

## Κοιλιοκάκη και καρδιαγγειακή νόσος

Λινάρδου ΙΑ<sup>1</sup>, Τσιμπερίδης ΑΓ<sup>1</sup>, Σαχινίδης Α<sup>1</sup>, Κατσιμάρδου Α<sup>1</sup>, Τουμπουρλέκα Μ<sup>1</sup>,  
Πυρπασοπούλου Α<sup>1</sup>, Παπαδόπουλος Χ<sup>2</sup>, Δούμας Μ<sup>1</sup>, Γιουλεμέ Ο<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

<sup>2</sup> Γ' Καρδιολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

### Περίληψη

Ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής, είναι να διερευνήσει τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης, της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και του ρόλου της φλεγμονής ως κύριου αιτιοπαθογενετικού παράγοντα.

**Λέξεις κλειδιά:** Κοιλιοκάκη, αθηροσκλήρωση, καρδιαγγειακή νόσος

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Λινάρδου Α. Ιωάννα  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,  
Κωνσταντινουπόλεως 49,  
54642, Θεσσαλονίκη  
e-mail: ilinardou@yahoo.com

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοιλιοκάκη ορίζεται ως μια χρόνια, σχετιζόμενη με την ανοσιακή απάντηση, εντεροπάθεια που εκδηλώνεται με τη βρώση τροφών που περιέχουν γλουτένη (συστατικό των δημητριακών, εκτός της βρώμης) σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Θεωρείται μια εκ των συχνότερων αυτοάνοσων δια-

ταραχών που αφορά περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού [1, 2]. Παλαιότερα, θεωρούνταν ένα σπάνιο σύνδρομο δυσαπορρόφησης της παιδικής ηλικίας, αλλά τώρα αναγνωρίζεται ως ένα κοινό νόσημα που μπορεί να διαγνωστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα οργάνων [3-5].

Η κοιλιοκάκη αποτελεί μοντέλο πολυπαραγο-

ντικής νόσου, αφού θεωρείται αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης της γλουτένης με ανοσολογικούς, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [6], με συνέπεια μια παθολογική ανοσιακή απάντηση που στρέφεται κατά της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tissue transglutaminase-tTG) [7, 8].

### Επιδημιολογία-Κλινικές εκδηλώσεις

Τελευταία, αναφέρεται αύξηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης στο 2% στις δυτικές χώρες [9]. Σήμερα, το 20% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών είναι άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Επιπλέον, οι τυπικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα όπως διάρροια και απώλεια βάρους αναφέρονται όλο και σπανιότερα, ενώ αυξάνεται η συχνότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων, όπως η σιδηροπενική αναιμία, η οστεοπόρωση, η ερπητοειδής δερματίτιδα και οι νευρολογικές διαταραχές [10-12]. Αξιοσημείωτο, επίσης, είναι το ότι ένα ποσοστό των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί.

### Διάγνωση-Θεραπεία

Οι πιο κοινοί ορολογικοί δείκτες για την διάγνωση και παρακολούθηση της κοιλιοκάκης είναι τα αυτό-αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (αντι-TTG) και του ενδομυΐου (endomysium antibodies-EMA) [9, 13]. Η διάγνωση του νοσήματος, εκτός των ειδικών αυτοαντισωμάτων (με ειδικότερο το αντι-TTG-IgA), απαιτεί και ιστολογική επιβεβαίωση με λήψη βιοψιών από τη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου με τη διενέργεια ενδοσκόπησης (γαστροσκόπηση). Οι χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις της κοιλιοκάκης είναι: η ατροφία-επιπέδωση των εντερικών λαχνών, η υπερπλασία των κρυπτών

και η αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Δύο είναι τα γνωστότερα συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης, των Marsh και Corazza. Τα HLA-DQ2 και DQ8 αντιπροσωπεύουν τον πιο σημαντικό, μέχρι στιγμής, γενετικό παράγοντα μαζί με πάνω από 60 άλλα γονίδια, όπως προκύπτει από μελέτες του γονιδιώματος [14]. Μέχρι σήμερα η μοναδική ενδεδειγμένη θεραπεία της κοιλιοκάκης είναι η διαίτα ελεύθερη γλουτένης. Νέες θεραπείες που δοκιμάζονται αποβλέπουν στην ελάττωση της τοξικότητας της γλουτένης, στην τροποποίηση της εντερικής διαπερατότητας ή της ανοσολογικής απάντησης και στον εμβολιασμό. Όλες αυτές οι θεραπείες βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο.

