



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

Scienze Biomediche Nutrizionali e Metaboliche

Ciclo XXIX

TITOLO TESI

**L'associazione tra Celiachia e disturbi psichiatrici, il ruolo della dieta gluten-free
e dell'autoimmunità tiroidea**

Settore scientifico disciplinare di afferenza MED 48

Presentata da Giulia Cossu

Coordinatore Dottorato: Prof. Sebastiano Banni

Tutor: Prof. Mauro Carta

Esame finale anno accademico 2015 – 2016

Tesi discussa nella sessione d'esame marzo – aprile 2017

Indice

Premessa

1. La Malattia Celiaca

1.1 Prevalenza

2. La sensibilità al glutine (Non-Celiac Gluten Sensitivity, NCGS)

3. Le evidenze della comorbilità tra MC e Disturbi Psichiatrici

3.1 MC e Schizofrenia

3.2 MC, Disturbi Depressivi e Disturbo Bipolare

3.3 MC e Disturbi d'Ansia

3.4 MC e Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione

3.5 MC e Disturbi dello Spettro Autistico (ASDs)

3.6 MC e Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)

4. Ipotesi eziopatogenetiche della comorbilità tra Disturbi Psichiatrici e MC

4.1 Il ruolo dell'autoimmunità e la reattività anticorpale

4.2 Il Triptofano

4.3 Il Gut-Brain axis

4.4 Carenze alimentari

5. Il trattamento della MC: la dieta senza glutine

5.1 I fattori che possono influenzare l'aderenza alla dieta

6. La qualità della vita nella MC, il ruolo delle comorbilità psichiatriche

6.1 L'impatto della diagnosi sulla qualità della vita, tra stigma e necessità di diagnosi precoce

7. La dieta priva di glutine sui sintomi psichiatrici

7.1 Regressione dei sintomi dei Disturbi dello Spettro Autistico

7.2 Regressione dei sintomi del Deficit di Attenzione e Iperattività

7.3 Regressione dei sintomi della Schizofrenia

7.4 La regressione dei sintomi di ansia e depressione

8. Obiettivi della ricerca

9. Metodologia

10. Analisi dei Dati

11. Risultati

12. Discussione

Bibliografia

Premessa

Con una prevalenza sulla popolazione occidentale del 1% la Malattia Celiaca (MC) è uno dei disturbi autoimmuni più comuni e può presentare una varietà di comorbidità psichiatriche. Tali comorbidità spesso peggiorano la qualità della vita e la prognosi dei pazienti. Nella parte compilativa della presente ricerca verranno illustrati i principali studi scientifici che hanno avuto come obiettivo valutare l'associazione tra MC e disturbi psichiatrici. Verranno descritti gli studi sulla compromissione della qualità della vita e discussi i fattori che potrebbero avere un ruolo centrale sull'aderenza al trattamento dietetico. Si illustreranno inoltre alcune delle ipotesi più suggestive sull'eventuale patogenesi comune tra MC e disturbi psichiatrici con particolare attenzione al ruolo dell'autoimmunità. Vista la crescente attenzione che la dieta aglutinata ha riscosso recentemente tra alcuni autori che hanno tentato di valutarne gli effetti tra pazienti con diagnosi psichiatrica, verranno discussi gli studi che si sono interessati a questo aspetto specifico. Nella seconda parte del presente lavoro di ricerca verranno inoltre presentati i risultati di uno studio caso controllo che ha coinvolto 66 pazienti affetti da MC afferenti al reparto di Gastroenterologia del Policlinico Universitario dell'Università di Cagliari, per cui è stata valutata la presenza di altre comorbidità autoimmuni e il ruolo dell'introduzione tardiva della dieta come potenziali determinanti del rischio di sviluppare un disturbo psichiatrico e specificatamente il Disturbo Depressivo Maggiore.

1. La Malattia Celiaca

La Malattia Celiaca (MC) è un disturbo infiammatorio immuno-mediato del piccolo intestino distinguibile da altri disturbi autoimmuni dalla presenza di un trigger ambientale costituito dal glutine (Farrell & Kelly, 2002). Il glutine è una proteina presente in alcuni cereali per cui le persone con MC sviluppano una sensibilità. Questa proteina si trova nel grano e in altri cereali tra cui segale, orzo e miglio e produce una risposta autoimmune attraverso gli anticorpi che reagiscono alla gliadina e transglutaminasi tTG (World Health Organization, 2006). La MC ha una eziologia multifattoriale, geni, ambiente e le interazioni tra i due possono influenzare la risposta immunologica e possono incidere o ridurre il rischio di sviluppare la malattia su soggetti vulnerabili (Auricchio et al., 1988; Ferguson, Arranz, & O'Mahony, 1993, Monsuur & Wijmenga, 2006). I complessi meccanismi coinvolti nella patogenesi della MC portano alla distruzione degli enterociti e conseguentemente alla atrofia villare. L'enteropatia di sensibilità al glutine ha come risultato la perdita di peso, diarrea, sintomi di deficienza nutrizionale come l'anemia e l'affaticamento e disturbi della crescita. La MC si può inoltre presentare con sintomi extraintestinali come dermatiti erpetiformi, lesioni della pelle e ipertransaminasemia isolata, dolore osseo e fratture, infertilità, afte, atassia o polineuropatia o può rimanere clinicamente silente (Farrell et al., 2002; Fasano, 2005). Ansia depressione e fatica sono alcuni dei sintomi più comunemente riferiti dai pazienti, specialmente tra quelli che non hanno ancora iniziato la dieta priva di glutine e senz'altro contribuiscono ad una bassa percezione della propria qualità di vita (Mustalahti et al., 2002; Nachman et al., 2009; Carta et al., 2015). Le ricerche sul tema hanno evidenziato inoltre che la MC come disturbo cronico è fortemente associata ad una bassa percezione di qualità della vita (QoL) sia tra pazienti che seguono la dieta che tra quelli che non sono sottoposti al regime dietetico di privazione del glutine (Johnston, Rodgers, & Watson, 2004; Nachman et al., 2009). Gli individui affetti da MC sono inoltre esposti in maniera considerevole al rischio di altre comorbilità e di morte (Logan, Rifkind, Turner, & Ferguson, 1989; Fasano, 2006; Eaton, Rose, Kalaydjian, Pedersen & Mortensen 2007; Zingone et al. 2015). La MC rappresenta un tipico esempio di come un fattore ambientale possa elicitare una risposta autoimmune che non perdura in assenza di quel fattore, per questo motivo la dieta priva di glutine è considerata il trattamento d'elezione e viene prescritta per tutta la vita. La dieta ha infatti come risultato un miglioramento morfologico della mucosa del piccolo intestino e una completa risoluzione dei sintomi per la quasi totalità degli individui che ne sono affetti (Hill et al., 2005; WHO 2006).

1.1 Prevalenza

Inizialmente la MC è stata diagnosticata prevalentemente in Europa, solo dopo, è stato stimato potesse avere una distribuzione mondiale (Fasano, & Catassi, 2001). E' probabile che in alcune aree come in Medio Oriente, Africa, Sud America e Asia sia stata sottodiagnosticata e che lo sviluppo e l'acquisizione di pratiche di screening possa in futuro far emergere nuovi risultati sul piano epidemiologico (Catassi, & Yachha, 2008). La prevalenza di MC clinicamente diagnosticata è stata stimata essere intorno all'1% nella popolazione generale in molti paesi e, specificatamente, è uno dei più comuni disturbi cronici immuno-mediati nella popolazione occidentale (Fasano, & Catassi, 2001; Rostom, Murray, & Kagnoff, 2002; Green, & Cellier, 2007). Il disturbo colpisce tra lo 0.3% e l'1% degli europei (Riestra, Fernández, Rodrigo, Garcia, & Ocio, 2000; Volta et al., 2001; Mäki et al., 2003) e, dato che la distribuzione mondiale del disturbo sembra in qualche modo aver seguito i flussi migratori e con loro le abitudini alimentari relativamente al consumo di grano, una prevalenza simile è stata verificata in altri paesi popolati da persone di origine europea come l'Australia (Hovell et al., 2001) e l'Argentina (Gomez et al., 2001). Molti studi epidemiologici hanno mostrato che un tasso di MC simile a quello rilevato nella popolazione generale è stato trovato anche in alcune popolazioni africane (Catassi, Abu-Zakey, Kriszad, & Fasano, 2004; Mankaï et al., 2006), in Asia (Sood, Midha, Sood, Kaushal, & Puri, 2001) e in Sud America (Gandolfi et al., 2000; Gomez et al. 2001). Negli Stati Uniti la prevalenza generale è stata stimata essere intorno allo 0.75% (Fasano et al., 2003). La più alta prevalenza è stata descritta in una popolazione africana originariamente vissuta nel Sahara occidentale, i Saharawi, di origini arabo-berbere ed è stata stimata essere intorno al 5.6% (Catassi et al., 1999; Lionetti, Favilli, Chiaravalloti, Ughi, & Maggiore, 1999). Una delle possibili spiegazioni fornite rispetto a questo dato è stata individuata nell'alto livello di consanguineità l'alta frequenza di alplotipi HLA-2 e -DQ8 in una popolazione geneticamente chiusa e isolata e la forte esposizione ad una dieta prevalentemente costituita da cibi contenenti glutine (Catassi, Doloretta Macis, Rättsch, De Virgiliis, & Cucca, 2011). Ad ogni modo sarebbe opportuno valutare ulteriormente la presenza di altri fattori genetici e ambientali che possano spiegare una così alta prevalenza in popolazioni specifiche dato che nella popolazione Sarda, ad esempio, che condivide una dieta simile e alte frequenze di DR3-DQ2, la prevalenza risulta essere nettamente inferiore (Meloni, Dore, Fanciulli, Tanda, & Bottazzo, 1999).

