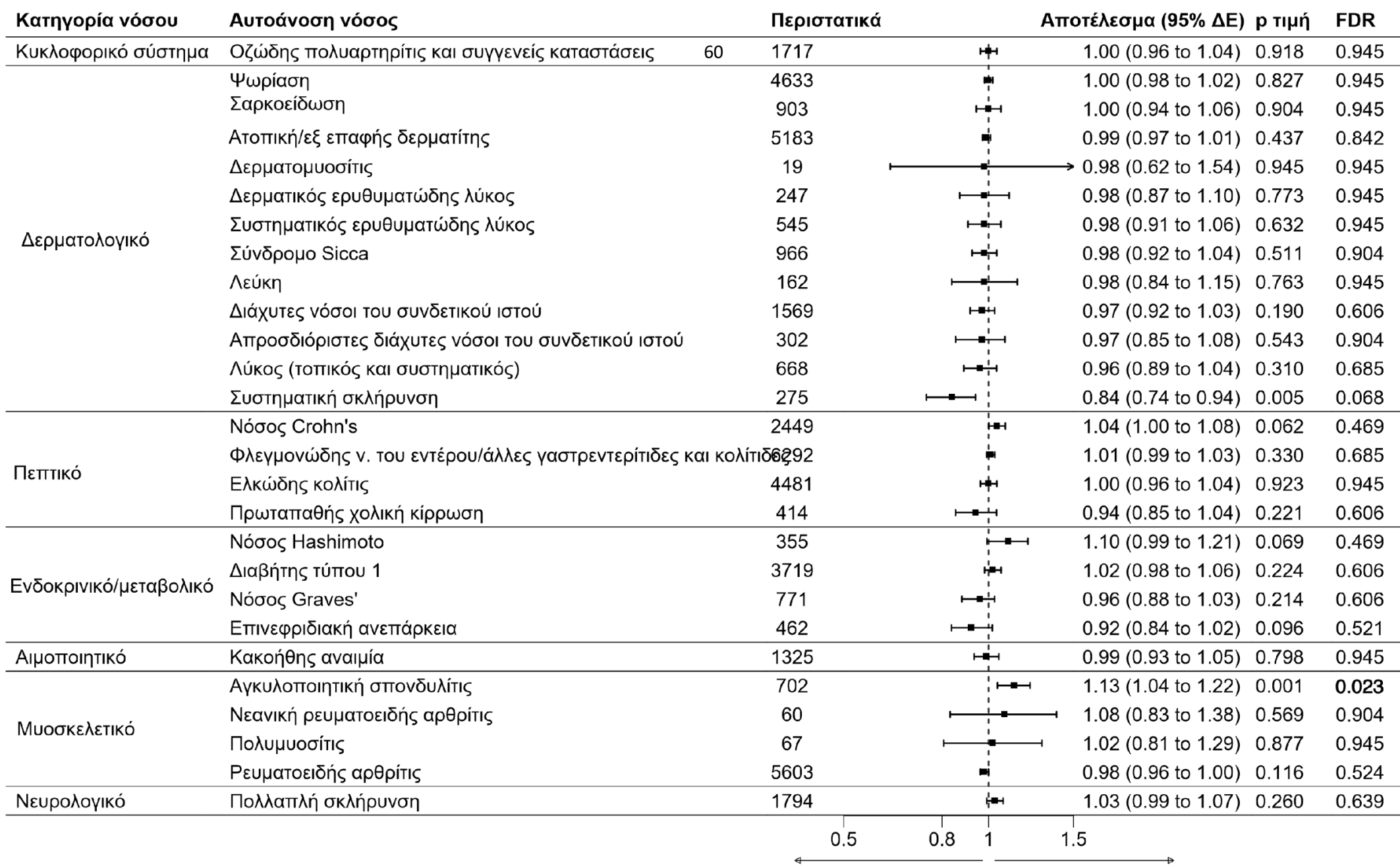
αποτελέσματα συσχέτισης για τα μεμονωμένα SNPs με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και συστηματική σκλήρυνση, χωρίς στοιχεία ετερογένειας μεταξύ των SNPs.

Καμία άλλη αυτοάνοση νόσος δεν συσχετίστηκε με τη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II-PRS-RCDII.

Πίνακας 4.1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης στην UK Biobank.

	Σύνολο
	(N = 373,022)
Φύλο, γυναίκες	202,865 (54.4)
Ηλικία, έτη, μέσος όρος (SD)	57.2(7.9)
Townsend δείκτης στέρησης, διάμεσος (IQR)	-2.2 (-3.7, 0.4)
Φυσική δραστηριότητα, ώρες/εβδομάδα, διάμεσος (IQR)	1784 (813, 3573)
BMI, kg/m², μέσος όρος (SD)	27.3 (4.7)
Κάπνισμα	
Παρόν	37,126(10)
Πρώην	133,560 (35.8)
Ποτέ	202,336 (54.2)

Όλοι οι αριθμοί εκφράζονται ως απόλυτοι αριθμοί (ποσοστά, %) εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, BMI: δείκτης μάζας σώματος. SD: τυπική απόκλιση. IQR: εύρος ενδοτεταρτημόριου



Εικόνα 4.2. Συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και 27 αυτοάνοσων νοσημάτων στη UK Biobank.

4.4 Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε εάν η υψηλότερη γενετική προδιάθεση για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II σχετίζεται με αυτοάνοσες ασθένειες, κατασκευάζοντας τη βαθμολογία γενετικού κινδύνου-ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και στη συνέχεια διεξάγοντας μία βαθμολογία γενετικού κινδύνου-μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας (PRS-PheWAS) στην κοόρτη της Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου. Εντοπίσαμε μια θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλότερου γενετικού κινδύνου ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Οι αναλύσεις στα δύο φύλα δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές.

Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ του γενετικού κινδύνου για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας έχει δυνητικά σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Μέχρι σήμερα, καμία προηγούμενη μελέτη δεν έχει εξετάσει αυτή τη συσχέτιση, αφήνοντας τα ευρήματά μας χωρίς άμεση σύγκριση. Η πιο κοινή μορφή κοιλιοκάκης σχετίζεται με διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων παθήσεων του συνδετικού ιστού, οι οποίες εμφανίζονται σε έως και 9% των ασθενών. Η αρθρίτιδα αναγνωρίζεται επίσης ως εξωεντερική εκδήλωση της κοιλιοκάκης [136]. Ωστόσο, τίποτα δεν είναι γνωστό για τον συγκεκριμένο επιπολασμό της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Έτσι, αυτό το πεδίο είναι ανεξερεύνητο μέχρι σήμερα.

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μια χρόνια, δια βίου φλεγμονώδης νόσος που, αν και δεν είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συνολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής [137], ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II. Σε αυτό το πλαίσιο, οι ασθενείς όχι μόνο αντιμετωπίζουν τις προκλήσεις της ανθεκτικής κοιλιοκάκης - που χαρακτηρίζεται από επίμονα γαστρεντερικά συμπτώματα, τα οποία δεν ανταποκρίνονται σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη και σοβαρές επιπλοκές οι οποίες σχετίζονται με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II όπως λέμφωμα, γαστρεντερική δυσασπορρόφηση και δευτερογενείς κακοήθειες [138]— αλλά πρέπει επίσης να αντιμετωπίσουν τις νοσηρότητες που σχετίζονται με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οι οποίες προκαλούν αναπηρία και εξασθενούν τον ασθενή. Αυτά περιλαμβάνουν προοδευτική αγκύλωση, έντονο χρόνιο πόνο και δυσκαμψία, που επηρεάζουν κυρίως τη σπονδυλική στήλη και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις [137].

Εκτός από τη γνωστή συσχέτισή του με την εξέλιξη σε RCDII, πιθανώς μέσω της ρύθμισης του στην έκφραση του FAM188B σε ιστούς

που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό, το rs2041570 έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση του C20orf114 (BPIFB1) και μεταβολές των εντερικών επιθηλιακών ανοσογονιδίων του και των αντιμικροβιακών ντιφενσινών.

Αυτές οι ντιφενσίνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα Paneth [129], συνεισφέρουν στη διατήρηση του γαστρεντερικού φραγμού. Το rs7324708, που βρίσκεται εντός του KLF12, έχει συσχετιστεί με μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, υποδηλώνοντας έναν ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Εν τω μεταξύ, το rs205047, εντός του SHISA6, εμπλέκεται σε νευρωνικά και σχετιζόμενα μονοπάτια με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Συγκεκριμένα, αλλαγές στις ανοσολογικές αποκρίσεις, αλλαγή της εντερικής διαπερατότητας, δυσβίωση και παραγωγή διαφόρων κυτοκινών από χρόνια φλεγμονή έχουν προταθεί ως υποκείμενοι μηχανισμοί στην παθογένεση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας [137] και μπορεί να αντιπροσωπεύουν πιθανούς βιολογικούς συνδέσμους μεταξύ των δύο ασθενειών.

Όπως έχουμε σημειώσει προηγουμένως, η ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II είναι μια ανθεκτική νόσος με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και κακή ποιότητα ζωής. Έχει παρατηρηθεί ότι η μακροχρόνια κοιλιοκάκη με καθυστέρηση στη διάγνωση της είναι χαρακτηριστικό της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II [57].

Δεδομένου ότι η νοσηρότητα και τα επακόλουθα της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας μπορεί να θέσουν περαιτέρω σε κίνδυνο την ήδη κακή ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών, οι γαστρεντερολόγοι και οι ρευματολόγοι θα πρέπει να γνωρίζουν αυτή τη σύνδεση, είτε για να αποφύγουν την εξέλιξη της κοιλιοκάκης σε ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, είτε για να επιτύχουν την έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της νόσου και των συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί η ισχύς και η κλινική συνάφεια αυτής της συσχέτισης προτού γίνει σύσταση επίσημα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο.

Η τρέχουσα μελέτη δεν βρήκε συσχετισμό με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα περισσότερα από αυτά έχουν συσχετιστεί με την πιο κοινή μορφή κοιλιοκάκης σε προηγούμενες μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί υψηλός επιπολασμός της πιο κοινής μορφής κοιλιοκάκης σε κοόρτες ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η ψωρίαση, ο διαβήτης τύπου 1, το σύνδρομο Sjögren [116, 126, 139, 140]. Η αιτιολογία της συννοσηρότητας

περιλαμβάνει τους κοινούς γονότυπους HLA, τη μη διαγνωσμένη και χωρίς αντιμετώπιση κοιλιοκάκη, που χαρακτηρίζεται από αλλοιωμένη εντερική διαπερατότητα και διατήρηση της φλεγμονής, που οδηγεί σε απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, παράγοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αυτοαντιγόνα και πυροδοτώντας τη γέννηση άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων [141].

Αν και φαίνεται περίεργο ότι δεν βρέθηκαν συσχετίσεις με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες που συνδέονται συνήθως με κοιλιοκάκη, αυτό μπορεί να υποδηλώνει διακριτούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους βασίζεται η RCDII, σύμφωνα με τα διαφορετικά κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά της σε σύγκριση με τη κλασική κοιλιοκάκη. Η απουσία συσχετίσεων με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα που συνδέονται συνήθως με κοιλιοκάκη πιθανότατα αντανακλά τη χρήση γενετικών στοιχείων που είναι ειδικά και σχετικά με την RCDII, αντί να συνδέονται με τη γενετική προδιάθεση για την κοιλιοκάκη.

Το PRS για την RCDII προήλθε από μία μελέτη GWAS μη-HLA γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται ειδικά με την εξέλιξη σε RCDII και βρήκε τρία SNP που σχετίζονται με αυτήν την ασθένεια, τα οποία χρησιμοποιούμε στην εργασία μας. Αυτό επέτρεψε την αναγνώριση γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται ειδικά με την RCDII, αντί για την κλασική CeD, επιτρέποντας στο προκύπτον PRS να συλλάβει ξεχωριστά ανοσογενετικά χαρακτηριστικά της RCDII.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει τη σχέση μεταξύ γενετικού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και αυτοάνοσων νοσημάτων. Ένα δυνατό σημείο της μελέτης είναι η διερεύνηση των συσχετίσεων της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II με ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων νοσημάτων χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση βάσει δεδομένων σε μια μεγάλη κοόρτη. Ωστόσο, θα πρέπει να αναγνωριστούν ορισμένοι περιορισμοί στην ερμηνεία αυτών των ευρημάτων. Πρώτον, το δείγμα της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II-GWAS ήταν μικρό. Ωστόσο, εντοπίστηκαν τρεις σημαντικοί μη-HLA ευρυγονιδιακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, οι οποίοι φαινόταν να είναι ειδικοί για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, καθώς δεν σχετίζονται με τη γενετική προδιάθεση για κοιλιοκάκη. Αναγνωρίζουμε την απουσία αναπαραγωγής σε μια ανεξάρτητη κοόρτη και την ανάγκη επικύρωσης σε άλλα σύνολα δεδομένων σε μελλοντικές μελέτες.

Η ανάλυσή μας περιοριζόταν σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, αντανακλώντας τους πληθυσμούς που περιλαμβάνονται στις υπάρχουσες GWAS. Αν και αυτό δεν αποτελεί περιορισμό του σχεδιασμού της μελέτης μας καθεαυτόν, υπογραμμίζει μια ευρύτερη πρόκληση στο πεδίο - την

έλλειψη γενετικών δεδομένων από διαφορετικούς πληθυσμούς. Η γενίκευση των ευρημάτων στην RCDII είναι εγγενώς περιορισμένη έως ότου υπάρξουν πιο περιεκτικές γονιδιωματικές μελέτες. Η αντιμετώπιση αυτού του κενού είναι κρίσιμη για την προώθηση της σωστής αντίληψης και της κλινικής μετάφρασης σε αυτήν την υπομελετημένη ασθένεια.

Δεν μπορέσαμε να διερευνήσουμε την πιθανή αντίθετη κατεύθυνση του πολυγονιδιακού κινδύνου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (PRS-αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας) με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, καθώς δεν είχαμε πρόσβαση στα πλήρη συνοπτικά στατιστικά στοιχεία της μελέτης ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II - ευρυγονιδιακών δεδομένων (RCDII-GWAS).

Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει στην επέκταση της γενετικής κατανόησης της RCDII μέσω μεγαλύτερων κοορτών ανακάλυψης και να διερευνήσει εάν αυτές οι γενετικές συσχετίσεις μεταφράζονται σε κλινικά παρατηρήσιμα πρότυπα συννοσηρότητας. Επιπλέον, απαιτούνται μελέτες που να χρησιμοποιούν κλινικά καλά χαρακτηρισμένες κοόρτες για την αξιολόγηση της άμεσης συσχέτισης μεταξύ RCDII και αυτοάνοσων νοσημάτων.

Συμπεράσματα

Η υψηλότερη βαθμολογία γενετικού κινδύνου για την RCDII συσχετίστηκε θετικά με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αλλά όχι με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Δεδομένου ότι ο πληθυσμός των ασθενών με RCDII είναι εξαιρετικά ευάλωτος και έχει κακή πρόγνωση, η συσχέτιση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα μπορεί να έχει κλινική σημασία, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση σε μελλοντικές μελέτες.

Πίνακας S1. Συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και των φαινοτύπων αυτοάνοσων νόσων χρησιμοποιώντας την PRS-PheWAS.