### Κοιλιοκάκη και φλεγμονή

Η εντερική φλεγμονή στη κοιλιοκάκη, ως αποτέλεσμα της ανοσιακής απάντησης στη γλουτένη, και η αύξηση της εντερικής διαπερατότητας αυξάνουν την αντιγονική έκθεση και τελικά την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων. Αυτό ίσως αποτελεί τη βάση της σύνδεσης της κοιλιοκάκης με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις [15-19]. Επίσης, η συστηματική φλεγμονή και η γενικευμένη ενεργοποίηση της ανοσίας, που περιγράφονται στη κοιλιοκάκη, θα μπορούσαν να αποτελέσουν τους βασικούς μηχανισμούς προκειμένου να ερμηνεύσουν τη σχέση της κοιλιοκάκης με την αθηροσκλήρωση και τις καρδιαγγειακές νόσους [20-21]. Η παρουσία στο περιφερικό αίμα των μη θεραπευόμενων ασθενών, ειδικών T-λεμφοκυττάρων για τα απαμιδιωμένα πεπτίδια γλουτένης δείχνει ότι η φλεγμονώδης απάντηση του βλεννογόνου στην κοιλιοκάκη δεν περιορίζεται μόνο στο λεπτό έντερο [22, 23]. Επιπλέον, συνεχώς αυξανόμενα

δεδομένα, οδηγούν στην υπόθεση ότι οι μεταβολίτες των μικροβίων του εντέρου, που επηρεάζονται σημαντικά από την γλουτένη της τροφής, παίζουν ένα βασικό ρυθμιστικό ρόλο στα αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα. Συγκεκριμένα, ενεργοποιούν τους Toll-like υποδοχείς στο έντερο και με την συνεπαγόμενη αύξηση των κυτταροκινών που προάγουν την φλεγμονή, οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση [24-26].

## Κοιλιοκάκη και αθηροσκλήρωση

Αρκετές μελέτες διερεύνησαν την παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Ο DeMarchi και συν. [27] σε μια πιλοτική μελέτη, ανέλυσαν δεδομένα από 20 ασθενείς με πρώτη διάγνωση κοιλιοκάκης και παρατήρησαν ότι οι ασθενείς εμφάνισαν, δυνητικά, αυξημένο κίνδυνο πρώιμης αθηροσκλήρωσης σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με κοιλιοκάκη εμφάνιζαν σημαντική αύξηση του πάχους των έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας αρτηρίας (carotid artery intima-media thickness-cIMT) και ελάττωση της FMD (flow-mediated vasodilatation) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Ενδιαφέρον ήταν επίσης, ότι και οι δύο παραπάνω παράμετροι βελτιώνονταν μετά από 6-8 μήνες δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Επιπλέον, με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση τόσο της ολικής χοληστερόλης όσο και της HDL (high density lipoprotein cholesterol) καθώς και μείωση στα επίπεδα της CRP (C-reactive protein), σε σχέση πάντα με τις αντίστοιχες τιμές κατά τη διάγνωση [27].

Ο Sari και συν. [28] μελέτησαν τη λειτουργία του ενδοθηλίου με τη βοήθεια της FMD σε 36 ασθενείς με κοιλιοκάκη και βρήκαν διαταραχή της FMD

στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι παραπάνω προσπάθησαν επίσης να διερευνήσουν τη συστολική δυσλειτουργία με μέτρηση του κλάσματος εξωθήσεως και των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων με δύο διαστάσεων M-Mode υπερηχοτομογράφημα καρδιάς, χωρίς να διαπιστώσουν σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων.