2. La sensibilità al glutine (Non-Celiac Gluten Sensitivity, NCGS)

La sensibilità al glutine (Non-Celiac Gluten Sensitivity, NCGS) è un'entità clinica che è stata recentemente identificata da tre conferenze di consenso (Sapone et al., 2012; Catassi et al., 2013; Ludvigsson et al., 2013) in cui sono stati dettagliati alcuni possibili criteri diagnostici: la presenza di sintomi intestinali o extraintestinali che regrediscono quando il paziente viene sottoposto ad una dieta priva di glutine e l'esclusione di una precedente diagnosi di MC e allergia al grano. I sintomi della sensibilità al glutine sono paragonabili a quelli della sindrome da intestino irritabile (IBS), si esprimono da dolore addominale, gonfiore, distensione, movimenti intestinali irregolari. I sintomi extra-intestinali sono tipicamente il mal di testa o l'emicrania, l'affaticamento cronico, i dolori articolari e muscolari, i tremori degli arti, l'intorpidimento delle braccia o delle gambe, l'eczema, l'anemia, la sintomatologia depressiva (Sapone et al., 2010; Sapone et al., 2011). La sensibilità al glutine è inoltre caratterizzata da mancanza di danno intestinale, sierologia negativa relativamente alla presenza di MC e dal riconoscimento di biomarkers che identificano una risposta immunitaria al glutine (anticorpi anti-gliadina) (Hadjivassiliou, Williamson, & Woodroffe, 2004; Samaroo et al., 2010; Dickerson et al., 2010; Cascella et al., 2011; Volta et al., 2012). Recentemente la relazione tra sensibilità al glutine e malattie neuro-psichiatriche come i Disturbi dello Spettro Autistico, il Disturbo Schizofrenico e i Disturbi dell'Umore ha destato particolare interesse scientifico (Hadjivassiliou et al., 2006; Hadjivassiliou, Sanders, Woodroffe, Williamson, & Grünwald, 2008; Hadjivassiliou et al., 2010; Dickerson et al., 2010; Samaroo et al., 2010; Cascella et al., 2011).

3. Le evidenze della comorbilità tra MC e Disturbi Psichiatrici

L'associazione tra i disturbi legati al glutine e malattie psichiatriche è oggetto di attenzione scientifica da molti anni. Molti disturbi psichiatrici e sintomi sono stati rilevati come potenzialmente associati alla MC ma i risultati degli studi non sempre sono concordi.

3.1 MC e Schizofrenia

L'associazione tra MC e Schizofrenia è probabilmente una delle più dibattute. Il primo studio che ha tentato di verificare questa relazione è datato agli anni sessanta (Graff, & Handford, 1961). Alcuni studi preliminari erano stati effettuati con l'obiettivo di verificare gli effetti potenziali del glutine sulla Schizofrenia portando a risultati contrastanti e aprendo ad ulteriori dibattiti scientifici

sul tema durante gli anni a seguire (Singh & Kay, 1976; Potkin et al., 1981). La relazione tra questi due disturbi ha ricevuto una prima vera interpretazione da Dohan nel 1980 che ha postulato l'esistenza di un difetto ereditario in cui il glutine è il trigger ambientale che può precipitare lo sviluppo della Schizofrenia in alcuni individui ritenuti vulnerabili (Dohan, 1980). Recentemente studi epidemiologici sembrano confermare l'esistenza di un'associazione tra queste due patologie (Eaton et al., 2004; Eaton et al., 2006; Chen et al., 2012). Una revisione dei dati disponibili fino al 2006 ha confermato che il tasso di prevalenza di MC tra 3301 individui con diagnosi di Schizofrenia si attesta intorno al 2,6%, un tasso due volte superiore rispetto a quello riferito alla popolazione generale e come evidenziato dagli autori, questo dato potrebbe essere addirittura sottostimato (Kalaydjian et al., 2006). Tuttavia, è stato recentemente evidenziato che la risposta immunitaria al glutine nei pazienti schizofrenici potrebbe essere differente da quella dei pazienti con diagnosi di MC (Dickerson et al., 2010; Samaroo et al., 2010). Questi risultati indicano infatti che la risposta immunitaria anti-gliadina nella schizofrenia ha una differente specificità antigenica rispetto a quella della MC ed è indipendente dall'azione dell'enzima transglutaminasi e HLA-DQ2 / DQ8. Ad ogni modo, la presenza di livelli elevati di anticorpi specifici come reazione alle proteine glutine sottolinea che possono esistere delle anomalie immunologiche condivise da alcuni sottogruppi di pazienti schizofrenici (Samaroo et al., 2010).

3.2 MC, Disturbi Depressivi e Disturbo Bipolare

Una forte associazione tra Disturbi dell'umore e MC è stata messa in luce da diversi autori sottolineando anche che, tra persone sottoposte al regime dietetico per tanti anni, la compresenza di sintomi ascrivibili a disturbi dell'umore può continuare a presentarsi. I Disturbi Depressivi sono già risultati essere tra i più comuni disturbi psichiatrici in altri disturbi autoimmuni e malattie croniche (Benros et al., 2013). Ad ogni modo, se da una parte sono numerosi gli studi in cui questa relazione è stata verificata (Carta et al., 2002; Ludvigsson, Reutfors, Osby, Ekbom, & Montgomery, 2007; Garud et al., 2009) altri hanno ottenuto risultati contrastanti (Cicarelli et al., 2003; Roos, Kärner & Hallert, 2006). Alcuni studi, hanno sostenuto e mostrato come la compromissione della qualità della vita percepita dai pazienti che condividono la comorbilità di MC e Disturbi Depressivi, sia più spesso associata ai sintomi depressivi che a quelli intestinali (Cicarelli et al., 2003; Roos, Kärner & Hallert, 2006). Evidentemente quando i sintomi depressivi si presentano nei pazienti celiaci possono essere percepiti come maggiormente invalidanti sul proprio benessere globale rispetto ai sintomi gastrointestinali stessi.

