



Rozprawa doktorska

Katarzyna Gładys

**ANALIZA DIETY BEZGLUTENOWEJ I OCENA
JEJ PRZESTRZEGANIA U PACJENTÓW
Z CELIAKIĄ**

Promotor:

dr hab. med. Zdzisław Kochan

Gdańsk, 2021

Składam serdeczne podziękowania promotorowi
dr hab. med. Zdzisławowi Kochan
za pomoc przy realizacji pracy.

Serdecznie dziękuję też
Pani prof. dr hab. med. Sylwii Małgorzewicz,
Panu dr n. med. Markowi Guzek,
Pani dr n. med. Jolancie Dardzińskiej
oraz Panu prof. dr hab. med. Krystianowi Adrych
za ogromne wsparcie, cenne rady i nieocenioną
 pomoc okazaną w realizacji niniejszej pracy.

*„Zachęcaj i wspieraj swoje dzieci, ponieważ to,
jak będą żyć, zależy od tego, jak bardzo w nie wierzysz.”*

Lady Bird Johnson

Pracę doktorską dedykuję moim kochanym rodzicom.

Spis treści

Lista skrótów	5
Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej	6
Streszczenie	8
Wprowadzenie:.....	8
Cele badania:	9
Materiały i metody:	9
Wyniki	12
Wnioski	14
Abstract	16
Introduction	16
Aims of the study	17
Materials and Methods	17
Results	20
Summary	22
Syntetyczne omówienie wyników	23
Publikacja 1	23
Publikacja 2	23
Publikacja 3	25
Publikacja 4	27
Piśmiennictwo.....	29
Załączniki.....	32

Lista skrótów

AI – wystarczające spożycie (ang. *Adequate Intake*)

anty-tTG – przeciwciała przeciwko trasglutaminazie tkankowej

anty-DPG – przeciwciała przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny

anty-EMA – przeciwciała przeciwko endomysium mięśni gładkich

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

BMR – podstawowa przemiana materii (ang. *Basal Metabolic Rate*)

CD – choroba trzewna, celiakia (ang. *celiac disease*)

CDAT – Test Przestrzegania Diety Bezglutenowej (ang. *Celiac Dietary Adherence Test*)

GFD – dieta bezglutenowa (ang. *gluten-free diet*)

HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (ang. *human leukocyte antigen*)

I-FABP – jelitowe białka wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *intestinal fatty acid binding protein*)

IgA – immunoglobuliny A

IgG – immunoglobuliny G

PAL – współczynnik aktywności fizycznej (ang. *Physical Activity Level*)

RDA – zalecane spożycie (ang. *Recommended Daily Allowance*)

SDE – Standaryzowana Ocena Dietetyka (ang. *Standardized Dietician Evaluation*)

TMR – całkowita przemiana materii (ang. *Total Metabolic Rate*)

USDA – Departament Rolnictwa Stanów Zjednoczonych (ang. *U.S. Department of Agriculture*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Rozprawę doktorską stanowią:

1. Artykuły poglądowe:

- Gładyś K, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Praktyczne aspekty stosowania diety bezglutenowej u osób z chorobą trzewną. Forum Med. Rodz. 2015; 9: 447-455.

IF = 0; MNiSW = 3

- Gładyś K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Celiakia: najnowsze zalecenia. Post. Żyw. Klin. 2017; 13: 38-44.

IF = 0; MNiSW = 5

2. Prace oryginalne:

- Gładyś K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. Nutrients. 2020; 12(8):2300.

IF = 4.546; MNiSW = 140

- Gładyś K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. Nutrients. 2021; 13(6):1859.

IF = 4.546; MNiSW = 140

Sumaryczna punktacja:

IF = 9.092; MNiSW = 288

Tematyka zawarta w artykułach poglądowych została omówiona w poniższych wystąpieniach:

- „Ukryte źródła glutenu: główna przyczyna nieprzestrzegania diety bezglutenowej przez pacjentów z celiakią” w sesji prac własnych podczas II Konferencji Naukowej – „Żywienie w chorobach autoimmunizacyjnych: między koncepcjami patofizjologicznymi a Evidence-Based Nutrition”, w Gdańsku 26 listopada 2016 r., uzyskując I nagrodę
- „Celiakia – najnowsze zalecenia” w sesji plenarnej podczas IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej "Nowe trendy w żywieniu klinicznym" w Gdyni 1 kwietnia 2017 r.

Wyniki prac oryginalnych zaprezentowano w poniższych wystąpieniach:

- „Ocena przestrzegania diety bezglutenowej przez pacjentów z celiakią za pomocą prostych walidowanych metod kwestionariuszowych” w sesji prac własnych podczas „XVII Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii”, w Poznaniu 24 września 2016 r., uzyskując wyróżnienie i grant Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
- „Leki i suplementy diety: ukryte źródła glutenu w diecie pacjentów z celiakią” w sesji prac własnych podczas Konferencji Naukowo-Szkoleniowej – „Evidence-Based Nutrition: żywienie oparte na dowodach naukowych”, w Katowicach 21 maja 2016 r., uzyskując I nagrodę
- „Celiac Dietary Adherence Test i Standardized Dietician Evaluation: nowe testy służące do oceny przestrzegania diety bezglutenowej przez pacjentów z celiakią” w sesji prac własnych podczas „VI Ogólnopolskiej Konferencji Dietetyki”, w Łodzi 1 kwietnia 2016 r., uzyskując III nagrodę
- „The nutritional adequacy of a gluten-free diet in adults with celiac disease” w sesji prac własnych podczas “41st ESPEN Congress”, w Krakowie 1 września 2019 r.

Zarówno prace poglądowe, jak i oryginalne stanowiły także podstawę do opracowania rozdziału „Wybrane choroby przewodu pokarmowego: problemy żywieniowe” podręcznika „Żywienie kliniczne: praktyczne zagadnienia. Tom 2” pod red. Sylwii Małgorzewicz opublikowanego przez wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. w 2021 r:

Gładys K.; Folwarski M. „Wybrane choroby przewodu pokarmowego – problemy żywieniowe” w Małgorzewicz S. (red), Żywienie Kliniczne: praktyczne zagadnienia. Tom 2. Lublin: Czelej, 2021, 343-404.

Streszczenie

Wprowadzenie:

Choroba trzewna (ang. *celiac disease*, CD) należy do grupy schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym, występujących u osób predysponowanych genetycznie. Oznacza ona trwającą całe życie nietolerancję glutenu, prowadzącą w konsekwencji do destrukcji błony śluzowej jelita cienkiego, tj. zaniku kosmków, wydłużenia krypt i wzrostu limfocytów śród nabłonkowych [1]. Podstawową i najskuteczniejszą formą leczenia CD jest nadal dieta bezglutenowa (ang. *gluten-free diet*, GFD). Inne metody terapeutyczne, takie jak: polimery wiążące gluten, antagoniści zonuliny czy inhibitory transglutaminazy tkankowej 2, choć obiecujące, przechodzą jeszcze kolejne fazy badań klinicznych [2].

Pomimo że stosowanie zbilansowanej GFD może indukować remisję CD, a także zmniejszać ryzyko wystąpienia niedoborów pokarmowych i innych powikłań, znaczna liczba chorych nadal jej nie przestrzega [3,4]. W związku z tym niezwykle ważne staje się odpowiednie edukowanie pacjentów z CD na temat GFD, a następnie monitorowanie dietoterapii walidowanymi narzędziami. Choć eksperci podkreślają, że każdy nowo zdiagnozowany pacjent z CD powinien odbyć wizytę u dietetyka to dostęp do tego rodzaju świadczenia w niektórych krajach, w tym w Polsce, jest nadal utrudniony, np. przez brak finansowania z budżetu Państwa [5]. Brakuje również konkretnych wytycznych dotyczących planu przebiegu konsultacji dietetycznej. W praktyce większość z nich skupia się na edukacji pacjenta z CD na temat źródeł glutenu, pomijając konieczność nauki o odpowiednim zbilansowaniu GFD.

Obecnie również kontrola leczenia CD oprócz badania serologicznego i oceny klinicznej powinna zawierać szczegółową analizę GFD wykonaną przez wyspecjalizowanego w tej dziedzinie dietetyka [6,7]. Okazuje się, że samo badanie przeciwciał nie jest miarodajne w ocenie przestrzegania GFD, ponieważ lekko dodatnie miano przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) obserwuje się także m.in. w chorobie Leśniowskiego-Crohna [8]. Ponadto wykazano, że spożywanie ukrytych, niewielkich ilości glutenu nie zawsze prowadzi do wzrostu markerów serologicznych typowych dla CD [9,10]. Dotychczasowe metody ewaluacji GFD bazują m.in. na dzienniczku żywieniowym, 24-godzinnym wywiadzie żywieniowym, autorskich ankietach i kwestionariuszach częstotliwości spożycia, co sprawia że wyniki tych badań nie są porównywalne [11-13]. Koniecznym staje się zatem dokonanie standaryzacji nie tylko samej edukacji osób chorujących na CD, ale i oceny dietetycznej w monitoringu leczenia tego schorzenia.

Cele badania:

Cel główny

Głównym celem pracy była weryfikacja hipotezy o braku przestrzegania i bilansowania GFD przez znaczną część osób z CD oraz ocena wpływu standardowej konsultacji dietetycznej na sposób żywienia badanych pacjentów.

Cele szczegółowe

1. Ocena wartości odżywczej GFD stosowanej przez pacjentów z CD w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Porównanie wartości odżywczej GFD pacjentów z remisją i aktywną CD.
3. Identyfikacja najczęstszych źródeł glutenu w diecie pacjentów z CD.
4. Próba standaryzacji edukacji żywieniowej pacjentów z CD.
5. Próba standaryzacji monitoringu GFD w polskich warunkach klinicznych – z wykorzystaniem „Testu przestrzegania diety bezglutenowej” (ang. *Celiac Dietary Adherence Test*, CDAT) oraz „Standaryzowanej Oceny Dietetyka” (ang. *Standardized Dietician Evaluation*, SDE).
6. Zaproponowanie schematu współpracy wyspecjalizowanego w GFD dietetyka z lekarzem gastroenterologiem w kontroli leczenia CD w polskich warunkach klinicznych.

Materiały i metody:

Charakterystyka badanego materiału

W badaniu w sumie wzięło udział 115 dorosłych z CD – do pierwszej pracy oryginalnej zakwalifikowano 92 pacjentów (85% kobiet, 15% mężczyzn; średnia wieku $37,8 \pm 12,2$ lat; średni czas stosowania GFD $5,5 \pm 3,5$ lat), natomiast w drugim artykule oryginalnym – 72 pacjentów (88% kobiet, 12% mężczyzn; średnia wieku $40,3 \pm 11,9$ lat; średni czas stosowania GFD $4,8 \pm 7,0$ lat). Wszyscy byli pod opieką poradni gastroenterologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Kryteria włączenia do badania obejmowały: stosowanie GFD, wiek powyżej 18 r.ż., diagnoza CD postawiona na podstawie wytycznych *British Society of Gastroenterology* [14]. Z kolei kryteriami wyłączenia z badania były: brak stosowania GFD i jednoznacznej diagnozy CD, wiek poniżej 18 r.ż., niewyrażenie zgody na udział w programie naukowym oraz ciąża. Bazując na szczegółowym wywiadzie z pacjentem oraz udostępnionej od lekarza gastroenterologa dokumentacji medycznej,

36% pacjentów z CD chorowało także na inne schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym, w tym najczęściej na przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (15% osób).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych osób (90% kobiet, 10% mężczyzn) posiadających ujemne miano anty-tTG, spożywających gluten, odpowiadających wiekiem i wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) grupie badanej. Do grupy kontrolnej nie zakwalifikowano kobiet w ciąży, ani osób stosujących specjalistyczne diety eliminacyjne.

Projekt został zaakceptowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych (numer zgody: NKBBN/403/201).

Badania serologiczne i histopatologiczne

Od wszystkich osób biorących udział w badaniu pobrany został materiał kliniczny w postaci próbki krwi – u pacjentów z CD przed i po roku od edukacji żywieniowej. Przeciwciała przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny (anty-DPG) w klasach immunoglobulin A (IgA) i immunoglobulin G (IgG) oraz anty-tTG IgA i IgG oceniano przy użyciu testu immunoabsorpcji enzymatycznej (Euroimmun, Polska), natomiast przeciwciała przeciwko endomysium mięśni gładkich (anty-EMA) IgA i IgG mierzono techniką immunofluorescencji pośredniej (Euroimmun, Polska). Żaden z pacjentów nie wykazywał niedoboru całkowitego IgA.

Próbki do badania histopatologicznego pobierano od wszystkich osób z CD podczas badania gastroscopowego zleconego przez lekarza gastroenterologa w czasie pierwszej konsultacji, w ramach programu naukowego. Wyniki wynoszący „3” w zmodyfikowanej skali Marsha oznaczały aktywną CD [14].

Analiza diety bezglutenowej i przebieg edukacji żywieniowej

Podczas rutynowej konsultacji gastroenterologicznej lekarz randomowo kwalifikował osoby z CD do badania i przekazywał dietetykowi numer telefonu do pacjenta, po wyrażeniu przez niego zgody. Następnie dietetyk kontaktował się z pacjentem i umawiał na konsultację żywieniową połączoną z pobraniem krwi w centralnym laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Analiza przestrzegania GFD przez pacjentów z CD, dokonana została za pomocą testów CDAT i SDE [15]. CDAT składa się z 7 pytań dotyczących: występowania objawów związanych z CD, wiedzy na temat choroby i leczenia, subiektywnej oceny własnej diety przez pacjenta, czynników motywujących i sprzyjających przestrzeganiu GFD oraz analizy diety pod kątem zawartości glutenu. Odpowiedzi na pytania są przedstawione z użyciem 5-stopniowej skali Likerta. Wyniki oznaczają kolejno: 7 punktów – doskonale przestrzeganie

GFD; 8-12 – bardzo dobre przestrzeganie GFD; 13-17 – niewystarczające przestrzeganie GFD; >17 – słabe przestrzeganie GFD.

Test SDE opiera się na szczegółowej rozmowie dietetyka z pacjentem i dlatego jest uznawana za złoty standard badania przestrzegania GFD. Składa się z trzech części: analizy jadłospisu pacjenta na podstawie 3-dniowego wywiadu żywieniowego, oceny umiejętności rozpoznawania zawartości glutenu w wybranych składnikach i dodatkach do żywności (*Food Label Quiz*) oraz pytań dotyczących: zanieczyszczenia krzyżowego, spożywania posiłków poza domem, sprawdzania składu kosmetyków przed ich użyciem i stosowania leków czy suplementów diety. Wyniki klasyfikowane są w skali 6-punktowej, gdzie kolejno cyfry oznaczają: 1 – doskonale przestrzeganie GFD; 2 – dobre przestrzeganie GFD; 3 – zadowalające przestrzeganie GFD; 4 – słabe przestrzeganie GFD; 5 – bardzo słabe przestrzeganie GFD; 6 – brak przestrzegania GFD.

Analiza wartości odżywczej diety tradycyjnej (grupa kontrolna) i bezglutenowej (grupa badana) była wykonywana przy użyciu metody 3-dniowego bieżącego notowania walidowanej 24-godzinny wywiadem żywieniowym przeprowadzonym podczas konsultacji z dietetykiem. Każdego uczestnika badania poinformowano wcześniej telefonicznie jak dokładnie sporządzić spis napojów i pokarmów konsumowanych w ciągu dnia. W celu analizy przestrzegania GFD (element SDE) dzienniczek żywieniowy osób z CD zawierał dodatkowo nazwy handlowe wszystkich spożywanych i wypijanych produktów spożywczych. Zawartość poszczególnych makro- i mikroskładników diety wyliczono posługując się programem „Dietetyk 2012” firmy Jumar korzystając z bazy opublikowanej przez Instytut Żywności i Żywienia oraz Departament Rolnictwa Stanów Zjednoczonych (ang. *U.S. Department of Agriculture, USDA*) [16,17]. Spożycie każdego składnika pokarmowego, tj. białka, tłuszczów, węglowodanów, błonnika, witamin: A (ekwiwalent retinolu), C, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, folianów (równoważnik folianów) oraz składników mineralnych: wapnia, fosforu, żelaza, cynku, magnezu, porównywano do norm obowiązujących w polskiej populacji [18]. Przede wszystkim kierowano się poziomem zalecanego spożycia (ang. *Recommended Daily Allowance, RDA*), a gdy nie był określony – wystarczającym spożyciem (ang. *Adequate Intake, AI*). Do oszacowania całkowitej przemiany materii (ang. *Total Metabolic Rate, TMR*) osób badanych posłużyły podstawowa przemiana materii (ang. *Basal Metabolic Rate, BMR*) wyznaczona za pomocą wzoru Harrisa-Benedicta i współczynnika aktywności fizycznej (ang. *physical activity level, PAL*).

Badania antropometryczne, potrzebne do oceny stanu odżywienia uczestników programu naukowego, skupiały się na pomiarze wzrostu (SECA 213, Niemcy) i masy ciała (Jawon Medical X-Contact 350, Korea). Na podstawie wymienionych parametrów obliczano

BMI klasyfikując wynik zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO), tj. BMI < 18,5 kg/m² – niedowaga; BMI 18,5 – 24,9 kg/m² – norma; BMI 25 – 29,9 kg / m² – nadwaga; BMI > 30 kg / m² – otyłość.

Każdy pacjent z CD na pierwszej konsultacji z dietetykiem został poddany szczegółowej edukacji na temat zawartości glutenu w produktach spożywczych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jego ukryte źródła. Następnie dietetyk dodatkowo przesyłał pacjentowi wszystkie zalecenia pocztą e-mailową i po upływie 2 miesięcy kontaktował się z nim telefonicznie bądź e-mailowo w celu ich przypomnienia. Po roku od pierwszej konsultacji pacjent był zapraszany na stacjonarne spotkanie z gastroenterologiem i dietetykiem w celu ponownej oceny wszystkich parametrów analizowanych na początku badania.

Analiza statystyczna danych

Dane zawarte w pracy wyrażone są jako średnia lub mediana i rozstęp międzykwartylowy. Założenie normalności rozkładu weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Porównania między dwiema grupami oceniano testem Manna-Whitneya, chi kwadrat lub t-Studenta dla prób niezależnych. Dodatkowo, test McNemara został użyty do oceny istotnych statystycznie zależności pomiędzy wynikami oceny SDE i CDAT. Dla analizy McNemara, wyniki testów CDAT i SDE zostały podzielone na „dobre” i „złe”. W przypadku CDAT do grupy „dobre” zakwalifikowano oceny: doskonałe i bardzo dobre przestrzeganie GFD, a do „złe”: niedostateczne i słabe przestrzeganie GFD. Z kolei w SDE kategoria „dobre” oznaczała: doskonałe i dobre przestrzeganie GFD, a „złe”: zadowalające, słabe i bardzo słabe przestrzeganie GFD. Z racji, że wszyscy pacjenci z CD stosowali GFD (z różnym skutkiem) ocena 6, czyli brak przestrzegania GFD, nie występowała.

Dane przed i po edukacji żywieniowej porównywano za pomocą sparowanego testu t-Studenta lub testu rang Wilcoxa. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA wersja 13.3 (StatSoft, Polska). Wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Wyniki

W artykułach poglądowych (Gładyś K. i wsp. Praktyczne aspekty stosowania diety bezglutenowej u osób z chorobą trzewną. *Forum Med. Rodz.* 2015; 9: 447-455; Gładyś K. i wsp. Celiakia: najnowsze zalecenia. *Post. Żyw. Klin.* 2017; 13: 38-44) skupiono się na szczegółowym opisie etiopatogenezy, diagnostyki, zasad GFD i monitorowania leczenia CD.

Zaprezentowano m.in. listę dodatków żywnościowych bezpiecznych w GFD, która w dalszej części badania posłużyła do opracowania materiałów edukacyjnych dla pacjentów z CD. Omówiono także najnowsze propozycje terapii CD podkreślając, że przechodzą nadal kolejne fazy badań klinicznych. W obu publikacjach wnikliwie przedstawiono problem nieprzestrzegania GFD przez osoby z CD, co stanowiło bazę do zaprojektowania prac oryginalnych.

W pierwszej pracy oryginalnej (Gładyś, K et al. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020; 12(8):2300.) sprawdzono przede wszystkim przydatność testów CDAT i SDE w ocenie przestrzegania GFD przez pacjentów z CD porównując je do oceny serologicznej i histopatologicznej. Analiza z użyciem testu McNemara wykazała silną korelację pomiędzy wynikami CDAT i SDE ($\chi^2 = 6,8$, $p = 0,008$), choć wyniki SDE, w przeciwieństwie do wyników CDAT, były istotnie statystycznie skorelowane jednocześnie z oceną histopatologiczną ($\chi^2 = 6,52$; $p = 0.010$) oraz mianem: anty-tTG ($\chi^2 = 12,91$; $p = 0.003$), anty-EMA ($\chi^2 = 22,70$; $p = 0.000$) i anty-DPG ($\chi^2 = 11,21$; $p = 0.000$). Wyniki CDAT były istotnie statystycznie skorelowane jedynie ze stężeniem anty-EMA ($\chi^2 = 10,21$; $p = 0.010$). Biorąc pod uwagę analizę 3-dniowych dzienników żywieniowych do najczęstszych nieoczywistych źródeł glutenu zaliczono: „kawopodobne” mieszanki, herbaty z dodatkiem aromatu niewiadomego pochodzenia, szynki i kiełbasy, jogurty owocowe, czekolady, konserwy rybne oraz gotowe sosy (w tym: majonezy i ketchupy).

Ponieważ SDE w pierwszej części badania okazał się dokładniejszym testem w ocenie przestrzegania GFD, w drugiej publikacji oryginalnej (Gładyś, K. et al. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients*. 2021; 13(6):1859.) użyto tylko tej metody w badaniu 72 pacjentów z CD. Zaobserwowano, że 62% osób z CD perfekcyjnie bądź bardzo dobrze przestrzegało GFD, a mediana wyniku SDE wynosiła 2, z odstępem międzykwartylowym (Q1-Q3) 1-3.

W odniesieniu do polskich norm żywienia osoby z CD spożywały ogólnie za małą ilość błonnika (92% normy), wapnia (91% normy), żelaza (81% normy), witaminy D (31% normy) i folianów (72% normy), zaś za dużą ilość tłuszczów ogółem (38% energii). Z drugiej strony osoby z grupy kontrolnej także konsumowały zbyt małą ilość błonnika (88% normy) i wymienionych witamin (witamina D: 40% normy; foliany: 80% normy) oraz składników mineralnych (wapń: 80% normy; żelazo: 82% normy), przy jednoczesnej nadkonsumpcji tłuszczów (37% energii). Porównując jednak wartość odżywczą stosowanej

przez uczestników badania diety wykazano, że pacjenci z CD istotnie statystycznie spożywały więcej tłuszczów (93 ± 47 vs. 75 ± 27 g) i energii (2138 ± 718 vs. 1822 ± 451 g), zaś mniej białka roślinnego (19 ± 9 vs. 23 ± 9) niż grupa kontrolna. Nie stwierdzono różnic w składzie makro- i mikroelementów w dietach pacjentów w remisji i aktywnej CD.

W grupie pacjentów z CD uczestniczących w ponownym badaniu ($n=48$), po roku zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w stosowaniu GFD – 60% osób prezentowało lepsze przestrzeganie diety (niższy wynik SDE) niż na początku, a tylko 8% otrzymało gorszy wynik w SDE. Jednocześnie wartości miana anty-EmA IgA, anty-tTG IgA i anty-DPG IgA w surowicy również uległy znacznemu obniżeniu (wartości p wynosiły odpowiednio: 0,04; 0,02 i 0,0001). Wskaźnik BMI zmienił się zaś u tych pacjentów z $21,8 \text{ kg/m}^2 \pm 3,3$ na $22,4 \pm 3,3$ ($p = 0,001$). Nie stwierdzono jednak u nich istotnych różnic między spożyciem makro- i mikroskładników odżywczych, z wyjątkiem zmniejszonego spożycia sodu. Zgodnie z polskimi normami żywienia, po roku od standardowej edukacji dietetycznej osoby z CD nadal nie spożywały wystarczającej ilości błonnika, wapnia, żelaza, witaminy D i kwasu foliowego.