Σε μια άλλη μελέτη οι Pitocco και συν. παρατήρησαν σημεία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, και συγκεκριμένα αυξημένο cIMT σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, με αντιστοιχία ως προς την ηλικία και το φύλο [29]. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και κοιλιοκάκη εμφάνισαν πιο σοβαρή υποκλινική αθηροσκλήρωση σε σχέση με εκείνους που είχαν μόνο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή κοιλιοκάκη. Η διαπίστωση αυτή πιθανόν να σημαίνει ότι η συσχέτιση των δύο παραπάνω αυτοάνοσων νοσημάτων επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή κοιλιοκάκη εμφάνισαν παρόμοιο cIMT. Επιπρόσθετα, υψηλότερη CRP, που αποτελεί γνωστό δείκτη υποκλινικής φλεγμονής, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και κοιλιοκάκη ή μόνο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή κοιλιοκάκη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Οι Korkmaz και συν. [30] μελέτησαν την αρτηριακή σκληρία με την μέτρηση της ταχύτητας του κύματος παλμού (Pulse Wave Velocity-PWV) σε 58 ενήλικες με κοιλιοκάκη χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και συνέκριναν τα αποτελέσματα με ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές-διαπίστωσαν αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, της ομοκυστεΐνης, της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (TKE), της CRP, της ινσουλί-

νης και της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ομάδα των ασθενών.

Τέλος, οι Demir και συν. [31] παρατήρησαν φυσιολογικό PWV και cIMT, ως παραμέτρους υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, σε θεραπευόμενο παιδιατρικό πληθυσμό με κοιλιοκάκη, στοιχεία που δείχνουν ότι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης πιθανόν να έχει ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη αθηροσκλήρωσης.

### **Κοιλιοκάκη και παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος**

Τα τελευταία χρόνια η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με καρδιαγγειακές παθήσεις εμφανίζει συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή νόσο και θάνατο λόγω αυτής σε ασθενείς με κοιλιοκάκη [32-33]. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να συνδέεται με την παρουσία συστηματικής φλεγμονής και τη διάχυτη ενεργοποίηση της ανοσίας [30, 34]. Η ταυτόχρονη παρουσία παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε αυτούς τους ασθενείς [35]. Επιπρόσθετα, η παρουσία άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος όπως η ανεπάρκεια βιταμίνης B12, η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος που προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και το ψυχολογικό stress θα μπορούσαν να αποτελέσουν αίτια αυξημένου κινδύνου για ισχαιμική νόσο [36]. Από την άλλη, η τυπική δυσαπορρόφηση σε ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να αυξήσει τον προαναφερόμενο κίνδυνο ελαττώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα προστατευτικών φαρμάκων του καρδιαγγειακού και σημαντικών θρεπτικών στοι-

χείων, που δρουν στην καρδιακή αγωγιμότητα και συστατικότητα. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο, το ότι υπάρχουν μελέτες ασθενών με κοιλιοκάκη, που συμμορφώνονται με την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, οι οποίοι παρά την παρουσία προστατευτικών έναντι της ισχαιμικής νόσου παραγόντων (όπως χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, και δυνητικά λιγότερο κάπνισμα), εμφανίζουν ποσοστά οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που δεν διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνα του γενικού πληθυσμού [37-39].

Σε μια σουηδική μελέτη, των Ludvigsson και συν. [40] αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για ισχαιμική καρδιακή νόσο κατά 19% σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Στην ίδια μελέτη, περιγράφεται αύξηση του κινδύνου κατά 28% σε ασθενείς με φλεγμονή στο λεπτό έντερο αλλά χωρίς ατροφία των λαχνών και κατά 14% σε άτομα με φυσιολογικό βλεννογόνο και θετικό ορολογικό έλεγχο για κοιλιοκάκη. Όσον αφορά τους τελευταίους (λανθάνουσα κοιλιοκάκη), φάνηκε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση με το OEM ή με τον θάνατο από ισχαιμική νόσο, παρά μόνο με την σταθερή στηθάγχη.