Uno studio che ha coinvolto 29000 pazienti con MC ha indicato che il tasso di suicidi è più alto rispetto a quello rilevato nella popolazione generale, questo dato sembra confermare ulteriormente quanto questa comorbidità sia tutt'altro che infrequente e possa incidere sul carico psico-patologico dei pazienti (Ludvigsson, Sellgren, Runeson, Långström, & Lichtenstein 2011). Molti studi hanno sottolineato che il carico psico-patologico possa essere comparabile a quello già riscontrato in altre condizioni croniche come l'artrite e il diabete (Moussavi et al., 2007; Katon 2011; Carta et al., 2012). Una meta-analisi condotta da Smith & Gerdes (2012) che ha incluso 18 studi effettuati dal 1970 al 2010 ha mostrato un chiaro aumento della prevalenza dei sintomi depressivi tra persone affette da MC suggerendo che, come accade in altri disturbi cronici, questi potessero essere secondari alla malattia cronica. In uno studio italiano che ha approfondito l'indagine sulla possibile compresenza di disturbi dell'umore e MC, Depressione Maggiore, Disturbo Distimico e Disturbo dell'Adattamento sono risultati frequentemente associati alla MC rispetto ai gruppi di controllo di partecipanti sani (Carta et al., 2002). Una frequenza statisticamente rilevante di Disturbo Distimico è stata confermata tra pazienti con diagnosi di MC in uno studio che ha escluso invece che la stessa associazione potesse configurarsi con il Disturbo Depressivo (Cicarelli et al., 2003). Al contrario uno studio effettuato in Svezia che ha coinvolto 13776 individui, ha avvalorato la tesi dell'esistenza dell'associazione tra MC e Depressione Maggiore. Lo stesso studio ha però escluso che questa associazione potesse essere riscontrabile con il Disturbo Bipolare (Ludvigsson, Reutfors, Osby, Ekblom, & Montgomery, 2007). In effetti l'esistenza della associazione tra MC e Disturbo Bipolare è ancora oggi una delle più controverse e dibattute. Una delle ipotesi rispetto alla scarsa uniformità dei risultati potrebbe essere attribuibile alle difficoltà ad utilizzare degli strumenti di rilevazione del Disturbo Bipolare dotati della sensibilità utile ad identificare il disturbo (Carta, & Angst, 2005; Carta et al., 2012). Sono pochissimi gli studi che hanno evidenziato questa relazione. In uno studio recente il Disturbo Bipolare era significativamente presente in un campione di soggetti Italiani con diagnosi di MC (Carta et al., 2015). Un altro studio ha invece sottolineato che i celiaci non sviluppano secondariamente un Disturbo Bipolare ma avere una diagnosi di Disturbo Bipolare espone ad un rischio maggiore di sviluppare MC (Ludvigsson, et al., 2007). Al contrario altri studi non hanno trovato alcuna associazione avvalorando l'ipotesi che i due disturbi non siano di fatto in alcun modo associabili (Eaton, Rose, Kalaydjian, Pedersen, & Mortensen, 2007; Smith, & Gerdes, 2012). Alcuni studi che hanno riguardato la comorbidità esistente tra Disturbi dell'Umore e Sensibilità al Glutine (NCGS) hanno identificato un'associazione tra NCGS e Depressione Maggiore (Peters, Biesiekierski, Yelland, Muir, & Gibson, 2014). E' stata evidenziata un'incidenza di depressione di due volte superiore rispetto ai soggetti sani in pazienti con età superiore ai 65 anni con sensibilità al glutine (Ruoskanen et al., 2010). Anche il Disturbo Bipolare è stato identificato

come potenzialmente associato alla Sensibilità al Glutine. In uno studio che ha confrontato un campione di 102 persone con diagnosi di Disturbo Bipolare con 173 persone appartenenti al gruppo di controllo senza diagnosi psichiatrica, sono stati verificati i livelli sierologici di anticorpi AGA-IgG e IgA-AGA. I pazienti con un Disturbo Bipolare hanno mostrato un tasso più alto di AGA-IgG nel confronto con il gruppo di controllo, mentre i due gruppi non hanno mostrato avere nessuna differenza significativa rispetto al livello di IgA-AGA (Dickerson et al., 2011). Lo stesso autore nel 2012 ha verificato un aumentato livello di AGA-IgG tra pazienti che avevano un episodio di mania acuta in atto mostrando anche come gli stessi livelli, rilevati durante i follow-up, potessero essere predittivi di un alto rischio di re-ospedalizzazione (Dickerson et al., 2012). In uno studio ancora più recente, lo stesso autore, sostenendo il ruolo potenziale della infiammazione immuno-mediata nella patogenesi e nello sviluppo del Disturbo Bipolare, ha mostrato che alcuni indicatori di una possibile risposta immunitaria al glutine sono tipicamente più alti nel Disturbo Bipolare rispetto alla popolazione generale, in particolare, individuando come possibili markers gli alti livelli di proteina C-reattiva (CRP) e bassi di pentraxina 3 (Dickerson et al., 2015).

3.3 MC e Disturbi d'Ansia

E' stato più volte suggerito che la comorbilità tra MC e Disturbo d'Ansia può avere un forte impatto sulla qualità di vita percepita dai pazienti alla pari di altri disturbi psichiatrici già descritti.

I risultati degli studi epidemiologici non sono tuttavia sempre concordi e quindi non considerabili definitivi. Infatti una recente meta-analisi ha smentito che il Disturbo d'Ansia abbia una prevalenza superiore tra chi soffre di MC rispetto alla popolazione generale (Smith et al., 2012). Al contrario alcuni studi hanno sottolineato come la sintomatologia ansiosa fosse significativamente presente tra persone con diagnosi di MC, specialmente immediatamente dopo la diagnosi, e uno studio in particolare, ha descritto la presenza di un tratto ansioso tipico tra i pazienti celiaci (Addolorato et al., 1996). In Germania 441 adulti con MC sottoposti ad una dieta priva di glutine hanno mostrato una frequente sintomatologia ansiosa e un'esposizione al rischio di sviluppare un vero e proprio Disturbo d'Ansia del 16.8%, percentuale estremamente più alta rispetto a quella della popolazione generale (5.7%) (Häuser, Janke, Klump, Gregor, & Hinz, 2010). Altri disturbi ascrivibili allo spettro ansioso come la Fobia Sociale e il Disturbo di Panico hanno mostrato una frequenza significativamente elevata tra pazienti con diagnosi di MC rispetto ai gruppi di controllo. Una frequenza statisticamente elevata di Fobia Sociale infatti è stata trovata tra persone che avevano appena ricevuto la diagnosi di MC rispetto a persone sottoposte da tempo a dieta priva di glutine (Addolorato et al., 2008). In uno studio italiano un'alta prevalenza di Disturbo di Panico life-time è stata mostrata tra pazienti celiaci in associazione con tiroidite autoimmune (Carta et al., 2002).

3.4 MC e Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione

La relazione tra MC e Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione è ancora da chiarire ed è stata poco approfondita per un lungo periodo di tempo. Il motivo di tale esclusione è verosimilmente ascrivibile al fatto che la presenza dei sintomi tipici della MC possa avere confuso la manifestazione clinica di entrambi i disturbi quando concomitanti, per un effetto di sovrapposizione (overlap) e che questo possa aver creato ulteriori difficoltà da un punto di vista diagnostico e di trattamento. Fino a qualche anno fa erano disponibili solo pochi case reports (Ricca et al., 2000; Yucel, Ozbey, Demir, Polat, & Yager, 2006; Leffler, Dennis, Edwards, & Kelly, 2007). In molti di questi la diagnosi di MC veniva effettuata a seguito della diagnosi psichiatrica e veniva sottolineato appunto un effetto confondente di overlap. Ad esempio in uno studio i sintomi tipici dell'Anoressia Nervosa erano stati interpretati come un errore diagnostico, dato che a seguito dell'introduzione di una dieta priva di glutine erano completamente regrediti (Leffler et al., 2007). Più recentemente Karwautz (2008) ha mostrato, in un campione di 206 soggetti, con diagnosi di MC, un'alta frequenza di Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione e specificatamente di Bulimia Nervosa. L'autore ha evidenziato come questo sottogruppo campione avesse una minore compliance alla dieta priva di glutine e in molti casi la diagnosi di MC precedesse lo sviluppo della patologia psichiatrica (Karwautz et al., 2008). In uno studio italiano che ha coinvolto 100 pazienti, la diagnosi di MC poteva contribuire allo sviluppo di patologie psichiatriche del comportamento alimentare. I risultati di questo studio hanno indicato che la frequenza di comportamenti alimentari disfunzionali era maggiore tra i pazienti celiaci non trattati con la dieta rispetto al gruppo di controllo senza alcuna diagnosi e di come i Disturbi Alimentari, fossero molto più frequenti nelle donne rispetto agli uomini (Passananti et al., 2013). Alcuni altri autori, rilevando una prevalenza di Anoressia Nervosa di 0.6%, in un campione di 177 Italiani con diagnosi di MC, e valutando come questa percentuale fosse di fatto molto simile a quella della prevalenza nella popolazione generale, hanno suggerito invece che un vero e proprio screening per la MC in pazienti con Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione potesse essere opportuno solo nei casi in cui alcuni sintomi, tra cui i disturbi della digestione, non risultassero responsivi ai trattamenti psichiatrici (Basso et al., 2013). In uno studio che ha coinvolto 259 ragazze adolescenti con MC, quelle che avevano una comorbilità con Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione erano spesso meno aderenti al trattamento dietetico, avevano un indice di massa corporea (BMI) più alto e una presenza di sintomi depressivi maggiore rispetto al gruppo di controllo senza diagnosi psichiatrica (Wagner et al., 2015). Al contrario, altri studi hanno prodotto risultati in contrasto con le tesi precedenti sostenendo che questa associazione di fatto non sia riscontrabile. (Kaltsa et al., 2015; Saldanha, Weiselberg, & Fisher, 2016).