Φαινότυπος	Περιγραφή	Ομάδα	OR	95%LCI	95%UCI	P τιμή	FDR	n_περισ/κά	n_μάρτυρες
715.2	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις	Μυοσκελετικό	1.13	1.04	1.22	8.43E-04	2.28E-02	702	358978
245.21	Νόσος Hashimoto	Ενδοκρινικό/Μεταβολικό	1.10	0.99	1.21	6.94E-02	4.69E-01	355	343421
714.2	Νεανική ρευματοειδής αρθρίτις	Μυοσκελετικό	1.08	0.83	1.38	5.69E-01	9.04E-01	60	358978
555.1	Νόσος Crohn's	Πεπτικό	1.04	1.00	1.08	6.19E-02	4.69E-01	2449	290823
335	Πολλαπλή σκλήρυνση	Νευρολογικό	1.03	0.99	1.07	2.60E-01	6.39E-01	1794	350511
250.1	Διαβήτης τύπου 1	Ενδοκρινικό/Μεταβολικό	1.02	0.98	1.06	2.24E-01	6.06E-01	3719	338628
709.4	Πολυμουστίτις	Δερματολογικό	1.02	0.81	1.29	8.77E-01	9.45E-01	67	354765
555	Φλεγμονώδης ν. του εντέρου/άλλες γαστρεντερίτιδες και κολίτιδες	Πεπτικό	1.01	0.99	1.03	3.30E-01	6.85E-01	6292	290823
696.4	Ψωρίαση	Δερματολογικό	1.00	0.98	1.02	8.27E-01	9.45E-01	4633	350520
555.2	Ελκώδης κολίτις	Πεπτικό	1.00	0.96	1.04	9.23E-01	9.45E-01	4481	290823
446	Οζώδης πολυαρτηρίτις και συγγενικές καταστάσεις	Κυκλοφορικό σύστημα	1.00	0.96	1.04	9.18E-01	9.45E-01	1717	356524
697	Σαρκοείδωση	Δερματολογικό	1.00	0.94	1.06	9.04E-01	9.45E-01	903	356011
281.11	Κακοήθης αναιμία	Αιμοποιητικό	0.99	0.93	1.05	7.98E-01	9.45E-01	1325	335559
939	Ατοπική/εξ επαφής δερματίτιδα ή απροσδιόριστη	Δερματολογικό	0.99	0.97	1.01	4.37E-01	8.42E-01	5183	365119
709.5	Δερματομυοσίτις	Δερματολογικό	0.98	0.62	1.54	9.45E-01	9.45E-01	19	354765
695.41	Δερματικός Ερυθηματώδης λύκος	Δερματολογικό	0.98	0.87	1.10	7.73E-01	9.45E-01	247	354330
695.42	Συστηματικός Ερυθηματώδης λύκος	Δερματολογικό	0.98	0.91	1.06	6.32E-01	9.45E-01	545	354330
714.1	Ρευματοειδής αρθρίτις	Μυοσκελετικό	0.98	0.96	1.00	1.16E-01	5.24E-01	5603	358978
709.2	Σύνδρομο Sicca	Δερματολογικό	0.98	0.92	1.04	5.11E-01	9.04E-01	966	354765
694.1	Λεύκη	Δερματολογικό	0.98	0.84	1.15	7.63E-01	9.45E-01	162	356011
709	Διάχυτες νόσοι του συνδετικού ιστού	Δερματολογικό	0.97	0.92	1.03	1.90E-01	6.06E-01	1569	354765
709.7	Απροσδιόριστες διάχυτες νόσοι του συνδετικού ιστού	Δερματολογικό	0.97	0.85	1.08	5.43E-01	9.04E-01	302	354765
695.4	Λύκος (τοπικός και συστηματικός)	Δερματολογικό	0.96	0.89	1.04	3.10E-01	6.85E-01	668	354330
242.1	Νόσος Graves'	Ενδοκρινικό/Μεταβολικό	0.96	0.88	1.03	2.14E-01	6.06E-01	771	343421
571.6	Πρωταπαθής χολική κίρρωση	Πεπτικό	0.94	0.85	1.04	2.21E-01	6.06E-01	414	352215
255.2	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια	Ενδοκρινικό/Μεταβολικό	0.92	0.84	1.02	9.64E-02	5.21E-01	462	365405
709.3	Συστηματική σκλήρυνση	Δερματολογικό	0.84	0.74	0.94	5.04E-03	6.81E-02	275	354765

Πίνακας S2. Συσχετίσεις στους άνδρες μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και των φαινοτύπων αυτοάνοσων νόσων χρησιμοποιώντας την PRS-PheWAS.

[illegible]

Πίνακας S3. Συσχετίσεις στις γυναίκες μεταξύ της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και των φαινοτύπων αυτοάνοσων νόσων χρησιμοποιώντας την PRS-PheWAS.

[illegible]

Πίνακας S4. Ανάλυση βάση SNP μεταξύ PRS-RCDII και Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και Συστηματική Σκλήρυνση.

SNP	Έκβαση	OR	95%LCI	95%UCI	P-τιμή
rs2041570	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	1.05	0.98	1.13	0.172
rs7324708	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	1.09	1.01	1.17	0.019
rs205047	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	1.10	1.03	1.18	0.0046
rs2041570	Συστηματική Σκλήρυνση	0.87	0.77	0.99	0.032
rs7324708	Συστηματική Σκλήρυνση	0.95	0.84	1.07	0.404
rs205047	Συστηματική Σκλήρυνση	0.87	0.76	0.98	0.041

SNP: σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός, PRS-RCDII: βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II

5. ΑΞΙΟΛΟΓΩΝΤΑΣ ΤΑ ΤΕΚΜΗΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ.

5.1. Εισαγωγή

Η κοιλιοκάκη είναι μια πολυσυστηματική νόσος. Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της κοιλιοκάκης έχουν τεκμηριωθεί σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης, συμπεριλαμβάνοντας αυτοάνοσες νόσους [142], λοιμώξεις [143], άλλα νοσήματα [144-149], αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας, ιδιαίτερα αιματολογικών και ορισμένων γαστρεντερικών κακοηθειών [150], και κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία [151]. Αυτές οι εντερικές και εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να προκύψουν από χρόνια φλεγμονή, ανοσολογική απορρύθμιση ή ανεπάρκειες θρεπτικών συστατικών.

Ενώ αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν μια ευρύτερη επιβάρυνση για την υγεία στην κοιλιοκάκη, οι περισσότερες μελέτες είναι παρατήρησης και αυτό το γεγονός υπογραμμίζει την ανάγκη για κριτική αξιολόγηση της δύναμης, της συνοχής και των πιθανών σφαλμάτων που διέπουν αυτές τις συσχετίσεις [152,153].

Ως εκ τούτου, αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει το εύρος, την ποιότητα, την αξιοπιστία και τη βεβαιότητα των συσχετισμών μεταξύ της κοιλιοκάκης και υγείας χρησιμοποιώντας δεδομένα από μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης.

5.2. Υλικό και Μέθοδοι

Βιβλιογραφική αναζήτηση και κριτήρια επιλεξιμότητας

Αναζητήσαμε διεξοδικά στις βάσεις δημοσιευμένων μελετών PubMed και Scopus από την αρχή έως τις 9 Αυγούστου 2024, χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς για να ανακαλύψουμε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών (π.χ. συγχρονικές, ασθενών-μαρτύρων, κοόρτες) οι οποίες ανέφεραν οποιαδήποτε έκβαση που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη.

Η στρατηγική αναζήτησης χρησιμοποίησε τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: (meta-analysis OR systematic review) AND (celiac OR coeliac).

Τίτλοι, περιλήψεις και πλήρη κείμενα εξετάστηκαν ανεξάρτητα ως προς την επιλεξιμότητα. Επιπλέον, ελέγξαμε χειροκίνητα τις λίστες αναφοράς όλων των άρθρων που περιλαμβάνονται για να εντοπίσουμε τυχόν σχετικές μελέτες που μπορεί να έχουν χαθεί.

Στην ανάλυσή μας συμπεριλήφθηκαν μετα-αναλύσεις με τουλάχιστον τρεις μελέτες και μετα-αναλύσεις που περιείχαν προσαρμοσμένες εκτιμήσεις συσχετίσεων σε $\geq 50\%$ των μελετών. Εάν πολλαπλές μετα-αναλύσεις αξιολόγησαν την ίδια συσχέτιση έκβασης λόγω κοιλιόκακης, διατηρήσαμε αυτή με τον μεγαλύτερο αριθμό συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Οι περιγραφικές ανασκοπήσεις, οι συστηματικές ανασκοπήσεις ή οι μετα-αναλύσεις που δεν ποσοτικοποίησαν συσχετίσεις αποκλείστηκαν.

Εξαγωγή Δεδομένων

Εξάγαμε πληροφορίες για τον πρώτο συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, την έκβαση ενδιαφέροντος και τη μέτρηση της μετα-αναλυτικής συσχέτισης [λόγος κινδύνου (RR), λόγος πιθανοτήτων (OR), λόγος κινδύνου (HR) από κάθε μετα-ανάλυση. Εξήχθησαν επίσης πληροφορίες για τον σχεδιασμό της μελέτης, το μέγεθος του συνολικού πληθυσμού ή τον αριθμό των περιστατικών και των μαρτύρων, τη μέτρηση του αποτελέσματος και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI).

Όταν δεν υπήρχαν σχετικά δεδομένα στη μετα-ανάλυση, ανακτήσαμε τις απαραίτητες πληροφορίες απευθείας από τις αρχικές δημοσιεύσεις της πρωτογενούς μελέτης. Οι διαφωνίες επιλύθηκαν μέσω συζήτησης με τρίτο άτομο.

Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήσαμε τις στατιστικές αναλύσεις στο STATA/SE έκδοση 16. Επανεκτιμήσαμε το μέγεθος του συνολικού αποτελέσματος, το αντίστοιχο 95% (CI) και την τιμή P στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (χρησιμοποιώντας OR, HR, RR ως μέτρα αποτελέσματος για δυαδικά αποτελέσματα και SMD για συνεχή αποτελέσματα) για κάθε μετα-αναλυτική συσχέτιση. Υπολογίσαμε το διάστημα πρόβλεψης 95% (PI), το οποίο αξιολογεί την αβεβαιότητα για τη συσχέτιση που θα αναμενόταν σε μια νέα μελέτη, εκτιμώντας το πιθανό εύρος στο οποίο αναμενόταν να πέσουν οι εκτιμήσεις μελλοντικών μελετών παρόμοιων με αυτές που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση [152]. Αξιολογήσαμε επίσης τη μέτρηση I^2 για την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Το I^2 κυμαίνεται μεταξύ 0 και 100% και μετρά το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας λόγω της ετερογένειας μεταξύ των μελετών και όχι λόγω τύχης.

Μια τιμή μεγαλύτερη από 50% θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει μεγάλη ετερογένεια και μια τιμή που υπερβαίνει το 75% θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει πολύ μεγάλη ετερογένεια [153].

Επιπλέον, για να αξιολογήσουμε τις επιδράσεις μικρών μελετών, χρησιμοποιήσαμε το τεστ ασυμμετρίας παλινδρόμησης του Egger για να αξιολογήσουμε εάν μικρότερες μελέτες τείνουν να δίνουν σημαντικά μεγαλύτερες εκτιμήσεις αποτελεσμάτων σε σύγκριση με μεγαλύτερες μελέτες, οι οποίες θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν σφάλματα δημοσίευσης ή άλλα σφάλματα επιλεκτικής αναφοράς [154].

Υπολογίσαμε επίσης το τεστ περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας, το οποίο εξετάζει εάν ο παρατηρούμενος αριθμός στατιστικά σημαντικών ευρημάτων υπερβαίνει τον αναμενόμενο αριθμό με βάση την ισχύ της μελέτης — υποδεικνύοντας δυνητικά σφάλματα αναφοράς ή άλλες επιλεκτικές διαδικασίες. Μια τιμή $P < 0,10$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για τα αποτελέσματα των μικρών μελετών και τα τεστ περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας [155]

Όλες οι αναλύσεις διεξήχθησαν στην έκδοση Stata SE 16.0.

Αξιολόγηση ποιότητας και βαθμολόγηση τεκμηρίων

Εκτιμήσαμε τη μεθοδολογική ποιότητα των μετα-αναλύσεων που περιλαμβάνονται με το εργαλείο AMSTAR [156]. Η βαθμολογία AMSTAR κυμαίνεται από 0 έως 11, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν μεγαλύτερη ποιότητα. Η κλίμακα AMSTAR περιλαμβάνει διχοτομική βαθμολόγηση (δηλαδή, 0 ή 1) 11 στοιχείων που σχετίζονται με τη μεθοδολογική ακρίβεια συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων (π.χ. ολοκληρωμένη βιβλιογραφία, στρατηγική αναζήτησης και αξιολόγηση σφαλμάτων) και αφορούν στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλου έρευνας;
2. Υπήρξε επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων από δύο άτομα;
3. Πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αναζήτηση;
4. Χρησιμοποιήθηκε η κατάσταση της δημοσίευσης (δηλαδή η γκρίζα βιβλιογραφία) ως κριτήριο συμπερίληψης;
5. Παρασχέθηκε κατάλογος μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρούμενων);
6. Παρέχονταν τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν;

7. Αξιολογήθηκε και τεκμηριώθηκε η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν;
 8. Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για τη διατύπωση συμπερασμάτων;
 9. Ήταν κατάλληλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον συνδυασμό των ευρημάτων των μελετών;
 10. Αξιολογήθηκε η πιθανότητα σφαλμάτων δημοσίευσης;
 11. Συμπεριλαμβανόταν η σύγκρουση συμφερόντων;
- Οι διαφωνίες επιλύθηκαν μέσω συζήτησης με τρίτο κριτή (ΓΜ). Η διάμεση βαθμολογία ποιότητας AMSTAR των περιλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων ήταν 9.

Τέλος, αξιολογήσαμε την αξιοπιστία των μετα-αναλυτικών συσχετίσεων και κατηγοριοποιήσαμε τα τεκμήρια τους ως ισχυρά, ιδιαίτερα ενδεικτικά, ενδεικτικά, ασθενή και μη στατιστικά σημαντικά με βάση προκαθορισμένα κριτήρια [76], σύμφωνα με τα προαναφερθέντα στατιστικά τεστ (**Πίνακας 5.1**). Οι συσχετίσεις με τιμή $P > 0,05$ στη μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων θεωρήθηκαν μη σημαντικές.

Τα στοιχεία θεωρήθηκαν ισχυρά (Τάξη I) όταν οι συσχετίσεις είχαν περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά, μια τιμή $P \leq 10^{-6}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μεγαλύτερη μελέτη, απουσία μεγάλης μεταβλητότητας λόγω ετερογένειας μεταξύ των μελετών ($I^2 < 50\%$), PI 95% εξαιρουμένης της μηδενικής τιμής (μηδενική τιμή= 1 για διχότομες εκβάσεις) και καμία ένδειξη επίδρασης μικρής μελέτης ή σφαλμάτων περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας. Τα ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη II) απαιτούσαν περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά, μια τιμή $P \leq 10^{-6}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, και μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μεγαλύτερη μελέτη. Τα ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη III) απαιτούσαν περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά, μια τιμή $P \leq 10^{-6}$ υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, και οι υπόλοιπες σημαντικές συσχετίσεις (τιμή $P < 0,05$) υποστηρίχθηκαν από ασθενή στοιχεία (Τάξη IV).

Οι συσχετίσεις με τιμή $P > 0,05$ στη μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων θεωρήθηκαν μη στατιστικά σημαντικές (κατηγορία ns).

Πίνακας 5.1. Κριτήρια ταξινόμησης τεκμηρίων*.