Σε σχέση με την κοιλιοκάκη αναφέρονται και άλλες μη ισχαιμικές καρδιαγγειακές παθήσεις. Κάποιες μελέτες αναφέρουν αυξημένο επιπολασμό της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Βέβαια, ο αριθμός των ασθενών με κοιλιοκάκη και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ήταν σχετικά μικρός σε κάθε μελέτη (κυμαίνονταν μεταξύ 1-4 ασθενείς) [41-43]. Μια εθνικής εμβέλειας μελέτη των Emilsson και συν. [44] σε 17 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη διαπίστωσε έναν μέτριο, αλλά όχι στατιστικά σημαντικό, αυξημένο κίνδυνο ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Η θετική συσχέτιση των δύο νοσολογικών οντοτήτων πιθανώς οφείλεται σε έναν αριθμό παραγόντων όπως η ανεπάρκεια

θρεπτικών συστατικών αλλά ο πιο σημαντικός εξ' αυτών είναι ότι και στις δύο καταστάσεις εμπλέκονται μηχανισμοί φλεγμονής και αυτοανοσίας.

Σε μία, επίσης, εθνικής εμβέλειας μελέτη των Emilsson και συν. [45] βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της κολπικής μαρμαρυγής. Η συγκεκριμένη μελέτη αναφέρει 30% μεγαλύτερο κίνδυνο για ασθενείς με κοιλιοκάκη να εμφανίσουν κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη κοντά στο χρόνο της διάγνωσης κάτι που παραπέμπει στη φλεγμονή και τις διαταραχές του ανοσοποιητικού ως αίτια αύξησης του κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή.

Επιπρόσθετα, οι Frustaci και συν. [46] περιγράφουν την παρουσία μιας φλεγμονώδους εντεροπάθειας σε ποσοστό 4.4% ενός μεγάλου πληθυσμού ασθενών με μυοκαρδίτιδα, και με επιπολασμό 14 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ο συνδυασμός ατροφίας των λαχνών και λεμφοκυτταρικής διήθησης του βλεννογόνου

του λεπτού εντέρου επιβεβαιώθηκε σε 9 ασθενείς, και σε αυτούς τους ασθενείς η μυοκαρδίτιδα εκδηλώθηκε κλινικά σαν καρδιακή ανεπάρκεια. Η τελευταία βελτιώθηκε σημαντικά με τον συνδυασμό δίαιτας ελεύθερης γλουτένης και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

## Συμπεράσματα

Δεδομένα από τη σύγχρονη βιβλιογραφία πιθανολογούν συσχέτιση της κοιλιοκάκης με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Για την αιτιοπαθογένεια, έχουν προταθεί η συστηματική υποκλινική φλεγμονή, η έλλειψη θρεπτικών συστατικών (όπως η βιταμίνη Β και το φυλλικό οξύ που οδηγούν σε αύξηση της ομοκυστεΐνης στον ορό), η δυσσαπορρόφηση (λόγω της φτωχής βιοδιαθεσιμότητας των προστατευτικών για το καρδιαγγειακό φαρμάκων) και τέλος, ο ρόλος της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας [47].

## Celiac disease and cardiovascular disease

**Linardou IA<sup>1</sup>, Tsimperidis AG<sup>1</sup>, Sachinidis A<sup>1</sup>, Katsimardou A<sup>1</sup>, Toumpourleka M<sup>1</sup>, Pырpasopoulou A<sup>1</sup>, Papadopoulos C<sup>2</sup>, Doumas M<sup>1</sup>, Giouleme O<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University, Hippokration General Hospital of Thessaloniki

<sup>2</sup> Third Department of Cardiology, Aristotle University, Hippokration General Hospital of Thessaloniki

### Summary

Celiac disease is a chronic inflammatory enteropathy, caused by the consumption of foodstuffs containing

gluten. The aim of this review is to explore the data concerning the association between celiac disease, atherosclerosis and cardiovascular diseases, and the role of inflammation as a causative factor.

**Keywords:** *Celiac disease, atherosclerosis, cardiovascular disease*

### Corresponding author

Ioanna A. Linardou  
e-mail: ilinardou@yahoo.com

### Βιβλιογραφία

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
2. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, et al. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell MolGastroenterol-Hepatol*. 2019 May 27 [Epub ahead of print].
3. Gren Ph, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-391.
4. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
5. StenelC, HoneyMan MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-2340.
6. SollidIM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-655.
7. Rei FS, Lerner A. Tissue transglutaminase – the key player in celiac disease: a review. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 40-45.
8. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012;11: 746-753.
9. Shamir R, Eliakim R, Lahat N, et al. ELISA assay of antiendomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease: comparison with immunofluorescence assay of anti endomysial antibodies and tissue transglutaminase antibodies. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 594-596.
10. Santoro L, Campo S, D'onofrio F, et al. Looking for celiac disease in Italian women with endometriosis: a case control study. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 236821. doi:10.1155/2014/236821.
11. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, et al. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672-1676.
12. Bushara KO. Neurological presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S92-S97.
13. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 472-476.
14. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. European Genetics Cluster on Celiac disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-477.
15. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
16. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diabetes Rep* 2014; 14: 517.