3.5 MC e Disturbi dello Spettro Autistico (ASDs)

Il possibile ruolo patogenetico della MC è stato spesso messo in relazione ai Disturbi dello Spettro Autistico. Del resto la MC è stata frequentemente diagnosticata in pazienti con sintomi neurologici come l'atassia, l'epilessia, polineuropatia periferica, demenza e depressione (Lionetti et al., 2010). La possibilità che la dieta priva di glutine possa avere un effetto sui sintomi dei ASDs ha fatto crescere un enorme interesse intorno a questo tema e sono state prodotte numerose ipotesi sulle potenziali relazioni (Ludvigsson, Reichenberg, Hultman, Murray, 2013). In effetti, ad oggi, gli studi che dimostrano una relazione effettiva tra questi due disturbi sono molto scarsi. Uno studio che ha coinvolto 3325 giovani a cui era stata diagnosticata una malattia autoimmune ha mostrato che 1089 di questi avevano una diagnosi di Autismo infantile, gli autori hanno quindi ipotizzato una possibile relazione tra una familiarità con i disturbi autoimmuni, come Artrite Reumatoide e MC e Disturbi dello Spettro Autistico (Atladóttir et al., 2009). A smentire questa tesi sono stati proposti alcuni altri risultati di studi che non hanno individuato la stessa relazione tra le due patologie (Pavone, Fiumara, Bottaro, Mazzone, & Coleman, 1997; Batista et al., 2012; Ludvigsson et al. 2013; Chandler et al., 2013; Horvath, & Perman, 2002; de Magistris et al., 2013). Così come per altre patologie psichiatriche, alcuni ricercatori hanno tentato di identificare se una risposta immunitaria al glutine fosse comune tra giovani con diagnosi di ASDs e hanno suggerito che una effettiva associazione tra ASDs e risposta immunitaria alla proteina possa esistere ma non si configuri con gli stessi markers immunitari tipici della MC (Ludvigsson et al., 2013). Per questo gli autori hanno concluso che, anche se la risposta immunitaria al glutine è differente, l'associazione frequentemente riscontrata tra ASDs, e sintomatologia gastrointestinali, possa in qualche modo essere spiegata, almeno potenzialmente, dai meccanismi immunologici e di permeabilità intestinale di cui i ragazzi con diagnosi di ASDs spesso soffrono (Lau et al., 2013).

3.6 MC e Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)

Anche la possibile associazione tra MC e Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è stata indagata frequentemente. In uno studio che ha coinvolto 111 persone celiache è stata verificata l'ipotesi che fossero più inclini a sviluppare malattie neuro-psichiatriche quali ipotonia, ritardo dello sviluppo, disturbi di apprendimento, ADHD, mal di testa e atassia cerebellare verificandone una frequenza del 51.4 % rispetto a quella del 19.9% dei controlli sani (Zelnik, Pacht, Obeid, & Lerner, 2004). Un trial che ha coinvolto 132 partecipanti con diagnosi di MC e sintomatologia ADHD ha messo in luce che tale sintomatologia è marcatamente presente nei pazienti che non seguono la dieta e che quest'ultima possa effettivamente incidere sulla remissione di molti sintomi psichiatrici (Niederhofer, & Pittschieler, 2006). Così come per altre potenziali associazioni con disturbi

psichiatriche le evidenze di questa specifica associazione sono state contrastate da alcuni studi che hanno evidenziato a risultati differenti (Güngör, Celiloğlu, Ozcan, Raif & Selimoglu, 2013; Abhimanyu & Peter, 2015).

4. Ipotesi eziopatogenetiche della comorbidità tra Disturbi Psichiatrici e MC

Nonostante sia stato evidenziato che avere una patologia cronica come la MC ed essere sottoposti ad un regime dietetico restrittivo, di per sé, possa determinare una esposizione importante al rischio di sviluppare una malattia psichiatrica sono state elaborate molte ipotesi che hanno tentato di fornire ulteriori elementi su questa associazione complessa. Queste teorie includono allergie alimentari, il ruolo dell'autoimmunità e la reattività anticorpale, interferenze nei normali processi a carico del sistema nervoso centrale, ipotesi sulla scarsa disponibilità di alcuni elementi o la tossicità di altri che possano essere assorbiti nel sistema circolatorio attraverso la mucosa intestinale andando ad interessare la funzionalità serotoninergica del sistema nervoso centrale. In questa sezione dello studio le ipotesi verranno divise in classi tenendo in doverosa considerazione che una netta distinzione può essere operata solo ad uno scopo descrittivo e che alcune hanno degli elementi in comune. Va sottolineato che alcuni autori escludono che possano esistere degli specifici meccanismi di mediazione fisiopatologica ad incidere sullo sviluppo della sintomatologia depressiva e affettiva che non possano essere rintracciati esclusivamente nel carico psicosociale che avere una malattia cronica comporta e nella compromissione della qualità della vita (Smith, & Gerdes, 2012).

4.1 Il ruolo dell'autoimmunità e la reattività anticorpale

Alcuni studi sono stati effettuati con l'obiettivo di verificare i meccanismi autoimmuni e la reattività anticorpale coinvolta nella comorbidità tra MC e Disturbi Neuro-Psichiatrici (Carta et al., 2002; Addolorato et al., 2004; Briani et al., 2008). E' noto che le persone affette da MC hanno una probabilità maggiore di sviluppare altri disturbi autoimmuni tra cui più frequentemente il Diabete Mellito Tipo I e le Tiroiditi Autoimmuni. (Benros et al., 2013; Lundin, & Wijmenga, 2015, Carta et al., 2015; Garud et al. 2009). L'associazione tra patologie autoimmuni e disturbi psichiatrici è stata ripetutamente evidenziata in studi di popolazione. Su 91,637 persone affette da patologie autoimmuni, tra cui la MC, Benros (2013), ha mostrato un rischio di sviluppare un disturbo dell'umore e specificatamente di sviluppare la Depressione Maggiore del 57%. Eaton et al.,

(2010), su un vastissimo studio di popolazione danese ha evidenziato un incremento del rischio del 70% di sviluppare il disturbo bipolare nei primi quattro anni a seguito di una diagnosi di patologia autoimmune. Dallo stesso registro nazionale Danese era emersa, tra persone affette da MC, un'alta prevalenza di schizofrenia rispetto ai gruppi di controllo sani ed è stato evidenziato che avere patologie autoimmuni, tra cui in particolare la MC, può associarsi ad un aumentato rischio di sviluppare un Disturbo Schizofrenico del 45% (Eaton et al., 2006). Un vasto studio di popolazione che ha coinvolto di 10,811 pazienti delle Taiwan con diagnosi di Disturbo Schizofrenico ha mostrato un aumentato rischio di sviluppare una varietà di disturbi autoimmuni e specificatamente la MC (Chen et al., 2012).

Va sottolineato che la presenza di una doppia comorbilità autoimmune si è rivelata essere un ulteriore fattore di rischio per la possibilità di sviluppare malattie psichiatriche.

Garud et al. (2009) ha verificato su pazienti con diagnosi di MC, che la presenza di comorbilità con una altra patologia autoimmune può incrementare notevolmente, nei pazienti con MC, la possibilità di sviluppare una malattia psichiatrica (dal 14.5% al 25.3%), e in particolare questo si è dimostrato vero per Depressione Maggiore quando i pazienti celiaci erano affetti anche da Diabete Mellito (dal 15.9% al 37.1%) o da altre comorbilità autoimmuni (dal 22% al 34%). Un significativo incremento della presenza di anticorpi anti-TPO in pazienti celiaci è stato riscontrato in uno studio condotto nel 2002 (Carta et al.2002) in cui è stato messo in evidenza che i pazienti con MC e positività agli anticorpi anti-TPO ricevono più frequentemente la diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore "lifetime", cioè nell'arco della vita, rispetto ai pazienti che non hanno una diagnosi di Tiroidite Autoimmune.