Ισχυρά (Τάξη I)	Ιδιαίτερα ενδεικτικά (Τάξη II)	Ενδεικτικά (Τάξη III)	Ασθενή (Τάξη IV)
Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Οι υπόλοιπες σημαντικές συσχετίσεις (P-τιμή < 0.05)
P-τιμή $\leq 10^{-6}$	P-τιμή $\leq 10^{-6}$	P-τιμή $\leq 10^{-6}$	
Η μεγαλύτερη μελέτη στη μετα-ανάλυση είναι στατιστικά σημαντική	Η μεγαλύτερη μελέτη στη μετα-ανάλυση είναι στατιστικά σημαντική		
Απουσία μεγάλης μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας λόγω ετερογένειας ($I^2 < 50\%$)			
Τα 95% διαστήματα πρόβλεψης εξαιρούσαν τη μηδενική τιμή			
Χωρίς σφάλμα επίδρασης μικρών μελετών και περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας			

* Θα πρέπει να πληρούνται όλα τα κριτήρια που αναφέρονται για να συμπεριληφθεί μια μετα-αναλυτική συσχέτιση σε μια συγκεκριμένη κατηγορία τεκμηρίων

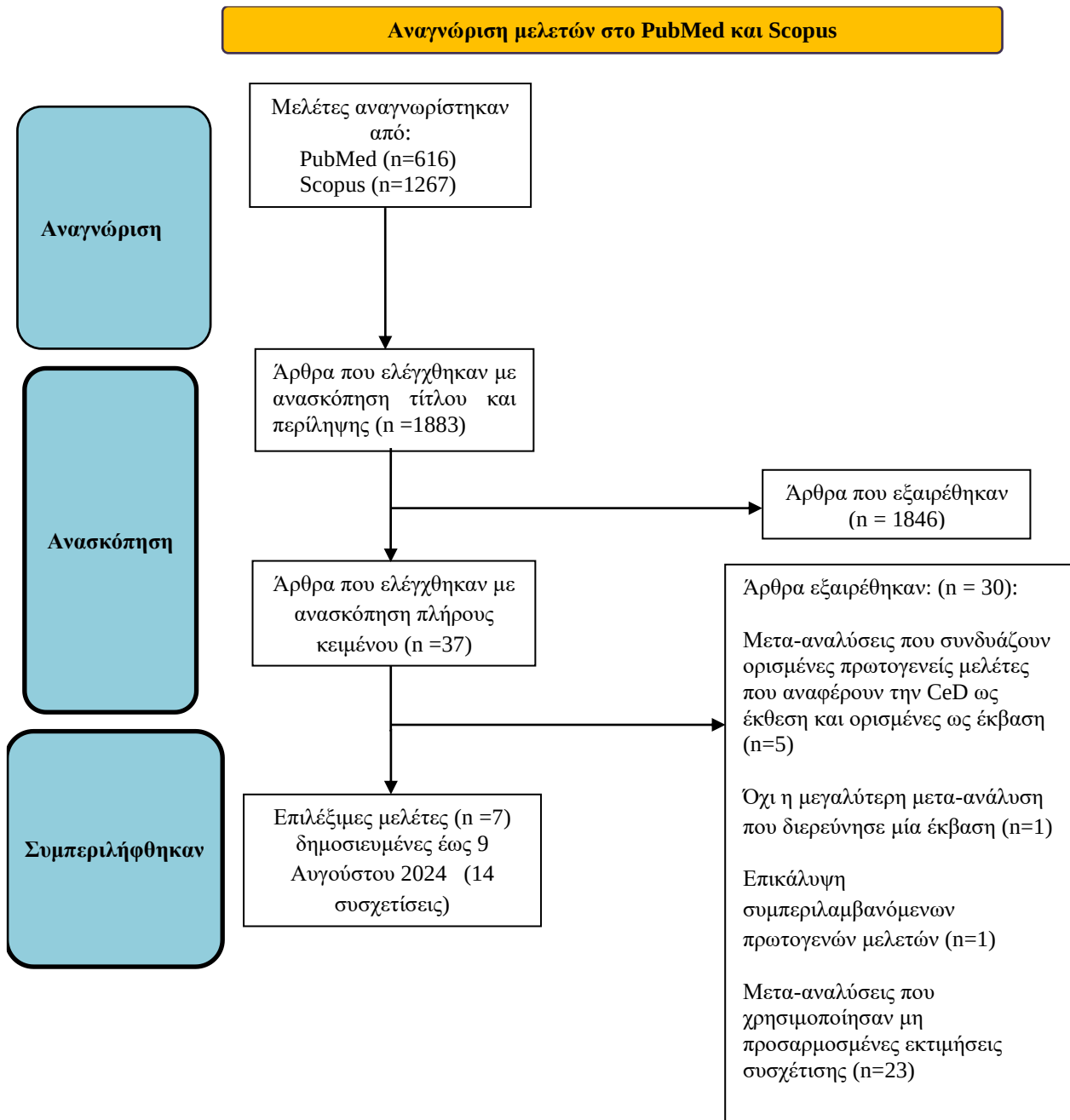
5.3. Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά μελέτης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας εντόπισε 1883 δημοσιεύσεις στο PubMed και στο Scopus, από τις οποίες οι 1846 αφαιρέθηκαν μετά τον έλεγχο του τίτλου και της περίληψης (**Εικόνα 5.1**). 30 δημοσιεύσεις εξαιρέθηκαν περαιτέρω, με αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν επτά δημοσιεύσεις (**Εικόνα 5.1**). Οι λόγοι για την εξαίρεση των 30 δημοσιεύσεων μετά την αξιολόγηση πλήρους κειμένου και οι λεπτομέρειες τους αναφέρονται στον **Πίνακα S5.1** και **στον Πίνακα S5.2**. Πέντε μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν επειδή συνδύαζαν πρωτογενείς μελέτες που ανέφεραν την CeD άλλες ως έκθεση και άλλες ως έκβαση, η μία αντικαταστάθηκε από μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση και μία περιελάμβανε επικάλυψη πρωτογενών μελετών και 23 μετα-αναλύσεις που εξέταζαν τις σχετιζόμενες με την CeD εκβάσεις υγείας αποκλείστηκαν λόγω μη προσαρμοσμένων μετρήσεων συσχέτισης τους σε >50% των μελετών που συμπεριέλαβαν.

Οι επτά επιλέξιμες μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2012 και 2024. Ο διάμεσος αριθμός μεμονωμένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις ήταν 5 (εύρος 3 έως 18). Η βαθμολογία ποιότητας AMSTAR των περιλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων κυμαινόταν από 5 έως 11 (μέση βαθμολογία: 9) (**Εικόνα 5.2, Πίνακας S5.3**). Σε πέντε από τις επτά μετα-αναλύσεις δεν παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλου έρευνας, τέσσερις από τις επτά μετα-αναλύσεις δεν παρείχαν κατάλογο μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρούμενων) και σε τρεις από τις επτά μετα-αναλύσεις η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα για τη διατύπωση συμπερασμάτων. Και οι 14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις αφορούσαν διχότομα αποτελέσματα με διάμεσο 1423 περιστατικά (εύρος 129 έως 64.306 περιστατικά και στις 3/14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις, ο αριθμός των περιστατικών δεν ήταν διαθέσιμος).

Οι 7 επιλέξιμες εργασίες ανέφεραν 14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις για 14 διαφορετικές ασθένειες ή γνωρίσματα (**Πίνακας 5.2, Πίνακας S5.2**), συγκεκριμένα ευθυρεοειδική αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς (τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων) υποθυρεοειδισμός (τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων) [142], υπερθυρεοειδισμός (τρεις μελέτες ασθενών-μαρτύρων) [142], οποιαδήποτε κακοήθεια (τέσσερις μελέτες, τρεις κοόρτης και μία ασθενών-μαρτύρων) [150], κάταγμα ισχίου (τέσσερις μελέτες κοόρτης) [145], οποιοδήποτε κάταγμα (έξι μελέτες κοόρτης) [145], συνολικές νεφρικές παθήσεις (έξι μελέτες κοόρτης και μία συγχρονική) [146], νεφρική νόσος τελικού σταδίου (τρεις μελέτες κοόρτης) [146], επεισόδιο στεφανιαίας νόσου (CHD) (έξι μελέτες κοόρτης) [149], θάνατος από επεισόδιο στεφανιαίας νόσο (ICHN) (έξι μελέτες κοόρτης) [149], περιστατικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή αιμορραγίας εγκεφάλου (έξι μελέτες κοόρτης) [149], θάνατος από εγκεφαλοαγγειακή νόσο (έξι μελέτες κοόρτης) [149], πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (τρεις μελέτες κοόρτης) [143], θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (μία μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 17 κοόρτης) [147], (**Πίνακας S5.4**).



Εικόνα 5.1. Διάγραμμα ροής διαδικασίας επιλογής μελετών

Στατιστική αξιολόγηση

Οκτώ (57,1%) μετα-αναλυτικές συσχετίσεις ήταν στατιστικά σημαντικές ($P \leq 0,05$) στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, με έξι από αυτές (42,8%) να φθάνουν σε τιμή $P < 10^{-6}$ (πνευμονοκοκκική λοίμωξη, οποιοδήποτε κάταγμα, υποθυρεοειδισμός, ευθυρεοειδική αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς, συνολικές παθήσεις των νεφρών και νεφρική νόσος τελικού σταδίου).

Επτά μετα-αναλυτικές συσχετίσεις (50%) εμφάνισαν μεγάλη ετερογένεια ($I^2 > 50\%$) και μόνο δύο (14,3%) είχαν PI 95% που απέκλεισε τη μηδενική τιμή (**Πίνακας S5.5**). Επιπρόσθετα, επιδράσεις μικρής μελέτης ανιχνεύθηκαν σε δύο (14,3%) (περιστατικό ΣΝ και συνολικές νεφρικές παθήσεις), ενώ περίσσεια στατιστικής σημαντικότητας παρατηρήθηκε σε μία (7,1%) συσχέτιση (οποιαδήποτε κακοήθεια). Μόνο μία μετα-αναλυτική συσχέτιση (7,1%) υποστηρίχθηκε από ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη II) και μόνο μία (7,1%) από ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη III). Από τις υπόλοιπες, έξι (42,8%) υποστηρίχθηκαν από ασθενή στοιχεία (Τάξη IV). Τέλος, έξι (42,8%) μετα-αναλύσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Αξιοπιστία των τεκμηρίων συσχέτισης μεταξύ κοιλιοκάκης και εκβάσεων

Μόνο η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με υψηλότερο κίνδυνο πνευμονοκοκκικής λοίμωξης ($OR=1,66$, 95%CI 1,43-1,92, μελέτες $n=3$ μελέτες αναδρομικές κοόρτης, $I^2=0\%$) υποστηρίχθηκε από ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη II) (**Εικόνα 5.2**). Οι μετα-αναλύσεις με ενδεικτικά στοιχεία (Τάξη III) περιελάμβαναν μόνο τη συσχέτιση της κοιλιοκάκης με υψηλότερο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος ($OR=1,30$, 95%CI 1,14-1,50, $n=6$ μελέτες κοόρτης, $I^2=55\%$). Έξι μετα-αναλύσεις ταξινομήθηκαν με ασθενή στοιχεία (Τάξη IV), συμπεριλαμβανομένων των συσχετίσεων της κοιλιοκάκης με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία ($OR=1,16$, 95%CI 1,05-1,27, $n=18$, 17 κοόρτης και μία ασθενών-μαρτύρων, $I^2=89\%$), υποθυρεοειδισμός ($OR=3,31$, 95%CI 2,68-4,10, $n=4$ μελέτες ασθενών-μαρτύρων, $I^2=0\%$), ευθυρεοειδική αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς ($OR=3,90$, 95%CI 2,58-5,89, $n=4$ μελέτες ασθενών-μαρτύρων, $I^2=0\%$), κάταγμα ισχίου ($OR=1,69$, 95%CI 1,10-2,59, $n=4$ προοπτικές μελέτες κοόρτης, $I^2=64\%$), ολικές νεφρικές παθήσεις ($OR=2,03$, 95%CI 1,42-2,92, μελέτες $n=7$, έξι κοόρτης και μία συγχρονική μελέτη, $I^2=80\%$) και τελικού σταδίου νεφρική νόσος ($OR=2,57$, 95%CI 2,03-3,24, $n=3$ μελέτες κοόρτης, $I^2=0\%$).

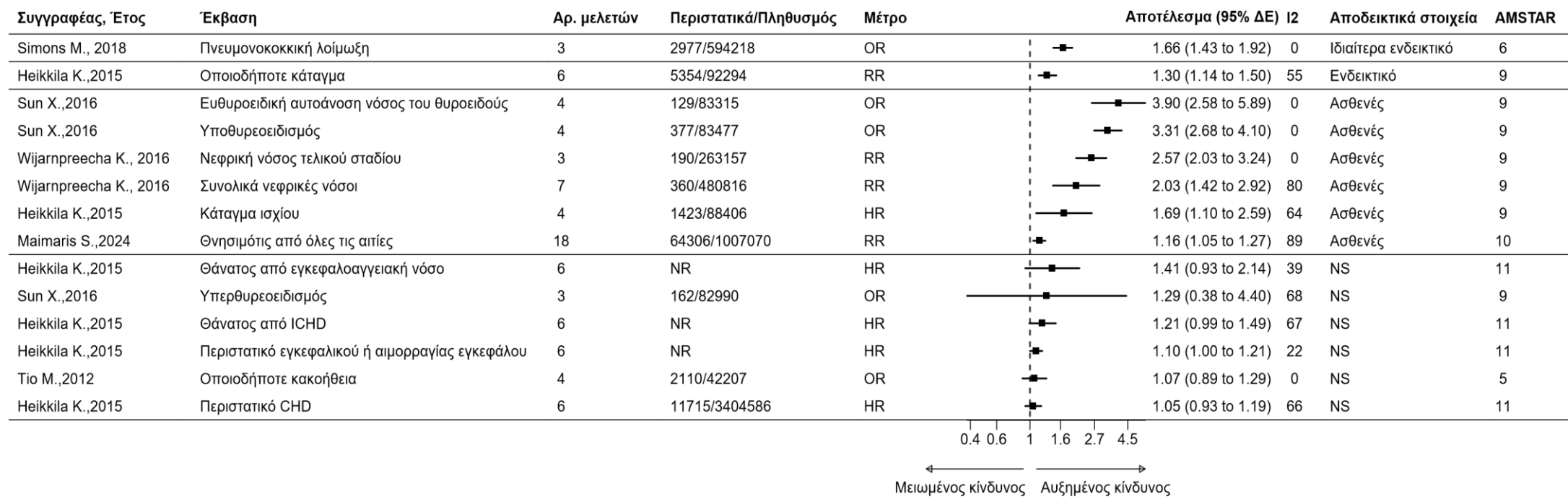
Οι υπόλοιπες μετα-αναλύσεις ανέφεραν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Η βαθμολόγηση ποιότητας μελετών με το AMSTAR

Οι επτά επιλέξιμες μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2012 και 2024. Ο διάμεσος αριθμός μεμονωμένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις ήταν 5 (εύρος 3 έως 18). Η βαθμολογία ποιότητας AMSTAR των περιλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων κυμαινόταν από 5 έως 11 (μέση βαθμολογία: 9) (**Εικόνα 5.2, Πίνακας S5.3**).

Σε πέντε από τις επτά μετα-αναλύσεις δεν παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλου έρευνας, τέσσερις από τις επτά μετα-αναλύσεις δεν παρείχαν κατάλογο μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρούμενων) και σε τρεις από τις επτά μετα-αναλύσεις η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα για τη διατύπωση συμπερασμάτων. Και οι 14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις αφορούσαν διχότομα αποτελέσματα με διάμεσο 1423 περιστατικά (εύρος 129 έως 64.306 περιστατικά και στις 3/14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις, ο αριθμός των περιστατικών δεν ήταν διαθέσιμος).

Η βαθμολογία AMSTAR 6 στην ιδιαίτερα ενδεικτική συσχέτιση της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης οφειλόταν στο ότι δεν παρασχέθηκε από τη μελέτη σχεδιασμός πρωτόκολλου έρευνας, δεν παρείχε λίστα μελετών (συμπεριλαμβανομένων και εξαιρούμενων), η επιστημονική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν αξιολογήθηκε και τεκμηριώθηκε, δεν χρησιμοποιήθηκε κατάλληλα στη διατύπωση συμπερασμάτων και δεν αξιολογήθηκε η πιθανότητα σφαλμάτων δημοσίευσης. Ωστόσο, δεν εγείρει ανησυχίες, καθώς τα δύο πρώτα ζητήματα ποιότητας μπορεί απλώς να αντικατοπτρίζουν χαμηλότερη ποιότητα αναφοράς και η εκτίμησή μας για την ποιότητα για τις τρεις μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση έδειξε καλή ποιότητα (**Πίνακας S5.6**).



Εικόνα 5.2. Τεκμήρια και AMSTAR για διχότομα αποτελέσματα

Συντομογραφίες: CHD: στεφανιαία νόσος, HR: αναλογία κινδύνου, I²: μέτρο για ετερογένεια, ICHD: Περιστατικό στεφανιαίας νόσου, NR: δεν αναφέρθηκε, NS: μη στατιστικά σημαντικό, OR: λόγος πιθανοτήτων, P: τιμή του μεγέθους του αποτελέσματος βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, RR: αναλογία κινδύνου.

5.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση-ομπρέλα, εξετάσαμε και συνοψίσαμε τα στοιχεία για 14 συσχετίσεις της κοιλιοκάκης με 14 πιθανές συνέπειες. Μία από τις συσχετίσεις έλαβε ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία, μία έλαβε ενδεικτικά στοιχεία, έξι ασθενή στοιχεία, ενώ έξι μη στατιστικά σημαντικά στοιχεία που υποδεικνύουν την απουσία ισχυρών συσχετισμών στο πεδίο.

Η συσχέτιση μεταξύ κοιλιοκάκης και υψηλότερου κινδύνου πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης υποστηρίχθηκε από ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία από τρεις μελέτες κοόρτης. Η λοίμωξη παραμένει μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας με τον *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος) να αποτελεί ιδιαίτερη απειλή [143]. Εκτός από τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με την κακή θρέψη και τη μειωμένη διαπερατότητα του εντέρου στην κοιλιοκάκη, μια άλλη εύλογη εξήγηση για αυτή τη συσχέτιση είναι ο υποσπληνισμός ή η σπληνική ατροφία - που συχνά παρατηρείται στην κοιλιοκάκη - που οδηγεί σε μειωμένη ανοσοποιητική ικανότητα και ικανότητα φιλτραρίσματος του σπλήνα έναντι των βακτηρίων με κάψα [143].

Επομένως, συνιστάται η αξιολόγηση της λειτουργίας του σπλήνα σε άτομα με κοιλιοκάκη για τον εντοπισμό ατόμων που μπορεί να ωφεληθούν από τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης [157].