Wnioski

Choć w celu leczenia CD bada się aktualnie wiele metod, to najlepiej poznaną i najskuteczniejszą jest nadal ścisła GFD. W związku z tym ocena stosowania GFD staje się kluczowym elementem terapii tego schorzenia. Test SDE wydaje się najbardziej rzetelny w ocenie przestrzegania GFD przez osoby z CD, ze względu na istotną statystycznie korelację z czynnikami serologicznymi i histopatologicznymi. Obejmuje on nie tylko metodę bieżącego 3-dniowego notowania, ale także m.in. *Food Label Quiz*, który stanowi największe wyzwanie dla pacjentów z CD. Z kolei test CDAT może być przydatnym prostym i przesiewowym narzędziem służącym do monitorowania stosowania GFD nie tylko przez dietetyków, ale także inny personel medyczny. Bazując na wynikach obu testów okazało się, że średnio co trzecia osoba z CD nadal nie przestrzega GFD. Największą trudność stanowiła identyfikacja ukrytych źródeł glutenu, głównie dodatków do żywności. Choć standardowa edukacja dietetyczna, skupiająca się na prawidłowym rozpoznawaniu wszystkich pokarmów zawierających gluten, spowodowała po roku poprawę w zakresie stosowania ścisłej GFD, to jednak nie wpłynęła na zmianę jej wartości odżywczej, oprócz jedynie zmniejszonej konsumpcji sodu. Pacjenci z CD w dalszym ciągu spożywali zbyt małą ilość błonnika, wapnia, żelaza, witaminy D i folianów w odniesieniu do polskich norm, co zwiększa ryzyko wystąpienia niedoborów pokarmowych. Z kolei w porównaniu do diety grupy kontrolnej, GFD zawierała zbyt dużą ilość tłuszczów i kalorii, natomiast zbyt niską podaż białka

roślinnego. Taki skład diety sprzyja powstawaniu nadmiaru tkanki tłuszczowej oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu perystaltyki i motoryki jelitowej, prowadzących w konsekwencji do nasilenia dolegliwości z przewodu pokarmowego. Wydaje się zatem konieczne rozszerzenie kompetencji dietetyka w leczeniu CD i ujednoczenie schematu prowadzenia zarówno początkowej edukacji żywieniowej, jak i dalszej kontroli GFD.

Abstract

Introduction

Celiac disease (CD) belongs to the group of autoimmune diseases occurring in genetically predisposed individuals. It is a lifelong gluten intolerance, resulting in the destruction of the mucosa of the small intestine, i.e., atrophy of the villi, elongation of the crypts and the growth of intraepithelial lymphocytes [1]. The primary and most effective method of treating CD is still a gluten free diet (GFD). Other therapeutic approaches, such as gluten-binding polymers, zonulin antagonists, and tissue transglutaminase 2 inhibitors, while promising, are undergoing further phases of clinical trials [2].

Although the use of balanced GFD may induce remission of CD, as well as reduce the risk of nutritional deficiencies and other complications, a significant number of patients still do not adhere to it [3,4]. Therefore, it is extremely important to properly educate patients with CD about GFD, and then monitor diet therapy with validated tools. Although experts emphasize that every newly diagnosed patient with CD should visit a dietitian, access to this type of service is still difficult in some countries, including Poland, e.g., due to the lack of financing from the state budget [5]. There are also no specific guidelines for the dietary consultation process plan. In practice, most of them focus on educating the CD patient about the sources of gluten, omitting the need to learn about the appropriate balance of GFD.

Currently, also the control of CD treatment, in addition to serological examination and clinical evaluation, should include a detailed GFD analysis performed by a dietitian specialized in this field [6,7]. It turns out that the antibody test alone is not reliable in assessing compliance with GFD, because a slightly positive titer of tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG) is also observed, e.g., in Crohn's disease [8]. In addition, it has been shown that eating hidden, low levels of gluten does not always lead to an increase in serological markers typical of CD [9,10]. The current GFD evaluation methods are based, inter alia, on the food diary, 24-hour dietary recall, proprietary questionnaires, and food frequency questionnaires, which makes the results of these studies not comparable [11,12]. Therefore, it becomes necessary to standardize not only the education of CD people, but also the dietary assessment in monitoring the treatment of this disease.

Aims of the study

Main goal:

The main aim of the study was to verify the hypothesis that a significant proportion of people with CD do not adhere to and balance the GFD, and to assess the impact of a standard dietary consultation on the diet of the studied patients.

Specific aims:

1. Evaluation of the nutritional value of GFD compared to the control group
2. Comparison of GFD nutritional value of patients with remission and active CD
3. Identification of the most common sources of gluten in the diet of CD patients
4. An attempt to standardize the nutritional education of patients with CD
5. An attempt to standardize GFD monitoring in Polish clinical conditions - using the *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) and the *Standardized Dietitian Evaluation* (SDE).
6. Proposing a scheme of cooperation between a dietitian specialized in GFD and a gastroenterologist in the control of CD treatment in Polish clinical conditions

Materials and Methods

Study population

A total of 115 adults with CD participated in the study – 92 patients (85% women, 15% men; mean age $37,8 \pm 12,2$ years; mean duration of GFD use $5,5 \pm 3,5$ years) were enrolled in the first original article, and 72 patients (88% female, 12% male; mean age $40,3 \pm 11,9$ years; mean duration of GFD use $4,8 \pm 7,0$ years) in the second original article. All of them were outpatients under the care of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Gdansk. Inclusion criteria for the study included: GFD use, age over 18, diagnosis of CD based on *British Society of Gastroenterology guidelines*. In turn, the criteria for exclusion from the study were: no use GFD and no clear diagnosis of CD, age under 18, refusal to consent to participate in the research program and pregnancy. Based on a detailed interview with the patient and medical documentation provided by a gastroenterologist, 36% of patients with CD also suffered from other autoimmune diseases, most often chronic lymphocytic thyroiditis (15%).

The control group consisted of 30 healthy people (90% women, 10% men) with negative anti-tTG titre, consuming gluten, age, and body mass index (BMI) matched to the study group. Pregnant women or people on specialized elimination diets were not included in the control group.

The project was approved by the university's bioethics committee (the approval number of the Bioethics Committee of the Medical University of Gdańsk is NKBBN / 403/201).

Serologic and Histologic Tests

A blood sample was collected from all participants in the study – in patients with CD before and after one year of nutritional education. Deamidated gliadin peptides antibodies (anti-DPG) in immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG) classes as well as anti-tTG IgA and IgG were assessed using an enzymatic immunoabsorption test (Euroimmun, Poland), while endomysial antibodies (anti-EMA) IgA and IgG were measured by indirect immunofluorescence technique (Euroimmun, Poland). All studied subjects had total IgA levels within the reference range.

Samples for histopathological examination were collected from all people with CD during a gastroscopic examination ordered by a gastroenterologist during the first consultation, as part of a scientific program. A score of "3" on the Modified Marsh Classification meant active CD [14].

Dietary Assessment and Education

During a routine gastroenterological consultation, the doctor randomly qualified people with CD for the study and provided the dietitian with the patient's phone number, after the patient gave consent. Then the dietitian contacted the patient and made an appointment for a nutritional consultation combined with blood collection in the central laboratory of the University Clinical Centre in Gdańsk.

Adherence to the GFD by CD patients was analyzed using the CDAT and SDE tests [15]. CDAT consists of 7 questions concerning: the occurrence of CD-related symptoms, knowledge about the disease and treatment, subjective assessment of the patient's own diet, motivating factors and factors favoring GFD adherence, and diet analysis for gluten content. Responses to the questions are presented using a 5-point Likert scale. The results indicate consecutively: 7 points - excellent adherence to a GFD; 8-12 - very good adherence to a GFD;

13-17 - insufficient adherence to a GFD; > 17 - poor adherence to a GFD. On the other hand, SDE is based on a detailed conversation between the dietitian and the patient, and therefore is considered the gold standard of GFD compliance testing. It consists of 3 parts: analysis of the patient's menu based on a 3-day food record, assessment of the ability to recognize gluten content in selected food ingredients and additives (*Food Label Quiz*) and questions about: cross-contamination, eating out, checking the composition of cosmetics before use and the intake of drugs or dietary supplements. The results are classified on a 6-point scale, where consecutive numbers mean: 1 –excellent adherence to a GFD; 2 – good adherence to a GFD; 3 – satisfactory adherence to a GFD; 4 – poor adherence to a GFD; 5 – very poor adherence to a GFD; 6 – failure to adhere to a GFD.

Analysis of the nutritional value of the traditional (control group) and gluten-free (study group) diets was performed using the 3-day food record, validated by a 24-hour dietary recall during the dietetic consultation. Each participant of the study was previously informed by phone how to accurately make a list of drinks and food consumed during the day. In order to analyze compliance with the GFD (SDE element), the dietary diary of people with CD additionally contained the trade names of all consumed and drunk food products. The content of individual macro- and micronutrients of the diet was calculated using the "Dietetyk 2012" Jumar software using the database published by the National Food and Nutrition Institute and the US Department of Agriculture (USDA) [16,17]. Consumption of each nutrient, i.e. protein, fats, carbohydrates, fiber, vitamins: A (retinol equivalent), C, B1, B2, B3, B6, B12, folates and minerals: calcium, phosphorus, iron, zinc, magnesium, was compared to nutrition standards for the Polish population [18]. First of all, the level of recommended daily allowance (RDA) was used, and when it was not specified - adequate intake (AI). Basal metabolic rate (BMR) determined using the Harris-Benedict Equation and physical activity level (PAL) were used to estimate the total metabolic rate (TMR) of the subjects.

The anthropometric measurements needed to assess the nutritional status of the participants in the research program focused on measuring height (SECA 213, Germany) and weight (Jawon Medical X-Contact 350, Korea). Based on the above-mentioned parameters, BMI was calculated classifying the result in accordance with the guidelines of the World Health Organization (WHO), i.e. BMI <18,5 kg / m² – underweight; BMI 18,5 – 24,9 kg / m² – the norm; BMI 25 – 29,9 kg / m² – overweight; BMI > 30 kg / m² – obesity.

Each patient with CD, during the first consultation with a dietitian, was educated about gluten content in food products, with particular attention to hidden sources of this protein. Then the dietitian additionally sent the patient all recommendations by e-mail and contacted

them by phone or email after 2 months to remind them all given advices. One year after the first consultation, the patient was invited to an in-person meeting with a gastroenterologist and dietitian in order to re-evaluate all the parameters analyzed at baseline.

Data Analyses

Data included in the study are expressed as mean or median and interquartile range. The assumption of normality was verified by the Kolmogorov-Smirnow test. Comparisons between the two groups were assessed using the Mann-Whitney test, chi square or t-student test for independent samples. Additionally, a McNemar test was used to evaluate statistically significant relationships between the SDE and CDAT scores. For McNemar analysis, the CDAT and SDE results were divided into "good" and "bad". In the case of CDAT, the following grades were classified as "good": excellent and very good GFD adherence, and "bad": insufficient and poor GFD adherence. On the other hand, in SDE, the "good" category meant: excellent and good GFD compliance, and "bad": satisfactory, poor and very poor GFD compliance. Since all CD patients used GFD (with varying success), the score of 6, i.e., non-compliance with GFD, did not occur. Data before and after nutritional education were compared using paired Student's t-test or Wilcoxon signed-rank test. Statistical analysis was performed with the use of STATISTICA version 13.3 (StatSoft, Poland). P values $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

In review articles (Gładys K. et al. Practical aspects of using a gluten-free diet in people with celiac disease. *Forum Med. Rodz.* 2015; 9: 447-455; Gładys K. et al. Celiac disease: the latest recommendations. *Post. Żyw. Klin* 2017; 13: 38-44) focused on a detailed description of the etiopathogenesis, diagnosis, principles of GFD and monitoring of CD treatment. Among others, a list of food additives safe in the GFD was presented, which was further used to develop educational materials for patients with CD. The latest CD therapy proposals were also discussed, emphasizing that they are still undergoing the next phases of clinical trials. The problem of non-compliance with the GFD by people with CD was thoroughly presented, which was the basis for the design of original papers.

In the first original article (Gładys K, et. al.: Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients.* 2020; 12(8):2300.), primarily examined the usefulness of CDAT and SDE tests in assessing GFD adherence in patients with CD by

comparing them to serological and histopathological assessment. The analysis using the McNemar test showed a strong correlation between the CDAT and SDE results ($\chi^2 = 6,8$, $p = 0.008$), although the SDE, unlike the CDAT, statistically significantly correlated with the histopathological assessment ($\chi^2 = 6,52$; $p = 0.010$) and the titers: anti-tTG ($\chi^2 = 12,91$; $p = 0.003$), anti-EMA ($\chi^2 = 22,70$; $p = 0.000$) and anti-DPG ($\chi^2 = 11,21$; $p = 0.000$). The CDAT results were statistically significantly correlated only with the anti-EMA concentration ($\chi^2 = 10,21$; $p = 0,010$). Considering the analysis of the 3-day food records, the most common non-obvious sources of gluten included: "coffee-like" mixtures, teas with an aroma of unknown origin, ham and sausages, fruit yoghurts, chocolates, canned fish, and ready-made sauces (including: mayonnaise and ketchups).

Since SDE in the first part of the study turned out to be a more accurate test in assessing compliance with GFD, in the second original publication (Gładys, K. et al. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients*. 2021; 13(6):1859.) used only this method in 72 patients with CD. It was observed that 62% of people with CD adhered perfectly or very good to the GFD, and the median SDE score was 2, with an interquartile range (Q1-Q3): 1-3.

In relation to dietary reference intake (DRI) for Polish population, CD subjects generally consumed too little fiber (92% of DRI), calcium (91% of DRI), iron (81% of DRI), vitamin D (31% of DRI) and folate (72% of DRI), and too much total fat (38% of energy). On the other hand, the control group also consumed too little fiber (88% of DRI) and the vitamins (vitamin D: 40% of DRI; folate: 80% of DRI) and minerals (calcium: 80% of DRI; iron: 82% of DRI), while overconsuming fats (37% of energy). However, a comparison of the nutritional value of the diets used by the study participants showed that CD patients statistically significantly consumed more fats (93 ± 47 vs. 75 ± 27 g) and calories (2138 ± 718 vs. 1822 ± 451 g), and less vegetable protein (19 ± 9 vs. 23 ± 9) than the control group. There were no differences in macro- and micronutrient intake of patients in remission and active CD.

In the follow-up group of CD patients ($n=48$), after one year, a statistically significant improvement in the use of GFD was observed – 60% of the subjects presented better dietary adherence (lower SDE score) than at baseline, and only 8% had a worse SDE score. At the same time, serum EmA IgA, tTG IgA and DPG IgA titres also decreased significantly (p -values were respectively: 0,04; 0,02 and 0,0001). Meanwhile, BMI changed from $21,8 \text{ kg/m}^2 \pm 3,3$ to $22,4 \pm 3,3$ ($p = 0,001$). In contrast, there were no significant

differences between macro- and micronutrient intakes in these subjects, except for reduced sodium intake. According to DRI for Polish population, one year after standard nutritional education, people with CD still did not consume enough fibre, calcium, iron, vitamin D and folic acid.

Summary

Many methods are currently under investigation for the treatment of CD, but strict GFD is still the primary and most effective of these. Therefore, the assessment of the use of GFD becomes a key element in the therapy of this disease. The SDE seems to be the most reliable in assessing GFD compliance by people with CD, due to the statistically significant correlation with serological and histopathological markers. It includes not only the 3-day food record but also, inter alia, the food label test, which is the most challenging for CD patients. In turn, the CDAT test can be a useful simple and screening tool for monitoring GFD use not only by dietitians but also by other healthcare professionals. Based on the results of both tests, we found that, on average, one in three people with CD are still not adhering to the GFD. The greatest difficulty was identifying hidden sources of gluten, including food additives. While standard dietary education, focusing on the correct recognition of all gluten-containing foods, improved the GFD compliance after one year, it did not change its nutritional value, apart from reduced sodium consumption. Patients with CD still consumed too little fiber, calcium, iron, vitamin D and folate in relation to Polish norms, which may lead to nutritional deficiencies. On the other hand, compared to the diet of the control group, GFD contained too much fat and calories and too little vegetable protein. This dietary composition often leads to an excess of body fat and abnormalities in intestinal peristalsis and motility, leading in consequence to an increase in gastrointestinal complaints. Therefore, it seems necessary to expand the role of a dietitian in the treatment of CD and to standardize the scheme of both first nutritional education and further GFD control.

Syntetyczne omówienie wyników

Publikacja 1.: Gładyś K, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Praktyczne aspekty stosowania diety bezglutenowej u osób z chorobą trzewną. Forum Med. Rodz. 2015; 9: 447-455.

oraz

Publikacja 2.: Gładyś K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Celiakia: najnowsze zalecenia. Post. Żyw. Klin. 2017; 13: 38-44.

W obu artykułach poglądowych skupiono się przede wszystkim na przedstawieniu złożonej etiopatogenezy i diagnostyki CD oraz scharakteryzowaniu GFD. Podkreślono, że przyczyny tego schorzenia są rozpatrywane na wielu płaszczyznach – genetycznej, środowiskowej i immunologicznej [1]. Trzeba jednak zaznaczyć, że obecność antygenów leukocytarnych (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) DQ2 i/lub DQ8 oznacza jedynie predyspozycję do wystąpienia CD i niewielki odsetek tych osób faktycznie zachoruje na CD. W związku z tym bardzo istotne w powstawaniu tego schorzenia są również czynniki środowiskowe, czyli spożycie glutenu i odmienny skład mikrobiomu jelitowego [19]. Mogą one wywoływać stan zapalny na zasadzie pobudzania nadmiernej ekspresji zonuliny, a w konsekwencji także transglutaminazy tkankowej 2, prowadzącej do deamidacji niestrawionych peptydów prolamin i łączenia się ich z HLA-DQ2 i HLA-DQ8. Takie kompleksy są następnie prezentowane limfocytom T CD4+ doprowadzając w efekcie do odpowiedzi komórkowej i humoralnej organizmu.

W publikacjach zwrócono także uwagę na zmiany dotyczące diagnostyki CD u dzieci i jednocześnie podkreślono, że u osób dorosłych badanie histopatologiczne wycinków dwunastnicy wykonane podczas gastroskopii jest nadal złotym standardem w wykrywaniu tego schorzenia [20,14]. W artykule 1. wykonano szczegółowy przegląd najnowszych proponowanych metod terapii CD, które nadal przechodzą kolejne fazy badawcze i w związku z tym nie mogą zastąpić GFD. Opisano także, z jakimi problemami mierzą się pacjenci z CD próbując ściśle przestrzegać GFD. Wyselekcjonowano najważniejsze ukryte źródła glutenu i dodatki do żywności bezpieczne w GFD, które w dalszej części badania posłużyły do opracowania zaleceń żywieniowych dla osób z CD. Z kolei w publikacji 2. położono głównie nacisk na aktualnie dostępne testy służące do ewaluacji GFD. Wymieniono ocenę serologiczną, pomiar jelitowych białek wiążących kwasy tłuszczowe (ang. *intestinal fatty acid binding protein*, I-FABP) i epitopów 33-mer w kale oraz kwestionariusz wg Biagi,

CDAT i SDE [6,15,21-23]. Zaznaczono, że samo badanie przeciwciał nie jest miarodajne w ocenie przestrzegania GFD, ponieważ ich miano może wrócić do normy przy konsumowaniu niewielkich ilości glutenu, a stężenie anty-tTG znacznie wzrasta jedynie przy wyraźnych zmianach zapalnych w jelicie [9,10]. Dodatkowo lekko podwyższone poziomy anty-tTG można zaobserwować także w innych schorzeniach o podłożu autoimmunizacyjnym, np. w chorobie Leśniowskiego-Crohna [8]. W związku z tym eksperci podkreślają, że monitorowanie leczenia CD powinno składać się nie tylko z oceny serologicznej, ale także klinicznej i dietetycznej. Obiecujące wydają się badania I-FABP oraz epitopów 33-mer w kale, choć wykraczają one poza aktualne możliwości standardowej konsultacji żywieniowej, a także w przypadku dodatniego wyniku nie odpowiadają na pytanie, dlaczego pacjent spożywa gluten i w jakich pokarmach może się on znajdować. Spośród testów Biagi, CDAT i SDE wyodrębniono dwa ostatnie jako najlepiej udokumentowane w literaturze naukowej oraz w założeniu najbardziej odzwierciedlające codzienne problemy związane z przestrzeganiem GFD przez pacjentów z CD.

Oba artykuły posłużyły zatem jako wprowadzenie do części badawczej projektu naukowego nakreślając problem badawczy i udowadniając złożoność edukacji żywieniowej pacjentów z CD oraz procesu ewaluacji GFD.

Publikacja 3.: Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Malgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020; 12(8):2300.

Publikacja 3. prezentuje pierwszą część badania doktorskiego. Wzięło w niej udział 92 pacjentów z CD, stosujących GFD co najmniej rok. Celem pracy była ocena przestrzegania GFD przez osoby z CD za pomocą testów CDAT i SDE w polskich warunkach klinicznych. W badaniu wyodrębniono także grupę 44 pacjentów, którzy poddani już byli pełnej analizie serologicznej i histopatologicznej. Dzięki temu możliwe było porównanie wyników CDAT i SDE z innymi walidowanymi metodami oceniającymi skuteczność leczenia CD, jak w badaniu A. Leffler'a, w którym dokonano pierwszej walidacji CDAT przy m.in. użyciu SDE [15].

Zaobserwowano, że według CDAT aż 52% pacjentów nie stosowało ścisłej GFD, podczas gdy w SDE wskaźnik nieprzestrzegania GFD wynosił 24%. Uzyskany rezultat znalazł potwierdzenie w innych przytaczanych w pracy badaniach [15,24-27]. Pomimo rozbieżności w wynikach obu testów wykazaną istotną statystycznie silną korelację między nimi ($\chi^2 = 6,8; p = 0,008$), co zgadzało się z wnioskami otrzymanymi w pracy A. Leffler'a [15]. Zestawiając z kolei CDAT i SDE ze stężeniem przeciwciał i analizą histopatologiczną, jedynie SDE był istotnie statystycznie skorelowany ze wszystkimi parametrami, tj. oceną w zmodyfikowanej skali Marsha ($\chi^2 = 6,52; p = 0,010$) oraz mianem: anty-tTG ($\chi^2 = 12,91; p = 0,003$), anty-EMA ($\chi^2 = 22,70; p = 0,000$) i anty-DPG ($\chi^2 = 11,21; p = 0,000$). Wyniki CDAT były istotnie statystycznie skorelowane jedynie ze stężeniem anty-EMA ($\chi^2 = 10,21; p = 0,010$). Zauważono także, że większość pacjentów z CD uzyskiwała najwięcej punktów w CDAT za pytania nr 1 i 2 odnoszących się do aktualnego samopoczucia pacjenta. Wspomniane w tych pytaniach bóle głowy oraz osłabienie i zmęczenie mogły także być związane z innymi schorzeniami towarzyszącymi CD, np. z łuszczycą czy przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Choć CDAT to prosty i szybki test w ocenie przestrzegania GFD, to wydaje się, że jego przydatność jest znacznie słabsza niż SDE. Test SDE jest zdecydowanie dokładniejszy – bazuje on nie tylko na analizie dzienniczka żywieniowego, ale także na szczegółowym wywiadzie z pacjentem. Dzięki temu, że SDE składa się również z *Food Label Quiz* jest w stanie pomóc zidentyfikować ukryte źródła glutenu w codziennie spożywanych pokarmach. Test SDE nie jest także zależny od objawów związanych z innymi chorobami

towarzyszącymi CD. Istotnie statystyczna korelacja z czynnikami serologicznymi i histopatologicznymi potwierdza rzetelność stosowania tego testu.

Biorąc pod uwagę, że pacjenci z CD nadal wykazują trudności związane z całkowitą eliminacją glutenu z diety wydaje się korzystne wprowadzenie SDE do rutynowej kontroli leczenia CD. Z kolei CDAT może poprzedzać SDE jako metoda przesiewowa, niewymagająca diety do jej przeprowadzenia. W praktyce klinicznej zdecydowanie najkorzystniej będzie połączyć oba testy, by uzyskać pełen obraz sposobu żywienia pacjentów z CD.

Publikacja 4.: Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients*. 2021; 13(6):1859.

Publikacja 4. dotyczyła drugiej części badania doktorskiego. Wzięło w niej udział 72 pacjentów z CD, stosujących GFD (średni czas stosowania GFD wynosił 4.8 ± 7.0 lat). Zdecydowana większość tych pacjentów (68%) brała udział w pierwszej części badania (Publikacja 3.), natomiast pozostałe osoby ze względu na stosowanie GFD krócej niż rok nie mogły być zakwalifikowane do wcześniejszej pracy. Z kolei osoby z pierwszej publikacji, które nie wykonały ostatecznie badania gastroscopowego i serologicznego zostały wykluczone z publikacji 4. Do tej części badania doktorskiego zrekrutowano także grupę kontrolną, składającą się z 30 zdrowych dorosłych, niestosujących żadnych diet eliminacyjnych. Wyodrębniono również podgrupę 48 pacjentów z CD, którzy po roku od edukacji żywieniowej zdecydowali się na ponowną ewaluację wszystkich parametrów ocenianych na początku badania. Celem pracy było poddanie dokładnej analizie GFD oraz ocena wpływu standardowej konsultacji dietetycznej na jej przestrzeganie i bilansowanie przez pacjentów z CD.

Biorąc pod uwagę wyniki testu SDE wykazano, że 62% osób z CD prawidłowo przestrzega GFD. Co ciekawe, wynik SDE nie był zależny od tego czy pacjent odbył konsultację dietetyczną przed przystąpieniem do programu naukowego. Uzyskane w SDE punkty również nie różniły się wśród osób, u których choroba trwała krócej lub dłużej niż rok, ale pacjenci z remisją CD częściej prezentowali doskonałe lub dobre przestrzeganie GFD niż pacjenci z aktywną chorobą (74% vs. 42%, $p = 0,008$).