Alcune ipotesi rispetto a possibili meccanismi autoimmuni e di reattività anticorpale comuni sono state tracciate nel tentativo di spiegare la comorbilità tra MC e disturbi neuropsichiatrici

Alcuni autori hanno messo in relazione i livelli sierici di citochine infiammatorie come possibile causa comune. Da un punto di vista immunologico il loro ruolo è stato messo in evidenza sia in studi che hanno coinvolto persone con disturbi psichiatrici (Tsigos, & Chrousos, 2002; Hannestad, Dellagioia, & Bloch, 2011, Postal, & Appenzeller, 2015) che con diagnosi di MC (Tjon, van Bergen, & Koning, 2010) ed è stato sottolineato che essendo prodotte da reazioni immunitarie, ed esercitando di fatto un effetto sui circuiti neuronali legati alla regolazione dell'umore, possano svolgere un ruolo nella patogenesi comune (Carta, Hardoya, Usai, Carpiello, & Angst, 2003). È stato evidenziato infatti che nella patogenesi della MC svolge un ruolo importante l'attivazione immunitaria con cellule T che mediano la risposta immunitaria al glutine e il rilascio di citochine, e l'interferone gamma rappresenta, nella fase attiva della malattia, la citochina predominante prodotta dai linfociti T-specifici per il glutine (Corposanto, 2011). È noto che l'aumentata produzione dell'interferone

gamma può sopprimere la funzione della serotonina e che la somministrazione dell'interferone può produrre una riduzione dei livelli plasmatici di triptofano del 90%. Inoltre l'attivazione delle citochine può incrementare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che è noto essere associato con i Disturbi Depressivi (Corposanto, 2011). Anche se sono pochissimi gli studi che hanno verificato una frequenza elevata di Disturbo Bipolare tra pazienti celiaci (Carta et al., 2015), sarebbe stato evidenziato che l'attivazione immunitaria possa essere un fattore potenzialmente importante nella patogenesi del Disturbo Bipolare (Avramopoulos et al., 2015) e che le persone che ne soffrono possono avere un'elevata responsività immunitaria al glutine (Severance et al., 2014; Dickerson et al., 2011, 2012, 2015). Anche nel caso specifico della comorbilità tra Disturbo Bipolare e MC sono diversi gli autori che condividono l'ipotesi che ci possa essere una comune causa immunitaria (Severance et al., 2014; Dickerson et al., 2011, 2012, 2015). Come già detto le persone con diagnosi di Schizofrenia hanno mostrato, come risultato di alcuni studi, un alto livello di altri anticorpi (AGA-IgG e AGA-IgA) meno specifici di quelli che identificano la MC (Samaroo et al. 2010; Cascella et al., 2011). Tuttavia, nella prospettiva degli autori questo indicherebbe che è presente una reazione del sistema immunitario al glutine, anche se non specifica della atrofia villare, alterazione morfologica tipica della MC (Samaroo et al. 2010; Jackson, et al., 2012). Uno studio ha valutato il ruolo del gene altamente polimorfico della immunoglobulina GM (γ marker) implicato nella sensibilità al glutine in 798 soggetti di cui 398 con diagnosi di Schizofrenia e 400 controlli. Gli autori hanno concluso che il genotipo GM 3/3; 23-/23 era significativamente associato con la suscettibilità alla Schizofrenia prima ancora di essere implicato nella sensibilità al glutine e nell'immunità ai virus neurotrofici associati al decadimento cognitivo (Pandey, Namboodiri, & Elston, 2016).

4.2 Il Triptofano

Il possibile ruolo del Triptofano nella comorbilità tra MC e disturbi psichiatrici è di fatto uno dei più dibattuti da decine di anni (Hallert, Mårtensson, & Allgén, 1982; Hernanz, & Polanco, 1991). Un significativo aumento della concentrazione di metaboliti della serotonina e dopamina cerebrali dopo un anno di dieta priva di glutine è stato riportato da un primo studio nel 1983 (Hallert, & Sedvall, 1983). Nonostante questo i meccanismi d'azione dei metaboliti del Triptofano sulle funzioni intestinali e sulla patogenesi dei disturbi intestinali sono ancora oggetto di dibattito e non chiariti definitivamente (Keszthelyi, Troost, & Masclee, 2009). Il Triptofano è un aminoacido essenziale che si trova in molti cibi come legumi, carne, pesce, latticini, uova e gioca un ruolo centrale come precursore di molti metaboliti tra cui i TRYCATs (cataboliti del triptofano) e il neurotrasmettitore Serotonina. Stone (2013) in una revisione della letteratura del 2013 ha

sottolineato che il pathway della Chinurenina del metabolismo del Triptofano è indotto da una attivazione immunologica e dallo stress, e ha di fatto una posizione centrale nel mediare gli effetti ambientali sui processi cognitivi e comportamentali. Il pathway della Chinurenina fa parte del processo di degradazione metabolica del Triptofano (Moroni, 1999). Molte caratteristiche di quello che è comunemente ascritto alla sintomatologia e al comportamento nella depressione come ansia, anedonia o apatia, può essere riferibile al metabolismo della Chinurenina il quale viene indotto dall'attivazione dell'enzima Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) (Salazar, Gonzalez-Rivera, Redus, Parrott, & O'Connor, 2012). L'iper-attivazione del pathway della Chinurenina è anche una reazione potenzialmente associata con la depressione che segue le infezioni virali o batteriche e il trattamento dei pazienti con l'interferone (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley 2008; O'Connor et al., 2009; Raison et al., 2010). E' stato ipotizzato inoltre, che l'infiammazione, e tra queste anche quella di origine autoimmune, possa avere un ruolo importante nel processo di enhancement dei TRYCATs pathway anche nei pazienti con Disturbo Bipolare. E' stato mostrato un aumento della Chinurenina nei pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare con e senza sintomi psicotici, con un aumento più marcato per chi mostrava sintomi psicotici (Miller, Llenos, Dulay & Weis, 2006). In particolare l'aumento dell'interferone gamma (INF- γ), che si verifica sia negli stati maniacali che negli stati depressi del disturbo, può determinare un'attivazione di IDO che trasforma il triptofano in Chinurenina (Anderson & Maes, 2015). Molti studi hanno già documentato una connessione tra il livello di Triptofano e la MC con risultati di vario tipo. Alcuni studi recenti hanno cercato di confermare il ruolo del TRYCATs pathway nella comorbilità tra MC e Disturbi dell'Umore o Disturbi d'Ansia in pazienti sia prima che dopo il trattamento dietetico d'elezione. Una concentrazione sierica significativamente bassa di tirosina, fenilalanina e triptofano è stata evidenziata in pazienti con diagnosi di MC dopo essere stati sottoposti a regime dietetico, anche se tali concentrazioni non sono risultate significativamente associabili ai sintomi del Disturbo Depressivo (van Hees, et al. 2015).

Un' aumentato tasso di Chinurenina e di Chinurenina/Triptofano ratio nel surnatante di 24 pazienti con MC è stato evidenziato da uno studio in cui si sono inoltre rilevati, attraverso un'analisi immunoistochimica della biopsia intestinale, un'aumentata espressione di IDO, di interferone- γ , di interleuchina-10 e di fattore di crescita trasformante- β . Questi risultati hanno spinto gli autori a suggerire che i meccanismi che dipendono dal catabolismo del Triptofano potrebbero avere un ruolo nella regolazione della risposta immunologica dei pazienti con diagnosi di MC (Torres, López, Lorite, & Ríos, 2007).

In un campione di adolescenti con MC, il gruppo di quelli che condividevano anche la diagnosi di depressione ha mostrato, prima dell'introduzione del trattamento dietetico, un livello estremamente

basso del rapporto Triptofano/Competing Amino-Acids (CAA) e delle concentrazioni di Triptofano libero, contestualmente sono stati rilevati livelli significativamente più elevati di prolattina alla biopsia del mattino. Questo studio ha inoltre verificato, a tre mesi dall'introduzione della dieta priva di glutine, un decremento significativo della sintomatologia psichiatrica, di quella ascrivibile alla MC e dei livelli di prolattina. E' stato invece rilevato un aumento significativo nelle concentrazioni sieriche di CAAs. Gli autori hanno suggerito che le disfunzioni serotoninergiche dovute alla compromessa disponibilità di Triptofano possono aver giocato un ruolo sullo sviluppo di sintomi depressivi e Disturbi del Comportamento tra gli adolescenti che non avevano ancora iniziato la dieta (Pynnönen et al., 2005). Alcune ricerche stanno tentando di identificare dei bio-marker specifici che possano identificare le persone che condividono la diagnosi di MC e Disturbo Schizofrenico. A questo proposito, uno studio che ha coinvolto 950 persone con diagnosi di Schizofrenia ha indagato la reazione immunitaria relativamente al pathway della Chinurenina (KYN) e di come alcuni mediatori dell'infiammazione immunologica possano aumentare i livelli di Chinurenina e diminuire quelli di Triptofano. Questo studio ha mostrato che la Chinurenina e il tasso di KYN-TRP erano particolarmente alti nei pazienti con Antigliadina IgG individuando una correlazione significativa tra questi tre elementi (Okusaga et al., 2016).