- 17.** Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
- 18.** Maki M. Celiac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes? *Lancet* 1996; 348: 1046-1047.
- 19.** Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patient with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572.
- 20.** Korkmaza H, Sozenb M, Kebapcilar I. Increased arterial stiffness and its relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in celiac disease. *Eur J GastroenterolHepatol* 2015; 27: 1193-1199.
- 21.** Qiao SW, Iversen R, Ráki M, et al. The adaptive immune response in celiac disease. *SeminImmunopathol* 2012; 34: 523-540.
- 22.** LahdenPerä A, Fälth-Magnusson K, Högberg L, et al. Expression pattern of T-helper 17 cell signaling pathway and mucosal inflammation in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 145-156.
- 23.** Lahdenperä A, Ludvigsson J, Fälth-Magnusson K, et al. The effect of gluten-free diet on Th1-Th2-Th3-associated intestinal immune responses in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 538-549.
- 24.** Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 823-835.
- 25.** Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with celiac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1669-1674.
- 26.** Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic Diseases. *Diabetes* 2013; 62: 3341-3349.
- 27.** De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, et al. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 162-169.
- 28.** Sari C, Bayram NA, Doğan FE, et al. The evaluation of endothelial functions in patients with celiac disease. *Echocardiography* 2012; 29: 471-477.
- 29.** Pitocco D, Giubilato S, Martini F, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2011; 217: 531-535.
- 30.** Korkmaza H, Sozenb M, Kebapcilar L. Increased arterial stiffness and its relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in celiac disease. *Eur J GastroenterolHepatol* 2015; 27: 1193-1199.
- 31.** Demir AM, Kuloğlu Z, Yaman A, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness as early markers of atherosclerosis in pediatric celiac disease. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 172-179.
- 32.** Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374-380.
- 33.** Whorwell PJ, Alderson MR, Foster KJ, et al. Death from ischaemic heart-disease and malignancy in adult patients with coeliac disease. *Lancet* 1976; 2: 113-114.
- 34.** Rybak A, Cukrowska B, Socha J, et al. Long term follow up of celiac disease – is atherosclerosis a problem? *Nutrients* 2014; 6: 2718-2729.
- 35.** Norsa L, Shamir R, Zevit N, et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5658-5664.
- 36.** Lerner A, Miri B. Hypercoagulability in celiac disease – an update. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1138-1141.
- 37.** West J, Logan RFA, Card TR, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed celiac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 73-79.
- 38.** Ludvigsson JF, De Faire U, Ekbom A, et al. Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease. *Heart* 2007; 93: 1111-1115.
- 39.** Zanini B, Mazzoncini E, Lanzarotto F, et al. Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 810-815.
- 40.** Ludvigsson JF, James S, Askling J, et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011; 123: 483-490.
- 41.** Curione M, Barbato M, De Biase L, et al. Prevalence

of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354: 222-223.

**42.** Fonager K, Sørensen HT, Nørgård B, et al. Cardiomyopathy in Danish patients with coeliac disease. *Lancet* 1999; 354: 1561.

**43.** De Bem RS, Da Ro SaUtiyama SR, Nisihara RM, et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1016-1019.

**44.** Emilsson L, Andersson B, Elfström P, et al. Risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in 29 000 patients with celiac disease. *J AmHeart Assoc* 2012; 1: e001594.

**45.** Emilsson L, Smith JG, West J, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2430-2437.

**46.** Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611-2618.

**47.** Santoro L, De Matteis G, Fuorlo M, et al. Atherosclerosis and cardiovascular involvement in celiac disease: the role of autoimmunity and inflammation. *Eur Rev Med PharmacolSci* 2017; 21: 5437-5444.