Oceniając 3-dniowe dzienniczki żywieniowe pacjentów w czasie pierwszej konsultacji z dietetykiem zaobserwowano, że spożywali oni istotnie statystycznie więcej tłuszczów (93 ± 47 vs. 75 ± 27 g) i energii (2138 ± 718 vs. 1822 ± 451 g), a mniej białka roślinnego (19 ± 9 vs. 23 ± 9) niż grupa kontrolna. Natomiast w porównaniu do polskich norm żywienia GFD nie zawierała zalecanej ilości błonnika (92% normy), wapnia (91% normy), żelaza (81% normy), witaminy D (31% normy) i folianów (72% normy), zaś w przypadku tłuszczów ogółem norma była zdecydowanie przekroczona (38% energii). Nie zaobserwowano również różnic w podaży mikro- i makroskładników między pacjentami z remisją a aktywną CD. Z drugiej strony osoby zdrowe również nieprawidłowo bilansowały swoją dietę nie spełniając norm na wyżej wymienione składniki pokarmowe, co wskazuje, że nieodpowiedni sposób żywienia to problem nie tylko osób z CD, ale całej populacji. W pracy przytoczono także

badanie Państwowego Instytutu Badawczego, w którym wykazano, że spożycie tłuszczów w polskiej populacji znacznie wzrosło od 1990 roku [28].

Po roku od konsultacji z dietetykiem zaobserwowano istotną poprawę w przestrzeganiu GFD – 60% pacjentów otrzymało znacznie lepszy wynik w SDE, a miana anty-EmA IgA ($p = 0,04$), anty-tTG IgA ($p = 0,02$) i anty-DPG IgA ($p = 0,0001$) zdecydowanie się obniżyły. Z kolei wartość odżywcza diety tych osób nie uległa zmianie, z wyjątkiem zmniejszonego spożycia sodu (2274 ± 1216 vs. 2011 ± 1060). Pacjenci z CD nadal spożywali za dużo tłuszczów, nie pokrywając jednocześnie norm na błonnik, wapń, żelazo, witaminę D i foliany.

Bazując na przedstawionych w pracy wynikach wysnuto wniosek, iż edukacja żywieniowa jest potrzebna na każdym etapie trwania CD, niezależnie od czasu jaki upłynął od postawienia diagnozy. Dodatkowo wydaje się, że konsultacja ta powinna być przeprowadzona przez wyspecjalizowanego w GFD dietetyka, gdyż tylko wtedy jest w stanie znacząco wpłynąć na przestrzeganie diety przez pacjenta. Tworzy to zatem potrzebę weryfikacji kwalifikacji osoby udzielającej porad żywieniowych osobom z CD. Z drugiej strony w badaniu zwrócono uwagę, że standardowa konsultacja skupiająca się głównie na identyfikacji glutenu w pokarmach nie powoduje zmiany wartości odżywczej GFD u pacjentów z CD. Konieczne zatem staje się rozszerzenie roli dietetyka w procesie leczenia CD.

Piśmiennictwo

1. Lebowhl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet*. 2018; 391:70–81.
2. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):768-781.
3. Paganizza S, Zanotti R, D’Odorico A, Scapolo P, Canova C. Is Adherence to a Gluten-Free Diet by Adult Patients With Celiac Disease Influenced by Their Knowledge of the Gluten Content of Foods? *Gastroenterol Nurs*. 2019 Jan/Feb;42(1):55-64.
4. Mehta P, Pan Z, Riley MD, Liu E. Adherence to a Gluten-free Diet: Assessment by Dietician Interview and Serology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Mar;66(3):67-70.
5. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
6. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;51(9):755-768.
7. Internal Clinical Guidelines Team (UK) Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence; London, UK: 2015. NICE Guideline, No. 20.
8. Ribeiro-Cabral VL, da-Silva-Patricio FR, Ambrogini-Junior O, Jankiel-Miszputen S. Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn’s disease and autoimmune diabetes. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011 Sep;103(9):453-7.
9. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):689-701.
10. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-889.
11. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):921-5.
12. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 1;26(9):1227-35.

13. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br J Nutr.* 2009 Sep;102(6):882-7.
14. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1210-28.
15. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 May;7(5):530-6, 536.e1-2.
16. Kunachowicz, H.; Przygoda, B.; Nadolna, I.; Iwanow, K. Tabele Składu i Wartości Odżywczych Żywności. PZWL. 2017.
17. FoodData Central: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/> (dostęp 01.03.2021).
18. Jarosz, M. Human. Normy żywienia 2020. Instytut Żywności I Żywienia; Warszawa. 2020.
19. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:9048574.
20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60.
21. Comino I, Real A, Vivas S, Siglez M.A, Caminero A, Nistal E, Casqueiro J, Rodríguez-Herrera A, Cebolla A, Sousa C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95, 670–677.
22. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, Ijaz UZ, Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Edwards CA, McGrogan P, Russell RK, et al. Comparison of clinical methods with the faecal gluten immunogenic peptide to assess gluten intake in coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67: 356–360.

23. Adriaanse MP, Tack GJ, Passos VL, Damoiseaux JG, Schreurs MW, Van Wijck K, Riedl RG, Masclee AA, Buurman WA, Mulder CJ, et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 482–490.
24. Fueyo-Díaz, R.; Gascón-Santos, S.; Asensio-Martínez, Á.; Sanchez-Calavera, M.A.; Magallon-Botaya, R. Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016, 108, 138–144.
25. Muhammad, H.; Reeves, S.; Ishaq, S.; Mayberry, J.; Jeanes, Y.M. Adherence to a Gluten Free Diet Is Associated with Receiving Gluten Free Foods on Prescription and Understanding Food Labelling. *Nutrients* 2017, 9, E705.
26. Silvester, J.A.; Graff, L.A.; Rigaux, L.; Walker, J.R.; Duerksen, D.R. Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016, 44, 612–619.
27. Paganizza, S.; Zanotti, R.; D’Odorico, A.; Scapolo, P.; Canova, C. Is Adherence to a Gluten-Free Diet by Adult Patients with Celiac Disease Influenced by Their Knowledge of the Gluten Content of Foods? *Gastroenterol. Nurs.* 2019; 42: 55–64.
28. Rosiak E. *Zeszyty Naukowe Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie Problemy Rolnictwa Światowego. Natl. Res. Inst.* 2016; 6: 279–288.

Załączniki

- 1) Gładys K, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Praktyczne aspekty stosowania diety bezglutenowej u osób z chorobą trzewną. Forum Med. Rodz. 2015; 9: 447-455.
- 2) Gładys K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Celiakia: najnowsze zalecenia. Post. Żyw. Klin. 2017; 13: 38-44.
- 3) Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. Nutrients. 2020; 12(8):2300.
- 4) Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. Nutrients. 2021; 13(6):1859.

Praktyczne aspekty stosowania diety bezglutenowej u osób z chorobą trzewną

Practical aspects of the use of gluten-free diet in patients with celiac disease

STRESZCZENIE

Choroba trzewna jest autoimmunologiczną, uwarunkowaną genetycznie, trwającą całe życie nietolerancją glutenu, prowadzącą w konsekwencji do patologicznych zmian w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego. Spośród 4 postaci celiakii obecnie dominuje postać objawowa nieklasyczna, coraz częściej rozpoznawana dopiero po 60. roku życia. Według najnowszych wytycznych *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) celiakię stwierdza się na podstawie specjalistycznego testu genetycznego, oznaczenia typowych dla tej choroby przeciwciał i wykonaniu biopsji dwunastnicy. W niektórych, ściśle określonych przypadkach, można pominąć ostatni punkt diagnostyki. W przypadku celiakii lekarz rodzinny odgrywa bardzo ważną rolę we wstępnym jej rozpoznaniu i następnie we współpracy z gastroenterologiem w odpowiednim leczeniu. W ostatnim czasie pojawiło się wiele prac badawczych dotyczących nowych metod leczenia, ale są one ciągle w fazie eksperymentalnej. Nadal podstawową i sprawdzoną formą leczenia jest ścisła, odpowiednio prowadzona dieta bezglutenowa. Jak wskazują wyniki najnowszych badań, pacjenci często mają problem z rozpoznawaniem źródeł glutenu i nieświadomie przekraczają dzienną dopuszczalną ilość tego białka w diecie. Wiąże się to z ryzykiem wystąpienia wielu powikłań, takich jak osteoporoza, wady zgryzu, zapalenie kącików ust, zaburzenia funkcji wątroby, nowotwory — rak gruczołowy jelita cienkiego, rak jamy ustnej, przelyku, dwunastnicy i jelita grubego. Szczególną grupą wiekową są dzieci, u których przewlekłe niedożywienie spowodowane zapaleniem błony śluzowej jelita cienkiego zaburza wzrost i dojrzewanie całego organizmu. Bardzo ważna jest również odpowiednia edukacja pacjenta skorelowana ze wsparciem ze strony psychologa, niekiedy nawet psychiatry.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 6, 447–455

słowa kluczowe: choroba trzewna, dieta bezglutenowa, diagnostyka, edukacja, leczenie

Katarzyna Gładys,
Marek Guzek,
Krzysztof Adrych,
Sylvia Małgorzewicz

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego
w Gdańsku

Adres do korespondencji:

mgr Katarzyna Gładys
Zakład Higieny Żywności, Katedra Żywnienia
Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: kasiagladys@wp.pl

ABSTRACT

Coeliac disease is an autoimmune, genetic condition, a lifelong intolerance to gluten, consequently leading to pathological changes in the mucosa of the small intestine. Of the four form of celiac disease is now dominant symptomatic non-classical form, which increasingly recognized only after 60 years of age. According to the latest guidelines The European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children (ESPGHAN) celiac disease states based on specialized genetic test markings typical of this disease antibodies and biopsy of the small intestine. In some specific cases, allowed to skip the last point of diagnosis. In the case of celiac disease the family doctor plays a very important role in the initial diagnosis and then in cooperation with the gastroenterologist in the appropriate treatment. Recently appeared in a series of research on new treatments, but they are still in the experimental stage. Still basic and proven form of treatment is a strict, gluten-free diet led respectively. As the latest research results, patients often have trouble in recognize the sources of gluten and unknowingly exceed the acceptable daily amount of protein in the diet. This entails the risk of numerous complications, such as osteoporosis, malocclusion, corners of the mouth inflammation, hepatic dysfunction, cancer- adenocarcinoma of the small intestine, cancer of the mouth, esophagus, duodenum and colon. Particular age group are children with chronic malnutrition caused by inflammation of the mucosa of the small intestine interferes with the growth and maturation of the whole organism. Very important is also suitable patient education correlated with the support of a psychologist, sometimes even a psychiatrist.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 6, 447–455

key words: coeliac disease, free-gluten diet, diagnostics, education, treatment

WSTĘP

Choroba trzewna (CD, *Coeliac disease*) jest immunologiczną, trwającą całe życie nietolerancją glutenu pojawiającą się u osób predysponowanych genetycznie, prowadzącą w konsekwencji do stanu zapalnego błony śluzowej jelita cienkiego. W ostatnich trzydziestu latach zauważono wzrost wykrywalności nowych przypadków zachorowań, na pewno wynikających w dużej mierze z coraz większej świadomości populacji na temat tego schorzenia i wprowadzenia czułych i swoistych badań z zakresu diagnostyki laboratoryjnej [1–3]. W krajach Europy i Ameryce Północnej z CD zmaga się średnio 1:100–200 mieszkańców, w tym u kobiet rozpoznanie występuje dwa razy częściej niż u mężczyzn. Mimo że wcześniej CD była kojarzona jedynie z wiekiem dziecięcym, teraz wiadomo, że może się ujaw-

nić w każdym wieku. Coraz częściej wykrywa się ją u dorosłych, nawet po 60. roku życia (60% przypadków) [4, 5]. **Lekarz pierwszego kontaktu odgrywa ważną rolę we wstępnym rozpoznaniu celiakii**, dlatego tak ważne jest zwrócenie uwagi na dominację postaci nieklasycznej (90%), trudnej do zdiagnozowania i często mylonej z innymi jednostkami chorobowymi, takimi na przykład *sprue* tropikalna, chłoniak jelita z komórek T, infekcje jelitowe.

Przyczyny tej choroby są rozpatrywane w aspekcie genetycznym, środowiskowym i immunologicznym. Na czynniki genetyczne wskazują zachorowania w rodzinie. Według przeprowadzonych badań przesiewowych wykazano, iż 1:6 spośród chorych pierwszego stopnia i 1:20 dalszych krewnych zachoruje na enteropatię glutenową. Spośród bliźniąt jednojajowych ryzyko zachorowania wynosi

80%, a u dwujajowych 11%. Warunkiem koniecznym do wystąpienia CD jest obecność układu zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*): HLA-DQ2 (u 95% pacjentów) oraz HLA-DQ8 (u 5% pacjentów), jednak tylko 4% mieszkańców Europy posiadających wymienione haplotypy (bądź jedynie HLA-DQ2) faktycznie zachoruje na CD [4–7]. Czynnikiem środowiskowym to przede wszystkim powszechnie występujący w diecie osób na całym świecie gluten, który powoduje odpowiedź zapalną w jelicie cienkim. Proces ten zachodzi na zasadzie odpowiedzi immunologicznej: gluten intensywnie pobudza ekspresję zonuliny — białka, które zwiększa przepuszczalność błony śluzowej jelita oraz pobudza enzym — transglutaminazę tkankową — do deamidacji niestrawionych peptydów prolamin. Dzięki temu łatwo łączą się one z HLA-DQ2 i HLA-DQ8 i są prezentowane limfocytom T (dokładniej T CD4+). W efekcie następuje pobudzenie odpowiedzi komórkowej organizmu, uwolnienie szeregu cytokin prozapalnych, w tym głównie INF- γ , IL-15 znajdującej się w nabłonku jelita cienkiego. W tym samym czasie pobudzone limfocyty B i komórki plazmatyczne indukują odpowiedź humoralną, stymulując produkcję, typowych dla CD, przeciwciał. Cały proces prowadzi do przewlekłego zapalenia i postępującej destrukcji nabłonka jelitowego [3, 6, 8].

W CD wyróżnia się aktualnie 4 postaci kliniczne różniące się głównie charakterystyką i nasileniem objawów. Pierwsza z nich to postać objawowa, wśród której wyróżniamy klasyczną, charakteryzującą się występowaniem co najmniej jednego z 4 objawów niedożywienia (biegunki, stolców tłuszczowych, utraty masy ciała, zahamowania wzrostu) oraz nieklasyczną reprezentowaną przez objawy głównie spoza przewodu pokarmowego. Druga postać nosi nazwę subklinicznej, poniżej progu wykrywalności i nie występują w niej objawy, które w praktyce uruchomiłyby diagnostykę w kierunku celiakii. Trzecia postać to choroba trzewna asymptomatyczna, rów-

nież bezobjawowa, typowa dla pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia CD lub wykrywanych podczas testów przesiewowych. Czwarta postać nazywana jest potencjalną i zazwyczaj dotyczy krewnych pierwszego stopnia pacjentów z CD, gdy mamy do czynienia z prawidłową budową błony jelitowej przy jednoczesnym występowaniu przeciwciał i antygenów HLA [1].

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce choroby trzewnej wykorzystywane są badania serologiczne i biopsja dwunastnicy, najlepiej wykonywane u pacjentów stosujących zwykłą, zawierającą gluten dietę oraz badania genetyczne. U dzieci, według wytycznych The European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children (ESPGHAN) CD stwierdza się na podstawie testu genetycznego na HLA-DQ2/DQ8, oznaczenia stężenia przeciwciał we krwi: przeciw endomysium mięśni gładkich (EmA), przeciw deamidowanym peptydom gliadyny (DPG), przeciw transglutaminazie tkankowej (tTG) w klasie IgA lub jeśli wykryto brak IgA — w klasie IgG oraz biopsji dwunastnicy wykonanej podczas gastroskopii, w której w szczególności zwraca się uwagę na zanik kosmków, przerost krypt i wzrost limfocytów śródnabłonkowych. Jeśli u pacjenta tTG 10 razy przekracza górną granicę normy, test na wykrycie EmA, HLADQ2 i HLADQ8 jest dodatni, rozpoznaje się wówczas chorobę trzewną i można rozważyć odstąpienie od wykonania biopsji.

U dorosłych natomiast biopsja dwunastnicy uznawana jest za metodę referencyjną w diagnostyce choroby trzewnej i nie może być zastąpiona badaniami serologicznymi [1, 5].

LECZENIE

Istnieją najnowsze propozycje leczenia, jednakże wymienione metody przechodzą nadal fazę badawczą i związane są z nimi różne kontrowersje oraz niejasności. Nie zastępują one stosowania diety bezglutenowej (tab. 1).

Tabela 1

Najnowsze propozycje leczenia choroby trzewnej przechodzące fazę badawczą [4]

Forma leczenia	Działanie
Glikokortykosteroidy	Mają wpływ na leczenie zmian związanych z końcowym odcinkiem jelita cienkiego, natomiast potrzebne jest opracowanie formy leku, która rozpocznie swe działanie już w dwunastnicy, bo to tam zaczynają się zmiany typowe dla CD; glikokortykosteroidy są wykorzystywane jedynie w leczeniu celiakii odpornej
Polimery wiążące gluten	Kopolimery wiążą gluten w żołądku i dwunastnicy i obniżają tym samym produkcję toksycznych peptydów
Proteazy	Egzogenne enzymy proteolityczne mają za zadanie nasilić procesy hydrolizy glutenu na drobne peptydy
Antagoniści zonuliny	Zmniejszają przepuszczalność śluzówki jelita cienkiego dla toksycznego glutenu poprzez hamowanie ekspresji zonuliny
Inhibitory transglutaminazy tkankowej 2	Leki niedopuszczające do deamidacji peptydów prolamin poprzez hamowanie aktywności tTG2
Związki hamujące HLA-DQ-zależną aktywację limfocytów T	Leki ograniczające prezentację peptydów glutenu limfocytom T przez haplotypy
Immunoterapia	Metoda „odczulania” poprzez podawanie prototypowej szczepionki zawierającej peptydy glutenu
Inhibitory Rho-kinazy	Leki hamujące aktywność Rho-kinazy, która zwiększa w celiakii przepuszczalność jelita
Leki biologiczne	Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko cytokinom prozapalnym
Pasożyty	Metoda opierająca się na tym, iż narastająca częstość występowania chorób autoimmunologicznych jest spowodowana zbyt dużą dbałością o higienę, tak więc pasożyty i bakterie mogą modulować nasz układ odpornościowy

Dieta bezglutenowa

Sprawdzoną i podstawową formą leczenia CD jest ścisła dieta bezglutenowa stosowana przez całe życie. Polega ona na całkowitym wykluczeniu z codziennego jadłospisu glutenu, a konkretnie toksycznych dla pacjenta prolamin występujących w pszenicy — gliadyna, jęczmieniu — hordeina i życie — sekalina. Biorąc pod uwagę siłę negatywnego oddziaływania na organizm pacjenta chorego na CD, można uszeregować zboża w kolejności: pszenica > żyto > jęczmień > owies. W Polsce zaleca się również wyeliminowanie produktów z owsa, ze względu na bardzo wysokie ryzyko ich zanieczyszczenia przez toksyczne prolaminę. Jedynie certyfikowany, bezglutenowy owies może być urozmaiceniem codziennych posiłków u osób będących w remisji (po zregenerowaniu kosmków jelitowych) w ilości do 50 g na dobę dla dorosłych i do 25 g na dobę dla dzieci, uwzględniając również osobniczą

zdolność tolerowania tego zboża (5% populacji nie toleruje jej i wytwarza przeciw niej przeciwciała) [5, 6, 9]. Nawet niewielka ilość glutenu może indukować u pacjentów z CD niekorzystne zmiany w błonie śluzowej jelita cienkiego [5, 9, 10]. Dieta bezglutenowa powinna charakteryzować się zasadami zdrowego żywienia, czyli w miarę możliwości pokrywać zapotrzebowanie na białko, tłuszcze, węglowodany oraz wszystkie niezbędne mikro- i makroskładniki oraz witaminy. Dopiero w sytuacji znacznych niedoborów pokarmowych należy rozważyć dodatkową suplementację [10]. W diecie bezglutenowej należy unikać więc wszelkich produktów na bazie wyżej wymienionych zbóż, a także takich do których gluten został dodany na drodze procesu technologicznego. Gluten powinien być wprowadzany stopniowo do diety noworodka w 5.–6. miesiącu życia, najlepiej podczas karmienia piersią, aby zmniejszyć ryzyko zachorowania na CD. W tym czasie obja-

wy CD są również bardziej charakterystyczne niż w późniejszych miesiącach [11].

Błona śluzowa jelita cienkiego zazwyczaj tuż przed wprowadzeniem diety bezglutenowej jest uszkodzona w wyniku toksycznego działania glutenu. Następuje wtedy zanik kosmków jelitowych, na których szczytce, dokładniej w rąbku szczoteczkowym, znajduje się enzym laktaza rozkładający laktozę, co w konsekwencji prowadzi do wtórnej nietolerancji laktozy. W takiej sytuacji zalecana jest dodatkowo dieta ubogolaktazowa, wyłączająca z codziennego jadłospisu produkty zawierające laktozę w ilości powyżej 12 g/dzień. Dodatkowo zalecana jest również dieta lekkostrawna, która działa ochronnie na jelito cienkie i pozwala na jego regenerację za pomocą żywienia bezglutenowego [3, 7, 12].

Według zrewidowanej normy przedstawionej w 2007 roku przez Komitet ds. Żywności i Żywności Specjalnego Żywnieniowego Przeznaczenia Kodeksu Żywnościowego wyróżniono dwie kategorie produktów specjalnego żywnieniowego przeznaczenia dla osób nietolerujących glutenu: żywność bezglutenową — całkowite stężenie glutenu nie przekracza 20 mg/kg i żywność o obniżonej zawartości glutenu — całkowite stężenie glutenu nie może przekraczać 100 mg/kg [13, 14].

Naturalnie bezglutenowymi produktami są: kukurydza, ryż, ziemniaki, soja, proso, gryka, tapioka, amarantu, maniok, soczewica, fasola, sago, sorgo, orzechy, a także mięso, owoce i warzywa. W celu ułatwienia rozpoznawania produktów bezglutenowych są one oznaczone symbolem przekreślonego kłosa, który gwarantuje choremu na CD konsumentowi, że produkt jest regularnie poddany badaniom, certyfikowany, a co z tym idzie — całkowicie bezpieczny. Na rynku istnieje wiele wariacji tego znaku, ale nie dają one już żadnej pewności, co do braku glutenu w produkcie.

■ Ukryte źródła glutenu

Istnieje wiele ukrytych źródeł glutenu, których znajomość jest warunkiem ścisłego przestrzegania diety bezglutenowej. Pierwsze z nich to wędliny, do których gluten może być dodawany w postaci środków zagęszczających, wzmacniających smak i zapach, czy jako białko wypełniające strukturę. Ponadto wędliny wystawione za szybą w sklepach mięsnych są bezetykiety, co dodatkowo utrudnia rozpatrzenie ich kupna dla chorych na CD. Kolejnym ukrytym źródłem glutenu są wspomniane już dodatki do żywności [15] (tab. 2).

Szczególnym przypadkiem jest skrobia pszenna, która poprawia walory organolep-

Tabela 2

Wybrane dozwolone substancje dodatkowe stosowane do produktów bezglutenowych, w celu poprawienia ich struktury [15]

Symbol	Nazwa	Funkcja technologiczna
E410	Mączka chleba świętojańskiego	Zagęstnik, substancja żelująca, stabilizator, nośnik
E412	Guma guar	
E414	Guma arabska	Zagęstnik, substancja żelująca, stabilizator, nośnik, emulgator, substancja stosowana na powierzchnię
E415	Guma ksantanowa	Zagęstnik, substancja żelująca, stabilizator, nośnik, substancja stosowana na powierzchnię
E440	Pektyny	Zagęstniki, substancja żelująca, nośniki, stabilizatory, substancje do stosowania na powierzchnię, stabilizatory
E500	Węglany sodu	Regulatory kwasowości, środki spulchniające, stabilizatory, nośniki, substancje wzmacniające smak i zapach, substancje wypełniające
E503	Węglany amonu	Regulatory kwasowości, substancje spulchniające
E575	Lakton kwasu glukonowego	Regulator kwasowości, substancja spulchniająca

tyczne produktów. Powinna zawierać minimalne stężenie glutenu, zgodne z wcześniej przedstawionymi normami, jednak zdarza się, że jest zanieczyszczona i dopuszczalne stężenie glutenu jest przekraczane. Dodatkowo istnieją pacjenci z CD, którzy nie tolerują nawet niezanieczyszczonej skrobi pszennej [7, 9, 15]. Kolejnym ukrytym źródłem glutenu są niektóre leki. Niewielki odsetek pacjentów zdaje sobie z tego sprawę, dlatego Towarzystwo Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej przez cały czas aktualizuje listę leków sporządzoną przez dr. Kamila Hozyasz z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, których chorzy na CD powinni się wystrzegać. Bardzo ważnym ukrytym źródłem glutenu są również hostie spożywane przez katolików podczas mszy świętej. W tym przypadku także zainterweniowało Towarzystwo Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej, któremu udało się porozumieć z władzami kościoła i zapoczątkować produkcję niskoglutenuowych komunikantów zawierających jedynie 13 mg glutenu/kg [5]. Kolejnymi ukrytymi źródłami glutenu są także gumy do żucia, chipsy smakowe, napoje i płatki śniadaniowe z dodatkiem słodu, niektóre alkohole (m.in. piwo), różnego rodzaju sosy (np. ketchup, musztarda). Bardzo istotnym elementem jest zwrócenie uwagi na niekorzystanie z blatów, desek i innych elementów wyposażenia kuchni co inni domownicy, bez uprzedniego ich dokładnego oczyszczenia z resztek i umycia. Najlepiej, gdy osoba chora na CD ma sztuczne i inne przedmioty kuchenne przeznaczone tylko na własny użytek.