4.3 Il Gut-Brain axis

Molti studi hanno suggerito una prospettiva più olistica e globale nella formulazione di ipotesi sui possibili meccanismi coinvolti nella comorbilità tra Disturbi Psichiatrici e MC. Recentemente il ruolo della flora enterica o Microbiota è stato ipotizzato essere centrale nel Gut-Brain axis come possibile modulatore delle funzioni del sistema nervoso centrale costituendo un canale di interazione bidirezionale con l'intestino. Per questo motivo è stato ritenuto quindi potenzialmente implicato nello sviluppo di Disturbi Neuro-Psichiatrici (Rhee, Pothoulakis, & Mayer 2009). Un recente lavoro di revisione di tutti gli studi pubblicati dal 1980 al 2015, che ha avuto come oggetto di approfondimento la MC e le sue comorbilità, ha sottolineato il ruolo dell'asse intestino-encefalo-microbiota nello sviluppo di disturbi neuropsichiatrici e disregolazione immunitaria nei pazienti con diagnosi di MC. La revisione ha descritto le potenziali modalità con cui agenti ambientali ed infettivi, antibiotici, neurotrasmettitori intestinali e neuro modulatori, citochine, fibre sensoriali vagali e metaboliti essenziali possano svolgere un ruolo nel veicolare informazioni sulla salute dell'apparato intestinale al sistema nervoso. E' stato ipotizzato quindi che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i neuropeptidi rilasciati dalle fibre nervose sensoriali e i centri che regolano la sazietà a livello del sistema nervoso centrale possano influenzare la composizione del microbiota, direttamente o tramite la disponibilità di nutrienti. Nello specifico gli autori condividono l'idea che

queste interazioni possano influenzare la patogenesi di alcuni disturbi psichiatrici in cui l'infiammazione è implicata come l'ADHD, ADS e i Disturbi dell'Umore (Petra et al., 2015). In altre ricerche è stato ipotizzato che il glutine eserciti una diretta influenza sullo sviluppo di una sintomatologia depressiva indipendentemente dal malassorbimento risultante dal danno intestinale, supponendo che il glutine possa svolgere un ruolo nell'insorgenza della depressione sia nelle persone con celiachia che nelle persone con sensibilità al glutine. Questi studi suggeriscono che il glutine possa causare danni neurologici attraverso una combinazione di una cross-reazione anticorpale, un disturbo immunitario complesso e una tossicità diretta. Questo effetto sul sistema nervoso influirebbe sulla disregolazione del sistema nervoso autonomo partecipando all'insorgenza di disturbi come l'atassia cerebellare, ipotonia, ritardi dello sviluppo, disturbi di apprendimento, depressione, emicrania e mal di testa (Ford, 2009). È stato anche suggerito che lo stress ossidativo, l'iper-attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e un aumento della permeabilità della barriera intestinale potrebbero essere coinvolti nella patogenesi dei disturbi dello spettro autistico (Theoharides, Doyle, Francesco, Conti, & Kalogeromitros, 2008). A sostegno di questa tesi numerosi studi hanno tentato di verificare la presenza frequente di una funzionalità alterata della barriera intestinale solitamente accompagnata da una elevata permeabilità in campioni bambini con diagnosi di ASD. Alcune ricerche hanno infatti ipotizzato che la presenza di disturbi gastrointestinali nei pazienti con diagnosi di ASD possa portare ad alti livelli di serotonina nell'apparato gastrointestinale. L'iper-serotoninemia potrebbe quindi portare ad una ridotta disponibilità di Triptofano per il sistema nervoso centrale con il risultato di una drastica diminuzione della sintesi centrale di serotonina. Una revisione sulle ipotesi eziologiche ambientali e genetiche in merito all'ASD ha constatato che l'esistenza di una comorbidità frequente tra disturbi gastrointestinali (GI) e l'ASD è stata spesso descritta. Gli autori hanno ipotizzato che l'esistenza di una vulnerabilità immunologica alle malattie infettive possa essere un trigger di un circolo vizioso tra compromissione del sistema immunitario e aumento della disbiosi e che questo possa causare una marcata permeabilità intestinale e una produzione e un assorbimento di componenti neurochimiche e/o neurotossiche xenobiotiche. Pertanto è stato suggerito che tale alterazione possa influenzare la comunicazione a livello dell'asse gut-brain attraverso il sistema immunitario (Mezzelani et al., 2015). Simili punti di vista sono di fatto condivisi da alcuni autori che identificano nel ruolo della flora enterica, o microbiota il cardine nelle interazioni bidirezionali tra l'intestino e il sistema nervoso nei disturbi neuropsichiatrici e nello specifico nel ASD (Van de Sande, van Buul, & Brouns 2014; Li, & Zhou, 2016).

La quantità di ipotesi in questa direzione sembra suggerire la necessità di un approfondimento delle interazioni tra l'intestino e il sistema nervoso centrale in particolare nei Disturbi dello Spettro

Autistico. Alcuni autori del resto si sono già spinti a suggerire la necessità di integrare nelle prassi cliniche valutazioni delle carenze nutrizionali, della sindrome da malassorbimento e altri hanno proposto che la dieta aglutinata possa essere integrata con i trattamenti classici nei pazienti pediatrici che condividono una patologia neurologica (Theoharides et al, 2008; De Theije et al, 2011). Va sottolineato tuttavia che nonostante il crescente numero di ricerche su questo specifico argomento non è ancora stato definitivamente accertato se la barriera intestinale sia effettivamente compromessa nelle persone affette da ASD e tale tema resta di fatto ancora oggetto di dibattito e speculazione (Buie et al., 2010).

Una recente revisione ha tentato di individuare potenziali connessioni tra autoimmunità, MC e schizofrenia sottolineando che l'infiammazione gastrointestinale sembra essere completamente indipendente dagli effetti della motilità generati dai farmaci antipsicotici. Lo studio ha anche sottolineato che l'infiammazione può avere un impatto sulla permeabilità della barriera endoteliale e può provocare la traslocazione di batteri intestinali nella circolazione sistemica. L'infezione da patogeno intestinale neurotrofo, *Toxoplasma gondii*, potrebbe causare un'infiammazione gastro-intestinale. I processi infiammatori attivano l'immunità innata, inclusa l'attivazione del complemento C1q, che funziona anche a livello delle sinapsi neuronali. Gli autori hanno suggerito che l'attività gastro-intestinale, la schizofrenia e la compromissione dei pathway biologici fuori dal SNC possano essere valutati come fonti potenziali di nuove conoscenze sulla patogenesi dei disturbi neuro-psichiatrici (Severance, Yolken, & Eaton, 2016).

4.4 Carenze alimentari

Come evidenziato da alcuni autori la sintomatologia depressiva può svilupparsi secondariamente a seguito della diagnosi a causa dell'impatto che la gestione di una condizione cronica e la dieta priva di glutine può avere sulla vita quotidiana. Secondo altri autori questa associazione può essere attribuita invece a meccanismi specifici che associano le funzioni cerebrali al malassorbimento intestinale che può portare all'impossibilità di assorbire correttamente alcune sostanze nutritive. Sono disponibili alcuni studi a sostegno del fatto che la disregolazione dell'umore nelle persone con MC possa in qualche modo essere collegata ai danni della mucosa intestinale che impedisce l'assorbimento di alcuni nutrienti necessari per le funzioni cerebrali. La Piridossina (vitamina B6) e l'acido folico, la cui carenza è già stata riscontrata in pazienti con MC (Hadithi et al., 2009; Martin, Geisel, Maresch, Krieger, & Stein, 2013; Valente et al., 2015; Farfaglia, 2015), svolgono un ruolo sull'umore e sui neurotrasmettitori. In uno studio vitamina B6 e acido folico sono stati entrambi somministrati a pazienti con diagnosi di MC riscontrando dei risultati positivi soprattutto sugli outcome relativi all'umore (Hallert, Aström, & Walan, 1983). In alcuni studi sulla

depressione tra i pazienti con MC, la mancanza di acido folico, vitamina B12, vitamina B6 e triptofano, probabilmente causata dal malassorbimento e da una scarsa aderenza alla dieta, è stata indicata come potenziale elemento coinvolto nello sviluppo di sintomi psichiatrici e questa tesi è di fatto condivisa da diversi autori (Pynnönen et al, 2005;. Hallert , Svensson, Tholstrup, e Hultberg, 2009;. van Hees et al, 2015). La carenza di vitamina D è già stata riscontrata in pazienti con MC, la bassa densità minerale ossea nelle persone che non seguono la dieta si crede possa essere infatti dovuta a tale carenza (González, Mazure , Mautalen, Vazquez, & Bai, 1995). Spesso la carenza di vitamina D è stata associata con disturbi dell'umore e nello specifico del polo depressivo e con scarse prestazioni cognitive (Wilkins, Sheline, Roe, Birge, & Morris, 2006; Anglin, Samaan, Walter, & McDonald, 2013). Molto recentemente alcuni autori hanno ipotizzato che la carenza di vitamina D possa essere valutata come una delle possibili associazioni tra la MC e disturbi psichiatrici (Sarela, Thompson, Nagrant, Thakkar, & Clarke, 2016). Ad ogni modo, i meccanismi coinvolti nella associazione tra disturbi dell'umore e deficit nutrizionali nella MC rimangono ad oggi poco chiari, ulteriori studi potrebbero rivelarsi utili per chiarire questa complessa relazione al fine di valutare l'efficacia della dieta e l'eventuale integrazione di alcuni elementi.