Ενδεικτικά στοιχεία έδειξαν η συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και αυξημένου κινδύνου κατάγματος. Η υποβέλτιστη υγεία των οστών κατά την πρώιμη ζωή - μια κρίσιμη περίοδο για τη σκελετική ανάπτυξη - έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων στη μετέπειτα ζωή [145]. Σε άτομα με κοιλιοκάκη, η χρόνια εντερική φλεγμονή, η δυσαπορρόφηση βασικών θρεπτικών συστατικών όπως η βιταμίνη D και το ασβέστιο και τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτοκινών μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία των οστών [144], αυξάνοντας την προδιάθεση στα κατάγματα [145]. Επιπρόσθετα, περίπου τα μισά από τα άτομα στις πρωτογενείς μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυσή μας ακολουθούσαν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη, η οποία είναι συχνά χαμηλή σε βιταμίνες και μέταλλα, επηρεάζοντας δυνητικά περαιτέρω την υγεία των οστών.

Το πεδίο που διερευνά τις συνέπειες της κοιλιοκάκης παραμένει ανεξερεύνητο. Επιπλέον, ο αποκλεισμός ενός σημαντικού αριθμού δυνητικά σχετικών μελετών λόγω μεθοδολογικών περιορισμών (μικρό μέγεθος δείγματος, περιορισμένος αριθμός μελετών, σφάλματα επιλογής, υψηλή ετερογένεια, μελέτες χωρίς ποσοτικοποίηση της συσχέτισης, χωρίς προσαρμογές για συγχυτές, χρήση μη προσαρμοσμένων εκτιμήσεων

συσχέτισης), υπογραμμίζει την ανάγκη για μελλοντική έρευνα για την αντιμετώπιση των υφιστάμενων σφαλμάτων στο πεδίο. Για να προωθηθεί η κατανόηση των συσχετίσεων μεταξύ της κοιλιοκάκης και των σχετικών συννοσηροτήτων της, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν διεξοδικά τις πηγές ετερογένειας, να ελαχιστοποιήσουν τα σφάλματα και να χρησιμοποιήσουν επαρκή μεγέθη πληθυσμών, προσαρμογές και υψηλής ποιότητας σχεδιασμούς προοπτικών μελετών.

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ότι συγκεντρώσαμε στοιχεία από διαφορετικές πηγές τεκμηρίων και εξετάσαμε αποτελέσματα από διαφορετικούς σχεδιασμούς μελέτης. Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Η εστίασή μας περιορίστηκε σε συσχετίσεις που έχουν ήδη εξεταστεί σε μετα-αναλύσεις, πράγμα που σημαίνει ότι οι συσχετίσεις που αναφέρθηκαν μόνο σε μεμονωμένες πρωτογενείς μελέτες και όχι μετα-αναλύσεις δεν ελήφθησαν υπόψη.

Επιπλέον, δεν αναλύθηκαν όλες οι πιθανές συνέπειες της κοιλιοκάκης σε αυτή τη μελέτη λόγω του περιορισμένου αριθμού σχετικών μελετών και μεθοδολογικών ζητημάτων στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις εκβάσεις της κοιλιοκάκης [158-162]. Πέντε μετα-αναλύσεις [158-162] αποκλείστηκαν, επειδή συνδύαζαν πρωτογενείς μελέτες που ανέφεραν την κοιλιοκάκη τόσο ως έκθεση όσο και ως έκβαση. Επιπλέον, 23 μετα-αναλύσεις και 48 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις σε μετα-αναλύσεις που εξέταζαν τις σχετιζόμενες εκβάσεις της κοιλιοκάκης αποκλείστηκαν, λόγω της εξάρτησής τους από μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις συσχέτισης σε > 50% των μελετών που περιλάμβαναν. Τέλος, ορισμένες από τις συμπεριλαμβανόμενες μετα-αναλύσεις βασίστηκαν (εν όλω ή εν μέρει) σε δεδομένα από μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή συγχρονικές μελέτες, οι οποίες είναι πιο επιρρεπείς σε σφάλματα ανάκλησης, σφάλματα επιλογής και αντίστροφης αιτιότητας. Αυτό δεν αποκλείει την πιθανότητα συσχετίσεων μεταξύ της κοιλιοκάκης και άλλων ασθενειών ή κλινικών εκβάσεων.

Συμπερασματικά, οι περισσότερες αναφερόμενες συσχετίσεις μεταξύ της κοιλιοκάκης και των αποτελεσμάτων υγείας στερούνται ισχυρής επιδημιολογικής υποστήριξης. Βρήκαμε μόνο ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν υψηλότερο κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης σε άτομα με κοιλιοκάκη και ενδεικτικά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος. Απαιτούνται μεγάλες και υψηλής ποιότητας προοπτικές μελέτες για την ενίσχυση των αποδεικτικών στοιχείων, την αποσαφήνιση των πιθανών συνεπειών της κοιλιοκάκης, την ενημέρωση της αντιμετώπισης και μακροπρόθεσμης διαχείρισης της κοιλιοκάκης, ώστε να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για καλύτερη ποιότητα ζωής και πρόγνωση υγείας για αυτούς τους ασθενείς.

Πίνακας S5.2. Αιτίες αποκλεισμού των 30 δημοσιεύσεων μετά από πλήρη ανασκόπηση κειμένου

PMID/ DOI	Συγγραφέας, Έτος	Αιτία μη συμπερίληψης
39086187	Beas R., et al. 2024	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
38659976	Irani M.Z., et al. 2024	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
38491474	Sun Y., et al. 2024	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
27592469	Lin Z., et al. 2016	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
21755296	Kane E.V., et al. 2011	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
34839445	Sharma N., et al. 2021	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
29306074	Souto-Souza D., et al. 2018	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
32416141	Pinto-Sanchez M.I., et al. 2020	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
35599929	Nimri F.M., et al. 2022	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
31947912	Clappison E., et al. 2020	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
29422261	Lasa J., et al. 2018	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
30301194	Zis P., et al. 2018	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
24619876	Tersigni C., et al. 2014	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
36741989	Shree T., et al. 2022	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
28343012	Daron, C., et al. 2017	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
35115283	Yue M., et al. 2022	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
36674320	Gromny I. et al. 2023	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
25003268	Lasa J.S. et al. 2014	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
doi.org/10.1590/pboci.2024.045	Maria Silva Moreira ,et al. 2024	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
31809817	Acharya P, et al. 2020	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
23246645	Anita Sainsbury A. et al. 2013	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
30833087	Fedewa M. et al. 2019	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
31899728	Nikniaz Z. et al. 2020	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
28030626	Sun X. et al. 2016*	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα
34042201	Nikniaz Z., et al. 2021	Μελέτες που αξιολογούν την αντίθετη κατεύθυνση της συσχέτισης
31218829	Wijarnpreecha K., et al. 2019	Μελέτες που αξιολογούν την αντίθετη κατεύθυνση της συσχέτισης
29280918	Wijarnpreecha K., et al. 2018	Μελέτες που αξιολογούν την αντίθετη κατεύθυνση της συσχέτισης
26709842	Ungprasert P., et al. 2016	Μελέτες που αξιολογούν την αντίθετη κατεύθυνση της συσχέτισης
30122288	Cullen A.E., et al. 2019	Μελέτες που αξιολογούν την αντίθετη κατεύθυνση της συσχέτισης
22239821	Tio M., et al. 2012	Αντικαταστάθηκε από μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες
36761731	Li M., et al. 2023	Επικάλυψη των συμπεριλαμβανόμενων πρωτογενών μελετών

* Η μετα-αναλυτική συσχέτιση της μελέτης για τη συνολική νόσο του θυρεοειδούς αποκλείστηκε και οι υπόλοιπες συσχέτισεις της μελέτης συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση

Πίνακας S5.2. Σύνοψη των συσχετίσεων μεταξύ κοιλιοκάκης (CeD) και διαφόρων εκβάσεων υγείας με βάση δημοσιευμένες μετα-ανάλυσεις που χρησιμοποίησαν μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις αποτελεσμάτων, που δεν περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση τύπου ομπρέλα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται όπως αναφέρονται σε μελέτες.

PMID	Συγγραφείς, Έτος	Έκβαση	Αρ.μη προσαρμοσμένες /Αρ.Μελέτες	Μέτρο συσχέτισης	Αποτέλεσμα (95% CI)	P τιμή	I ²
39086187	Beas, R., et al. 2024	Αυπνία	4/4	OR	1.83 (1.38 - 2.42)	NR	0
38659976	Irani, M.Z., et al. 2024	N. Γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης	12/12	OR	3.37 (2.09 - 5.44)	1.0×10^{-4}	93
38491474	Sun, Y., et al., 2024	25(OH)D3 Έλλειψη	11/11	OR	2.20 (1.19 - 4.08).	NR	79
27592469	Lin, Z., et al., 2016	Επιληψία	11/11	OR	2.77 (1.23 - 6.23)	0.01	NR
21755296	Kane, E.V., et al. 2011	Μη-Hodgkin λέμφωμα	31/31	OR	4.42 (3.72 - 5.26)	0.69	0
34839445	Sharma, N., et al., 2021	Κατάθλιψη	5/5	OR	1.60 (1.37 - 1.86)	1.0×10^{-5}	47
34839445	Sharma, N., et al., 2021	Άγχος	5/5	OR	1.41 (1.00 - 1.97)	0.05	27
34839445	Sharma, N., et al., 2021	Κεφαλαλγία	4/4	OR	3.27 (2.46 - 4.34)	1.0×10^{-5}	0
34839445	Sharma, N., et al., 2021	Επιληψία	3/3	OR	11.90 (3.78 - 37.43)	1.0×10^{-4}	0
29306074	Sou--Souza, D., et al. 2018	Ελαττώματα της αδαμαντίνης	32/32	RR	2.31 (1.71 - 3.12)	NR	98
32416141	Pin--Sanchez, M.I., et al. 2020	Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	12/12	RR	5.32 (3.79 - 7.46)	$<1.0 \times 10^{-5}$	78
32416141	Pin--Sanchez, M.I., et al. 2020	Νόσος Crohn's	7/7	RR	7.73 (5.09 - 11.73)	$<1.0 \times 10^{-5}$	32
32416141	Pin--Sanchez, M.I., et al. 2020	Ελκώδης κολίτις	8/8	RR	4.08 (2.40 - 6.95)	$<1.0 \times 10^{-5}$	43
35599929	Nimri, F.M., et al. 2022	Μικροσκοπική κολίτις	7/7	OR	8.276 (5.88 - 11.63)	$<1.0 \times 10^{-3}$	NR
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Διαταραχή φάσματος αυτισμού	4/4	OR	1.53 (1.24 - 1.88)	$<1.0 \times 10^{-4}$	0
31947912	Clappison, E., et al. 2020	ADHD	2/2	OR	1.39 (1.18 - 1.63)	$<1.0 \times 10^{-4}$	0
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Κατάθλιψη	11/11	OR	2.17 (2.17 - 11.15)	$<1.0 \times 10^{-4}$	83
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Άγχος	7/7	OR	6.03 (2.22 - 16.35)	$<1.0 \times 10^{-4}$	82
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Διατροφικές διαταραχές	3/3	OR	1.62 (1.37 - 1.91)	$<1.0 \times 10^{-5}$	0
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Διπολική διαταραχή	4/4	OR	2.35 (2.29 - 19.21)	0.43	NA
31947912	Clappison, E., et al. 2020	Σχιζοφρένεια	3/3	OR	0.46 (0.02 - 10.18)	0.62	87
29422261	Lasa, J., et al. 2018	Ορθοκολικό αδένωμα	3/3	RR	0.94 (0.65 - 1.38)	0.76	26
30301194	Zis, P., et al. 2018	Κεφαλαλγία	4/4	OR	2.71 (1.72 - 4.28)	$<1.0 \times 10^{-4}$	32
30301194	Zis, P., et al. 2018	Ημικρανία	3/3	OR	2.84 (0.94 - 8.60)	0.06	0
24619876	Tersigni, C., et al. 2014	Αποβολές	4/4	RR	1.39 (1.15 - 1.67)	5×10^{-4}	0
24619876	Tersigni, C., et al. 2014	Χαμηλό βάρος γέννησης	2/2	RR	1.75 (1.23 - 2.49)	2×10^{-3}	51
24619876	Tersigni, C., et al. 2014	Πρώωρος τοκετός	3/3	RR	1.37 (1.19 - 1.57)	$<1.0 \times 10^{-5}$	47
24619876	Tersigni, C., et al. 2014	Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης	5/5	RR	1.54 (1.22 - 1.95)	3×10^{-4}	48

24619876	Tersigni, C., et al. 2014	Προ-εκλαμψία	2/2	RR	1.41 (0.73 - 2.71)	0.30	0
36741989	Shree, T., et al. 2022	25(OH)D Επίπεδα	5/5	MD	5.49 (3.22 - 7.76)	$<1.0 \times 10^{-5}$	73
28343012	Daron, C.,et al. 2017	Οστεοπόρωση	11/11	OR	2.73 (1.86 - 3.99)	$<1.0 \times 10^{-5}$	44
35115283	Yue, M., et al., 2022	Helicobacter Pylori λοίμωξη	25/25	OR	0.57 (0.44 - 0.75)	1.0×10^{-4}	85
36674320	Gromny, I. et al., 2023	Παγκρεατικός καρκίνος	5/5	HR	1.46 (1.26 - 1.7)	NR	89
25003268	Lasa, J.S.,et al. 2014	Υπογονιμότητα	4/4	OR	0.99 (0.86 - 1.13)	NR	NR
https://doi.org/10.1590/pboci.2024.045	Maria Silva Moreira,et al. 2024	Τερηδόνα στα πρώιμα δόντια	8/8	SMD	-0.35 (-0.83 - 0.13)	0.15	89
https://doi.org/10.1590/pboci.2024.045	Maria Silva Moreira,et al. 2024	Τερηδόνα στα μόνιμα δόντια	11/11	SMD	-0.44 (-1.02 - 0.14)	0.14	95
31809817	Acharya P et al. 2020	Ψωρίαση	8/8	OR	1.8 (1.36 - 2.38)	3.8×10^{-05}	66
28030626	Sun X. et al.2016	Νόσος θυροειδούς	7/12	OR	3.08 (2.67 - 3.56)	$<1.0 \times 10^{-3}$ 3.56	41
25279497	Heikkila K. et al.2015	Οποιοδήποτε κάταγμα (συγχρονικές και ασθενών-μαρτύρων μελέτες)	7/9	OR	1.92 (1.29 - 2.84)	$<1.0 \times 10^{-3}$	83
25279497	Heikkila K. et al.2015	Κάταγμα ισχίου (συγχρονικές και ασθενών-μαρτύρων μελέτες)	3/4	OR	1.75 (0.78 - 3.89)	$<1.0 \times 10^{-3}$	87
23246645	Anita Sainsbury A.et al. 2013	IBS-τύπου συμπτώματα	4/4	OR	5.60 (3.23 - 9.7)	NR	78
30833087	Fedewa M. et al.2019	BMC	15/15	SMD	-0.54 (-0.69 - -0.40)	$<1.0 \times 10^{-4}$	0
30833087	Fedewa M. et al.2019	aBMD	15/15	SMD	-0.72 (-0.96 - 0.47)	$<1.0 \times 10^{-4}$	NR
30833087	Fedewa M. et al.2019	Ύψος	11/11	SMD	-0.79 (-1.11 - -0.47)	$<1.0 \times 10^{-4}$	NR
30833087	Fedewa M. et al.2019	Βάρος σώματος	10/10	SMD	-0.71 (-1.00 - -0.42)	$<1.0 \times 10^{-4}$	NR
31899728	Nikniaz Z. et al.,2020	HRQoL-ψυχολογική υποβαθμολογία	5/5	SMD	-0.17 (-0.48 - 0.13)	0.267	NR
31899728	Nikniaz Z. et al.,2020	HRQoL-PedsQL-συνολική βαθμολογία	6/6	SMD	-0.11 (-0.45 - 0.23)	0.52	NR
31899728	Nikniaz Z. et al.,2020	HRQoL-σωματική υποβαθμολογία	5/5	SMD	-0.12 (-0.50 - 0.26)	0.545	NR

ADHD: Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, BMC: οστική πυκνότητα, aBMD: τοπική οστική πυκνότητα, IBS: σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, HRQoL: ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Πίνακας S5.3. Τα στοιχεία AMSTAR των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν.

[illegible]

Πίνακας S5.3. Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών της μετα-ανάλυσης.