■ Zapobieganie powikłaniom

Pacjenci z nieleczoną CD w porównaniu z populacją ogólną charakteryzują się 3–4-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia takich nowotworów, jak: chłoniaki jelita z komórek T (w tym przypadku ryzyko jest najwyższe, bo aż 40–100-krotnie), rak gruczołowy jelita cienkiego, rak jamy ustnej, przełyku dwunastnicy, jelita grubego. Przestrzeganie diety bezglutenowej przez 5 lat obniża to ryzyko do poziomu

występującego u zdrowej populacji [7, 8]. Po dwóch tygodniach stosowania tej diety następuje poprawa kliniczna, a po 3–12 miesiącach regeneracja kosmków jelitowych. U dzieci ściśle przestrzegana dieta bezglutenowa (szczególnie w pierwszych 10 latach życia, kiedy to powstaje około 50% całej masy szkieletowej) sprawia, że rozwijają się one bardziej harmonijnie i rzadziej odchylają się od swojego toru rozwojowego (obserwowane już po paru miesiącach stosowania diety). Dzieci przestrzegające dietę bezglutenową znacznie rzadziej wykazują umiarkowane i ciężkie niedożywienie, a co z tym idzie, posiadają mniejsze ryzyko na występowanie wszelkich powikłań związanych z upośledzonym stanem odżywienia niż dzieci, które tej diety nie przestrzegają. Odnośnie starszych osób dieta bezglutenowa poprawia sprawność i zmniejsza uczucie zmęczenia i bezsilności [6]. Kolejną ważną rolą tej diety jest profilaktyka powikłań ze strony układu płciowego, takich jak: niepłodność, poronienia nawykowe, przedwczesne porody, przedwczesna menopauza i zaburzenia miesiączkowania. Dieta bezglutenowa bogata w wapń (ok. 1500 mg/d. dla dorosłej osoby) i witaminę D zwiększa absorpcję wapnia i gęstość mineralną kości, chroniąc tym samym przed osteoporozą i patologicznymi złamaniami kości [7, 8, 16]. Wykazano również, że przestrzeganie zasad diety bezglutenowej przez pacjentów z CD wpływa pozytywnie na stan błony śluzowej jamy ustnej oraz częstość występowania wad zgryzu, stłoczenia zębów (odpowiednia mineralizacja kości szczęki i zębów) i zapalenia kąćków ust [16, 17]. Zaburzenia funkcji wątroby są jednymi z najczęstszych pozajelitowych objawów CD. Po roku stosowania diety bezglutenowej u 85–100% pacjentów aktywność transaminaz normalizuje się i nie dochodzi u nich do poważnych zaburzeń wątrobowych [18, 19]. Choroba trzewna często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznym, między innymi z chorobą Hashimoto i cukrzycą typu 1. W chorobie Hashimoto dieta bezglutenowa poprawia zarówno absorpcję jelitową, jak i zwiększa sku-

teczność leczenia za pomocą hormonu tarczycy [20, 21]. W cukrzycy typu 1 współistniejącej z CD dieta bezglutenowa powoduje poprawę ogólnego samopoczucia, rzadsze występowanie hipoglikemii, ustąpienie biegunki, podwyższenie stężenia żelaza w surowicy krwi oraz obniżenie miana IgA-tTG w ciągu 12-miesięcznej obserwacji [21]. W niektórych przypadkach zaleca się dietę bezglutenową nawet u pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianym, ze względu na powiązanie CD z neurologicznymi dysfunkcjami organizmu [22]. Reasumując, dieta bezglutenowa pozwala choremu na CD na normalne funkcjonowanie i zniwelowanie bądź zredukowanie występujących objawów i powikłań.

Zniszczenie śluzówki jelita cienkiego powoduje zmniejszenie wydzielania hormonów pankreatotropowych, takich jak sekretyna i cholecystokina, w efekcie czego następuje spadek wydzielania przez trzustkę enzymów trawiennych oraz dopływu żółci do dwunastnicy. Upośledzone wchłanianie i trawienie prowadzi do niedoborów pokarmowych, którym można zapobiec poprzez wzbogacenie diety bezglutenowej w odpowiednie składniki pożywienia [7, 10, 23, 24].

■ **Problemy w stosowaniu diety bezglutenowej**

Mimo iż na śluzówkę jelita cienkiego działa drażniąco nawet niewielka ilość glutenu, pojedyncze odstępstwa od diety bezglutenowej zazwyczaj nie skutkują wystąpieniem widocznych objawów, dlatego wielu pacjentów pozwala sobie na włączenie produktów glutenowych do swych posiłków. Po 6 miesiącach nieprzestrzegania ścisłego diety bezglutenowej w surowicy krwi nadal występują charakterystyczne dla CD przeciwciała [8]. Ważna jest również rozmowa z dietetykiem, który skrupulatnie pytając pacjenta o sposób żywienia i oceniając jego stan odżywienia jest w stanie ocenić, czy w jadłospisie pacjenta nie występują przypadkiem ukryte źródła glutenu albo czy pacjent, mimo prze-

strzegania diety bezglutenowej, przyjmuje za mało kalorii, białka i innych składników odżywczych. Nie zawsze chory na CD świadomie stosuje się do zasad żywieniowych, bardzo często jest po prostu niedoinformowany [10]. Specyficzną grupą wiekową są dzieci w okresie dojrzewania, bo to właśnie u nich ściśle przestrzeganie diety bezglutenowej jest najtrudniejsze. Młodzi ludzie buntują się przeciwko narzucanym ograniczeniom, ponadto chcą dostosować się do wzorców panujących w ich grupie rówieśniczej. Jeśli nie wykształcą w sobie pozytywnych nawyków żywieniowych, w przyszłości ich dieta również nie będzie prawidłowa, co w konsekwencji może prowadzić do wielu powikłań. Co ciekawe, przestrzeganie diety bezglutenowej jest lepsze w grupie pacjentów, którzy chorują na klasyczną postać CD od dzieciństwa niż u tych, którzy dowiedzieli się o chorobie w toku badań przesiewowych (diety przestrzega tylko co czwarty pacjent) [25].

Niekiedy zdarza się, że mimo przestrzegania diety bezglutenowej (przez ponad 6–12 mies.), stale postępuje destrukcja błony śluzowej jelita cienkiego, a w surowicy krwi występują charakterystyczne przeciwciała. Po równoczesnym wykluczeniu innych chorób w takiej sytuacji stwierdza się występowanie celiakii odpornej na leczenie (RCD, *refraktory celiac disease*). Na to schorzenie cierpi jedynie 5% chorych na CD. Wyróżnia się dwie kategorie kliniczne RCD: pierwotną — pacjenci, którzy od razu nie reagują na dietę bezglutenową oraz wtórną — pacjenci ze wstępną poprawą kliniczną po zastosowaniu diety bezglutenowej, u których po okresie remisji rozwija się RCD. Inna klasyfikacja RCD to podział ze względu na liczbę limfocytów śródnamłonkowych: typ 1 z prawidłową populacją limfocytów śródnamłonkowych i typ 2 z nieprawidłową populacją limfocytów śródnamłonkowych. Typ 1 zazwyczaj reaguje na leczenie kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi. W 2 typie obserwuje się często powikłanie w postaci wystąpienia chło-

niaka T-komórkowego jelita cienkiego. Wówczas rokowanie jest znacznie gorsze, a przeżycie 5-letnie wynosi około 50%. W obu typach, w wybranych przypadkach, należy rozważyć również żywienie pozajelitowe, by zapobiec rozwojowi niedożywienia [8, 23].

■ Edukacja i wsparcie pacjenta

Stosowanie diety bezglutenowej nie jest proste. Wielu pacjentów na początku jest wystraszonych natłokiem informacji i faktem, że ich sposób żywienia musi się radykalnie zmienić. Narastające uczucie niepokoju i bezradności wobec choroby może prowadzić do depresji i innych zaburzeń psychicznych. W każdym przypadku bardzo ważne jest wsparcie, nie tylko rodziny, ale również ze strony dietetyka, lekarza i psychologa [6]. **Należy zadbać o odpowiednią motywację i edukację pacjenta z CD, bo dają one gwarancję przestrzegania diety bezglutenowej i lepszego samopoczucia.** Chorzy na CD często czują się gorsi od innych ludzi ze względu na trwałe ograniczenia, jednakże po czasie, gdy przyzwyczajają się do specjalnej diety i dokuczliwe objawy CD ustępują, ich poziom samoakceptacji rośnie. Chęć zdobywania wiedzy na temat CD i przestrzeganie diety eliminacyjnej poprawia zdecydowanie jakość życia pacjentów i pozwala na dobre funkcjonowanie na wielu obszarach życia codziennego [26].

Badania dotyczące interpretacji etykietek na produktach żywnościowych sugerują, iż cały czas występują problemy w ich prawidłowym odczytaniu. Przede wszystkim brakuje precyzyjnych informacji na temat składników (w przypadku wędlin, mięsa), w tym również składników alergicznych albo informacje

te są napisane małym, nieczytelnym druczkiem w miejscu trudnym do odnalezienia na opakowaniu [27, 28]. Dodatkową trudność sprawia niezrozumiałe i niepełne oznaczenie składników. Dotyczy to na przykład skrobi modyfikowanej, białek roślinnych i hydrolizowanych białek roślinnych oraz słoju (jedynie kukurydziany jest dopuszczalny w diecie), u których musi być zaznaczone z jakich surowców są pozyskane. Ciekawym przypadkiem jest również glutaminian sodu, który przez jednych uważany jest za całkowicie bezglutenowy, a przez innych za źródło toksycznych prolamin. W takim przypadku trzeba zwracać uwagę, czy na etykiecie nie ma informacji o możliwej zawartości glutenu [5].

PODSUMOWANIE

Dieta bezglutenowa jest najskuteczniejszą i potwierdzoną formą leczenia choroby trzewnej. Powinna być stosowana przez pacjentów z CD przez całe życie, a odstęstwa od niej mogą skutkować w przyszłości poważnymi zaburzeniami ze strony wielu układów, między innymi pokarmowego, nerwowego, endokrynologicznego czy kostnego. Ze względu na coraz częstsze występowanie postaci nieklasycznych, lekarz rodzinny, jako lekarz pierwszego kontaktu, odgrywa bardzo ważną rolę w początkowej fazie rozpoznania celiakii. Następnie, przy współpracy z gastroenterologiem, dietetykiem oraz psychologiem uczestniczy w leczeniu choroby trzewnej, kontroluje jej przebieg i przestrzeganie przez pacjenta zasad diety bezglutenowej. Tak zorganizowana opieka nad pacjentem zwiększa jakość jego życia i pozwala na prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie.

PIŚMIENNICTWO

1. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. i wsp. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62: 43–52.
2. Adrych K., Marek I.E., Kryszewski A.J. Choroba trzewna u dorosłych — wierzchołek góry lodowej. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 5–6.

3. J.F. Ludvigsson, J.C. Bai, F. Biagi i wsp. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228.
4. Jarocka-Cyrta E. Choroba trzewna. Patogeneza, diagnostyka serologiczna, nowe metody leczenia. *Gastroenterol. Prakt.* 2011; 3: 19–26.
5. Celiakia i dieta bezglutenowa — praktyczny poradnik. Konińska G., Marczevska A., Źródłak M. (red.). Wyd. VIII Polskie Stowarzyszenie Osób z Celiakią i na Dziecie Bezglutenowej, Warszawa 2012.
6. Jarosz M., Wojtasik A., Wierzejska R. i wsp. Praktyczny podręcznik dietyki. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2010: 209–220.
7. Schuppan D., Zimmer K.P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110: 835–846.
8. Tarasiuk A., Jurkowska G., Dąbrowski A. Choroba trzewna u osób dorosłych. *Lekarz* 2009; 7: 41–47.
9. Richman E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71: 534–537.
10. Ciborowska H., Rudnicka A. Dietetyka — żywienie zdrowego i chorego człowieka. Wyd. III uzupełnione. PZWL, Warszawa 2010: 557–563.
11. Dobrzańska A., Czerwionka-Szaflarska M., Kunachowicz H. i wsp. Zalecenia dotyczące żywienia dzieci zdrowych w pierwszym roku życia, opracowane przez zespół ekspertów powołany przez konsultanta krajowego ds. pediatrii. *Polskie Towarzystwo Pediatryczne* 2007.
12. Szajewska H., Chmielewska A., Dziechciarz P. i wsp. Biegunka przewlekła i celiakia. *Med. Prakt. Pediatr.* 2010; wyd. spec. 2: 42–49.
13. Food and Drug Administration. HHS: Food labeling: gluten-free labeling of foods. Final rule. *Fed. Regist.* 2013; 78: 47154–47179.
14. Daniewski W., Wojtasik A., Kunachowicz A. Zawartość glutenu w bezglutenowych środkach spożywczych specjalnego żywieniowego przeznaczenia i innych produktach spożywczych. *Roczn. PZH* 2010; 61: 51–55.
15. Kunachowicz H., Klys W., Iwanow K. i wsp. Wartość odżywcza produktów i potraw. Dieta bezglutenowa, co wybrać? PZWL, Warszawa 2001.
16. Fouda M.A., Khan A.A., Sultan M.S. i wsp. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can. J. Gastroenterol.* 2012; 26: 819–829.
17. Skrzzelewska K., Czerwionka-Szaflarska M. Analiza zmian w jamie ustnej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z chorobą trzewną. *Przegl. Pediatr.* 2004; 34: 21–25.
18. Vajro P., Paoletta G., Maggiore G., Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56: 663–670.
19. Nastasio S., Sciveres M., Riva S. i wsp. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56: 671–674.
20. Farahid O.H., Khawaja N., Shennak M.M. i wsp. Prevalence of coeliac disease among adult patients with autoimmune hypothyroidism in Jordan. *East Mediterr. Health J.* 2014; 20: 51–55.
21. Szaflarska-Popławska A. Coexistence of coeliac disease and type 1 diabetes. *Prz. Gastroenterol.* 2014; 9: 11–17.
22. Batur-Caglayan H.Z., Irkec C., Yildirim-Capraz I., Atalay-Akyurek N., Dumlu S. A case of multiple sclerosis and celiac disease. *Case Rep. Neurol. Med.* 2013. doi: 10.1155/2013/576921.
23. Satora D., Bochen K., Prystupa A. i wsp. Celiakia — choroba nie tylko dziecięca. *Fam. Med. & Prim. Care Rev.* 2011; 13: 90–94.
24. Reguła J., Smidowicz A. Share of dietary supplements in nutrition of coeliac disease patients. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2014; 13: 301–307.
25. Szaflarska-Popławska A. Czy możliwe jest wyleczenie z celiakii? Badania wstępne. *Pediatr. Współcz.* 2010; 12: 186–190.
26. Sainsbury K., Mullan B., Sharpe L. Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms. *J. Psychosom. Res.* 2013; 75: 135–141.
27. Araújo H.M., Araújo W.M. Coeliac disease. Following the diet and eating habits of participating individuals in the Federal District, Brazil. *Appetite* 2011; 57: 105–109.
28. Verrill L., Zhang Y., Kane R. Food label usage and reported difficulty with following a gluten-free diet among individuals in the USA with coeliac disease and those with noncoeliac gluten sensitivity. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2013; 26: 479–487.

CELIAKIA – NAJNOWSZE ZALECENIA

Celiac disease – latest recommendations

authors: *Katarzyna Gładyś¹, Zdzisław Kochan¹, Sylwia Małgorzewicz²*

1 Zakład Biochemii Żywnienia, Katedra Żywnienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr hab. med. Zdzisław Kochan

2 Katedra Żywnienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: dr hab. med. Sylwia Małgorzewicz, prof. nadzw.

Streszczenie

Celiakia (celiac disease; CD) jest schorzeniem o podłożu autoimmunizacyjnym, w którym dochodzi do przewlekłego zapalenia błony śluzowej jelita cienkiego na skutek spożywania pokarmów zawierających gluten. W 2012 roku European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) i w 2015 roku The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) opublikowały nowe wytyczne dotyczące diagnostyki CD. Eksperci są zgodni co do rezygnacji z rutynowych biopsji jelita cienkiego, natomiast podkreślają nieocenioną rolę analizy żywnieniowej wykonanej przez wykwalifikowanego dietetyka, połączonej z oznaczeniem specyficznych przeciwciał i oceną kliniczną. Podkreśla się, że samo badanie serologiczne nie jest miarodajnym wskaźnikiem skuteczności leczenia CD, szczególnie, że stężenie przeciwciał anti-tTG może być lekko podwyższone w niektórych chorobach autoimmunizacyjnych. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji na temat innych metod kontroli terapii żywnieniowej CD – obiecująco prezentują się próby kliniczne z pomiarem poziomu jelitowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (I-FABP) czy epitopów 33-mer w kale. Natomiast takie metody jak „szybki test przesiewowy”, badanie przeciwciał anti-tTG w kale i ślinie nie przyniosły dotychczas wiarygodnych wyników. Mimo, że etiopatogeneza CD głównie opiera się na predyspozycji genetycznej i czynnikach środowiskowych, to coraz częściej zwraca się również uwagę na odmienny skład mikrobiomu jelitowego u pacjentów z celiakią.

Słowa kluczowe: *celiakia, rekomendacje, dieta bezglutenowa*

Wstęp

Celiakia (celiac disease; CD) jest schorzeniem o podłożu autoimmunizacyjnym, w którym u osób predysponowanych genetycznie dochodzi do przewlekłego zapalenia błony śluzowej jelita cienkiego na skutek spożywania pokarmów zawierających gluten. Choroba ta dotyczy 1% populacji europejskiej i coraz częściej bywa diagnozowana w wieku dorosłym, nawet po 60 roku życia. Według najnowszych wytycznych European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) oraz The Oslo definitions for coeliac disease wyróżniamy aktualnie 4 główne postaci CD: objawowa – klasyczna, w której dominują symptomy z przewodu pokarmowego (biegunka, utrata masy ciała, bóle brzucha) oraz nieklasyczna z przewagą symptomów spoza przewodu pokarmowego (m. in. anemia, zaburzenia miesiączkowania, osteoporoza), subkliniczna – skąpoobjawowa, latentna (u pacjenta występowała kiedyś enteropatia jelitowa, ale aktualnie są dodatnie jedynie testy genetyczne, natomiast markery serologiczne ora objawy mogą, ale nie muszą występować) oraz potencjalna (brak zmian zapalnych w jelicie przy jednoczesnym dodatnim teście serologicznym i genetycznym – objawy i enteropatia jelitowa mogą, ale nie muszą się kiedyś pojawić)^{1,2}. Mimo, że czynnik genetyczny (HLA-DQ2, HLA-DQ8) i środowiskowy odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie CD to coraz częściej w badaniach naukowych zwraca się uwagę na odmienny skład mikrobiomu jelitowego u tych pacjentów, jako kolejny element silnie wpływający na powstanie przewlekłego procesu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego.

Mikrobiom jelitowy – nowa przyczyna czy skutek celiakii?

Wyniki ostatnich badań jednoznacznie sugerują występowanie odmiennego składu mikrobiomu jelitowego u pacjentów z CD w porównaniu z grupą kontrolną, co stwarza przede wszystkim nowe pytanie – czy jest to przyczyna czy skutek tego schorzenia. Przypuszcza się, że nieprawidłowa kompozycja bakterii w obrębie jelit może mieć znaczący wpływ na etiopatogenezę tego schorzenia. Po pierwsze, coraz częściej obserwujemy pojawianie się objawów CD w późnym wieku, mimo ekspozycji pokarmowej na gluten od dziecka. Po drugie, tylko 2–5%

osób posiadających HLA DQ2/8 choruje na CD. Po trzecie, zauważono, że u pacjentów z CD występuje tzw. zespół nieszczelnego jelita (leaky gut syndrome) predestynujący do powstawania zaburzeń w obrębie trawienia i wchłaniania substancji odżywczych oraz funkcjonowania jelitowego układu immunologicznego. Po czwarte, w wielu badaniach klinicznych zwrócono uwagę, że osoby z CD częściej chorowały w dzieciństwie na jelitowe infekcje wirusowe i bakteryjne w porównaniu do grupy kontrolnej, co również mogło modulować niekorzystnie skład mikrobiomu jelitowego. W jelitach zdrowych osób dominującymi bakteriami są Firmicutes i Bacteroides, następnie Proteobacteria i Actinobacteria, natomiast w kale pacjentów z aktywną postacią CD zauważono wzrost szczególnie Proteobacteria, głównie Escherichia coli, Bacteroides (również w leczonej CD) i Staphylococcus, w tym m. in. S. epidermidis i S. pasteurii, a spadek populacji korzystnych mikrobów, jak Bifidobacterium (także w leczonej CD) oraz Lactobacillus i Streptococcus³. Kwestia Firmicutes jest nadal sporna – w niektórych pracach zaobserwowano wzrost ich obecności w kale pacjentów z CD, a w innych – spadek. W badaniach klinicznych podejmuje się już próby modyfikowania składu mikrobiomu jelitowego za pomocą probiotykoterapii, ale nadal brak jednoznacznych wytycznych w tym zakresie. Dla przykładu, w pracy M. Olivares i wsp. z 2014 r. zastosowano podwójnie ślepa, randomizowaną, kontrolowaną placebo próbę suplementacji kapsułkami zawierającymi Bifidobacterium longum CECT 7347 u 33 dzieci z nowo zdiagnozowaną CD i wyniki prezentowały się dość obiecująco – zauważono m. in. znamienne statystycznie, w porównaniu do grupy kontrolnej, obniżenie ilości niekorzystnych bakterii z rodzaju B. fragilis oraz sIgA i TNF- α w kale dzieci z celiakią⁴. W innym badaniu J. Harnett i wsp. z 2016 r. zakwalifikowano 45 dorosłych z jedynie częściowo występującą poprawą kliniczną CD mimo rocznego przestrzegania diety bezglutenowej i podzielono ich na dwie grupy – pierwsza otrzymywała 5 g probiotyku VSL #TM (n = 23), druga – 5 g placebo (n = 22) doustnie 2 razy na dobę przez 12 tygodni⁵. W tym przypadku wyniki nie były już tak obiecujące – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie bakterii w kale między grupami i uznano, że zastosowana probiotykoterapia przyjmowana doustnie w okresie 12 tygodni niestety nie wpływa znacząco na proces leczenia CD.

Zmiany dotyczące diagnostyki celiakii u dzieci

W diagnostyce CD nadal obowiązującym standardem jest badanie serologiczne oceniające obecność przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (tTG), endomysium mięśni gładkich (EmA) i deamidowanym peptydom gliadyny (DPG), biopsja jelita cienkiego z pobraniem materiału histopatologicznego oraz testy genetyczne (HLADQ2/8). Według najnowszych wytycznych ESPGHAN u dzieci można jednak zrezygnować z biopsji jelita cienkiego, ale tylko wtedy gdy są widoczne klasyczne objawy CD (spadek masy ciała, biegunka, niedożywienie, niski wzrost), stężenie anty-tTG we krwi 10-krotnie przewyższa normę, a wynik EmA i HLA DQ2/8 jest dodatni¹. U dorosłych zaś biopsja jelita cienkiego uznawana jest za złoty standard diagnostyczny. Przy interpretacji wyniku przeciwciał należy zawsze brać pod uwagę całkowity poziom IgA w surowicy, wiek pacjenta, podaż glutenu i stosowane leki immunosupresyjne. Pacjenci z prawidłowym poziomem surowiczych IgA powinni mieć wykonywane testy serologiczne w klasie IgA, natomiast osoby z obniżonym poziomem surowiczych IgA (< 0,2 g/l) – w klasie IgG. W schemacie diagnostycznym ESPGHAN z 2012 roku podstawowym markerem serologicznym jest anty-tTG. Zauważono, że wysokie stężenie tych przeciwciał we krwi jest silniej skorelowane z postępującą atrofią kosmków jelitowych, niż niskie i graniczne stężenia. Jednakże to przeciwciała EmA są uznawane za najbardziej wiarygodne, ponieważ lekko podwyższony poziom anty-tTG (bez EmA) może występować również w innych chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym (np. łuszczycy), nowotworach, zakażeniach, uszkodzeniu mięśnia sercowego lub wątroby. W badaniu V. Ribeiro-Capral i wsp. z 2011r. zaobserwowano, że 27% pacjentów z chorobą Crohna miało podwyższony poziom przeciwciał IgA-tTG (ale nie EmA)⁶.