5. Il trattamento della MC: la dieta senza glutine

Anche se in alcuni casi alcuni trattamenti farmacologici possono essere adottati come complementari alla terapia, il trattamento principale per la MC è costituito dalla dieta priva di glutine. Le linee guida sottolineano come l'aderenza alla dieta comporti uno stato di ritrovato benessere (ESPGHAN, 2012). Gli alimenti privi di glutine sono: il latte e derivati, la frutta e la verdura fresca, la frutta secca, la carne, le uova, il pesce, i legumi, e tra le farine il mais, il riso e grano saraceno. Invece alcuni alimenti che contengono glutine sono il pane, la pasta e i prodotti da forno preparati con cereali come frumento, segale e orzo. E' necessario specificare che il glutine si può trovare in alcuni altri alimenti come i cibi pronti, salse, zuppe e in molti snack salati e dolci. Suggestire ai pazienti di partecipare a gruppi di sostegno, in cui incontrare altri utenti più esperti nel gestire la dieta, secondo le linee guida, può aumentare la compliance del paziente al trattamento e migliorare benessere soprattutto nei pazienti più giovani (ESPGHAN, 2012).

5.1 I fattori che possono influenzare l'aderenza alla dieta

La dieta priva di glutine è, come si è detto, la terapia d'elezione della MC. Molti studi sono stati effettuati con l'obiettivo di verificare quanto la diagnosi e il brusco cambiamento di stile di vita, che

la dieta richiede, possano influenzare l'aderenza al trattamento dietetico e incidere sul carico psicologico. Va considerato che la possibilità di trovare prodotti appropriati non è uguale in tutti i paesi del mondo e, come è stato spesso riferito dai pazienti stessi, non tutti possono sostenere l'onere economico necessario per rispettare rigorosamente la dieta in termini di costi dei prodotti e di costante consulenza medico-professionale. Stress, debolezze psicologiche pre-esistenti, isolamento sociale e mancanza di conoscenze approfondite sulla malattia sono tutti fattori che possono essere determinanti sullo sviluppo delle cure. Il supporto sociale e alcune capacità individuali, tra cui ad esempio la resilienza, la capacità di fronteggiare le difficoltà, possono al contrario, diventare fattori di protezione e ciò può incidere su una migliore compliance. La mancanza di omogeneità dei risultati degli studi che verranno illustrati potrà riflettere alcune di queste differenze. Una recente revisione che ha valutato 38 studi, ha evidenziato che comunemente si possono riscontrare difficoltà ad aderire ad un regime dietetico privo di glutine e che questo può dipendere da una buona motivazione personale. Hanno un ruolo principale come fattori le influenze cognitive, emotive e socio-culturali, ad esempio è stato dimostrato che essere membri di una associazione di individui che condividono questa esperienza è un fattore che può correlare positivamente con una buona compliance (Hall, Rubin, & Charnock, 2009). Whitaker nel 2009, ha coinvolto in un'intervista 177 persone nel Regno Unito con diagnosi di MC, evidenziando che il 68% ritiene che le restrizioni alimentari abbiano ridotto il proprio piacere legato al cibo e il 46% identifica nel carico economico, che il trattamento richiede, uno degli aspetti più difficili. Quasi la metà del campione, il 54%, ha riportato un significativo cambiamento nello stile di vita con sacrifici che riguardano prevalentemente l'area della vita sociale come l'esclusione da attività conviviali legate al cibo. Nonostante questo quasi la totalità degli intervistati si dichiarava soddisfatta della cura e il 66% avrebbe desiderato che la diagnosi gli fosse stata fatta prima. Alcuni studi qualitativi hanno messo in evidenza come aspetti cruciali della compliance al trattamento dietetico possano essere ascrivibili, nella percezione delle persone celiache, ad una assistenza clinica ritenuta adeguata e costante (Ciacci, Iavarone, Siniscalchi, Romano, & De Rosa 2002). A supporto di questa ipotesi, Niewinski (2008), ha sottolineato la necessità di un approccio globale alla malattia maggiormente sensibile ad aspetti psicosociali, suggerendo l'integrazione di attività di counseling ed educazione alimentare come potenziali pratiche funzionali ad una maggiore aderenza. Un'ulteriore indagine ha coinvolto 130 pazienti adulti con MC (90 caucasici e 40 asiatici), tra i caucasici sono stati individuati come principali fattori predittivi di una buona compliance alla dieta: essere membri di un'associazione di persone che condividono questa malattia, una corretta e chiara etichettatura degli alimenti, l'accessibilità ai prodotti senza glutine, una prestazione medica considerata esaustiva e regolare. Nel gruppo degli asiatici, in cui non sono

stati rilevati questi stessi fattori, si è riscontrata invece un'aderenza peggiore al trattamento (Butterworth, Banfield, Iqbal, & Cooper, 2004). Ad ogni modo, il peggioramento della vita sociale sembra emergere come uno dei principali fattori in svariati studi che hanno rilevato questa stessa difficoltà tra persone provenienti da diversi paesi: in Australia (Taylor, Dickson-Swift, & Anderson, 2013); Canada (Zarkadas et al., 2013; Silvester, Weiten, Graff, Walker, & Duerksen, 2016) e Svezia (Roos et al. 2013). A New York circa 300 persone con diagnosi di MC hanno individuato nella difficoltà a viaggiare (82%), a mangiare fuori (86%), a gestirsi impegni di lavoro (41%) e familiari (67%) alcuni dei fattori che incidono negativamente sulla capacità di aderire strettamente al regime dietetico (Lee, & Newman, 2003). Ci si potrebbe aspettare che il tempo possa cambiare a distanza di anni dall'introduzione della dieta, la percezione rispetto all'impatto che questa produce sulla qualità della vita. Uno studio che ha coinvolto 68 persone in Svezia ha evidenziato invece che le preoccupazioni circa l'impatto della malattia sulla socialità e l'incapacità a partecipare ad alcuni aspetti importanti della vita possono permanere anche a distanza di dieci anni dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento (Hallert et al., 2002). Altri studi hanno individuato invece nella diagnosi precoce uno dei fattori che incide positivamente sull'aderenza. A questo proposito, Pietzak (2005) negli Stati Uniti, ha rilevato che l'aderenza è più alta tra quelli che hanno ricevuto una diagnosi da bambini, mentre tra gli adolescenti sono state evidenziate le trasgressioni alla dieta più frequenti. Nello stesso campione anche sintomi di ansia e depressione sono stati identificati come alcuni dei principali fattori ad determinare un impatto negativo sull'aderenza. Gli autori hanno suggerito quindi approcci clinici più strutturati e multidisciplinari con regolari supervisioni da parte di un medico e un nutrizionista e l'accesso a gruppi di sostegno in cui condividere la propria esperienza con altri. Appare chiaro che l'impatto psico-sociale della malattia è un fattore cruciale per la compliance e per questo molti autori condividono la necessità di un sostegno psicologico, counseling o psico-educazione, da integrare alle cure standard, nonostante questo pochissimi studi ne hanno verificato la potenziale efficacia. Uno studio italiano ha integrato il sostegno psicologico alla dieta in 66 pazienti con diagnosi di MC e sintomatologia depressiva e ansiosa, dopo 6 mesi di trattamento è stata rilevata una significativa regressione dei sintomi depressivi ma non della sintomatologia ansiosa. Al follow-up, è emersa una migliore compliance alla dieta nel gruppo trattamento rispetto al controllo (Addolorato et al., 2003).