ΕΚΒΑΣΗ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΧΩΡΑ	ΕΚΒΑΣΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ/ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΣΗ	ΠΟΙΟΤΗΤΑ
ΕΥΘΥΡΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΟΣ ΘΥΡΟΕΙΔΟΥΣ [9]	Ασθενών-μαρτύρων	Sategna-Guidetti et al. 2001, Ιταλία	EATD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός ενήλικες. Μάρτυρες υγιείς εθελοντές, και ασθενείς με COPD, πεπτικό έλκος, δυσπεψία χωρίς έλκος	Προσαρμοσμένες μετρήσεις, αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία, και εθνική καταγωγή	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Ansaldi et al. 2003, Ιταλία	EATD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά. Μάρτυρες ηλικίας 8 μηνών-17,3 έτη, τυχαία επιλεγμένοι από τις περιοχές ασθενών, και δεν είχαν καμία ανοσολογική και γαστρεντερική διαταραχή	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Guariso et al. 2007, Ιταλία	EATD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά. Μάρτυρες υγιή παιδιά	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Elfstrometal. 2008, Σουηδία	EATD,	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά και ενήλικες.	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Μάρτυρες με αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία, έτος και κατοικία	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ [9]	Ασθενών-μαρτύρων	Snook et al. 1989, UK	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός ενήλικες. Μάρτυρες ασθενείς με μη αυτοάνοσες γαστρεντερικές διαταραχές	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Sategna-Guidetti et al. 2001, Ιταλία	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Μάρτυρες υγιείς εθελοντές, και ασθενείς με COPD, πεπτικό έλκος, δυσπεψία χωρίς έλκος	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Μάρτυρες με αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία , και εθνική καταγωγή	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Elfstrom et al. 2008, Σουηδία	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά και ενήλικες	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Μάρτυρες με αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία, έτος και κατοικία	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Guariso et al. 2007, Ιταλία	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά. Μάρτυρες υγιή παιδιά	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ [9]	Ασθενών-μαρτύρων	Snook et al. 1989, UK	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός ενήλικες. Μάρτυρες ασθενείς με μη αυτοάνοσες γαστρεντερικές διαταραχές	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
	Ασθενών-μαρτύρων	Sategna-Guidetti et al. 2001, Ιταλία	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός ενήλικες. Μάρτυρες υγιείς εθελοντές, και ασθενείς με COPD, πεπτικό έλκος, δυσπεψία χωρίς έλκος	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Μάρτυρες με αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία , και εθνική καταγωγή	NOS: Αποδεκτή ποιότητα

	Ασθενών-μαρτύρων	Elfstrom et al. 2008, Σουηδία	Υποθυρεοειδισμός	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Πληθυσμός παιδιά και ενήλικες.	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Μάρτυρες με αντιστοίχιση για φύλο, ηλικία , έτος και κατοικία	NOS: Αποδεκτή ποιότητα
ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ [17]	Nested Ασθενών-μαρτύρων	Godfrey et al.2010, USA	Οποιαδήποτε κακοήθεια	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Ενήλικες ηλικίας πάνω από 50 έτη	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Lohi 2a et al. 2009, Φιλανδία	Οποιαδήποτε κακοήθεια	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Ενήλικες ηλικίας 30 και άνω, χωρίς οποιαδήποτε κακοήθεια στον έλεγχο ορού και χωρίς προηγούμενη CeD ή Ερπητοειδή δερματίτιδα	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Lohi 2b et al. 2009, Φιλανδία	Οποιαδήποτε κακοήθεια	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Ενήλικες ηλικίας 30 και άνω, χωρίς οποιαδήποτε κακοήθεια στον έλεγχο ορού και χωρίς προηγούμενη CeD ή Ερπητοειδή δερματίτιδα	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	West at al., 2004, UK	Οποιαδήποτε κακοήθεια	Πληθυσμός χωρίς επιλογή, με CeD	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
ΚΑΤΑΓΜΑ ΙΣΧΙΟΥ [12]	Κοόρτη	Vestergaard et al. 2002, Denmark	Κάταγμα ισχίου	Ασθενείς με διάγνωση CeD, μέση ηλικία 38.3έτη	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	West et al. 2003, UK	Κάταγμα ισχίου	Ασθενείς με διάγνωση CeD.	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2007, Σουηδία	Κάταγμα ισχίου	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Cox regression στρωματοποιημένη ανά ηλικία, φύλο, έτος εισαγωγής στη μελέτη και κατοικία	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Lewis et al. 2008, UK	Κάταγμα ισχίου	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Προσαρμογή για ηλικία, φύλο , και BMI	Προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΚΑΤΑΓΜΑ [12]	Prospective Κοόρτη	Vestergaard et al. 2002, Denmark	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD, μέση ηλικία 38.3έτη	Μη προσαρμοσμένα αποτελέσματα	Δεν υπολογίσθηκε
	Προοπτική Κοόρτη	West et al. 2003, UK	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD, μέση ηλικία 43.5 έτη	Μη προσαρμοσμένες μετρήσεις	Δεν υπολογίσθηκε
	Προοπτική Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2007, Σουηδία	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD, 0-93 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις Cox παλινδρόμηση στρωματοποιημένη ανά ηλικία, φύλο, έτος έναρξης σπουδών και κατοικία	Δεν υπολογίσθηκε
	Προοπτική Κοόρτη	Lewis et al. 2008, UK	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD: μέση ηλικία 45.7 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Προσαρμογή για ηλικία, φύλο , και BMI	Δεν υπολογίσθηκε
	Προοπτική Κοόρτη	Jafri et al. 2008, Γερμανία	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD: μέση ηλικία 46 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Προσαρμογή για δείκτη συννοσηρότητας Charlson	Δεν υπολογίσθηκε
	Προοπτική Κοόρτη	Dennison et al. 2012, Europe, Canada, Australia, USA	Οποιοδήποτε Κάταγμα	Ασθενείς με διάγνωση CeD: 55>=85 έτη. Παρακολούθηση δύο έτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν γυναίκες ηλικίας 50 και> έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία .	Δεν υπολογίσθηκε
ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ [13]	Συγχρονική	Leeds et al. 2011, UK	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Τύπου 1 διαβήτη ηλικίας >16 έτη με CeD	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, διάρκεια διαβήτη, μέση δόση ινσουλίνης ή βάρος.	NOS:8

	Κοόρτη	Peters et al. 2003, Σουηδία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με κοιλιοκάκη από τη βάση καταγραφής δεδομένων Σουηδών νοσηλευόμενων ασθενών	Προσαρμογή για ηλικία, φύλο και έτος	9
	Κοόρτη	Welander et al. 2013, Σουηδία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με CeD από 28 παθολογικά τμήμα	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, και έτος, χώρα και ηπατική νόσος.	9
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2006, Σουηδία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με κοιλιοκάκη από καταγραφές εξιτηρίων Σουηδών ασθενών	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος και χώρα, διαβήτη	9
	Κοόρτη	Mollazadegan et al. 2014, Σουηδία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με CeD και τύπου 1 διαβήτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, και ηλικία διάγνωσης τύπου 1 διαβήτη	9
	Κοόρτη	Welander et al.1, 2012, Σουηδία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με CeD από 28 παθολογικά τμήμα	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, και έτος και χώρα, διαβήτη	7
	Κοόρτη	Rohrer et al. 2015, Γερμανία και Αυστρία	Συνολικά νεφρικές παθήσεις	Ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη ηλικίας > 10 έτη και ηλικία κατά την έναρξη διαβήτη < 20 έτη από 392 κέντρα στη Γερμανία και Αυστρία με διάγνωση/υποψία CeD και μη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, ηλικία έναρξης διαβήτη, φύλο, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση	9
ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ [13]	Κοόρτη	Mollazadegan et al. 2014, Σουηδία	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	Ασθενείς με CeD και τύπου 1 διαβήτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, και ηλικία διάγνωσης τύπου 1 διαβήτη	9
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2006, Σουηδία	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	Ασθενείς με κοιλιοκάκη από καταγραφές εξιτηρίων Σουηδών ασθενών	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος και χώρα, διαβήτη	9
	Κοόρτη	Welander et al.1, 2012, Σουηδία	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	Ασθενείς με CeD από 28 παθολογικά τμήμα	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, και έτος και χώρα. Διαβήτη	7
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ CHD [16]	Κοόρτη	West et al. 2004, UK	Εμφανής CeD MI	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: <35 με >75 έτη. Γυναίκες: CeD:68.6%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	West et al. 2004, UK	Τυχαία CeD MI	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: <35 με >75 έτη. Γυναίκες: CeD:68.6%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2007, Σουηδία	MI	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-94 έτη. Γυναίκες: CeD:59.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα:

						σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2007, Σουηδία	AP	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-94 έτη. Γυναίκες: CeD:59.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις. Προσαρμογή για ηλικία, φύλο , χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2011, Σουηδία	AP	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-95 έτη. Γυναίκες: CeD:61.93%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2011, Σουηδία	MI	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-95 έτη. Γυναίκες: CeD: 61.93%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
ΘΑΝΑΤΟΣ ΑΠΟ IHD [16]	Κοόρτη	Swerdlow et al. 1993, UK	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Ηλικιακό εύρος: <30-50+ έτη. Γυναίκες:30.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Selection:moderate Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Peters et al. 2003, Σουηδία	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-70 έτη. Γυναίκες:58.4%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Selection:moderate Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Viljamaa et al. 2006, Φιλανδία	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Μέση ηλικία: 39 έτη. Γυναίκες:68%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Solaymani-Dodaran et al. 2007, Σκωτία	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με διάγνωση CeD από καταγραφές τοπικού νοσοκομείου ή μέσω γενικές πρακτικές ή οργάνωση ασθενών κοιλιοκάκης	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2011, Σουηδία	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-95 έτη. Γυναίκες: CeD:61.93%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος. Μάρτυρες αντιστοίχιση για ηλικία , και φύλο.	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Hervonen et al. 2012, Φιλανδία	Θάνατος από IHD	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα από τοπικό νοσοκομείο. Μέση ηλικία: 42.8. έτη Γυναίκες:50%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ Η ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ [16]	Κοόρτη	West et al. 2004, UK	Εγκεφαλικό	Ασθενείς με διάγνωση CeD	Προσαρμοσμένες μετρήσεις	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή

ΘΑΝΑΤΟΣ ΑΠΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑ ΚΗ ΝΟΣΟ [16]	Κοόρτη	West et al. 2004, UK	Εγκεφαλικό	Ασθενείς με διάγνωση CeD	Προσαρμοσμένες μετρήσεις	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al., 2007, Σουηδία	Αιμορραγία εγκεφάλου	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-94. Γυναίκες: CeD:59.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2007, Σουηδία	Ισχαιμικό εγκεφαλικό	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-94 έτη. Γυναίκες: CeD:59.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χώρα και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2012, Σουηδία	Εγκεφαλικό ή Αιμορραγία εγκεφάλου	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Μέση ηλικία:30 έτη. Γυναίκες: 61.2%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για επίπεδο εκπαίδευσης	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2012, Σουηδία	Αιμορραγία εγκεφάλου	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Μέση ηλικία:30 έτη. Γυναίκες: 62.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για επίπεδο εκπαίδευσης	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Swerdlow et al. 1993, UK	Θάνατος από εγκεφαλοαγγεια κή νόσο	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Ηλικιακό εύρος: <30-50+ έτη. Γυναίκες:30.3%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Selection:moderate Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Peters et al. 2003, Σουηδία	Θάνατος από εγκεφαλοαγγεια κή νόσο	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Ηλικιακό εύρος: 0-70 έτη. Γυναίκες:58.4%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Selection:moderate Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Viljamaa et al. 2006, Φιλανδία	Θάνατος από εγκεφαλοαγγεια κή νόσο	Ασθενείς με διάγνωση CeD. Μέση ηλικία: 39 έτη. Γυναίκες:68%	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Solaymani-Dodaran et al. 2007, Σκωτία	Θάνατος από εγκεφαλοαγγεια κή νόσο	Ασθενείς με διάγνωση CeD ηλικίας <15 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Solaymani-Dodaran et al. 2007, Σκωτία		Ασθενείς με διάγνωση CeD ηλικίας ≥15 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: σοβαρή Έκθεση: χαμηλή
	Κοόρτη	Hervonen et al. 2012, Φιλανδία	Θάνατος από εγκεφαλοαγγεια κή νόσο	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα από τοπικό νοσοκομείο.. Μέση ηλικία: 42,8 έτη. Γυναίκες:50%	Προσαρμογή για ηλικία, φύλο και έτος	Επιλογή: χαμηλή Συγκρισιμότητα: Σοβαρή

ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΟΚΚΙ ΚΉ ΛΟΙΜΩΞΗ [10]	Κοόρτη	Ludvigsson et al. 2008, Σουηδία	Πνευμονοκοκκική λοίμωξη		Προσαρμοσμένες μετρήσεις για κοινωνικοοικονομικό δείκτη και διαβήτη, επίπεδο εκπαίδευσης, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, και χώρα γέννησης (Σουηδικό τμήμα παθολογίας).	Έκθεση: χαμηλή Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Thomas a et al. 2008, UK	Πνευμονοκοκκική λοίμωξη	Ασθενείς με διάγνωση CeD.	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία , χρονική περίοδος σε ενιαίο ημερολογιακό έτος και κατοικία (Οξφόρδη και Αγγλία).	Δεν υπολογίσθηκε
	Κοόρτη	Thomas et al. 2008, UK	Πνευμονοκοκκική λοίμωξη	Ασθενείς με διάγνωση CeD.	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, χρονική περίοδος σε ενιαίο ημερολογιακό έτος, και κατοικία (Οξφόρδη και Αγγλία).	Δεν υπολογίσθηκε
ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΑΙΤΙΕΣ [14]	Κοόρτη	Swerdlow et al. 1993, Αγγλία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία NR	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία	NOS: 8
	Κοόρτη	Johnston et al. 1998, Βόρεια Ιρλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς: αδιάγνωστη CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία 60 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία	7
	Κοόρτη	Corrao et al. 2001, Ιταλία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία 36 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία , και έτος	8
	Κοόρτη	West et al. 2004, UK	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, NR	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία , και γενική πρακτική	8
	Κοόρτη	Anderson et al. 2007, Βόρεια Ιρλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 45 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία	8
	Κοόρτη	Lewis et al. 2008, UK	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 46 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία , και γενική πρακτική	9
	Κοόρτη	Lohi 1a et al. 2009, Φιλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς: αδιάγνωστη CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία 49 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία , μόρφωση, αλκοόλ, κάπνισμα, διαβήτη, άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	9
	Κοόρτη	Lohi 1b et al. 2009, Φιλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς: αδιάγνωστη CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία 59 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία, μόρφωση, αλκοόλ, κάπνισμα, διαβήτη, άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	9
	Ασθενών-μαρτύρων	Godfrey et al. 2010, USA	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς: αδιάγνωστη CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία 63 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία	7

Κοόρτη	Canavan et al. 2011, Αγγλία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς: αδιάγνωστη CeD. Πληθυσμός: ενήλικες, μέση ηλικία NR	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, κάπνισμα, κοινωνικοοικονομική κατάσταση	9
Κοόρτη	Hervonen et al. 2012, Φιλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 43 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία, και έτος	8
Κοόρτη	Abdulet al. 2015, UK	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία NR	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομική κατάσταση	9
Κοόρτη	Holmeset al. 2018, Αγγλία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 46 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία, και έτος	8
Κοόρτη	Quarpong et al. 2019, Σκωτία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες. Ενήλικες, μέση ηλικία 45 έτη, Παιδιά, μέση ηλικία 1,6 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία, και έτος	8
Κοόρτη	Karhus et al. 2020, Δανία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Ενήλικες, μέση ηλικία 49 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, κάπνισμα, BMI	9
Κοόρτη	Koskinen et al. 2020, Φιλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Ενήλικες, μέση ηλικία 50 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, κατοικία	9
Κοόρτη	Lebwohl et al. 2020, Σουηδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 32 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για φύλο, ηλικία, έτος, χώρα, εκπαίδευση, χώρα γέννησης, συννοσηρότητες	9
Κοόρτη	Schneider et al. 2021, UK	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Ενήλικες μέση ηλικία 56 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, BMI	9
Κοόρτη	Koskinen et al. 2022, Φιλανδία	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση CeD. Πληθυσμός: Παιδιά και ενήλικες, μέση ηλικία 39 έτη	Προσαρμοσμένες μετρήσεις για ηλικία, φύλο, κατοικία	9

Συντομογραφίες: AP: στηθάγχη, BMI: δείκτης μάζας σώματος, CeD: κοιλιοκάκη, COPD: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, IHD:Περιστατικό καρδιακής νόσου, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, NOS: Κλίμακα Newcastle - Ottawa, NR: δεν έχει αναφερθεί

Πίνακας S5.4. Σύνοψη των συσχετίσεων μεταξύ κοιλιοκάκης (CeD) και διαφόρων “διχότομων” εκβάσεων υγείας με βάση δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις.