Z punktu widzenia dietyka bardzo ważne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta do diagnostyki w kierunku CD – należy zawsze podkreślać, że co najmniej 6 tygodni przed badaniami dieta powinna zawierać gluten w tradycyjnej ilości (ok. 10–15 g/dzień) podzielony na kilka porcji w ciągu dnia.

Nowe proponowane testy diagnostyczne – czy są skuteczne?

Eksperci nieustannie poszukują nowych, mniej inwazyjnych metod diagnostycznych w kierunku CD, jednakże wiele z nich nadal nie charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Do takich prób zaliczane są tzw. „testy przyłóżkowe” (Point-of-care test anty-tTG) wykorzystujące krew włośniczkową z palca w ocenie stężenia przeciwciał anty-tTG oraz badanie anty-tTG w kale i ślinie. Wg ESPGHAN „testy przyłóżkowe” pomimo dość dużej czułości w porównaniu z poziomem anty-tTG badanym w referencyjnym laboratorium, wymagają obecności odpowiednio przeszkolonej osoby podczas pobrania materiału biologicznego, ponadto nadal brakuje odpowiednich norm populacyjnych¹. Z kolei British Society of Gastroenterology (BSG) zwraca uwagę, że istnieje duże ryzyko zwiększenia ilości diagnoz CD stawianych bez udziału lekarza i nie poprzedzonych biopsją jelita cienkiego, co może prowadzić do nieuzasadnionego stosowania diety bezglutenowej⁷. Przeciwciała anty-tTG są wykrywalne również w ślinie u osób z CD, ale precyzja i dostępność takich testów są znacznie niższe niż w przypadku typowej serologii, oznaczanej z krwi. Taka sama sytuacja dotyczy metody wykrywania przeciwciał swoistych dla CD (IgG, IgA, sIgA) w kale – nie jest ona rzetelnym markerem w diagnostyce tej choroby.

Kontrola leczenia celiakii – aktualnie dostępne metody i nowe obiecujące propozycje

Ekspertcy są zgodni co do rezygnacji z rutynowych biopsji jelita cienkiego, natomiast podkreślają nieocenioną rolę analizy żywnościowej wykonanej przez wykwalifikowanego dietetyka, połączonej z oznaczeniem specyficznych przeciwciał i oceną kliniczną^{8,9}. Rzetelna ocena dietetyczna stanowi kluczową rolę w ocenie skuteczności leczenia CD i jest również nieodzownym elementem w kwalifikacji pacjentów do ewentualnej ponownej biopsji jelita cienkiego. Za złoty standard w analizie dietetycznej jest uznawana Standaryzowana Ocena Dietetyka (Standardized Dietitian Evaluation; SDE) oceniająca znajomość przez pacjenta składników i dodatków żywnościowych, w których może znajdować się gluten, zwyczajową dietę pacjenta na podstawie dzienniczka żywieniowego co najmniej 3-dniowego (z dokładnym zaznaczeniem nazw firm produktów i występujących dolegliwości po ich spożyciu), przyjmowane przez pacjenta leki i suplementy diety oraz stosowane kosmetyki, możliwość ewentualnego ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego, umiejętność radzenia sobie pacjenta ze spożywaniem posiłków poza domem i ewentualną możliwość pomocy osób trzecich w realizacji leczenia dietetycznego. Ponadto dietetyk może również wykorzystać szybkie przesiewowe testy wstępnie oceniające przestrzeganie diety bezglutenowej, takie jak Kwestionariusz wg Biagi oraz Celiac Dietary Adherence Test (CDAT) oraz powinien każdorazowo sprawdzać stan odżywienia pacjenta z CD. Metody SDE oraz CDAT zostały poddane walidacji w 2009 r. w grupie 200 pacjentów z potwierdzoną histopatologicznie CD przez D. Leffler i wsp., gdzie ich wynik dodatnio korelował ze stężeniem anty-tTG w surowicy krwi, natomiast Kwestionariusz wg Biagi przeprowadzony był przez F. Biagi i wsp. w 2012 r. wśród 141 chorych na CD będących na diecie bezglutenowej (średnio 27 miesięcy) poddanych kontroli histopatologicznej, klinicznej i serologicznej^{10,11}. Również zauważono silną korelację pomiędzy wynikami kwestionariusza a badaniem przeciwciał i biopsją jelita cienkiego. Należy zawsze podkreślać, że kontrola leczenia CD nie może opierać się jedynie na testach serologicznych. Stężenie przeciwciał może nie odzwierciedlać faktycznego stanu błony śluzowej jelita cienkiego (np. anty-tTG wzrasta głównie przy wyraźnych zmianach, a nie małych), ponadto zdarza się, że przy konsumowaniu niewielkich ilości glutenu wynik przeciwciał wraca do normy, co stwarza problem błędnej interpretacji. Dodatkowo, co zostało już wcześniej wspomniane, lekko podwyższony wynik anty-tTG2 może być obecny również w innych jednostkach chorobowych.

Jedną z obiecujących metod oceniających skuteczność terapii CD jest pomiar jelitowych białek wiążących kwasy tłuszczowe (Intestinal fatty acid binding protein; I-FABP) we krwi. Stanowią one 1-2% białek cytoplazmatycznych dojrzałych enterocytów i są uznawane za marker ich uszkodzenia – nadmierna apoptoza komórek jelitowych powoduje uwalnianie I-FABP do krwioobiegu. W badaniu M. Adriaanse i wsp. z 2012 r. u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CD zauważono, że występuje wysoki poziom I-FABP we krwi (za punkt odcięcia przyjęto 382 pg/ml)¹². Po wprowadzeniu diety bezglutenowej zauważono obniżenie stężenia I-FABP w pierwszym roku leczenia, a potem lekki wzrost i utrzymywanie się na stale podwyższonym poziomie w porównaniu do grupy kontrolnej (mimo braku atrofii kosmków jelitowych i u większości osób niskiego poziomu anty-tTG). Autorzy badania sugerują, że zjawisko to wskazuje w pewnym stopniu na trwałe uszkodzenie enterocytów u niektórych pacjentów z CD. Wyniki badań histopatologicznych potwierdzają, że u dorosłych pacjentów z CD często następuje bardzo powolna lub niepełna regeneracja błony śluzowej jelita cienkiego mimo stosowania ścisłej diety bezglutenowej. Z racji, że stężenie I-FABP silnie koreluje ze stopniem zaniku kosmków jelitowych, nawet w przypadku łagodnych zmian (anty-tTG2 koreluje tylko z wyraźnymi zmianami) proponuje się równoczesne badanie anty-tTG i I-FABP u pacjentów z CD, aby uzyskać szerszy pogląd na stan błony śluzowej jelit.

Kolejnym obiecującym markerem w kontroli leczenia CD jest ocena zawartości epitopów 33-mer w kale. W badaniu I. Comino i wsp. z 2012 r., w którym brało udział 63 chorych na CD zaobserwowano wzrost stężenia opornych na trawienie epitopów glutenu w kale w zależności od ilości spożywanego glutenu¹³. Wydalanie peptydów glutenu u pacjentów z CD następowało już na trzeci dzień po prowokacji glutenem. Wyniki potwierdzano z markerami serologicznymi i histopatologicznymi. Z kolei w innym badaniu I. Comino i wsp. z 2016 r. wśród 188 pacjentów z CD u 56 wykryto immunogenne peptydy glutenu w kale, wskazujące na brak ścisłego przestrzegania diety bezglutenowej, ponadto zaobserwowano brak korelacji między ilością tych peptydów w kale, a wynikiem anty-tTG14. Dodatnia korelacja dotyczyła tylko anty-DPG. Autorzy badania skłonili się ku wnioskowi, że badanie m. in. 33-mer w kale pacjentów z CD jest metodą czulszą niż samo badanie przeciwciał w monitoringu leczenia żywieniowego tego schorzenia.

Suplementy z enzymami trawiącymi gluten

Nowe proponowane próby leczenia CD, takie jak: zastosowanie antagonistów zonuliny, inhibitorów tTG czy immunoterapia, przechodzą nadal fazę badawczą, zatem nadal najskuteczniejszą oraz podstawową formą terapii tego schorzenia jest ścisła dieta bezglutenowa. Na rynku farmaceutycznym pojawiły się także suplementy zawierające enzymy trawiące gluten, które zyskują coraz większe zainteresowanie wśród pacjentów z CD. Niestety ich rzetelność jest ciągle poddawana wątpliwościom. Przede wszystkim suplementy to nie leki, a więc ich skład nie podlega ścisłym normom. Brak również badań klinicznych na temat skuteczności działania wybranych mieszanek enzymów w przewodzie pokarmowym pacjentów z CD, są tylko nieliczne badania in vitro, których wyniki wskazują na zdolność strawienia glutenu przez mieszaniny wybranych enzymów tylko w określonych mikroilościach¹⁵.

Opisane suplementy diety mogą powodować chwilową poprawę samopoczucia, ale wielu ekspertów wiąże to z efektem placebo i podkreśla, że może na niego wpływać również dodatkowa zawartość witamin z grupy B i probiotyków w tych preparatach.

Dieta bezglutenowa – regulacje prawne

Regulacje prawne dotyczące etykietowania czy oznaczania środków spożywczych stale ulegają zmianie. Według Rozporządzenia Komisji (UE) nr 828/2014 z dnia 30 VII 2014 r. „należy również zezwolić, aby żywności zawierającej składniki naturalnie bezglutenowe można było nadawać oznaczenia wskazujące na nieobecność glutenu (...)” oraz „zakazuje się przekazywania informacji na temat nieobecności lub zmniejszonej zawartości glutenu w preparatach do początkowego żywienia niemowląt i w preparatach do dalszego żywienia niemowląt (...)”¹⁶

Z kolei według Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1169/2011 z dnia 25 X 2011 r. producent nie musi umieszczać pochodzenia syropu glukozowego na bazie pszenicy zawierającej dekstrozę czy jęczmienia, także maltodekstryny na bazie pszenicy, jeśli poziom glutenu nie przekracza dopuszczanej normy na produkty bezglutenowe (< 20 mg glutenu/kg produktu)¹⁷. Oczywiście każdorazowo producent jest także zobowiązany do umieszczania na opakowaniu informacji na temat pochodzenia skrobi i skrobi modyfikowanej, jeżeli skrobia ta może zawierać gluten oraz ogólnie składników alergicznych, w tym glutenu.

Wprowadzanie glutenu do diety niemowlęcia

Według najnowszych wytycznych ESPGHAN z 2016 r. u dzieci z predyspozycją genetyczną w kierunku celiakii wiek i karmienie piersią w momencie wprowadzania glutenu do diety nie mają wpływu na ryzyko wystąpienia celiakii (do 1 roku życia)¹⁸. Zaleca się zatem wprowadzanie glutenu do diety niemowlęcia między 4 a 12 miesiącem życia, zaczynając najlepiej od mniejszych porcji (na podstawie badań obserwacyjnych).

Podsumowanie

Choroba trzewna jest powszechnym schorzeniem, pojawiającym się u osób w różnym wieku, co skłania wielu badaczy do poszukania nowych i mniej inwazyjnych metod diagnostycznych oraz kontrolujących terapię tego schorzenia. Obiecująco prezentują się m. in. analiza I-FABP we krwi czy immunogenywnych peptydów glutenu w kale. Wiadomo, że nieodłącznym elementem oceny skuteczności leczenia CD jest rzetelna ocena dietetyczna, która stanowi bardzo często podstawę do dalszych decyzji klinicznych. Ważne jest przekazywanie pacjentowi wiarygodnej wiedzy opartej na najnowszych wytycznych i rozporządzeniach oraz podkreślanie, że sam test serologiczny nie wystarczy w monitoringu leczenia CD. Należy przy tym pamiętać, że w świetle ostatnich badań dieta bezglutenowa powinna uwzględniać naturalne produkty wspomagające wzrost korzystnego mikrobiomu jelitowego, powinna zawierać jak największą ilość nisko-przetworzonych produktów bezglutenowych, wapnia, żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 i witaminy D3. Na początku leczenia powinno się również zastosować dietę lekkostrawną oraz rozważyć dietę z ograniczeniem laktozy ze względu na często współwystępującą wtórną nietolerancję laktozy. W każdym przypadku rozpatruje się także ewentualną suplementację konkretnymi witaminami, składnikami mineralnymi czy probiotykami.

Piśmiennictwo



1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136-60.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62 (1): 43-52.
3. Sanz Y. Microbiome and gluten. *Ann Nutr Metab.* 2015; 67 Suppl 2: 28-41.
4. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr.* 2014; 112(1): 30-40.

5. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 1: 1-16.
6. Ribeiro-Cabral VL, da-Silva-Patricio FR, Ambrogini-Junior O, Jankiel-Miszputen S. Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn's disease and autoimmune diabetes. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(9): 453-7.
7. Ludvigsson JF, Bai CJ, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel AD, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014; 63(8): 1210-28.
8. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(2): 121-6.
9. Internal Clinical Guidelines Team (UK). *Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management.* National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015: 1-22.
10. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(5): 530-6.
11. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, Trotta L, Vattiato C, Balduzzi D, Brusco G, Andrealli A, Cisarò F, Astegiano M, Pellegrino S, Magazzù G, Klersy C, Corazza GR. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr.* 2012; 108(10): 1884-8.
12. Adriaanse MP, Tack GJ, Passos VL, Damoiseaux JG, Schreurs MW, van Wijck K, Riedl RG, Masclee AA, Buurman WA, Mulder CJ, Vreugdenhil AC. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(4): 482-90.
13. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, Casqueiro J, Rodríguez-Herrera A, Cebolla A, Sousa C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 670-7.
14. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, Ribes-Koninckx C, Sierra C, Rodríguez-Herrera A, Salazar JC, Caunedo Á, Marugán-Miguelsanz JM, Garrote JA, Vivas S, Lo Iacono O, Nuñez A, Vaquero L, Vegas AM, Crespo L, Fernández-Salazar L, Arranz E, Jiménez-García VA, Antonio Montes-Cano M, Espín B, Galera A, Valverde J, Girón FJ, Bolonio M, Millán A, Cerezo FM, Guajardo C, Alberto JR, Rosinach M, Segura V, León F, Marinich J, Muñoz-Suano A, Romero-Gómez M, Cebolla Á, Sousa C. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(10): 1456-1465.
15. Janssen G, Christis C, Kooy-Winkelaar Y, Edens L, Smith D, van Veelen P, Koning F. Ineffective degradation of immunogenic gluten epitopes by currently available digestive enzyme supplements. *PLoS One.* 2015; 10(6): 1-15.
16. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 828/2014 z dnia 30 lipca 2014 r. w sprawie przekazywania konsumentom informacji na temat nieobecności lub zmniejszonej zawartości glutenu w żywności. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej*, L 228/5.
17. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1169/2011 z dnia 25 października 2011 r. w sprawie przekazywania konsumentom informacji na temat żywności, zmiany rozporządzeń Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1924/2006 i (WE) nr 1925/2006 oraz uchylecia dyrektywy Komisji 87/250/EWG, dyrektywy Rady 90/496/EWG, dyrektywy Komisji 1999/10/WE, dyrektywy 2000/13/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, dyrektyw Komisji 2002/67/WE i 2008/5/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 608/2004. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej*, L 304/18.
18. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx K, Catassi C, Domello M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone

R. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2016; 62(3): 507-13.

Article

Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease

Katarzyna Gładys¹, Jolanta Dardzińska^{1,*} , Marek Guzek², Krystian Adrych² 
and Sylwia Małgorzewicz¹

¹ Department of Clinical Nutrition, Medical University of Gdansk, Dębinki St. 7, 80-211 Gdańsk, Poland; katarzyna.gladys@gumed.edu.pl (K.G.); sylwia.malgorzewicz@gumed.edu.pl (S.M.)

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Gdansk, Dębinki St. 7, 80-211 Gdańsk, Poland; marek.guzek@gumed.edu.pl (M.G.); krystian.adrych@gumed.edu.pl (K.A.)

* Correspondence: annadar@gumed.edu.pl; Tel.: +48-58-349-2723

Received: 16 June 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 31 July 2020



Abstract: Adherence to a gluten-free diet (GFD) is currently the mainstay of treatment strategy for celiac disease (CD). The aim of our study was measuring a GFD adherence in CD patients using two newly validated methods of dietary assessment—Standardized Dietician Evaluation (SDE) and the Celiac Dietary Adherence Test (CDAT). Ninety-two adults with CD were evaluated by a registered dietitian with extensive experience with the use of SDE and CDAT. Duodenal biopsy was performed and blood was drawn for serum anti-endomysial, anti-deamidated gliadin peptide and anti-tissue transglutaminase antibodies in forty four of those patients. The results of CDAT and SDE were very convergent, but SDE scores better correlated with serologic and histologic findings. As many as 24–52% of study participants did not adhere well enough to a GFD. Insufficient adherence to a GFD in CD patients is still a significant problem. The knowledge about gluten content in food ingredients and additives is very low among adults with CD. SDE is the most accurate method in assessing compliance with a GFD and is especially helpful in determining hidden sources of gluten. The CDAT may be a fast tool for screening for a GFD adherence in CD patients.

Keywords: adherence to a gluten-free diet; refractory celiac disease; dietitian assessment; standardized dietary evaluation

1. Introduction

Celiac disease (CD) is a lifelong autoimmune disease in which the ingestion of gluten triggers a cellular and humoral immune response leading to small-intestinal mucosal damage in genetically predisposed individuals. It affects approximately 1 in 100 people in Europe and is more common in women than in men [1]. Although new treatment strategies for CD are being developed, until now the only accepted therapy for patients with CD continues to be a lifelong adherence to a gluten-free diet (GFD). It involves the avoidance of foods containing even small amounts of prolamins found in wheat, rye, and barley [2]. Toxicity of avenin, the prolamins of oats, is somewhat disputable [2,3]. Following a strict GFD can induce disease remission and can also reduce the risk of long-term complications such as malignancy (mainly T-cell lymphoma), liver disease, osteoporosis, microcytic anemia, malocclusion, psychiatric diseases, reproductive tract disorders, and other autoimmune diseases [1,2]. However, a significant number of patients do not sustain dietary restriction. According to available data, the compliance with a GFD did not improve over the past twenty years [4,5]. In turn, difficulty adhering to a GFD is associated with reduction in patients' quality of life and psychological distress [6]. The currently available methods to assess GFD adherence include clinician and dietitian interview,

CD-specific titers, or repeated endoscopy with duodenal biopsy. However, it is raised that none of these techniques is sufficiently sensitive. According to the World Gastroenterology Organization (WGO) [7] and The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [8], duodenal biopsy is not the standard way to monitor GFD compliance in CD patients and should be recommended only in patients with persistent or relapsing symptoms without other explanations for those symptoms. It is known that complete mucosal healing in the majority of CD adults may require up to two years or more on GFD, and may sometimes be impossible to achieve despite good adherence to GFD [9,10]. It was also shown that negative serology does not necessarily indicate good GFD adherence and normalization of EMA and tTG antibodies is possible even in patients that consume small amounts of gluten and in whom recovery of the small intestinal mucosa is incomplete [11–14]. Conversely, mildly elevated tTG antibody levels may also occur in other autoimmune diseases (e.g., Crohn's disease) and other disorders [15,16]. In experts' opinion [7,8], serological testing should not be done alone, without detailed evaluation of the clinical situation and a GFD adherence. However, in some groups of patients (especially children, adolescents, and seniors) dietary assessment may be difficult due to unreliable self-reports or a lack of cooperation with a dietitian, therefore, new laboratory tests to monitor adherence are awaited in clinical practice like detection of gluten immunogenic peptides in feces [17–19] or intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in the blood [20]. Nevertheless, dietary assessment is still of great importance [7,8]. It is emphasized that such an evaluation should be performed by highly qualified dietitians or physicians with appropriate training, but access to such professionals may be limited. Another important problem is that those assessments are non-objective and thus are not directly comparable, because different methods are used to check a GFD adherence, such as food diaries, 24 h recalls, dietitian interviews, self-reported questionnaires, food frequency questionnaires, or short questions, as it was in the DiGiacomo et al. study [21]. Adherence to a GFD was defined by them as an affirmative answer to the question: "Are you on a gluten-free diet?" [21]. Therefore it seems to be essential to create and introduce into clinical practice and scientific research standardized dietary tools to measure a GFD adherence [22,23]. It would also be desirable that such a tool is straightforward and potentially used even by non-expert personnel [24]. One such method is a fast questionnaire based on four simple questions with a five-level score carried out by Biagi [23,24]. However, this method has some limitations, because not every celiac patient who checks the labels of packaged food can also identify ingredients containing gluten. Two other novel interesting methods of evaluation of a GFD adherence were proposed by Leffler et al. [11,25]. The first is a Standardized Dietician Evaluation (SDE) based on a detailed interview conducted by an experienced dietitian. It is important that daily food diary or 24 h diet recall are only part of this method and not the only form of assessment of compliance with a GFD. The second tool, Celiac Dietary Adherence Test (CDAT) is less time consuming, but according to the authors [11] can easily identify patients at high risk of poor adherence. Both methods were validated in an American population of adults with CD and allowed a reliable assessment of gluten exposure. They can also be helpful in the diagnosis of refractory celiac disease (RCD). Therefore, the aim of the present study was to measure a GFD adherence in Polish CD patients with the use of the CDAT and the SDE and to compare CDAT and SDE scores with results of duodenal biopsies and levels of anti-endomysial (EMA), anti-deamidated gliadin peptide (DGP), and anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies.

2. Materials and Methods

The study was conducted from January 2015 to April 2018 and included 92 adults (78 women and 14 men) with CD aged 37.8 ± 12.2 years. All of them were outpatients under the care of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Gdansk and also members of the Polish Association of People with Celiac Disease.

2.1. Selection Procedure

A random selection was performed. Participation in the study was proposed to all patients who came to the gastroenterologist for a follow-up visit and met the criteria for inclusion (age over 18 years and diagnosis of CD based on serological and histological markers, according to British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis of CD in adults [26]). Patients who had followed a GFD for less than one year were excluded. The decision to perform a control duodenal biopsy among recruited patients was made by the gastroenterologist based on clinical indications according to generally accepted guidelines [7,8].

The protocol was approved by the university bioethics commission (MUG Bioethics Committee approval number is NKBBN/403/201) and informed written consent was obtained from each study participant prior to study enrollment.

2.2. Dietitian Assessment

All patients who had given their consent to the study had a personal appointment with a registered dietitian extensively experienced in the dietary management of gastrointestinal disorders and CD. During this 90-min meeting all participants completed a short questionnaire (CDAT) [11], with a subsequent interview (SDE) [11].

2.3. Celiac Dietary Adherence Test (CDAT)

The CDAT (created and validated by a panel of experts consisting of gastroenterologists, dietitians, psychologists, and CD patients) takes into account five of the most important aspects of compliance with a GFD: the occurrence of CD symptoms, the patient's knowledge of the disease and its treatment, confidence in treatment effectiveness, the motivating factors to adherence to a GFD, and self-reported GFD adherence. The questionnaire consists of 7 items on a 5-point Likert scale, and the sum of the numeric values assigned to the answers provides a score ranging from 7 to 35 points. The interpretation was as following: 7 points—excellent GFD adherence; 8–12 points—very good GFD adherence; 13–17 points—insufficient/inadequate GFD adherence, and >17 points—poor GFD adherence. The English version of CDAT was translated into Polish by two independent fluent English-speaking specialists with the forward/backward translation procedure. The tool was then tested out in 12 women and 10 men. All of them found it fully understandable and the twice-obtained results were consistent with the dietary assessment performed by a dietitian.

2.4. Standardized Dietician Evaluation (SDE)

The SDE is considered the gold standard when testing compliance with a GFD because it is based on a detailed interview conducted by an experienced dietitian. The SDE consists of three parts:

1. an in-depth analysis of the patient's diet based on a 24 h or a 3 day nutritional interview;
2. an assessment of the patient's ability to identify gluten in selected food ingredients and additives (Food Labels Quiz); The Food Label Quiz consists of 28 nutrient components; patient has to determine which food ingredients and additives may contain gluten;
3. Questions mainly about reading the labels on medicines, dietary supplements, or cosmetic products in order to check if they are gluten-free before using them.

The results were recorded by a dietitian on a 6-point Likert scale ranging from 1 to 6, as following: 1 point—perfect GFD adherence; 2 points—good GFD adherence; 3 points—fair GFD adherence; 4 points—poor GFD adherence; 5 points—very poor GFD adherence, and 6 points—no GFD.

2.5. Analysis in the Subgroup with Duodenal Biopsy ($n = 44$)

In 44 patients aged from 18 to 70 years (40.8 ± 12.0 years; $\text{BMI } 22.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$), who had followed GFD for at least year (6.5 ± 7.2 years; median: 3 years), duodenal biopsy was performed and blood was

drawn for serum levels of EMA, DGP, and tTG antibodies. DGP and tTG antibodies were assessed using the enzyme-linked immunosorbent assay (Euroimmun, Poland), while EMA antibodies were measured using an indirect immunofluorescence technique (Euroimmun, Poland) in the hospital laboratory. The titers were considered positive according to the manufacturer's specifications. All studied subjects had total Ig A levels within the reference range. The characteristics of the studied population is presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of the study groups.