Έκβαση	Νο μελετών	περιστατικά/ σύνολο	Μέτρο συσχέτισης	Αποτέλεσμα(95%CI)	P-τιμή	Αποτέλεσμα Μεγαλύτερη μελέτη(95%CI)	95% Διάστημα πρόβλεψης	I ²	Egger's P-τιμή	Περίσσεια σημαντικότητας		Βαθμολόγηση κριτηρίων
										Παρατηρούμενη/ Αναμενόμενη	P-τιμή	
Πνευμονοκοκκική λοίμωξη	3	2977/594218	OR	1.66 (1.43 - 1.92)	3.1×10 ⁻¹¹	1.61 (1.37 - 1.90)	0.63 - 4.35	0	0.666	NA	NA	Ιδιαίτερα ενδεικτικό
Οποιοδήποτε κάταγμα	6	5354/92294	RR	1.30 (1.14 - 1.50)	1.5×10 ⁻⁰⁴	1.40 (1.30 - 1.50)	0.90 - 1.89	55	0.615	NA	NA	Ενδεικτικό
Υποθυρεοειδισμός	4	377/83477	OR	3.31 (2.68 - 4.10)	4.8×10 ⁻²⁸	3.25 (2.59 - 4.07)	2.07 - 5.30	0	0.233	3/2.97	1.00	Ασθενές
Ευθυρεοειδική αυτοάνοση ν.θυροειδούς	4	129/83315	OR	3.90 (2.58 - 5.89)	1.0×10 ⁻¹⁰	3.44 (1.85 - 6.41)	1.58 - 9.64	0	0.137	4/3.61	1.00	Ασθενές
Θνησιμότητα από κάθε αιτία	18	64306/1007070	RR	1.16 (1.05 - 1.27)	0.003	1.14 (1.10 - 1.18)	0.78 - 1.71	89	0.744	NA	NA	Ασθενές
Κάταγμα ισχίου	4	1423/88406	HR	1.69 (1.10 - 2.59)	0.016	2.10 (1.80 - 2.40)	0.30 - 9.45	64	0.411	NA	NA	Ασθενές
Συνολικά νεφρικές νόσοι	7	360/480816	RR	2.03 (1.42 - 2.92)	1.1×10 ⁻⁰⁴	1.36 (1.23 - 1.50)	0.70 - 5.89	80	0.049	NA	NA	Ασθενές
Τελικού σταδίου νεφρική νόσος	3	190/263157	RR	2.57 (2.03 - 3.24)	2.9×10 ⁻¹⁵	2.52 (1.92 - 3.31)	0.56 - 11.71	0	0.755	2/2.76	NP	Ασθενές
Περιστατικό Εγκεφαλικού ή αιμορραγίας εγκ.	6	NR/NR	HR	1.10 (1.00 - 1.21)	0.056	1.10 (1.00 - 1.21)	0.89 - 1.36	22	0.382	NA	NA	NS
Θάνατος από ICHD	6	NR/NR	HR	1.21 (0.99 - 1.49)	0.065	1.22 (1.06 - 1.40)	0.66 - 2.21	67	0.251	NA	NA	NS
Θάνατος από Εγκεφαλοαγγειακή νόσο	6	NR/NR	HR	1.41 (0.93 - 2.14)	0.104	1.40 (1.10 - 1.90)	0.52 - 3.84	39	0.837	NA	NA	NS
Περιστατικό CHD	6	11715/3404586	HR	1.05 (0.93 - 1.19)	0.421	1.11 (1.01 - 1.21)	0.73 - 1.52	66	0.067	2/2.50	NP	NS
Οποιαδήποτε κακοήθεια	4	2110/42207	OR	1.07 (0.89 - 1.29)	0.491	1.10 (0.87 - 1.39)	0.71 - 1.61	0	0.488	0/0.85	NP	NS
Υπερθυρεοειδισμός	3	162/82990	OR	1.29 (0.38 - 4.40)	0.679	2.33 (1.65 - 3.30)	0.00 - 1.23×10 ⁻⁰⁶	68	0.517	1/1.46	NP	NS

Συντομογραφίες: CHD: στεφανιαία νόσος, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, HR: λόγος κινδύνου, ICHD: Περιστατικό στεφανιαίας νόσου, NA: δεν εφαρμόζεται (επειδή δεν υπήρχαν διαθέσιμα σχετικά δεδομένα για υπολογισμούς), NR: μη αναφερόμενο (επειδή ο αναμενόμενος αριθμός μελετών είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο αριθμό μελετών) OR: αναλογία πιθανοτήτων, NS: μη στατιστικά σημαντικό, RR: λόγος κινδύνου.

Πίνακας S5.6. Αξιολόγηση ποιότητας των περιλαμβανόμενων πρωτογενών μελετών για μετα-ανάλυση πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης.

Συγγραφέας	Έτος	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8*	Q9	Q10	Q11
Tjernberg	2017	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Μη εφαρμόσιμο	Ναι
Thomas	2008	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Ludvigsson	2008	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Μη εφαρμόσιμο	Ναι
Q1	Ήταν οι δύο ομάδες παρόμοιες και από τον ίδιο πληθυσμό?											
Q2	Μετρήθηκαν οι εκθέσεις παρόμοια για να οριστούν άτομα σε ομάδα εκτεθειμένων και μη?											
Q3	Μετρήθηκε η έκθεση με έναν έγκυρο και αξιόπιστο τρόπο?											
Q4	Αναγνωρίστηκαν συγχυτικοί παράγοντες?											
Q5	Δηλώθηκαν στρατηγικές αντιμετώπισης συγχυτικών παραγόντων?											
Q6	Ήταν οι ομάδες/συμμετέχοντες ελεύθεροι της έκβασης στην αρχή της μελέτης (ή τη στιγμή της έκθεσης)?											
Q7	Μετρήθηκαν οι εκβάσεις με έναν έγκυρο και αξιόπιστο τρόπο ?											
Q8	Αναφέρθηκε ο χρόνος παρακολούθησης και ήταν επαρκής ώστε να συμβούν οι εκβάσεις?											
Q9	Ήταν η παρακολούθηση πλήρης, και εάν όχι, περιγράφηκαν και διερευνήθηκαν οι λόγοι απώλειας της?											
Q10	Χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές αντιμετώπισης ατελούς παρακολούθησης?											
Q11	Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη στατιστική μέθοδος?											

* Εφαρμόστηκε ένα πενταετές κριτήριο για να αξιολογηθεί εάν η περίοδος παρακολούθησης αναφέρθηκε και ήταν επαρκής για την ανάπτυξη των αποτελεσμάτων

6. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο πρώτο μέρος της διατριβής πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση τύπου-ομπρέλα για τους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την κοιλιοκάκη, συλλέγοντας συστηματικά και αξιολογώντας συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις στο συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα και αξιολογήσαμε τη δύναμη και την αξιοπιστία των αναφερόμενων συσχετίσεων, χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα δημοσιευμένων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Παράλληλα, αξιολογήσαμε την παρουσία πιθανών συστηματικών σφαλμάτων στη βιβλιογραφία.

Η μελέτη μας έδειξε ότι καμία συσχέτιση μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για κοιλιοκάκη δεν παρουσίασε ισχυρό επίπεδο τεκμηρίων. Τα στοιχεία ήταν ενδεικτικά για τη συσχέτιση οποιωνδήποτε λοιμώξεων κατά την παιδική και ενήλικη ζωή με υψηλότερο κίνδυνο για κοιλιοκάκη. Βρέθηκαν επίσης ασθενή στοιχεία για τη χρήση αντιβιοτικών για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης και το εν-ενεργεία κάπνισμα για χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης, και μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για το θηλασμό, τον θηλασμό κατά την εισαγωγή γλουτένης, την εισαγωγή γλουτένης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, τον εμβολιασμό για ροταϊό και την καισαρική τομή.

Ο τομέας των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου είναι ένας τομέας με μεγάλη σημασία για την κοιλιοκάκη αφενός, γιατί είναι ένας τομέας που αφορά κατά ένα μεγάλο μέρος παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται σε συστάσεις και οικογενειακή συμβουλευτική και αφετέρου, γιατί είναι παράγοντες τροποποιήσιμοι. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας οδηγούν στη διαπίστωση ότι ο τομέας των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η έρευνα είναι μικρή, για μία νόσο που έχει αρκετά μεγάλη επίπτωση και οι μελέτες που υπάρχουν στον τομέα αυτό παρουσιάζουν τεκμήρια χωρίς μεγάλη αξιοπιστία και εγκυρότητα.

Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να υπάρξει οργάνωση και ανάπτυξη της γνώσης, να γίνουν μελλοντικά μεγαλύτερες προοπτικές καλά σχεδιασμένες μελέτες σε αυτό το πεδίο, να αποφευχθούν τα υπάρχοντα σφάλματα και οι πηγές ετερογένειας, ώστε να αντιληφθούμε καλύτερα τις συσχετίσεις των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου με την κοιλιοκάκη και να προκύψουν στο μέλλον ισχυρότερα τεκμήρια που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Έτσι, έχοντας κατανοήσει αληθινά τους παράγοντες κινδύνου που πραγματικά εμπλέκονται στη νόσο, μια νόσο που έχει αρκετά μεγάλη επίπτωση, θα μπορούσαν να προσφερθούν οι σωστές

πληροφορίες για οικογενειακή συμβουλευτική και συστάσεις για την κοιλιοκάκη.

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής, τη μελέτη για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, κατασκευάσαμε τη βαθμολογία γενετικού κινδύνου-ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε μία βαθμολογία γενετικού κινδύνου - μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας (PRS-PheWAS) σε μια μεγάλη κοόρτη, στην κοόρτη της Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου.

Με τη μελέτη αυτή εξετάσαμε τη συσχέτιση της βαθμολογίας πολυγονιδιακού κινδύνου της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II (PRS-RCDII), που προέρχεται από τρεις μη-HLA γενετικούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς, με 27 μοναδικούς φαινοτύπους που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα, αξιολογώντας εάν μια υψηλότερη γενετική προδιάθεση για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II σχετίζεται με αυτοάνοσες ασθένειες. Η υψηλότερη βαθμολογία γενετικού κινδύνου για την RCDII συσχετίστηκε θετικά με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αλλά όχι με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Οι αναλύσεις βάσει φύλου δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές.

Είναι η πρώτη και μοναδική μελέτη στον τομέα αυτό. Εφόσον φαίνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ευρυγονιδιακών δεδομένων, ότι η γενετική προδιάθεση για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II είναι πιθανόν διαφορετική από αυτή της κλασσικής κοιλιοκάκης, στοχεύσαμε η μελέτη μας να προσφέρει μερικές από τις πρώτες ενδείξεις πιθανής γενετικής συσχέτισης μεταξύ των ειδικών για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II πολυμορφισμών κινδύνου και άλλων ασθενειών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα σε αυτό το υπομελετημένο πεδίο.

Η ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της κοιλιοκάκης και η γενετική της βάση παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Ακόμη και οι ελάχιστες, ακόμη και οι μέτριες συσχετίσεις, όταν είναι στατιστικά ισχυρές και βιολογικά εύλογες, μπορούν να παρέχουν σημαντικές γνώσεις - ιδιαίτερα στο πλαίσιο μιας κατάστασης με τόσο περιορισμένη προηγούμενη έρευνα, αλλά τόσο σημαντική, δεδομένης της κακής πρόγνωσης αλλά και κακής ποιότητας ζωής των ασθενών. Η παρατηρούμενη συσχέτιση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα υποδηλώνει την πιθανότητα κοινών ανοσογενετικών μηχανισμών, κάτι που αξίζει περαιτέρω διερεύνηση.

Δεδομένου ότι ο πληθυσμός των ασθενών με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II είναι εξαιρετικά ευάλωτος και έχει κακή πρόγνωση, η συσχέτιση

με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα μπορεί να έχει κλινική σημασία, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση σε μελλοντικές μελέτες.

Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει στην επέκταση της γενετικής κατανόησης της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II μέσω μεγαλύτερων κοορτών ανακάλυψης και να διερευνήσει εάν αυτές οι γενετικές συσχετίσεις μεταφράζονται σε κλινικά παρατηρήσιμα πρότυπα συννοσηρότητας. Παράλληλα, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μελέτες που να χρησιμοποιούν κλινικά καλά χαρακτηρισμένες κοόρτες για την αξιολόγηση της άμεσης συσχέτισης μεταξύ ανθεκτικής κοιλιοκάκης τύπου II και αυτοάνοσων νοσημάτων.

Επιπρόσθετα, η τρίτη μελέτη της διατριβής, η ανασκόπηση τύπου ομπρέλα για τις εκβάσεις υγείας, συνέπειες, συννοσηρότητες της κοιλιοκάκης είχε ως στόχο να αξιολογήσει το εύρος, την ποιότητα, την αξιοπιστία και τη βεβαιότητα των συσχετισμών μεταξύ της κοιλιοκάκης και εκβάσεων υγείας χρησιμοποιώντας δεδομένα από μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης.

Συλλέξαμε συστηματικά και αξιολογήσαμε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις στο συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα στοχεύοντας να κάνουμε κριτική αξιολόγηση της δύναμης, της συνοχής και των πιθανών σφαλμάτων που διέπουν αυτές τις συσχετίσεις για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της κοιλιοκάκης για αυτοάνοσες νόσους, λοιμώξεις, αλλά και άλλα νοσήματα που έχουν τεκμηριωθεί σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης, υποδεικνύοντας μια ευρύτερη επιβάρυνση για την υγεία στην κοιλιοκάκη.

Η μελέτη έδειξε ότι οι περισσότερες αναφερόμενες συσχετίσεις μεταξύ της κοιλιοκάκης και των αποτελεσμάτων υγείας στερούνται ισχυρής επιδημιολογικής υποστήριξης. Βρήκαμε μόνο ιδιαίτερα ενδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν υψηλότερο κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης σε άτομα με κοιλιοκάκη και ενδεικτικά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος.

Παράλληλα, αποκλείσαμε από τη μελέτη μας σημαντικό αριθμό δυνητικά σχετικών μελετών λόγω μεθοδολογικών περιορισμών (μικρό μέγεθος δείγματος, περιορισμένος αριθμός μελετών, σφάλματα επιλογής, υψηλή ετερογένεια, μελέτες χωρίς ποσοτικοποίηση της συσχέτισης, χωρίς διόρθωση για πιθανούς συγχυτές, χρήση μη προσαρμοσμένων εκτιμήσεων συσχέτισης),

Με τη μελέτη αυτή φανερώσαμε ότι το πεδίο που διερευνά τις συνέπειες της κοιλιοκάκης παραμένει ανεξερεύνητο και ότι η υπάρχουσα

γνώση δεν διαθέτει επαρκή αξιοπιστία, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μελλοντική έρευνα για την αντιμετώπιση των υφιστάμενων σφαλμάτων στο πεδίο.

Για να προωθηθεί η κατανόηση των συσχετίσεων μεταξύ της κοιλιοκάκης και των σχετικών συννοσηροτήτων της, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν διεξοδικά τις πηγές ετερογένειας, να ελαχιστοποιήσουν τα σφάλματα και να χρησιμοποιήσουν επαρκή μεγέθη πληθυσμών, προσαρμογές και υψηλής ποιότητας σχεδιασμούς προοπτικών μελετών.

Επομένως, απαιτούνται μεγάλες και υψηλής ποιότητας προοπτικές μελέτες για την ενίσχυση των τεκμηρίων στον τομέα των πιθανών συνεπειών της κοιλιοκάκης και συνεπώς, την αποσαφήνιση τους, την ενημέρωση της αντιμετώπισης και μακροπρόθεσμης διαχείρισης της κοιλιοκάκης, με στόχο να προκύψουν σημαντικές πληροφορίες για καλύτερη ποιότητα ζωής και πρόγνωση υγείας για αυτούς τους ασθενείς.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

7.1. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΜΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ

Εισαγωγή: Το εύρος και η εγκυρότητα των συσχετίσεων των μη γενετικών παραγόντων κινδύνου με την κοιλιοκάκη είναι ασαφείς στη βιβλιογραφία.

Σκοπός: Σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε ποιες από αυτές τις συσχετίσεις έχουν ισχυρή επιδημιολογική αξιοπιστία και αξιολογήσαμε την παρουσία και έκταση πιθανών συστηματικών σφαλμάτων στη βιβλιογραφία.

Μέθοδος: Αναζητήσαμε συστηματικά στο PubMed μέχρι τον Ιανουάριο 2023 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών που εξέταζαν συσχετίσεις μεταξύ πιθανών παραγόντων κινδύνου και κοιλιοκάκης. Κάθε συσχέτιση κατηγοριοποιήθηκε σε πέντε επίπεδα τεκμηρίων (ισχυρή, ιδιαίτερα ενδεικτική, ενδεικτική, ασθενής και μη στατιστικά σημαντική) με βάση ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια για την αξιολόγηση της ποιότητας των τεκμηρίων σε μελέτες παρατήρησης.

Αποτελέσματα: Μετά αναζήτηση και επιλογή της σχετικής βιβλιογραφίας, συμπεριλήφθηκαν πέντε δημοσιεύσεις, οι οποίες περιγράφουν 15 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις για επτά μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου, τρεις από τους οποίους ήταν στατιστικά σημαντικοί ($P\text{-value} < 0.05$). Καμία από τις συσχετίσεις δεν έλαβε ισχυρό ή ιδιαίτερα ενδεικτικό επίπεδο τεκμηρίων. Μια μετα-αναλυτική συσχέτιση έλαβε ενδεικτικό επίπεδο τεκμηρίων, συγκεκριμένα οποιεσδήποτε λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή για υψηλότερο κίνδυνο κοιλιοκάκης ($OR=1.37$; $95\%CI$ 1.2-1.56; $P=3.77 \times 10^{-6}$). Δύο μετα-αναλύσεις ανέφεραν ασθενές επίπεδο τεκμηρίων, σχετικά με το κάπνισμα για χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης ($OR=0.52$; $95\%CI$ 0.32-0.84; $P=7.84 \times 10^{-3}$) και χρήση αντιβιοτικών για υψηλότερο κίνδυνο ($OR=1.2$; $95\%CI$ 1.04-1.38; $P=14.8 \times 10^{-3}$). Οι υπόλοιπες μετα-αναλύσεις για το θηλασμό, το χρόνο εισαγωγής γλουτένης στη διατροφή, τον εμβολιασμό για ροταϊό και την καισαρική τομή δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Καμία συσχέτιση μη γενετικών παραγόντων κινδύνου για κοιλιοκάκη δεν παρουσίασε ισχυρό επίπεδο τεκμηρίων. Τα στοιχεία ήταν ενδεικτικά για τη συσχέτιση οποιωνδήποτε λοιμώξεων κατά την παιδική και ενήλικη ζωή με υψηλότερο κίνδυνο για κοιλιοκάκη.

7.2. ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΤΥΠΟΥ II ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΗ UK BIOBANK

Εισαγωγή: Η ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II είναι η πιο δυσμενής μορφή κοιλιοκάκης, ωστόσο παραμένει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με τη σχέση της με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες.

Μέθοδοι: Για να κατασκευάσουμε τη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II (PRS-RCDII), εξαγάγαμε συνοπτικά στατιστικά στοιχεία για τρεις μη-HLA γενετικούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II ($r^2 < 0.001$; $P < 5 \times 10^{-5}$) σε μια μελέτη συσχέτισης ευρυγονιδιακών δεδομένων.

Έπειτα, πραγματοποιήσαμε μια μελέτη φαινοτυπικής συσχέτισης ευρείας κλίμακας του πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS-PheWAS) στη UK Biobank, για να διερευνήσουμε τις συσχετίσεις του πολυγονιδιακού κινδύνου για ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II με 27 αυτοάνοσα νοσήματα, προσαρμόζοντας για την ηλικία, το φύλο, τη γενετική παρτίδα και τη γενετική καταγωγή. Εφαρμόστηκε διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις ($FDR < 0.05$) για να ληφθούν υπόψη πολλαπλές συγκρίσεις.

Αποτελέσματα: Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 373.022 συμμετέχοντες στη UK Biobank (μέση ηλικία τα 57.2 έτη), εκ των οποίων 202.865 ήταν γυναίκες (54.4%). Κατασκευάσαμε τη βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, χρησιμοποιώντας τρεις μη-HLA γενετικούς πολυμορφισμούς, δηλαδή τον rs2041570 στο χρωμόσωμα 7p14.3 (*FAM188B*), τον rs7324708 στο χρωμόσωμα 13q22.1 (*KLF12*) και τον rs205047 στο χρωμόσωμα 17p12 (*SHISA6*). Η βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου για την ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II συσχετίστηκε αρχικά με δύο φαινότυπους, με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και τη συστηματική σκλήρυνση. Ωστόσο μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις ($FDR < 5\%$), μόνο η συσχέτιση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($OR_{\text{per } 1 \text{ SD increase}} = 1.13$; 95%CI 1.04-1.22; $P_{FDR} = 0.023$). Οι αναλύσεις βάσει φύλου και βάσει σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών δεν αποκάλυψαν σημαντική ετερογένεια.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας εντόπισε μια συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας γενετικού κινδύνου για RCDII και αγκυλοποιητική

σπονδυλίτιδα, όχι όμως για άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Αυτό το εύρημα μπορεί να έχει κλινική σημασία για τους ασθενείς με ανθεκτική κοιλιοκάκη τύπου II, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση σε μελλοντικές μελέτες.

7.3. ΑΞΙΟΛΟΓΩΝΤΑΣ ΤΑ ΤΕΚΜΗΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ.

Εισαγωγή: Τα υπάρχοντα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι η CeD δεν περιορίζεται στη γαστρεντερική οδό, αλλά είναι μια πολυστηματική νόσος, οδηγώντας σε διάφορες συννοσηρότητες. Στόχος μας ήταν να χαρτογραφήσουμε συστηματικά τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και να αξιολογήσουμε την αξιοπιστία και τη βεβαιότητα των συσχετισμών μεταξύ της κοιλιοκάκης (CeD) και των αποτελεσμάτων υγείας.

Μέθοδοι: Αναζητήσαμε διεξοδικά στο PubMed και στο Scopus μέχρι τον Αύγουστο του 2024 για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης (ασθενών-μαρτύρων, κοόρτες, συγχρονικές) που αναφέρουν οποιοδήποτε έκβαση που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη. Η αξιοπιστία κάθε αναφερόμενης συσχέτισης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας καθιερωμένα κριτήρια για την έρευνα παρατήρησης και ταξινομήθηκε σε τέσσερις βαθμούς τεκμηρίων (ισχυρή, ιδιαίτερα ενδεικτική, ενδεικτική, ασθενής) ή μη στατιστικά σημαντική. Η ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με το AMSTAR (Εργαλείο μέτρησης για την αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων).

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν επτά επιλέξιμες δημοσιεύσεις, οι οποίες ανέφεραν 14 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις για 14 πιθανές συνέπειες της κοιλιοκάκης, οκτώ από τις οποίες ήταν ονομαστικά στατιστικά σημαντικές (P -value $< 0,05$). Μόνο μία συσχέτιση έφτασε σε ένα ιδιαίτερα ενδεικτικό επίπεδο ενδείξεων: κοιλιοκάκη και υψηλότερος κίνδυνος πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης (αναδρομικές μελέτες κοόρτης) (OR=1,66, 95%CI 1,43-1,92, n μελέτες=3, $I^2=0\%$). Μόνο μία μετα-αναλυτική συσχέτιση υποστηρίχθηκε από ενδεικτικά στοιχεία: Κοιλιοκάκη και υψηλότερος κίνδυνος οποιουδήποτε κατάγματος (προοπτικές μελέτες κοόρτης) (OR=1,30, 95%CI 1,14-1,50, n μελέτες =6, $I^2=55\%$), έξι ταξινομήθηκαν με ασθενή στοιχεία και οι υπόλοιπες μετα-αναλύσεις δεν απέδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η βαθμολογία ποιότητας AMSTAR των συμπεριλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων κυμαινόταν από 5 έως 11 σε συνολικό 11 (διάμεση βαθμολογία: 9).

Συμπεράσματα: Οι περισσότερες αναφερόμενες συσχετίσεις μεταξύ της κοιλιοκάκης και των αποτελεσμάτων υγείας στερούνται ισχυρής

επιδημιολογικής υποστήριξης. Απαιτούνται ισχυρές προοπτικές μελέτες και υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις για την αποσαφήνιση των πιθανών κινδύνων και την ενημέρωση της μακροπρόθεσμης διαχείρισης της κοιλιοκάκης και ανάπτυξη προσεγγίσεων πρόληψης για τη διαχείριση περαιτέρω νοσηρότητας.

8. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ABSTRACTS IN ENGLISH)

8.1. Elucidating the non-genetic risk factors for celiac disease: an umbrella review of meta-analyses.

Abstract

Objective: The breadth and validity of the associations of non-genetic risk factors with celiac disease (CeD) is elusive in the literature. We aimed to evaluate which of these associations have strong epidemiological credibility and assessed presence and extent of potential literature biases.

Methods: We systematically searched PubMed until April 2024 for systematic reviews and meta-analyses of studies examining associations between putative risk factors and CeD. Each association was categorized in five evidence grades (convincing, highly suggestive, suggestive, weak and not statistically significant) based on broadly-used criteria for evaluating quality of evidence in observational studies.

Results: Five eligible publications were included, describing 15 meta-analytic associations on seven non-genetic risk factors, three of which were nominally significant (P -value < 0.05). None of the associations received a strong or highly suggestive evidence. One meta-analytic association received suggestive evidence, namely any infections during childhood and adulthood for a higher risk of CeD (OR 1.37, 95% CI 1.2-1.56, $P 3.77 \times 10^{-6}$). Two meta-analyses reported weak evidence, pertaining to current smoking for a lower risk of CeD (OR 0.52, 95% CI 0.32-0.84, $P 7.84 \times 10^{-3}$) and use of antibiotics for a higher risk (OR 1.2, 95% CI 1.04-1.38, $P 14.8 \times 10^{-3}$). The rest of the meta-analyses did not report statistically significant results, and pertained to former smoking, breastfeeding, time of gluten introduction, rotavirus vaccination and cesarean section.

Conclusion: No association of non-genetic risk factors for CeD received high levels of evidence. The evidence was suggestive for the association of any infections during childhood and adulthood with higher risk of CeD. More and prospective future research is warranted.

8.2. Polygenic Risk of Refractory Celiac Disease Type II and Its Association with Autoimmune Diseases: A Phenome-Wide Association Study in the UK Biobank

ABSTRACT

Objective: Refractory celiac disease-type II (RCDII) is the more severe and adverse form of celiac disease; however, its association with other autoimmune diseases remains unclear. In this study, we conducted a hypothesis-free phenome-wide association study (PheWAS) to examine the association between the polygenic risk score (PRS) for RCDII and a broad spectrum of autoimmune diseases.

Methods: To construct the PRS-RCDII, we extracted summary statistics for three non-HLA genetic variants, which were independently associated with RCDII ($r^2 < 0.001$; $P < 5 \times 10^{-5}$) in a genome-wide association study. We then conducted a PRS-PheWAS in the UK Biobank to investigate the associations of PRS-RCDII with 27 autoimmune diseases, adjusting for age, sex, genetic batch, and genetic ancestry. False discovery rate (FDR < 0.05) correction was applied to account for multiple comparisons.

Results: Our study population comprised 373,022 UK Biobank participants (mean age, 57.2 years), of whom 202,865 (54.4%) were females. We constructed the PRS-RCDII, using three non-HLA genetic variants, namely rs2041570 on chromosome 7p14.3 (*FAM188B*), rs7324708 on chromosome 13q22.1 (*KLF12*), and rs205047 on chromosome 17p12 (*SHISA6*). In the PRS-PheWAS, two phenotypes were initially associated with RCDII at a nominal p-value threshold, ankylosing spondylitis and systemic sclerosis. However, after adjusting for multiple comparisons, only the association with ankylosing spondylitis remained statistically significant ($OR_{\text{per } 1 \text{ SD increase}} = 1.13$; 95%CI 1.04-1.22; $P_{\text{FDR}} = 0.023$). Sex-stratified and SNP-by-SNP analyses revealed no significant heterogeneity.

Conclusions: Our study identified an association between the genetic risk score for RCDII and ankylosing spondylitis, but not with other autoimmune diseases. This finding may have clinical importance for RCDII patients but needs replication in future studies.

8.3 Evaluating the evidence of health consequences of celiac disease: an umbrella review of meta-analyses

Abstract

Objective: Emerging evidence indicates that CeD is not confined to the gastrointestinal tract but may involve multiple organ systems. We aimed to systematically map the published literature and assess the credibility and certainty of associations between celiac disease (CeD) and health outcomes.

Methods: We comprehensively searched PubMed and Scopus until August 2024 for systematic reviews and meta-analyses of observational studies (cohort, cross-sectional, case-control) reporting on any outcome associated with CeD. The credibility of each reported association was evaluated using established criteria for observational research and was classified into four evidence grades (strong, highly suggestive, suggestive, weak) or not statistically significant. Study quality was assessed with AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews).

Results: Seven eligible publications were included, reporting 14 meta-analytic associations on potential consequences of CeD, eight of which were nominally significant (P -value <0.05). Only one association reached a highly suggestive level of evidence, namely CeD and higher risk of pneumococcal infection (retrospective cohort studies) (OR=1.66, 95%CI 1.43-1.92, $n_{\text{studies}}=3$, $I^2=0\%$). One meta-analytic association was supported by suggestive evidence, namely CeD and higher risk of any fracture (prospective cohort studies) (OR=1.30, 95%CI 1.14-1.50, $n_{\text{studies}}=6$, $I^2=55\%$). Six associations were classified as having weak evidence, and the remaining meta-analyses did not yield statistically significant results. The AMSTAR quality score of the included meta-analyses ranged from 5 to 11 out of total 11 (median score: 9).

Conclusion: Most reported associations between CeD and health outcomes lack strong epidemiological support. Only the association with risk of pneumococcal infection was supported by highly suggestive evidence. Large and high-quality prospective studies are needed to clarify potential consequences of CeD and inform clinical care and long-term management of the disease.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, et al. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 28;26(12):1365-1381. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1365.
2. Di Sabatino A, Corazza GR (April 2009). Coeliac disease. *Lancet* **373** (9673): 1480–93.
3. Anderson C, French J, Sammons H, et al. Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour». (1952). *Lancet* 1 (17): 836–42
4. Paulley JW (1954). Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 2 (4900) : 1318–21.
5. Thompson, T. Keller, A. Gluten cross contact in oats: retrospective database analysis 2011 to 2023. *Front Nutr*. 2023 Nov 22;10:1284636. doi: 10.3389/fnut.2023.1284636. eCollection 2023.
6. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY, et al. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;35(4):557-566. doi: 10.1111/jgh.14928. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31733109.
7. Henriksson C, Boström AM, Wiklund IE. *Evid Based Med*. 2013 Jun;18(3):98-103. doi: 10.1136/eb-2012-100607. Epub 2012 Aug 4. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update.
8. Rubio-Tapia A. Melting the Celiac Iceberg to Improve Outcomes in Celiac Disease: Two Tales of Success. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan 30:S1542-3565(25)00079-5. doi: 10.1016/j.cgh.2024.11.021.
9. Salmi T.T, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland. *Br. J. Dermatol*. 2011, 165, 354–359.
10. Mansikka E, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, Salmi T. Prognosis of dermatitis herpetiformis patients with and without villous atrophy at diagnosis. *Nutrients* 2018, 10, 641

11. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012 Oct 11;19(1):88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88
12. Salmi T, Hervonen K, Kurppa K, Collin P, Kaukinen K, Reunala T. Celiac disease evolving into dermatitis herpetiformis in patients adhering to normal or gluten-free diet. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015, 50, 387–392.
13. Baldi S, Ruiz-Carnicer A, Comino I, et al. Editorial: Gluten-related disorders: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Nutr.* 2025 Mar 13;12:1585381. doi: 10.3389/fnut.2025.1585381. eCollection 2025.
14. Lebwohl, B. Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease *Gastroenterology.* 2021; 160:63-75
15. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1314–1318
16. Wills AJ et al. The neurology and neuropathology of coeliac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000;26,;
17. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
18. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult coeliac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 2
19. J.M. Duggan, A.E. Duggan. The Liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):
20. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1):S74–S78.
21. H. Jericho, N. Sansotta, S. Guandalini. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet, *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 65 (1)(2017) 75–79.
22. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z

23. P. Lukina, I.L. Andersen, R.A. Klaasen, et al. The prevalence and rate of undiagnosed celiac disease in an adult general population, the Trondelag Health Study, Norway, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*(2024).
24. A. Myleus, A. Ivarsson, C. Webb, L. et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic, *J. Pedia Gastroenterol. Nutr.* 49 (2) (2009) 170–176.
25. A. Ivarsson, L.Å. Persson, P. Juto, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study, *J. Intern. Med.* 245 (1) (1999) 63–68.
26. A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders, *U. Eur. Gastroenterol. J.* 7 (5) (2019)583–613
27. G. Oberhuber, G. Granditsch, H. Vogelsang. The histopathology of coeliac disease:time for a standardized report scheme for pathologists, *Eur. J. Gastroenterol.Hepatol.* 11 (10) (1999) 1185–1194.
28. M.N. Marsh. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'), *Gastroenterology* 102 (1) (1992) 330–354.
29. S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabo, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020, *J. Pedia Gastroenterol. Nutr.* 70 (1) (2020) 141–156.
30. K.J. Werkstetter, I.R. Korponay-Szabo, A. Popp, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice, *Gastroenterology* 153 (4) (2017) 924–935.
31. J. Wolf, D. Petroff, T. Richter, et al. Validation of Antibody-based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease without Biopsy, *Gastroenterology* 153 (2) (2017) 410–419, e17.
32. S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease, *J. Pedia Gastroenterol. Nutr.* 54 (1)(2012) 136–160.