Characteristic	All Subjects <i>N</i> = 92	Subjects with Biopsy <i>N</i> = 44
% Female	84.8	86.4
% Classic presentation	71.8	81.8
% Other autoimmune disorders	53.3	61.4

Differences between the groups were not statistically significant.

2.6. Statistical Analysis

Results are expressed as percentages (for categorical variables), mean and standard deviation, or median and interquartile range, as appropriate. The assumption of normality was verified with the Kolmogorov–Smirnov test. A *p*-value < 0.05 was considered to be statistically significant. Comparisons between the two groups were assessed with a Mann–Whitney test or chi-square tests, as appropriate. Additionally, a McNemar's test was used to assess significant statistical relationships between results of SDE and CDAT assessment. For McNemar analysis, the results of the CDAT and SDE tests were divided into two groups: good or bad. In the case of CDAT, good (Excellent + Very good); bad (Insufficient + Poor) and SDE good (Perfect + Good); and bad (Fair + Poor + Very Poor). Statistical processing of the results was performed with the use of the statistical software STATISTICA PL v 12.0 (Statsoft, Kraków, Poland).

3. Results

3.1. The Results of CDAT and SDE

The results of CDAT and SDE are presented in Table 2, Figures 1 and 2.

Table 2. The results of CDAT and SDE in the study groups (differences between the groups were not statistically significant).

Variable	All Subjects <i>N</i> = 92	Subjects with Biopsy <i>N</i> = 44
SDE score median (Q1–Q3)	2 (1–2)	2 (1–2.5)
Min-max	1–5	1–4
Adherence to a GFD according to SDE <i>n</i> (%)	70 (76.1%)	33 (75%)
CDAT score median (Q1–Q3)	13 (10–16)	13 (10–16)
Min-max	7–30	7–23
Adherence to a GFD according to CDAT <i>n</i> (%)	44 (47.8%)	21 (47.7%)

Abbreviations: CDAT—Celiac Dietary Adherence Test, GFD—gluten-free diet, SDE—Standardized Dietician Evaluation.

Based on the CDAT, 48% of all patients (*n* = 92) presented excellent or very good adherence to a GFD, whereas according to the SDE, 76% of patients presented perfect or good adherence. However, analysis using the McNemar's test showed a strong correlation between CDAT and SDE scores ($\chi^2 = 6.8$, *p* = 0.008).

The CDAT and SDE scores did not differ between women and men and in patients with classic and non-classic presentation of the disease.

In the CDAT, patients scored most frequently in questions 1 and 2, which referred to occurrence of symptoms—among 92 participants as many as 84 (91%) admitted that they were bothered by low energy level or by headaches.

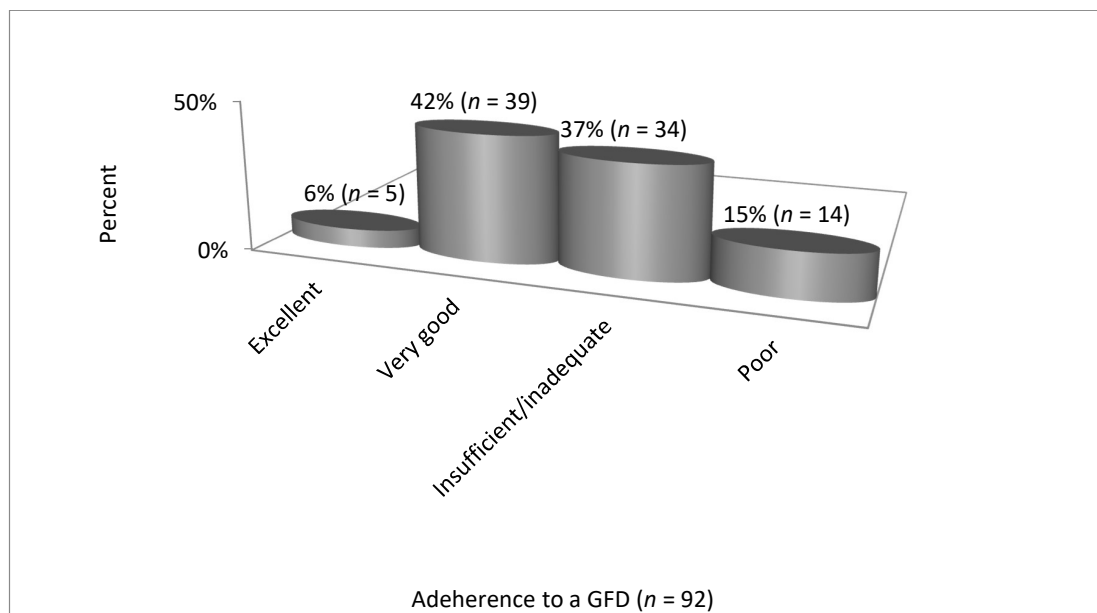


Figure 1. Adherence to a GFD by CD patients—Celiac Dietary Adherence Test, CDAT ($n = 92$). Abbreviations: GFD—gluten-free diet, CD—celiac disease, CDAT—Celiac Dietary Adherence Test.

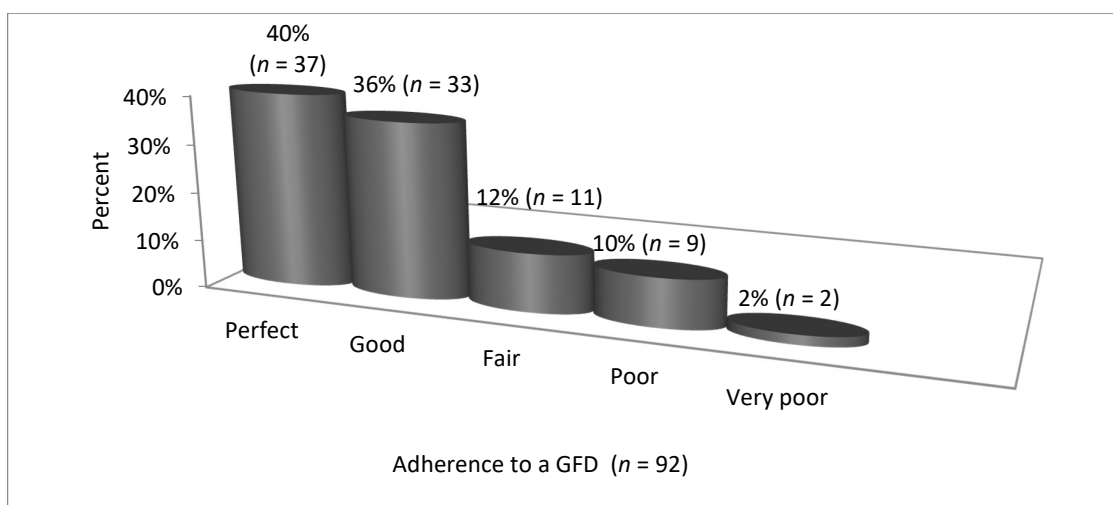


Figure 2. Adherence to a GFD by CD patients—Standardized Dietician Evaluation, SDE ($n = 92$). Abbreviations: GFD—gluten-free diet, CD—celiac disease, SDE—Standardized Dietician Evaluation.

3.2. Analysis of Results in a Subgroup with the Biopsy

In the subgroup that underwent a duodenal biopsy ($n = 44$) histologic remission (Marsh type 0) was found in 25 out of 44 subjects (56.8%). Among the biopsy group, serologic remission (defined as negative antibody tests) was found, respectively, for 100% of patients with regard to EMA IgG and tTG IgG, 88.6% of patients (39/44) for EMA IgA, 88.1% of patients (37/42) for DPG IgG, 72.7% of patients (32/44) for tTG IgA and 69% of patients (29/42) for DPG IgA.

The patients with and without histologic remission had a similar number of years on GFD, CDAT and SDE scores and antibodies levels except for tTG IgA and DPG IgG (data presented in Table 3).

Table 3. Results in patients with and without histological remission.

Variable	Remission <i>n</i> = 25	No Remission <i>n</i> = 19	Remission vs. No Remission <i>p</i>
Years on GFD	6.4 ± 6.0	6.7 ± 8.6	0.60
CDAT, points	12.6 ± 3.5	13.8 ± 4.8	0.31
SDE, points	1.7 ± 0.9	2.1 ± 1.1	0.22
tTG IgA, RU/mL	73.4 ± 55.7	103.9 ± 50.0	0.05
EMA IgA	1.6 ± 8.0	61.1 ± 161.0	0.07
DPG IgG, RU/mL	49.6 ± 56.1	96.5 ± 42.8	0.001

Abbreviations: CDAT—Celiac Dietary Adherence Test, DPG IgG—Anti Deamidated Gliadin Peptide Immunoglobulin G, EMA IgA—Anti-Endomysial Antibody Immunoglobulin A, GDF—gluten-free diet, SDE—Standardized Dietician Evaluation, tTG-IgA—Tissue Transglutaminase Immunoglobulin A.

Significant relationships between the results of the dietitian assessment (SDE and CDAT) and indices of remission in histologic and serologic findings are presented in Table 4.

Table 4. Relationships between the results of the dietitian assessment (SDE and CDAT) and indices of remission in histologic and serologic findings.

Index	SDE	CDAT
Histological remission	$\chi^2 = 6.52; p = 0.010$	$\chi^2 = 0.04; p = 0.801$
Absence of tTG IgA	$\chi^2 = 12.91; p = 0.003$	$\chi^2 = 2.37; p = 0.123$
Absence of EMA Ig A	$\chi^2 = 22.70; p = 0.000$	$\chi^2 = 10.21; p = 0.010$
Absence of DPG IgA	$\chi^2 = 11.21; p = 0.000$	$\chi^2 = 1.56; p = 0.210$

Abbreviations: CDAT—Celiac Dietary Adherence Test, DPG IgA—Anti Deamidated Gliadin Peptide Immunoglobulin A, EMA IgA—Anti-Endomysial Antibody Immunoglobulin A, SDE—Standardized Dietician Evaluation, tTG-IgA—Tissue Transglutaminase Immunoglobulin A.

3.3. Other Aspects of Dietary Evaluation (SDE)

Regarding 24 h diet recalls, 25/92 patients (27.2%) consciously or unconsciously consumed food that might have contained gluten. The most common hidden sources of gluten in diet were: “coffee-like” mixtures, tea with added flavor of unknown origin, ham and sausages, fruit yogurts, chocolates, canned fish, and sauces (mayonnaises and ketchups). Only two patients from the studied group (2.2%) ate obvious sources of gluten like wheat tortilla and wheat bread.

In the Food Label Quiz, which is a part of SDE, only 15 patients (16.3%) correctly classified all food ingredients and additives.

4. Discussion

Adherence to a GFD is nowadays the main treatment strategy for CD. However a significant portion of adults in our study had suboptimal compliance with the diet, a finding which is in agreement with previously published studies [13,27–32]. Most of those studies focused on children or adolescents with CD, while there are still few reports on adults.

The adherence in our study was measured using two standardized methods, so we can compare our results with others who used the same tools. We showed that between 24% (in SDE) and 52% (in CDAT) of patients did not adhere well enough to a GFD. Our results are almost identical to those obtained by Leffler et al. who measured adherence to a GFD with the use of SDE in a group of American patients [11,22]. Importantly, the inclusion and exclusion criteria were the same in our study and Leffler’s. The majority of participants in our study were women, as in Leffler’s study (85% in our study and 77% in Leffler’s). Moreover, the age of the respondents was similar: 37.8 years versus 44.9 years. However, in Leffler’s study the classical form of CD was more frequent (82% vs. 72% in our study), although in the subgroup of our patients with biopsy (*n* = 44) was the same as in Leffler’s study (82%).

Halmos et al. assessed the factors that can influence a GFD adherence in 5310 Australians and New Zealanders with CD using, among other methods, CDAT and found that 61% patients adhered to a

GFD, which is similar to our results [33]. Fueyo-Díaz et al. [28], using CDAT in the assessment of a large group of European patients with CD (83.3% women; mean age 35.5 years, 5 years on GFD), reported that only 70% of them adhered perfectly or very well to a GFD, whereas Muhammad et al. [29] stated that only half of UK patients (79% women, mean age 48 years) presented sufficient compliance to a GFD according to CDAT. On the other hand, as many as 86% of Swedish adolescents were adherent to a GFD when CDAT assessment was performed [32]. Those discrepancies can be explained by differences in studied groups' characteristics (e.g., percentage of concomitant diseases) and organization of health systems among countries, e.g., access to a dietitian and reimbursement of GFD. The latter concerns less wealthy countries such as Poland [34]. But we would like to emphasize that there was a strong correlation between CDAT and SDE scores in our study so our results are similar to those given by Leffler [11].

In our study we analyzed not only serologic titers but also duodenal biopsy results and we observed that SDE scores correlated better than CDAT with other clinical findings. There were significant relationships between the results of SDE and indices of histologic and serologic remission findings, whereas unlike Leffler's results [11], we did not find any relationship between CDAT score and tTG IgA levels. There are several explanations for this. Firstly, SDE is more detailed and laborious than CDAT. It consists of a 24 h diet recall, food label quiz, and discussion with an experienced dietitian which covers many aspects of a GFD, such as the cost and availability of gluten-free food, eating out, traveling, and socializing with friends. Research highlights that these problems are crucial for patients with CD [35,36]. It is also important that most CD patients can easily identify obviously forbidden products, but recognizing hidden sources of gluten is a major problem. Results of the Food Label Quiz in our study showed that reading and understanding labels is still a valid question in CD patients. Rajpoot et al. also used a food label quiz questionnaire with even more food ingredients than in SDE and pointed out that it is challenging for CD patients to maintain a good adherence to a GFD because of the extensive use of gluten-containing food additives in the food industry [37]. Recently, Paganizza et al. [31] also reported that patients' knowledge on the gluten content of foods is generally poor and is strongly associated with compliance to a GFD. Jamieson et al. using a food label and ingredient knowledge test showed that 75% of participants made at least one error in identifying gluten-free and gluten-containing foods, which may lead to unintentional gluten consumption and/or unnecessarily restricting safe foods [38]. Therefore WGO and NICE [7,8] highlight the role of the dietitian in monitoring CD treatment and many CD patients notice an urgent need to consult with a dietitian [39,40].

The second important factor in understanding the relationship between SDE and CDAT scores is that SDE focuses strictly on a GFD, and is strongly correlated with small intestinal damage (see Table 4). CDAT additionally assesses general symptoms such as a low energy level or headaches, which can be associated with the presence of concomitant diseases such as hypothyroidism or gastroesophageal reflux. Our results confirmed this observation, because patients who obtained a higher score in the CDAT than in the SDE assessment scored more points for questions on their well-being.

Based on the results of our study, the SDE assessment performed by an experienced dietitian is a very useful measure of a GFD adherence in CD patients. When it comes to CDAT, the process of validating a new tool is recommended in scientific research. In our study, we applied a few principles that made it possible to authenticate the results obtained by us. Obviously, there is a method-related error in the surveys, which is smaller if the tool has been validated for a specific population, so our results should be treated as preliminary. The trial in a bigger multi-center Polish population is needed. However, it seems that the CDAT is a simple, fast, and easily interpretable tool and can be used as the first screening tool for GFD adherence in CD patients. We agree with other authors that CDAT should preferably not be used alone without SDE and biological markers in monitoring of CD treatment [32,41] but there is an increasing amount of data suggesting that under some circumstances CDAT can be used as a single tool in the management of patients with CD [11,29,42–44].

There were several limitations in this study. Firstly, our patients were recruited from one academic centre, so the sample was relatively small and consisted mostly of women. We did not perform a power analysis and this could have biased the results. Secondly, more than half of the patients had CD with other autoimmune diseases, which could have affected the CDAT result. Thirdly, both methods can be hampered by the individual's intentional misreporting of their consumption. Unfortunately, the typical validation process for CDAT has not been carried out, however, in our opinion, the translation process and the simplicity of the test make it possible to apply it in practice. It is worth emphasizing that this is the first study in Poland that shows the benefits of using the CDAT and SDE.

In conclusion, we found that insufficient adherence to a GFD in CD patients is still a significant problem. The knowledge on gluten content in food ingredients and additives is very low among adults with CD. Our study showed that SDE is the most accurate method in assessing compliance to GFD and can help to detect especially hidden sources of gluten. The CDAT may be a fast tool for screening for a GFD adherence in CD patients.

Author Contributions: Conceptualization, methodology, K.G., M.G. and K.A.; software, validation, J.D. and S.M.; formal analysis, J.D., M.G. and S.M.; investigation, K.G.; resources, project administration, K.A. and S.M.; data curation, K.G. and J.D.; writing—original draft preparation, J.D.; writing—review and editing K.G., M.G. and S.M.; visualization, K.G.; supervision, funding acquisition, S.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lebwohl, B.; Sanders, D.S.; Green, P.H.R. Coeliac disease. *Lancet* **2018**, *391*, 70–81. [[CrossRef](#)]
2. Rostami, K.; Bold, J.; Parr, A.; Johnson, M.W. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. *Nutrients* **2017**, *9*, E846. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Richman, E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proc. Nutr. Soc.* **2012**, *71*, 534–537. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. O'Mahony, S.; Howdle, P.D.; Losowsky, M.S. Review article: Management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1996**, *10*, 671–680. [[CrossRef](#)]
5. Ciacci, C.; Cirillo, M.; Cavallaro, R.; Mazzacca, G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: Prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* **2002**, *66*, 178–185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Barratt, S.M.; Leeds, J.S.; Sanders, D.S. Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J. Gastrointest. Liver Dis.* **2011**, *20*, 241–245. [[PubMed](#)]
7. Bai, J.C.; Ciacci, C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J. Clin. Gastroenterol.* **2017**, *51*, 755–768. [[CrossRef](#)]
8. Internal Clinical Guidelines Team (UK). *Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management*; NICE Guideline, No. 20; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK, 2015.
9. Rubio-Tapia, A.; Rahim, M.W.; See, J.A.; Lahr, B.D.; Wu, T.T.; Murray, J.A. Mucosal Recovery and Mortality in Adults with Celiac Disease after Treatment with a Gluten-Free Diet. *Am. J. Gastroenterol.* **2010**, *105*, 1412–1420. [[CrossRef](#)]
10. Wahab, P.J.; Meijer, J.W.; Mulder, C.J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am. J. Clin. Pathol.* **2002**, *118*, 459–463. [[CrossRef](#)]
11. Leffler, D.A.; Dennis, M.; Edwards George, J.B.; Jamma, S.; Magge, S.; Cook, E.F.; Schuppan, D.; Kelly, C.P. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *7*, 530–536. [[CrossRef](#)]
12. Silvester, J.A.; Kurada, S.; Sz wajcer, A.; Kelly, C.P.; Leffler, D.A.; Duerksen, D.R. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: A meta-analysis. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 689–701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Mehta, P.; Pan, Z.; Riley, M.D.; Liu, E. Adherence to a Gluten-free Diet: Assessment by Dietician Interview and Serology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, e67–e70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Husby, S.; Murray, J.A.; Katzka, D.A. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 885–889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ribeiro-Cabral, V.L.; da-Silva-Patricio, F.R.; Ambrogini-Junior, O.; Jankiel-Miszputen, S. Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn’s disease and autoimmune diabetes. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2011**, *103*, 453–457. [[CrossRef](#)]
16. Bizzaro, N.; Villalta, D.; Tonutti, E.; Doria, A.; Tampoia, M.; Bassetti, D.; Tozzoli, R. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* **2003**, *48*, 2360–2365. [[CrossRef](#)]
17. Comino, I.; Real, A.; Vivas, S.; Siglez, M.A.; Caminero, A.; Nistal, E.; Casqueiro, J.; Rodríguez-Herrera, A.; Cebolla, A.; Sousa, C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am. J. Clin. Nutr.* **2012**, *95*, 670–677. [[CrossRef](#)]
18. Comino, I.; Fernández-Banares, F.; Esteve, M.; Ortigosa, L.; Castillejo, G.; Fambuena, B.; Ribes-Koninckx, C.; Sierra, C.; Rodríguez-Herrera, A.; Salazar, J.C.; et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* **2016**, *111*, 1456–1465. [[CrossRef](#)]
19. Gerasimidis, K.; Zafeiropoulou, K.; Mackinder, M.; Ijaz, U.Z.; Duncan, H.; Buchanan, E.; Cardigan, T.; Edwards, C.A.; McGrogan, P.; Russell, R.K.; et al. Comparison of clinical methods with the faecal gluten immunogenic peptide to assess gluten intake in coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, 356–360. [[CrossRef](#)]
20. Adriaanse, M.P.; Tack, G.J.; Passos, V.L.; Damoiseaux, J.G.; Schreurs, M.W.; Van Wijck, K.; Riedl, R.G.; Masclee, A.A.; Buurman, W.A.; Mulder, C.J.; et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2013**, *37*, 482–490. [[CrossRef](#)]
21. DiGiacomo, D.V.; Tennyson, C.A.; Green, P.H.; Demmer, R.T. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand. J. Gastroenterol.* **2013**, *48*, 921–925. [[CrossRef](#)]
22. Leffler, D.A.; Edwards George, J.B.; Dennis, M.; Cook, E.F.; Schuppan, D.; Kelly, C.P. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2007**, *26*, 1227–1235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Biagi, F.; Andrealli, A.; Bianchi, P.I.; Marchese, A.; Klersy, C.; Corazza, G.R. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br. J. Nutr.* **2009**, *102*, 882–887. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Biagi, F.; Bianchi, P.I.; Marchese, A.; Trotta, L.; Vattiato, C.; Balduzzi, D.; Brusco, G.; Andrealli, A.; Cisarò, F.; Astegiano, M.; et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: A cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br. J. Nutr.* **2012**, *108*, 1884–1888. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Leffler, D.A.; Edwards-George, J.; Dennis, M.; Schuppan, D.; Cook, F.; Franko, D.L.; Blom-Hoffman, J.; Kelly, C.P. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* **2008**, *53*, 1573–1581. [[CrossRef](#)]
26. Ludvigsson, J.F.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Card, T.R.; Ciacci, C.; Ciclitira, P.J.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Holdaway, A.; Van Heel, D.A.; et al. BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* **2014**, *63*, 1210–1228. [[CrossRef](#)]
27. Cadenhead, J.W.; Wolf, R.L.; Lebowitz, B.; Lee, A.R.; Zybert, P.; Reilly, N.R.; Schebendach, J.; Satherley, R.; Green, P.H. Diminished quality of life among adolescents with coeliac disease using maladaptive eating behaviours to manage a gluten-free diet: A cross-sectional, mixed-methods study. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2019**, *32*, 311–320. [[CrossRef](#)]
28. Fueyo-Díaz, R.; Gascón-Santos, S.; Asensio-Martínez, Á.; Sanchez-Calavera, M.A.; Magallon-Botaya, R. Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2016**, *108*, 138–144. [[CrossRef](#)]
29. Muhammad, H.; Reeves, S.; Ishaq, S.; Mayberry, J.; Jeanes, Y.M. Adherence to a Gluten Free Diet Is Associated with Receiving Gluten Free Foods on Prescription and Understanding Food Labelling. *Nutrients* **2017**, *9*, E705. [[CrossRef](#)]

30. Silvester, J.A.; Graff, L.A.; Rigaux, L.; Walker, J.R.; Duerksen, D.R. Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *44*, 612–619. [[CrossRef](#)]
31. Paganizza, S.; Zanotti, R.; D’Odorico, A.; Scapolo, P.; Canova, C. Is Adherence to a Gluten-Free Diet by Adult Patients with Celiac Disease Influenced by Their Knowledge of the Gluten Content of Foods? *Gastroenterol. Nurs.* **2019**, *42*, 55–64. [[CrossRef](#)]
32. Johansson, K.; Norström, F.; Nordyke, K.; Myleus, A. Celiac Dietary Adherence Test simplifies Determining Adherence to a Gluten-free Diet in Swedish Adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *69*, 575–580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Halmos, E.P.; Deng, M.; Knowles, S.R.; Sainsbury, K.; Mullan, B.; Tye-Din, J.A. Food knowledge and psychological state predict adherence to a gluten-free diet in a survey of 5310 Australians and New Zealanders with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 78–86. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ferster, M.; Obuchowicz, A.; Jarecka, B.; Pietrzak, J.; Karczewska, K. Difficulties related to compliance with gluten-free diet by patients with coeliac disease living in Upper Silesia. *Pediatr. Med. Rodz.* **2015**, *11*, 410–418. [[CrossRef](#)]
35. Whitaker, J.K.; West, J.; Holmes, G.K.; Logan, R.F. Patient perceptions of the burden of coeliac disease and its treatment in the UK. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2009**, *29*, 1131–1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Zarkadas, M.; Cranney, A.; Case, S.; Molloy, M.; Switzer, C.; Graham, I.D.; Butzner, J.D.; Rashid, M.; Warren, R.E.; Burrows, V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: Results of a national survey. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2006**, *19*, 41–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Rajpoot, P.; Sharma, A.; Harikrishnan, S.; Baruah, B.J.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Adherence to gluten-free diet and barriers to adherence in patients with celiac disease. *Indian J. Gastroenterol.* **2015**, *34*, 380–386. [[CrossRef](#)]
38. Jamieson, J.A.; Gougeon, L. Adults following a gluten-free diet report little dietary guidance in a pilot survey exploring relationships between dietary knowledge, management, and adherence in Nova Scotia, Canada. *Nutr. Res.* **2019**, *66*, 107–114. [[CrossRef](#)]
39. Mahadev, S.; Simpson, S.; Lebowhl, B.; Lewis, S.K.; Tennyson, C.A.; Green, P.H. Is dietitian use associated with celiac disease outcomes? *Nutrients* **2013**, *5*, 1585–1594. [[CrossRef](#)]
40. Hughey, J.J.; Ray, B.K.; Lee, A.R.; Voorhees, K.N.; Kelly, C.P.; Schuppan, D. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* **2017**, *17*, 156. [[CrossRef](#)]
41. Krauss, N.; Schuppan, D. Monitoring Nonresponsive Patients Who Have Celiac Disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* **2006**, *16*, 317–327. [[CrossRef](#)]
42. Hære, P.; Høie, O.; Lundin, K.E.A.; Haugeberg, G. No major reduction in bone mineral density after long-term treatment of patients with Celiac Disease. *Eur. J. Intern. Med.* **2019**, *68*, 23–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Nazareth, S.; Lebowhl, B.; Tennyson, C.A.; Simpson, S.; Greenlee, H.; Green, P.H. Dietary Supplement Use in Patients with Celiac Disease in the United States. *J. Clin. Gastroenterol.* **2015**, *49*, 577–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Assor, E.; Marcon, M.A.; Hamilton, N.; Fry, M.; Cooper, T.; Mahmud, F.H. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease. *BMC Gastroenterol.* **2015**, *15*, 181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Article

Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice

Katarzyna Gładys^{1,*}, Jolanta Dardzińska¹ , Marek Guzek², Krystian Adrych², Zdzisław Kochan¹  and Sylwia Małgorzewicz¹

¹ Department of Clinical Nutrition, Medical University of Gdansk, 80-211 Gdańsk, Poland; annadar@gumed.edu.pl (J.D.); zdzislaw.kochan@gumed.edu.pl (Z.K.); sylwia.malgorzewicz@gumed.edu.pl (S.M.)