33. V. Fuchs, K. Kurppa, H. Huhtala, et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities, *Aliment Pharm. Ther.* 49 (3) (2019) 277–284.
34. C. Ciacci, J.C. Bai, G. Holmes, A., et al. Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected coeliac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): a multicentre, prospective cohort study, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 8 (11)(2023) 1005–1014.
35. J.A. King, J. Jeong, F.E. Underwood, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Gastroenterol.* 115 (4) (2020) 507–525.
36. P. Singh, A. Arora, T.A. Strand, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 16 (6) (2018) 823–836, e2.
37. C. Andren Aronsson, H.S. Lee, E.M. Hard Af Segerstad, et al. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk, *JAMA* 322 (6) (2019) 514–523.
38. C.R. Meijer, R. Auricchio, H. Putter, et al. Prediction models for celiac disease development in children from high-risk families: data from the preventCD cohort, *Gastroenterology* 2022.
39. P. Lukina, I.L. Andersen, P.T. Eggen, et al. Coeliac disease in the Trondelag Health Study (HUNT), Norway, a population-based cohort of coeliac disease patients, *BMJ Open* 14 (1) (2024) e077131.
40. J. Taavela, K. Kurppa, T. Jääskeläinen, et al. Trends in the prevalence rates and predictive factors of coeliac disease: a long-term nationwide follow-up study, *Aliment Pharm. Ther.* 59 (3) (2024) 372–379.
41. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120(3):636-51. doi: 10.1053/gast.2001.22123.
42. Kuja-Halkola R., et al. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*, 2016. **65**(11): p. 1793-1798.
43. Ruera CN, Guzman L, Menendez L, et al. Typing of HLA susceptibility alleles as complementary tool in diagnosis of

- controversial cases of pediatric celiac disease. *Front Nutr.* 2025 Feb 25;12:1500632. doi: 10.3389/fnut.2025.1500632. eCollection 2025
44. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 *05-DQB1 *02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* (2003) 64:469–77. doi:10.1016/S0198-8859(03)00027-2
 45. Mandile R, Maglio M, Mosca C, et al. Mucosal Healing in Celiac Disease: Villous Architecture and Immunohistochemical Features in Children on a Long-Term Gluten Free Diet. *Nutrients.* 2022 Sep 7;14(18):3696. doi: 10.3390/nu14183696.
 46. Thomason K, West J, Logan RF, et al. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut.* 2003;52:518-22.
 47. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:753-8.
 48. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut.* 1989;30:333-8.
 49. Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014; 39: 488-495.
 50. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine* 2013;159:169-175
 51. Lebwohl B, Michaelsson K, Green PH, et al. Persistent mucosal damage and risk of fracture in celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 609-616.
 52. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* ;98:1079-87
 53. Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1282-90.
 54. Khokhar N, Gill ML. Tropical sprue: revisited. *J Pak Med Assoc.* 2004;54:133-4.

55. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2262-75.
56. Scialom S, Malamut G, Meresse B, et al. Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy. *PLoS One*. 2015 Jun 23;10(6):e0125024.
57. Eigner W., et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **45**(2): p. 364-372.
58. Verdelho Machado M. Refractory Celiac Disease: What the Gastroenterologist Should Know. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 26;25(19):10383. doi: 10.3390/ijms251910383.
59. Al-Toma A., et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*, 2007. **56**(10): p. 1373-8.
60. Hunt K.A., et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*, 2008. **40**(4): p. 395-402.
61. Verkarre V, Romana SP, Cellier C, et al. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology* 2003;125:40-6.
62. Ettersperger J, Montcuquet N, Malamut G, et al. Interleukin-15-Dependent T-Cell-like Innate Intraepithelial Lymphocytes Develop in the Intestine and Transform into Lymphomas in Celiac Disease. *Immunity*. 2016 20;45(3):610-625.
63. Hujoel I.A. and J.A. Murray. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020. **22**(4): p. 18.
64. Wolters V.M., et al. The MYO9B gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(12): p. 1399-405, 1405.e1-2.
65. Valvano M, Fabiani S, Monaco S, et al. Old and New Adjunctive Therapies in Celiac Disease and Refractory Celiac Disease: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 15;24(16):12800. doi: 10.3390/ijms241612800

66. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005;71(2):106-10. doi: 10.1159/000084526. Epub 2005 Mar 16.
67. Lebwohl B, Green PHR, Emilsson L, et al. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;20(2):e111-e131. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.034. Epub 2021 May 23. PMID: 34033925.
68. A. Abdul Sultan, C.J. Crooks, T. Card, et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis, *Gut* 64 (8) (2015) 1220–1226.
69. B. Lebwohl, F. Granath, A. Ekbom, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study, *Ann. Intern Med* 159 (3) (2013) 169–175.
70. Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Corral JE, et al. Celiac disease and risk of sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2019 Aug;12(3):194-199. doi: 10.1111/jebm.12355. Epub 2019 Jun 20.
71. Stahl E, Roda G, Dobbryn A, et al. Collagenous Colitis Is Associated With HLA Signature and Shares Genetic Risks With Other Immune-Mediated Diseases. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):549-561.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.063. Epub 2020 May 1. PMID: 32371109.
72. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):884-903.e31. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32416141.
73. Quan J, Panaccione N, Jeong J, et al. Association Between Celiac Disease and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 May 1;72(5):704-711. doi: 10.1097/MPG.0000000000003051. PMID: 33847288
74. Márquez A, Kerick M, Zhernakova A, et al. Meta-analysis of ImmunoChip data of four autoimmune diseases reveals novel single-disease and cross-phenotype associations. *Coeliac Disease ImmunoChip Consortium; Rheumatoid Arthritis Consortium International for ImmunoChip (RACI); International Scleroderma Group; Type 1 Diabetes Genetics Consortium, Mayes MD,*

- Raychaudhuri S, Rich SS, et al., *Genome Med.* 2018 Dec 20;10(1):97. doi: 1186/s13073-018-0604-8. PMID: 30572963.
75. S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabo, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020, *J. Pedia Gastroenterol. Nutr.* 70 (1) (2020) 141–156.
 76. Papatheodorou SI, Evangelou E. Umbrella Reviews: What They Are and Why We Need Them. *Methods Mol Biol.* 2022;2345:135-146. doi: 10.1007/978-1-0716-1566-9_8. PMID: 34550588.
 77. <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
 78. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
 79. Yuan S., et al. Phenome-wide Mendelian randomization analysis reveals multiple health comorbidities of coeliac disease. *EBioMedicine*, 2024. 101: p. 105033
 80. Ley D., et al. Early-life origin of intestinal inflammatory disorders. *Nutr Rev*, 2017. **75**(3): p. 175-187.
 81. Yang X.Y., et al. Cesarean section is not associated with increased risk of celiac disease in the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022. **35**(25): p. 9570-9577.
 82. Szajewska H., et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease--update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **41**(11): p. 1038-54.
 83. Zhang X., X.F. Xu, and J. Jin. Rotavirus vaccination and the risk of type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 951127.
 84. Jiang H.Y., et al. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020. **35**(4): p. 557-566.
 85. Wijarnpreecha K., et al. Cigarette smoking and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 2018. **6**(9): p. 1285-1293.
 86. Gnodi E., R. Meneveri, and D. Barisani. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*, 2022. **28**(4): p. 449-463.

87. Mårild K., J.F. Ludvigsson, and K. Størdal. Current evidence on whether perinatal risk factors influence coeliac disease is circumstantial. *Acta Paediatr*, 2016. **105**(4): p. 366-75.
88. Belbasis L., V. Bellou, and J.P.A. Ioannidis. Conducting umbrella reviews. *BMJ Med*, 2022. **1**(1): p. e000071.
89. Papatheodorou S.I. and E. Evangelou. Umbrella Reviews: What They Are and Why We Need Them. *Methods Mol Biol*, 2022. **2345**: p. 135-146.
90. Belbasis L., et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(3): p. 263-73.
91. Tsilidis K.K., et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Bmj*, 2015. **350**: p. g7607.
92. <https://www.metaumbrella.org/>. Accessed: 16/10/2023].
93. Gosling C.J., et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. *BMJ Ment Health*, 2023. **26**(1).
94. Riley R.D., J.P. Higgins, and J.J. Deeks. Interpretation of random effects meta-analyses. *Bmj*, 2011. **342**: p. d549.
95. Higgins J.P. and S.G. Thompson. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
96. Egger M., et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
97. Ioannidis J.P. and T.A. Trikalinos. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials*, 2007. **4**(3): p. 245-53.
98. Shea B.J., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 2007. **7**: p. 10.
99. Kołodziej M., et al. Association between early life (prenatal and postnatal) antibiotic administration and coeliac disease: a systematic review. *Arch Dis Child*, 2019. **104**(11): p. 1083-1089.
100. Talavera J.I.R., et al. The association between ectopic pregnancy and inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and celiac

- disease: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021. **47**(5): p. 1601-1609.
101. Kamphorst K., et al. Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review. *BMJ Paediatr Open*, 2021. **5**(1): p. e001028.
 102. Güngör D., et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2019. **109**(Suppl_7): p. 838s-851s.
 103. Duong Q.A., et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2022. **85**(3): p. 213-300.
 104. Ierodiakonou D., et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 2016. **316**(11): p. 1181-1192.
 105. Pinto-Sánchez M.I., et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*, 2016. **168**: p. 132-143.e3.
 106. Shah A., et al. Links between celiac disease and small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022. **37**(10): p. 1844-1852.
 107. Shigesu N., et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019. **25**(4): p. 486-503.
 108. Amlashi F.I., et al. A systematic review and meta-analysis for association of *Helicobacter pylori* colonization and celiac disease. *PLoS One*, 2021. **16**(3): p. e0241156.
 109. Lu C., et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021. **61**(12): p. 2098-2106.
 110. Sánchez E, et al. Intestinal *Bacteroides* species associated with coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2010 Dec;**63**(12):1105-11. doi: 10.1136/jcp.2010.076950. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20972239

111. Roque A, Pereira SG. Bacteria: Potential Make-or-Break Determinants of Celiac Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 8;**25**(4):2090. doi: 10.3390/ijms25042090. PMID: 38396767
112. Bethune MT, Khosla C. Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. *PLoS Pathog*. 2008 Feb;**4**(2):e34. doi: 10.1371/journal.ppat.0040034. PMID: 18425213
113. Granito A, et al. Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease. *Gut*. 2006 Feb;**55**(2):296. PMID: 16407392
114. Alberg A.J., D.R. Shopland, and K.M. Cummings. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol*, 2014. **179**(4): p. 403-12.
115. Burke R.M., et al. Rotavirus and Type 1 Diabetes-Is There a Connection? A Synthesis of the Evidence. *J Infect Dis*, 2020. **222**(7): p. 1076-1083.
116. Binicier O.B. and F. Tosun. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2020. **66**(1): p. 55-60.
117. Ventura A., G. Magazzù, and L. Greco. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*, 1999. **117**(2): p. 297-303.
118. Elfström P., J. Sundström, and J.F. Ludvigsson. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **40**(10): p. 1123-32.
119. Forss A., et al. Prevalence of coeliac disease in patients with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2024. **42**(3): p. 608-618.
120. Efe C., et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021. **36**(4): p. 936-942.

121. Ghozzi M., et al. Serological screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2024. **81**(6): p. 569-575.
122. Jølving L.R., et al. Children and Adolescents Diagnosed With Inflammatory Bowel Disease Are at Increased Risk of Developing Diseases With a Possible Autoimmune Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*, 2024.
123. Ludvigsson J.F., et al. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol*, 2012. **39**(10): p. 1964-70.
124. Mirzaagha F., et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis*, 2010. **42**(9): p. 620-3.
125. Rossides M., S. Kullberg, and E.V. Arkema. History and Familial Aggregation of Immune-Mediated Diseases in Sarcoidosis: A Register-Based Case-Control Family Study. *Chest*, 2024.
126. Roy A., et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid*, 2016. **26**(7): p. 880-90.
127. Teufel A., et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2010. **44**(3): p. 208-13.
128. Wawrzyniak S., et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases - a case control study. *Neurol Neurochir Pol*, 2023. **57**(4): p. 344-351.
129. Hrdlickova B., et al. A locus at 7p14.3 predisposes to refractory celiac disease progression from celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **30**(8): p. 828-837.
130. Sudlow C., et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 2015. **12**(3): p. e1001779.
131. Herbert A., et al. Data Resource Profile: Hospital Episode Statistics Admitted Patient Care (HES APC). *Int J Epidemiol*, 2017. **46**(4): p. 1093-1093i.
132. Denny J.C., et al. Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. *Nat Biotechnol*, 2013. **31**(12): p. 1102-10.

133. Bastarache L. Using Phecodes for Research with the Electronic Health Record: From PheWAS to PheRS. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2021. **4**: p. 1-19.
134. Carroll R.J., L. Bastarache, and J.C. Denny. R PheWAS: data analysis and plotting tools for phenome-wide association studies in the R environment. *Bioinformatics*, 2014. **30**(16): p. 2375-6.
135. Benjamini Y. and Y. Hochberg. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Royal Stat Soc Ser B*, 1995. **57**.
136. Lubrano E., et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol*, 1996. **35**(12): p. 1314-8.
137. Zhu W., et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*, 2019. **7**: p. 22.
138. Rowinski S.A. and E. Christensen. Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease - a systematic review. *Dan Med J*, 2016. **63**(12).
139. Bibbò S., et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(47): p. e8562.
140. Assa A., et al. Large population study shows that adolescents with celiac disease have an increased risk of multiple autoimmune and nonautoimmune comorbidities. *Acta Paediatr*, 2017. **106**(6): p. 967-972.
141. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006. **22**(6): p. 674-9.
142. Sun X., et al. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016. **11**(12): p. e0168708.
143. Simons M., et al. Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*, 2018. **131**(1): p. 83-89.
144. Fedewa M.V, et al., Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Densitom*, 2020. **23**(2): p. 200-211.

145. Heikkilä K, et al. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(1): p. 25-34.
146. Wijarnpreecha K., et al. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2016. **48**(12): p. 1418-1424.
147. Maimaris S., A. Schieppatti, and F. Biagi. Systematic review with meta-analysis: Cause-specific and all-cause mortality trends across different coeliac disease phenotypes. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024. **59**(5): p. 592-605.
148. Sainsbury A., D.S. Sanders, and A.C. Ford. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(4): p. 359-65.e1.
149. Heikkilä K., et al. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015. **25**(9): p. 816-831.
150. Tio M., M.R. Cox, and G.D. Eslick. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. **35**(5): p. 540-51.
151. Nikniaz Z., M. Abbasalizad Farhangi, and L. Nikniaz. Systematic Review With Meta-analysis of the Health-related Quality of Life in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020. **70**(4): p. 468-477.
152. Higgins J.P. and S.G. Thompson. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
153. Riley R.D., J.P. Higgins, and J.J. Deeks. Interpretation of random effects meta-analyses. *Bmj*, 2011. **342**: p. d549.
154. Egger M., et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
155. Ioannidis J.P. and T.A. Trikalinos. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials*, 2007. **4**(3): p. 245-53.
156. Shea B.J., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 2007. **7**: p. 10.

157. Di Sabatino A. Corazza GR (April 2009). «Coeliac disease». *Lancet***373** (9673): 1480–93.
158. Nikniaz Z., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and odds of eating disorders in patients with celiac disease and vice-versa. *Int J Eat Disord*, 2021. **54**(9): p. 1563-1574.
159. Wijarnpreecha K., et al. Celiac disease and risk of sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*, 2019. **12**(3): p. 194-199.
160. Wijarnpreecha K., et al. Association between celiac disease and schizophrenia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **30**(4): p. 442-446.
161. Ungprasert P., K. Wijarnpreecha and P. Tanratana. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016. **31**(7): p. 1240-5.
162. Cullen A.E., et al. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2019. **85**(1): p. 35-48.