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Gdansk, 80-211 Gdańsk, Poland; marek.guzek@gumed.edu.pl (M.G.); krystian.adrych@gumed.edu.pl (K.A.)

* Correspondence: kgladys@gumed.edu.pl; Tel.: +48-58-349-27-23

Abstract: Access to a registered dietitian experienced in celiac disease (CD) is still limited, and consultation when available focuses primarily on the elimination of gluten from the diet. Thus, the aim of this study was to evaluate the nutritional value of a gluten-free diet (GFD) in adult CD patients before, and one year after, the standard dietary education. The study included 72 CD patients on a GFD and 30 healthy controls. The dietary intake of both groups was assessed through a 3-day food diary, while adherence to a GFD in celiac subjects was assessed using Standardized Dietician Evaluation (SDE). Subsequently, all CD patients received detailed education on gluten sources, and 48 of them participated in a one-year follow-up. Results: Comparison with the control group showed that consumption of plant protein in CD patients was significantly lower, whereas fat and calories were higher. At baseline, only 62% of CD patients adhered to a GFD, but the standard dietary education successfully improved it. However, the nutritional value of a GFD after one year did not change, except for a reduced sodium intake. The CD subjects still did not consume enough calcium, iron, vitamin D, folic acid or fiber. In conclusion, while the standard dietary education improved GFD adherence, it did not significantly alter its nutritional value. Therefore, it is necessary to increase the role of a dietitian in the treatment of CD.

Keywords: celiac disease; gluten-free diet adherence; dietary assessment; dietary reference intake



Citation: Gładys, K.; Dardzińska, J.; Guzek, M.; Adrych, K.; Kochan, Z.; Małgorzewicz, S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients* **2021**, *13*, 1859. <https://doi.org/10.3390/nu13061859>

Academic Editor: Anil K. Verma

Received: 22 April 2021

Accepted: 26 May 2021

Published: 29 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease that affects the small intestine in genetically predisposed people after consuming gluten [1] and occurs in about 1% of people in most populations [1]. Although new therapeutic strategies (gluten proteolysis, intestinal tissue transglutaminase 2 inhibitors, probiotics, immunotherapeutic methods) have been tested, the primary treatment for CD is still a gluten-free diet (GFD) [2]. It leads to resolution of symptoms, intestinal mucosa recovery and increased absorption of nutrients. The diet of a CD patient has to be based on grains such as maize, buckwheat, millet, rice, amaranth, tapioca or teff; however, gluten-containing whole grains generally have higher amounts of fiber and nutrients such as B vitamins, calcium and iron, so how to balance a GFD must be addressed [3] because nutritional deficiencies may increase the risk of many CD complications: osteoporosis and osteopenia, micro- and macrocytic anemia, chronic weakness or neurological symptoms, such as peripheral neuropathy and numbness [4]. On the other hand, replacement of whole grain barley, rye and wheat products with gluten-free equivalents may be associated with the increased consumption of fats, especially saturated fatty acids (SFA) and trans fats, as well as salt, sucrose and phosphorus. This can lead to

the development of metabolic disorders like obesity, dyslipidemia, gout, diabetes, hypertension and other cardiovascular complications [5]. An extensive fat intake can also reduce the absorption of other nutrients like magnesium [6]. Furthermore, high fat consumption together with low fiber ingestion led some CD patients, who adhered strictly to a GFD, to develop persistent symptoms such as bloating or abnormal bowel movements [7,8]. For all of the aforementioned reasons, it seems warranted that the dietary control of CD should be more detailed. The standard dietary education of patients with celiac disease usually focuses only on the proper recognition and avoidance of gluten sources; consequently, some patients can choose food that is gluten-free, but highly processed with low nutritional value. Unfortunately, there is very little research on the nutritional value of GFDs in adults. It is also unclear if the dietary education focusing on the elimination of gluten sources affects the nutritional value of this diet. Therefore the aim of the present study was to assess the nutritional value of a GFD in adult patients before and one year after standard dietary education.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The study was conducted from October 2015 to April 2018 and involved 72 adults (63 women and 9 men) with a diagnosis of CD who were outpatients under the care of the Department of Gastroenterology and Hepatology at the Medical University of Gdansk. They were randomly recruited by a gastroenterologist during a routine consultation and had to meet the following inclusion criteria: be on a GFD, be over 18 years of age and have a diagnosis of CD based on serological and histological tests according to the British Society of Gastroenterology guidelines [9]. The exclusion criteria were being under 18 years, not giving consent to take part in the study, being pregnancy and not having a clear diagnosis of CD. Based on the patients' anamneses, the other most common autoimmune disease was hypothyroidism (15% of participants). A positive result for anti-endomysial antibodies (EMA) and anti-tissue transglutaminase (tTG) IgA together with a biopsy result were adopted as indicators of active disease. In the end, the study group consisted of 26 subjects with active CD and 46 with CD in remission.

The control group consisted of 30 gluten-eating healthy adults matched by age and sex with negative results for tTG-IgA antibodies. All controls were randomly recruited based on an online advertisement posted on the university's social network. They followed a traditional diet without any food elimination or therapeutic modifications. Written consent was obtained from all the participants. Pregnant women were excluded. The project was approved by the university bioethics commission (MUG Bioethics Committee approval number is NKBBN/403/201).

2.2. Serologic and Histologic Tests

In all CD patients, blood was drawn to determine serum levels for EMA and anti-deamidated gliadin peptide (DGP), and a duodenal biopsy was performed, whereas tTG antibodies were checked for both the controls and studied subjects. DGP and tTG antibodies were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (Euroimmun, Wrocław, Poland), while EMA antibodies were assessed using an indirect immunofluorescence technique (Euroimmun, Wrocław, Poland) in the hospital laboratory. The titers were considered positive according to the manufacturer's specifications. No CD subjects had IgA deficiency.

2.3. Dietary Assessment and Education

Dietary intake was assessed through a 3-day food diary which consisted of an accurate description of food intake during two weekdays and one weekend day. The dietitian informed all participants (studied and controls) by telephone how to prepare the food diary before the face-to-face consultation. During a personal appointment, a registered dietitian experienced in the dietary management of gastrointestinal disorders validated the

diary by using 24 h diet recall and asking detailed questions about the use of condiments, cooking methods and brands of foods. The amounts of food were assessed by showing the participants a photographic atlas published by National Food and Nutrition Institute (Poland) [10]. To estimate the intake of energy, macro- and micronutrients, the same dietitian used specialized software (Dietetyk 2012 JuMaR, Warsaw, Poland) based mainly on Polish Food Composition databases published by the National Food and Nutrition Institute in Warsaw, Poland, and on the United States Department of Agriculture database [11,12].

The basal metabolic rate (BMR) was calculated using the Harris–Benedict Equation, as follows:

- For men: $BMR = 10 \times \text{weight (kg)} + 6.25 \times \text{height (cm)} - 5 \times \text{age (years)} + 5$
- For women: $BMR = 10 \times \text{weight (kg)} + 6.25 \times \text{height (cm)} - 5 \times \text{age (years)} - 161$

A physical activity level (PAL) was determined for each person to estimate total energy expenditure. The percentage of the dietary reference intake (DRI) for energy and micronutrients was calculated based on the following nutrition standards for the Polish population: $(\text{Observed amount}/\text{reference amount}) \times 100$ [13]. The following vitamin and mineral figures from the recommended daily allowance (RDA) were used: Vitamin A (as retinol activity equivalents), C, B₁, B₂, niacin, B₆, B₁₂, folate (as dietary folate equivalents) and calcium, phosphorus, magnesium, iron and zinc. For nutrients that do not have RDA values (vitamins D and E, sodium, potassium, fiber) adequate intake (AI) was adopted. The intake norms for fats, protein and carbohydrates according to Polish standards are presented as a percentage of the energy derived from them.

In the CD group, GFD adherence was also evaluated by the standardized dietitian evaluation (SDE), which is considered to be the gold standard for testing compliance with a GFD [14]. The usefulness of applying this method in the Polish population with CD was presented in our previous work [15]. The SDE consists of a 3-day diary, food label quiz and a detailed interview conducted by a trained dietitian about reading medicine labels, dietary supplements, eating out and the risk of gluten cross-contamination. The results were presented on a 6-point Likert scale: 1 point—perfect GFD adherence; 2 points—good GFD adherence; 3 points—fair GFD adherence; 4 points—poor GFD adherence; 5 points—very poor GFD adherence, and 6 points—no GFD.

During the consultation, the dietitian also provided an individual one-hour detailed education about the GFD with particular emphasis on hidden sources of gluten. After the meeting, dietary recommendations were sent by e-mail to the patient to summarize the information about gluten sources: a list of manufacturers of gluten-free foods, local stores that specialized in gluten-free products and a list of gluten-free food additives and ingredients. Additionally, two months after the educational consultation, the dietitian called or emailed the CD subjects to remind them of all the dietary recommendations. Each patient could also contact the dietitian for one year if any questions about the GFD diet had arisen. The SDE with a 3-day food diary was repeated one year after the education. The scheme of the study is presented in Figure 1.

2.4. Anthropometric Measurements

Anthropometric measurements were collected by the same dietitian during the first and second face-to-face consultations. Body weight was measured using a body composition analyzer (Jawon Medical X-Contact 350, Daejeon, Korea), while height was measured to the nearest 5 mm using a stadiometer (SECA 213, Hamburg, Germany). The body mass Index (BMI) was calculated from weight and height (kg/m^2) and values were categorized according to World Health Organization criteria.

2.5. Data Analyses

The data are expressed as mean \pm SD or median and interquartile range (Q1–Q3). The results of the SDE were additionally divided into two groups: good (Good–Perfect) and bad (Fair–Poor–Very Poor). A Kolmogorov–Smirnov test was used to verify whether the variable distribution was normal. The differences between groups were evaluated

by an independent Student's *t*-test and U Mann–Whitney test (when the distribution of the variable was not normal) or chi-square tests, as appropriate. Data before and after dietary education were compared with the use of the paired Student's *t*-test or Wilcoxon signed-rank test (when the distribution of the variable was not normal). Statistical analysis was performed using STATISTICA version 13.3 (StatSoft, Kraków, Poland), and *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

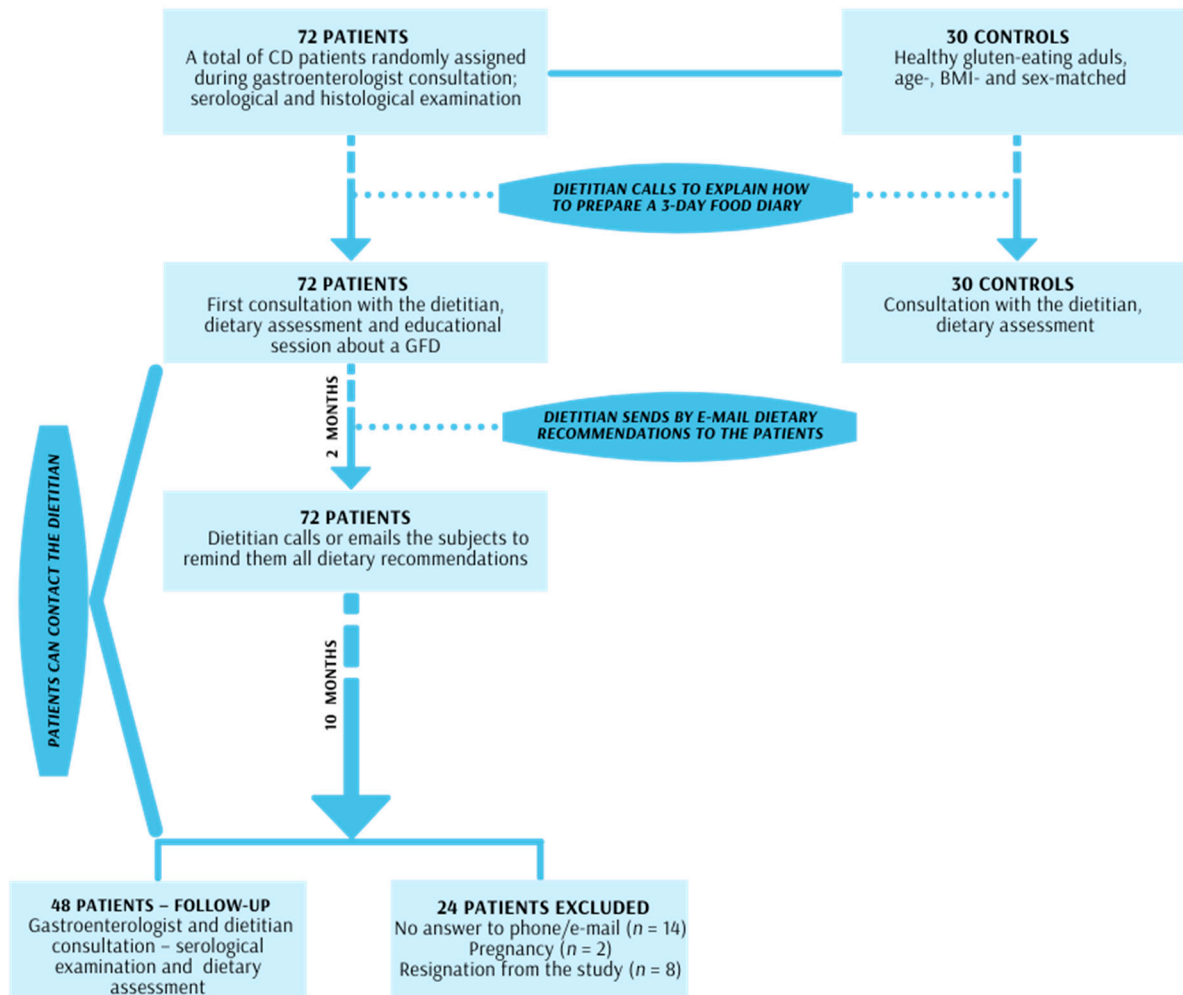


Figure 1. Scheme of the study.

3. Results

3.1. Characteristics of the CD Patients and Control Subjects

The characteristics of the studied population are presented in Table 1. Although the mean time from the diagnosis of CD was 4.8 ± 7.0 years, only 17 of 72 patients (24%) admitted that they had never been consulted by a dietitian prior to the study.

3.2. Analysis of Energy and Nutrient Intake in all CD Patients ($n = 72$) and Control Group ($n = 30$)

The intake of energy and nutrients assessed through a 3-day food diary in all CD patients and healthy controls is presented in Tables 2 and 3.

Table 1. The characteristics of the study groups.

Characteristic	All CD Patients (<i>n</i> = 72)	Follow-Up CD Group (<i>n</i> = 48)	Controls (<i>n</i> = 30)
Female (%)	87.5	91.7	90
Age (years)	40.3 ± 11.9	42.3 ± 11.2	36.6 ± 12.1
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.6	21.8 ± 3.3	23.1 ± 3.7
Classic presentation of CD (%)	21	15	-
Disease's duration (years)	4.8 ± 7.0	5.9 ± 8.1	-
Diagnosis over a year ago (%)	68	73	-
Meeting a dietitian before the study (%)	24	29	-
Active CD (%)	36.1	37.5	-
Other autoimmune diseases (%)	36.1	27.1	-

There were no significant differences between the groups. Abbreviations: BMI—body mass index; CD—celiac disease.

Table 2. Intake of macronutrients per person, per day in all CD patients (*n* = 72) and controls (*n* = 30).

Observed Component	Recommended	All CD Patients (<i>n</i> = 72)		Controls (<i>n</i> = 30)	
		Mean ± SD	% of E	Mean ± SD	% of E
Protein (g)	10–20% of E	84 ± 29	16	78 ± 20	18
Plant protein (g)	NA	19 ± 9	-	23 ± 9 *	-
Animal protein (g)	NA	53 ± 26	-	49 ± 21	-
Fat (g)	20–35% of E	93 ± 47	38	75 ± 27 *	37
SFA (g)	as low as possible	31 ± 16	13	29 ± 10	14
MUFA (g)	NA	33 ± 23	13	28 ± 12	13
PUFA (g)	NA	12 ± 9	5	11 ± 5	6
Cholesterol (mg)	NA	324 ± 182	-	333 ± 135	-
Carbohydrates (g)	45–60% of E	247 ± 87	46	222 ± 61	46
Sucrose (g)	NA	56 ± 31	-	45 ± 23	-
Fiber (g)	25 g	23 ± 9	-	22 ± 9	-

* Significant differences (*p* < 0.05) between celiac and control subjects. Abbreviations: CD—celiac disease; E—energy; MUFA—monounsaturated fatty acids; NA—not available; PUFA—polyunsaturated fatty acids; SFA—saturated fatty acids.

Table 3. Intake of energy and micronutrients per person per day in all CD patients (*n* = 72) and controls (*n* = 30).

Observed Component	All CD Patients (<i>n</i> = 72)		Controls (<i>n</i> = 30)	
	Mean ± SD	% of DRI	Mean ± SD	% of DRI
Energy (kcal)	2138 ± 718	107	1822 ± 451 *	103
Sodium (mg)	2296 ± 1337	161	2317 ± 825	155
Potassium (mg)	3529 ± 1139	101	3255 ± 947	93
Calcium (mg)	929 ± 470	91	834 ± 237	80
Phosphorus (mg)	1221 ± 454	174	1240 ± 325	177
Magnesium (mg)	344 ± 109	105	306 ± 96	94
Iron (mg)	12 ± 5	81	12 ± 4	82
Zinc (mg)	9 ± 4	107	9 ± 3	113
Vitamin A (µg)	1429 ± 1285	198	960 ± 566	135
Vitamin D (µg)	5 ± 6	31	6 ± 10	40
Vitamin E (mg)	11 ± 8	129	12 ± 6	144
Vitamin B ₁ (mg)	1.2 ± 0.6	105	1.1 ± 0.4	101
Vitamin B ₂ (mg)	1.6 ± 0.6	141	1.5 ± 0.4	130
Niacin (mg)	20 ± 11	141	19 ± 7	133
Vitamin B ₆ (mg)	2.2 ± 0.9	163	1.9 ± 0.6	145
Vitamin B ₁₂ (µg)	4.7 ± 5	197	4.4 ± 3.2	182
Vitamin C (mg)	135 ± 106	177	116 ± 85	153
Folate (µg)	287 ± 136	72	318 ± 118	80

* Significant differences (*p* < 0.05) between celiac and control subjects. Abbreviations: CD—celiac disease; DRI—dietary recommended intake.

As can be seen in Tables 2 and 3, consumption of plant protein in CD patients was significantly lower, whereas consumption of fat and calories was higher than in the control group. There were no other differences between the groups, but the intake of fiber, calcium, iron, vitamin D and folic acid was too low according to the DRI in both CD patients and the control group.

The diet of CD patients who were diagnosed more than one year before the study showed differences in energy consumption from those who had a shorter disease duration. They had, respectively, a higher proportion of energy from fats ($39.7\% \pm 9.1$ vs. $34.8\% \pm 10.4$, $p = 0.04$) and MUFAs ($14.8\% \pm 5.8$ vs. $10.6\% \pm 5.0$, $p = 0.006$) but lower energy from carbohydrates ($44.3\% \pm 9.7$ vs. $50.2\% \pm 10.2$, $p = 0.04$).

3.3. Analysis of Energy and Nutrient Intake in Two Subgroups of CD Patients: In Remission ($n = 46$) or with Active CD ($n = 26$) in Comparison to Control Group ($n = 30$)

No differences were observed among the three groups in age, sex or BMI. There were also no difference in the macro- and micronutrient composition of the diets of patients in remission or with the active CD.

In a comparison of the nutritional value of the diet of patients with active CD to that of the control subjects, a lower proportion of energy from plant protein was found in the active CD group: ($25\% \pm 14$ vs. $30\% \pm 11$, $p = 0.04$) and PUFA ($4.5\% \pm 2.0$ vs. $5.6\% \pm 1.9$, $p = 0.04$).

It was observed that CD participants in remission consumed more energy than control subjects (2135 ± 764 vs. $1822 \text{ kcal} \pm 451$, $p = 0.047$). On the other hand, a lower percentage of energy from plant protein was observed in CD patients in remission than in the control group ($24\% \pm 12$ vs. $30\% \pm 11$, $p = 0.007$).

3.4. Assessment of Adherence to a GFD in all CD Patients ($n = 72$) at Baseline

The results of the SDE are presented in Figure 2, and showed that 62% ($n = 72$) presented perfect or good adherence to a GFD. The median SDE score was 2 and the interquartile range (Q1–Q3) was 1–3. The SDE score did not differ for those who admitted to having met a dietitian prior to the study to those who had never met one. The results of the SDE also did not differ among those who had a disease duration shorter or longer than one year, but the patients in CD remission more often presented perfect or good adherence to a GFD than those with an active disease (74% vs. 42%, $p = 0.008$).

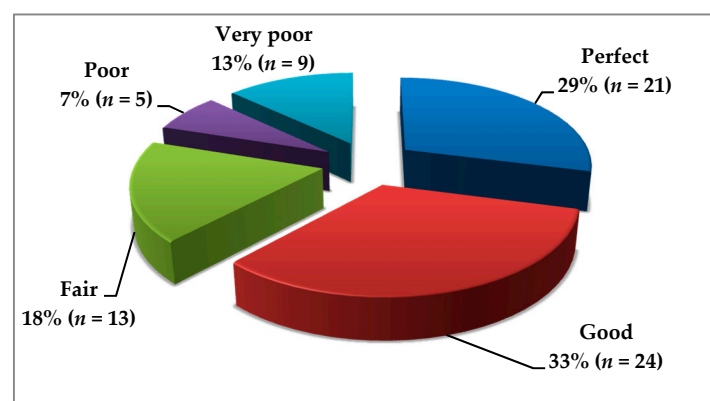


Figure 2. Adherence to a GFD in CD patients ($n = 72$) assessed by the Standardized Dietitian Evaluation (SDE).

3.5. Analysis in Follow-Up CD Group ($n = 48$)

Forty-eight participants of the CD group (44 women, 4 men) gave their permission to attend follow-up consultations with a gastroenterologist and a dietitian after one year to re-evaluate the serology, dietary intake and nutritional status using the same methods as during the first appointment.

3.5.1. Changes in Nutritional Status, Adherence to a GFD and Autoantibody Levels after One Year of Follow-Up

Patients in the follow-up CD group ($n = 48$) had a higher BMI one year after dietary education ($21.8 \text{ kg/m}^2 \pm 3.3$ vs. 22.4 ± 3.3 , $p = 0.001$).

The changes in adherence to a GFD in the whole follow-up group are presented in Figure 3. Based on the SDE results, 60% (29/48) presented better adherence (a lower SDE score) than at baseline, and only 8% (4/48) were given a worse SDE score. In a subgroup of CD patients with a bad SDE score (between 3 and 5, $n = 17$) at the beginning of the study, as many as 53% (9/17) followed a GFD perfectly or well (SDE score 1 or 2) one year after the education. The median SDE score for the whole follow-up group decreased from 2 points to 1 point ($p = 0.0001$). The serum titers of EmA IgA, tTG IgA and DPG IgA also significantly decreased in the follow-up group (p values, were, respectively 0.04, 0.02, and 0.0001).

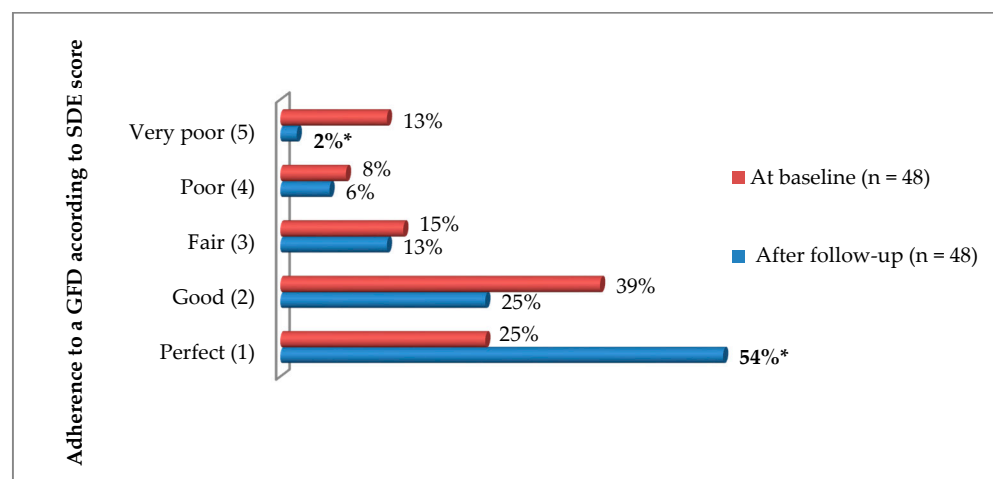


Figure 3. The adherence to a GFD assessed by the Standardized Dietitian Evaluation (SDE) in follow-up CD patients ($n = 48$) before and one year after education. * Differences were statistically significant ($p < 0.05$).

3.5.2. Energy and Nutrient Intake in Follow-Up CD Group

A comparison of the nutritional value of the GFD in CD patients ($n = 48$) at the beginning and after one year is presented in Tables 4 and 5. As can be seen, there were no significant differences between the baseline and after follow-up consumption of macro- and micronutrients, except for reduced sodium intake. According to the DRI, the CD subjects still did not consume enough fiber, calcium, iron, vitamin D or folic acid.

Table 4. Intake of macronutrients per person per day in follow-up CD group ($n = 48$) before and after one year of follow-up.

Nutrients	Recommended Values	At Baseline ($n = 48$)		After Follow-Up ($n = 48$)	
		Mean \pm SD	% of E	Mean \pm SD	% of E
Protein (g)	10–20% of E	81 \pm 25	16	78 \pm 25	17
Plant protein (g)	NA	18 \pm 8	-	17 \pm 10	-
Animal protein (g)	NA	51 \pm 24	-	49 \pm 19	-
Fat (g)	20–35% of E	90 \pm 42	39	84 \pm 40	37
SFA (g)	as low as possible	31 \pm 15	13	30 \pm 15	13
MUFA (g)	NA	32 \pm 20	13	30 \pm 17	13
PUFA (g)	NA	11 \pm 7	5	11 \pm 7	5
Cholesterol (mg)	NA	297 \pm 180	-	299 \pm 166	-
Carbohydrates (g)	45–60% of E	235 \pm 76	46	238 \pm 78	46
Sucrose (g)	NA	50 \pm 28	-	51 \pm 26	-
Fiber (g)	25 g	22 \pm 6	-	22 \pm 11	-

There were no significant differences between baseline and after follow-up. Abbreviations: E—Energy; MUFA—monounsaturated fatty acids; NA—not available; PUFA—polyunsaturated fatty acids; SF—saturated fatty acids.

Table 5. Intake of energy and micronutrients per person per day in follow-up CD group ($n = 48$) before and after one year of follow-up.

Nutrients	At Baseline ($n = 48$)		After Follow-Up ($n = 48$)	
	Mean \pm SD	% of DRI	Mean \pm SD	% of DRI
Energy (kcal)	2047 \pm 584	104	1972 \pm 649	101
Sodium (mg)	2274 \pm 1216	159	2011 \pm 1060 *	142
Potassium (mg)	3415 \pm 941	98	3508 \pm 1188	100
Calcium (mg)	842 \pm 390	82	800 \pm 313	78
Phosphorus (mg)	1147 \pm 385	164	1196 \pm 366	171
Magnesium (mg)	344 \pm 106	105	353 \pm 129	108
Iron (mg)	11 \pm 4	76	11 \pm 4	74
Zinc (mg)	9 \pm 4	104	9 \pm 3	104
Vitamin A (μ g)	1408 \pm 1360	199	1069 \pm 898	151
Vitamin D (μ g)	5 \pm 7	32	6 \pm 9	39
Vitamin E (mg)	10 \pm 6	119	10 \pm 7	121
Vitamin B ₁ (mg)	1.2 \pm 0.6	105	1.1 \pm 0.5	98
Vitamin B ₂ (mg)	1.5 \pm 0.6	135	1.5 \pm 0.5	132
Niacin (mg)	20 \pm 10	142	19 \pm 9	135
Vitamin B ₆ (mg)	2.1 \pm 0.8	157	2.0 \pm 0.9	176
Vitamin B ₁₂ (μ g)	5.1 \pm 6.0	211	4.3 \pm 4.3	180
Vitamin C (mg)	125 \pm 103	168	124 \pm 88	163
Folate (μ g)	264 \pm 87	66	276 \pm 107	69

* Significant differences ($p < 0.05$) between baseline and after follow-up. Abbreviations: DRI—dietary recommended intake.

4. Discussion

It is well known that the main treatment for CD until now has been lifelong compliance with a GFD. Poor dietary adherence can cause serious health problems, such as the risk of T-cell lymphoma and other autoimmune diseases [16]. However, many adults with CD still misidentify gluten sources with adherence rates ranging from 42% to 91% depending on the study method [17]. In the present study, we used the Standardized Dietician Evaluation, which assesses compliance with a GFD very accurately, and found that only 62% of CD patients followed a GFD properly. Hence we confirmed that the lack of adherence is still a problem. Monitoring compliance with a GFD is critical for achieving serological and histological remission of the disease, but it may not be sufficient to improve the long-term prognosis. Some studies even suggested that a GFD may increase the risk of obesity and type 2 diabetes [5,18]. Therefore, in our current study, we compared the nutritional value of the GFD in adult CD patients with the diet of controls. We also wanted to know if the dietary education provided by a registered and highly experienced dietitian who focuses

mainly on identifying and avoiding gluten sources would change the nutritional value of the diet in CD patients. Our results showed that while such education did improve adherence to a GFD, it did not significantly alter the nutritional value of the diet. After a year, CD patients consumed less sodium, but still ate too much fat, especially SFA and not enough fiber. It is difficult to compare these results with other studies because of a lack of follow-up studies to assess the nutritional value of a GFD after education from a dietitian. A small number of studies focused on the nutritional aspects of a GFD that included children, for whom access to dietary consultations is often easier.

Our observation that improved adherence to a GFD after a dietitian's consultation did not always guarantee better nutritional value is quite similar to that of Sepherd et al. [19]. They applied education focused primarily on gluten avoidance in newly diagnosed CD patients, and the nutritional value was checked before starting the GFD and after 12 months. It was found that nutrient intake (except for starch) did not change after the education. The authors also diagnosed many nutritional inadequacies in patients with long-term treated CD concerning, e.g., vitamin A, thiamin, fiber, folate, calcium and iron. Our patients also had inadequate intake of fiber, calcium, iron and folic acid. Based on our results, we agree with others that the extension of standard education to teaching patients about the quality and nutritional value of gluten-free foods is even more important [19,20]. As can be seen from our study, compliance with a GFD is not the only issue for treating CD patients. Those who only follow a GFD but do not eat well-balanced meals might be at risk for metabolic disorders. Our analysis showed that, in general, CD patients consumed more fat and calories and less plant protein compared to the control subjects. This observation was also in line with other studies for probably two reasons [21,22]. First, foods dedicated to CD patients, especially highly processed, typically still contain higher amount of fats and calories than standard gluten-containing foods because substituting gluten often requires the manufacturer to use more ingredients or food additives [23]. Secondly, CD patients often turn to gluten-free snacks rich in fat, calories and sucrose to improve their mood or because they are simply available and readily certified. In our study we observed that the persistent overconsumption of fat and calories in CD patients led to an increase in the BMI. Similarly, in the study of Mahadev et al., nearly half of CD patients gained weight after starting a GFD [24]. On the other hand, the higher BMI value after follow-up may also be the result of improved intestinal absorption due to reduced inflammation of the duodenum.

It should be emphasized that inadequate nutrient intake was also observed in our healthy control group. Both groups consumed on average more than 300 mg of cholesterol per day, which the European Food Safety Authority (EFSA) and Polish Diabetes Association say increases the risk of metabolic disorders such as diabetes, hypertension, atherosclerosis and stroke [25,26]. Similarly, both CD patients and controls consumed more fat than recommended, which may indicate that overconsumption of fat is a problem not only for people with CD, but also for society as a whole [27]. The study conducted by the Polish National Research Institute confirmed that per capita fat intake in Poland increased from 23.6 kg to 33.5 kg from 1990 to 2015 [28]. It has also been observed that a healthy population consumes more products containing plant fats. In our study, we also noticed that the control group consumed more PUFAs than the patients with active CD, but there was no difference in PUFA intake between CD patients in remission and controls. It should be mentioned that patients with the properly treated CD do not need to restrict fat because they are free from gastrointestinal symptoms and fat is gluten free. Additionally, plant fat is very rich in unsaturated fatty acids, which are increasingly popular with people interested in healthy eating, including those on a GFD. This may explain the increased fat intake, especially MUFAs, which was observed in patients with CD lasting more than a year. In contrast, typical carbohydrates are grains, most of them gluten containing, so we found that, over time, CD patients reduced their intake in favor of fats.

Reduced plant protein intake, which was observed in both patients in remission and with active CD, may be due to a decreased consumption of grains for fear of gluten

contamination or to buying products labeled both gluten free and PKU (a low-protein diet for patients with phenylketonuria), such as bread. In healthy people, gluten is one of the main plant proteins consumed every day since it is found in wheat or rye bread, pasta, barley groats and various baked goods. In addition, people with CD often rely on gluten-free products made from white rice or corn, which contain less plant protein than wheat. Importantly, a good alternative to corn or rice might be buckwheat, oat, teff, amaranth and quinoa. Despite the fact that high nutritional value has made pseudocereals a modern trend in the human diet, in some countries such as Poland the availability of teff or quinoa is still limited partly due to the high price [29]. The lack of reimbursement for gluten-free foods in Poland makes them even more difficult to purchase. The situation is much better with buckwheat, amaranth and gluten-free oat products, because they are easily available and relatively cheap. It is worth pointing out that the market for gluten-free products has been growing steadily in recent years, and the situation is already more favorable than it was 10 years ago [30].

We also found that the patients with CD did not consume enough fiber, calcium, iron, vitamin D, or folic acid although it was seen that the same problem occurred in the control group. Fiber deficiency can lead to impaired intestinal peristalsis as well as dysbiosis of intestinal microbiota [31]. As for the subsequent nutrient deficiencies (calcium, iron, vitamin D, folic acid), patients with CD should pay special attention to them due to possible malabsorption. These patients are also at risk of osteoporosis and osteopenia, anemia, and neurological disorders [32,33]. Low calcium intake may be the consequence of lactose intolerance, which is more common in celiac disease patients than the general population. On the other hand, we noted that, like Zingone et al., controls also consumed insufficient amounts of calcium [34]. In CD patients who cannot achieve adequate intake via a GFD or with documented low serum levels, calcium and vitamin D should be supplemented [16].

Some of the nutritional deficiencies in GFD may also be the result of discrepancies in food fortification policy [35]. Gluten-free products are not fortified in the standard way as conventional foods, so they may contain less fiber, iron, or B vitamins. Therefore, the task of a dietitian is also to show particularly malnourished patients what gluten-free products can be fortified with nutrients or whether supplementation is already needed.

The results of our work clearly indicated that the standard education of patients with CD should be expanded so that their food choices improve the nutritional value of the diet. However, implementation may be difficult in many countries because of limited access to a registered dietitian with experience in the dietary treatment of CD. Bebb et al. found that only 38% of patients with CD diagnosed on average 5.4 years earlier remained under the care of a specialist [36]. Herman et al. also indicated that patients with CD are not consistently followed up [37]. They found that one and five years after diagnosis, only 3.3% and 15.8%, respectively, had met a registered dietitian. For comparison, only 24% of our patients with the disease lasting 4.8 ± 7.0 years had the opportunity to consult a dietitian before the beginning of the study. On the other hand, we noticed that patients with CD are not always interested in long-term care by a dietitian due to the need to come to appointments or because they are ashamed to admit that they do not follow a GFD. Despite the fact that the dietitian called and messaged each of our patients several times to arrange a follow-up visit, many did not respond; eventually, 24 patients refused to participate in the follow-up.

It is also worth emphasizing that the previous meeting with a dietitian did not affect the SDE result in our study. This may, of course, be due to the small sample size, but there is no doubt that not every dietitian is equally trained in treating CD. Experts emphasize that a dietitian working with a gastroenterologist should be highly knowledgeable about a GFD [16]. In their opinion, one of the most important elements for increasing adherence to a GFD is regular dietary consultation.

In our study we also demonstrated that the dietary education in CD patients does not always have to be based on in-patient visits. Because of the COVID-19 pandemic, and difficulties in accessing a dietitian, a good solution may be to combine face-to-face

consultations with follow-ups by e-mail or by phone [38,39]. The results of the studies of Sainsbury et al., Jeanes et al., and Muhammad et al. confirm our suggestion [40–42].

The description of difficulties in accessing a dietitian would not be complete if it were not been mentioned that dietary consultations in countries like Poland are not reimbursed, and gastroenterological walk-in clinics are not obligated to employ a dietitian [43]. To summarize, it is important to emphasize that CD dietary care should not be based on just one consultation focusing on gluten sources. Our conclusion is confirmed by the recently published guidelines of the European Society for the Study of Coeliac Disease [16]. Experts emphasize that dietary education is essential not only to learn how to eliminate gluten from the diet, but also to make the patient aware that a GFD, like any diet, must be properly balanced.

There were several limitations to this study. Firstly, we only recruited patients from one medical center, so the sample was relatively small and consisted mostly of women. However, CD is more common in women, and they are more interested in dietary consultation than men. Secondly, although the dietitian thoroughly explained to the study participants how to prepare the 3-day food diary and checked the patient's food intake during the face-to-face consultation by using 24 h recall, the diary method is subject to random error due to the respondent not admitting to eating a certain food or forgetting to write the food in the diary. Thirdly, concomitant autoimmune diseases could result in avoidance or increased consumption of certain foods.

5. Conclusions

In conclusion, we observed that as many as 38% of CD patients did not adhere to a GFD; however, standard dietary consultation by the dietitian experienced in CD treatment, successfully improved this based primarily on the ability to identify gluten sources. Unfortunately, a better GFD compliance did not change the nutritional value of the GFD, except for a lower sodium intake. We observed that patients with CD ate less plant protein (both active CD and in CD remission), but more total fat and energy (especially those in CD remission) than the control group, which may increase the risk of cardiovascular disease or obesity. Moreover, CD subjects did not consume enough calcium, iron, vitamin D, folic acid or fiber, but they ate too much cholesterol. Therefore, the role of a dietitian in the treatment of CD needs to be increased, so that patients not only learn to follow a diet, but also how to balance it.

Author Contributions: Conceptualization, methodology, K.G., M.G., Z.K. and K.A.; software, validation, J.D. and S.M.; formal analysis, J.D., M.G., Z.K. and S.M.; investigation, K.G.; resources, project administration, K.A., Z.K. and S.M., data curation, K.G. and J.D.; writing—original draft preparation, J.D. and K.G.; writing-review and editing M.G, S.M., visualization, K.G.; supervision, funding acquisition, S.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by Medical University of Gdansk Bioethics Committee (NKBBN/403/201; 15 September 2015).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to the fact that they contain information that could compromise the privacy of research participants.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lebowl, B.; Sanders, D.S.; Green, P.H.R. Coeliac disease. *Lancet* **2018**, *391*, 70–81. [[CrossRef](#)]
2. Asri, N.; Rostami-Nejad, M.; Rezaei-Tavirani, M.; Razzaghi, M.; Asadzadeh-Aghdaei, H.; Zali, M.R. Novel Therapeutic Strategies for Celiac Disease. *Middle East J. Dig. Dis.* **2020**, *12*, 229–237.

3. Kupper, C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* **2005**, *128* (Suppl. S1), S121–S127. [[CrossRef](#)]
4. Leffler, D.A.; Green, P.H.; Fasano, A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *12*, 561–571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Melini, V.; Melini, F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* **2019**, *15*, 170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Schuchardt, J.P.; Hahn, A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium—An Update. *Curr. Nutr. Food Sci.* **2017**, *13*, 260–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Stasi, E.; Marafini, I.; Caruso, R.; Soderino, F.; Angelucci, E.; Del Vecchio Blanco, G.; Paoluzi, O.A.; Calabrese, E.; Sedda, S.; Zorzi, F.; et al. Frequency and Cause of Persistent Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-term Gluten-free Diet. *J. Clin. Gastroenterol.* **2016**, *50*, 239–243. [[CrossRef](#)]
8. Roos, S.; Liedberg, G.M.; Hellström, I.; Wilhelmsson, S. Persistent Symptoms in People with Celiac Disease Despite Gluten-Free Diet. *Gastroenterol. Nurs.* **2019**, *42*, 496–503. [[CrossRef](#)]
9. Ludvigsson, J.F.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Card, T.R.; Ciacci, C.; Ciclitira, P.J.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Holdaway, A.; van Heel, D.A.; et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* **2014**, *63*, 1210–1228. [[CrossRef](#)]
10. Szponar, L.; Wolnicka, K.; Rychlik, E. *Album fotografii produktów i potraw [Photo Album of Products and Dishes]*; National Food and Nutrition Institute: Warsaw, Poland, 2008. (In Polish)
11. Kunachowicz, H.; Przygoda, B.; Nadolna, I.; Iwanow, K. *Tabele Składu i Wartości Odżywczych Żywności [Tables of Composition and Nutritional Value of Food Products]*; PZWL: Warsaw, Poland, 2017. (In Polish)
12. FoodData Central. Available online: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/> (accessed on 1 March 2021).
13. Jarosz, M. *Human. Normy żywienia 2020 [Nutrition Recommendation for Polish Population 2020]*; Food and Nutrition Institute: Warsaw, Poland, 2020. (In Polish)
14. Leffler, D.A.; Dennis, M.; Edwards George, J.B.; Jamma, S.; Magge, S.; Cook, E.F.; Schuppan, D.; Kelly, C.P. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *7*, 530–536. [[CrossRef](#)]
15. Gładyś, K.; Dardzińska, J.; Guzek, M.; Adrych, K.; Małgorzewicz, S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 2300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Al-Toma, A.; Volta, U.; Auricchio, R.; Castillejo, G.; Sanders, D.S.; Cellier, C.; Mulder, C.J.; Lundin, K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2019**, *7*, 583–613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Hall, N.J.; Rubin, G.; Charnock, A. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2009**, *30*, 315–330. [[CrossRef](#)]
18. Zong, G.; Lebowitz, B.; Hu, F.B.; Sampson, L.; Dougherty, L.W.; Willett, W.C.; Chan, A.T.; Sun, Q. Gluten intake and risk of type 2 diabetes in three large prospective cohort studies of US men and women. *Diabetologia* **2018**, *61*, 2164–2173. [[CrossRef](#)]
19. Shepherd, S.J.; Gibson, P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2013**, *26*, 349–358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Freeman, H.J. Dietary compliance in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 2635–2639. [[CrossRef](#)]
21. Zuccotti, G.; Fabiano, V.; Dillillo, D.; Picca, M.; Cravidi, C.; Brambilla, P. Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and the role of commercially available gluten-free products. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2013**, *26*, 436–444. [[CrossRef](#)]
22. Sue, A.; Dehlsen, K.; Ooi, C.Y. Paediatric Patients with Coeliac Disease on a Gluten-Free Diet: Nutritional Adequacy and Macro- and Micronutrient Imbalances. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **2018**, *20*, 2. [[CrossRef](#)]
23. Rai, S.; Kaur, A.; Chopra, C.S. Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. *Front. Nutr.* **2018**, *5*, 116. [[CrossRef](#)]
24. Mahadev, S.; Simpson, S.; Lebowitz, B.; Lewis, S.K.; Tennyson, C.A.; Green, P.H. Is dietitian use associated with celiac disease outcomes? *Nutrients* **2013**, *5*, 1585–1594. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J.* **2010**, *8*, 1461.
26. Araszkiwicz, A.; Bandurska-Stankiewicz, E.; Budzyński, A.; Cypriak, K.; Czech, A.; Czupryniak, L.; Drzewoski, J.; Dzida, G.; Dziedzic, T.; Franek, E.; et al. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin. Diabetol.* **2020**, *9*, 1–101.
27. Di Nardo, G.; Villa, M.P.; Conti, L.; Ranucci, G.; Pacchiarotti, C.; Principessa, L.; Raucchi, U.; Parisi, P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 1588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Rosiak, E. Zeszyty Naukowe Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie Problemy Rolnictwa Światowego [The Consumption of Fats in Poland and the European Union]. *Natl. Res. Inst.* **2016**, *6*, 279–288. (In Polish)
29. Martínez-Villaluenga, C.; Peñas, E.; Hernández-Ledesma, B. Pseudocereal grains: Nutritional value, health benefits and current applications for the development of gluten-free foods. *Food Chem. Toxicol.* **2020**, *137*, 111178. [[CrossRef](#)]
30. Gorgitano, M.T.; Sodano, V. Gluten-Free Products: From Dietary Necessity to Premium Price Extraction Tool. *Nutrients* **2019**, *11*, 1997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

31. Pace, L.A.; Crowe, S.E. Complex Relationships between Food, Diet, and the Microbiome. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* **2016**, *45*, 253–265. [[CrossRef](#)]
32. Stazi, A.V.; Trecca, A.; Trinti, B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J. Gastroenterol.* **2008**, *14*, 498–505. [[CrossRef](#)]
33. Shannahan, S.; Leffler, D.A. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* **2017**, *27*, 79–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Zingone, F.; Iovino, P.; Bucci, C.; Ciacci, C. Coeliac disease: No difference in milk and dairy products consumption in comparison with controls. *BMJ Nutr. Prev. Health* **2019**, *2*, 39–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Mitchell, S.; Gomes, A.; Zelig, R.; Parker, A. Not All Grains Are Created Equal: Gluten-Free Products Not Included in Mandatory Folate Fortification. *Curr. Dev. Nutr.* **2019**, *3*, nzz020. [[CrossRef](#)]
36. Bebb, J.R.; Lawson, A.; Knight, T.; Long, R.G. Long-term follow-up of coeliac disease—What do coeliac patients want? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2006**, *23*, 827–831. [[CrossRef](#)]
37. Herman, M.L.; Rubio-Tapia, A.; Lahr, B.D.; Larson, J.J.; Van Dyke, C.T.; Murray, J.A. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *10*, 893–899.e1. [[CrossRef](#)]
38. Muhammad, H.; Reeves, S.; Ishaq, S.; Jeanes, Y. Interventions to Increase Adherence to a Gluten Free Diet in Patients with Coeliac Disease: A Scoping Review. *Gastrointest. Disord.* **2020**, *2*, 29. [[CrossRef](#)]
39. Siniscalchi, M.; Zingone, F.; Savarino, E.V.; D’Odorico, A.; Ciacci, C. COVID-19 pandemic perception in adults with celiac disease: An impulse to implement the use of telemedicine. *Dig. Liver Dis.* **2020**, *52*, 1071–1075. [[CrossRef](#)]
40. Sainsbury, K.; Mullan, B.; Sharpe, L. A randomized controlled trial of an online intervention to improve gluten-free diet adherence in celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2013**, *108*, 811–817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Jeanes, Y.; Muhammad, H.; Ishaq, S.; Mayberry, J.; Reeves, S. Intervention improves knowledge of gluten-free foods and dietary adherence in adults with coeliac disease. *Proc. Nutr. Soc.* **2020**, *79*, E278. [[CrossRef](#)]
42. Muhammad, H.; Reeves, S.; Ishaq, S.; Mayberry, J.F.; Jeanes, Y.M. Telephone clinic improves gluten-free dietary adherence in adults with coeliac disease: Sustained at 6 months. *Frontline Gastroenterol.* **2020**, *2*, 318–326. [[CrossRef](#)]
43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 września 2017 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej Regulation of the Polish Minister of Health 5.09.2017. Available online: http://www.nfz-gdansk.pl/uploads/files/D2017_1766.pdf (accessed on 1 March 2021).