6. La qualità della vita nella MC, il ruolo delle comorbidità psichiatriche

Sono stati recentemente predisposti alcuni strumenti specifici per la misurazione della qualità della vita dei pazienti con diagnosi di MC sia per casi pediatrici che negli adulti: Celiac Disease DUX (CDDUX); e il Celiac Disease-specific pediatric HRQOL instrument (CDPQOL), Celiac Disease Questionnaire (CDQ); Celiac Disease Quality of Life Survey (CD-QOL) (van Doorn, Winkler, Zwinderman, Mearin, & Koopman, 2008;. Jordan et al, 2013; Häuser, Gold, Stallmach, Caspary, & Stein, 2007; Dorn et al. , 2010). Nonostante ciò, la maggior parte degli studi che indagano la qualità di vita percepita nei pazienti celiaci hanno di fatto utilizzato strumenti generici sviluppati per altre patologie croniche come lo Short Form Health Survey Questionnaire (SF12) (Riddle, Lee, & Stratford, 2001) e l'indice psicologico benessere generale (Rasmussen , Norholm & Bech, 1999). Come descritto in precedenza, affrontare la dieta può essere un potenziale fattore di stress e isolamento sociale, tuttavia generalmente i risultati sulla qualità della la vita percepita dai pazienti a seguito della sua introduzione, evidenziano un importante miglioramento. L'indagine su questo tema ha visto coinvolti vari paesi tra cui Canada, Germania, Inghilterra, America, Italia, Finlandia, Argentina e Turchia con risultati non sempre omogenei. Verificando un miglioramento generale della qualità della vita dei pazienti a seguito dell'introduzione della dieta, alcuni autori hanno suggerito che le preoccupazioni circa il carico psico-sociale, che il regime dietetico può determinare, possano essere infondate (Mustalahti et al. 2002). Altri studi al contrario hanno evidenziato che alcuni sottogruppi di pazienti possono continuare a soffrire di sintomi persistenti di rilevanza psichiatrica con un possibile peggioramento della percezione della qualità di vita (Ukkola et al., 2011; Burger et al., 2016). Una recente meta-analisi, che ha valutato gli studi effettuati dal 1965 al 2015, ha confermato che globalmente la qualità della vita migliora significativamente nei pazienti che aderiscono alla dieta ma non in tutti i casi. (Burger et al., 2016). Molti autori sono infatti concordi nel ritenere che il fattore principale ad incidere sulla qualità della vita percepita sia l'effettiva aderenza al trattamento dietetico. Uno studio di larga scala che ha coinvolto 5.240 membri di una associazione canadese con diagnosi di MC, ha rilevato che la qualità della vita può dipendere anche dalla disponibilità di alimenti senza glutine, dalla cura con cui i prodotti alimentari vengono etichettati e dalla diagnosi precoce. Gli stessi autori hanno evidenziato inoltre che la qualità della comunicazione medico-paziente svolga un ruolo cruciale predittivo dell'aderenza (Zarkadas et al., 2006). Questo dato è stato condiviso da altri autori che negli Stati Uniti, hanno coinvolto in un campione di 1.612 adulti in cui si è evidenziato nel ritardo nella diagnosi e nella qualità della prestazione medica ricevuta due degli elementi principali associati alla qualità di vita percepita (Green et al., 2001). Anche in Germania i dati emersi da un indagine su 1000 persone con diagnosi di Celiachia confermando l'importanza di questi stessi fattori e

sottolineano come ulteriori predittori di una scarsa qualità della vita percepita la presenza di comorbidità con disturbi mentali e fisici. (Häuser, Stallmach, Caspary & Stain, 2007). La presenza di comorbidità di tipo psichiatrico e specificatamente di sintomi ascrivibili all'ansia e alla depressione sono infatti alcuni altri aspetti evidenziati comunemente come determinanti sulla qualità della vita e sulla compliance. In una recente revisione infatti la sintomatologia depressiva e ansiosa e la fatica sono emersi come alcuni dei sintomi più frequenti tra i pazienti con MC che non seguono la dieta ed è stato sottolineato che mentre alcuni aspetti di queste condizioni possono migliorare nel giro di pochi mesi, dopo l'introduzione delle restrizioni, un sottogruppo di pazienti continua a soffrire di una significativa comorbidità con un peggioramento della percezione della qualità della vita e quindi una minore aderenza (Zingone et al., 2015). Ad ulteriore sostegno di questa tesi è stato evidenziato che una ridotta qualità della vita percepita nei pazienti con MC è spesso più fortemente associata con la sintomatologia depressiva rispetto ai sintomi gastrointestinali stessi propri della MC (Sainsbury, Mullan, & Sharpe, 2013; Carta et al, 2015). La presenza di queste comorbidità di rilevanza psichiatrica richiederebbe dunque un'attenzione specifica nelle pratiche cliniche dato che, come dimostrato, può esercitare un ruolo centrale sul benessere percepito dei pazienti e probabilmente sulla capacità di aderire effettivamente al trattamento dietetico. A sostegno di questa tesi uno studio effettuato in Gran Bretagna tra 225 partecipanti che dichiarava di aderire alla dieta, ha evidenziato una percentuale dell'80% di pazienti che riscontravano una drastica riduzione della qualità di vita e difficoltà a rispettare rigorosamente il regime dietetico a vari livelli. La sintomatologia ansiosa e depressiva uno dei fattori più fortemente associati alla difficoltà di aderire alla dieta, diventando un potenziale predittore del successo delle cure (Barratt, Leeds, & Sanders, 2011). Uno studio condotto in Turchia ha osservato una diminuzione significativa nei punteggi di depressione dei pazienti che sono stati in grado di aderire realmente alla dieta, rispetto ai pazienti non aderenti (Simsek, Baysoy, Gencoglan, & Uluca, 2015). Altri studi sono stati effettuati nel Regno Unito (Black, & Orfila, 2011) in Finlandia (Paarlahti et al., 2013) e in Italia (Ciacci et al., 2003; Fera, Cascio, Angelini, Martini, & Guidetti, 2003), verificando la stessa relazione tra comorbidità psichiatrica ascrivibile alla sintomatologia ansioso-depressiva e qualità della vita percepita tra pazienti celiaci.

6.1 L'impatto della diagnosi sulla qualità della vita, tra stigma e necessità di diagnosi precoce

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse sull'impatto che la diagnosi può determinare sul processo di cura e sul suo carico sulla qualità della vita percepita, percezione che sembra dipendere almeno in parte dal buon esito della comunicazione medico-paziente. Diventare consapevoli di

avere una malattia cronica può di per sé incidere sulla qualità della vita. Questo effetto, del resto è stato descritto in altre ricerche scientifiche che hanno approfondito la stessa possibile relazione con altre malattie croniche (Alonso et al., 2008; Schomerus et al., 2011). In particolare uno studio che ha esplorato il ruolo della diagnosi di MC e l'introduzione della dieta nel produrre esperienze stigmatizzanti ha mostrato che la paura di essere diversi e di trovarsi in difficoltà in attività sociali giocano un ruolo determinante su aderenza e qualità della vita (Olsson, Lyon, Hörnell, Ivarsson, & Sydner, 2009; Rosén et al 2011). Anche se l'aspetto psico-sociale della MC sembra essere determinante, come già detto, non ci sono molti studi che considerano il fattore psicologico e sociale come parte del potenziale trattamento multidisciplinare e la sua possibile influenza sulla qualità della vita. È stato suggerito che l'approccio dovrebbe quindi estendersi oltre i consueti parametri biologici e diagnostici anche al funzionamento sociale e ai possibili problemi psicologici che l'individuo può verosimilmente riscontrare (Zingone, 2015). In linea con questi presupposti uno studio ha coinvolto 104 bambini con MC in una esperienza di campo estivo senza glutine in California. Il benessere, la prospettiva emotiva, e l'auto-percezione sono alcune delle variabili analizzate. È stata verificata una ricaduta in termini di benessere generale in cui la ridotta percezione di sentirsi diversi dagli altri bambini o frustrati per la dieta hanno determinato un forte miglioramento sulla qualità della vita. Stigma e isolamento sociale si sono rivelati, nella prospettiva degli autori, i due fattori principali che possono incidere negativamente sul benessere percepito (Bongiovanni, Clark, Garnett, Wojcicki, & Heyman, 2010). Altri autori hanno condotto studi simili coinvolgendo bambini con altre malattie croniche ottenendo ottimi risultati sul piano della qualità della vita (Böhm, Ceschel, Calipa, Cattin, e Pocecco 1997; Klee, Greenleaf, & Watkins, 1997; Shepanski et al., 2005).

Se da una parte, ricevere una diagnosi può avere di per sé un impatto sulla qualità della vita e la percezione del proprio stato di salute, allo stesso tempo è stata sottolineata frequentemente l'importanza che riceverla precocemente può determinare sull'andamento delle cure e sul benessere percepito. Con l'obiettivo di valutare il ruolo dell'età del paziente al momento della diagnosi, uno studio ha coinvolto 283 adolescenti (10-20 anni) in Argentina. Lo studio ha confermato che gli adolescenti con una diagnosi tardiva mostravano maggiori problemi a scuola e nella funzionalità sociale con i coetanei, oltre ad un peggioramento della salute fisica e un maggiore stress associato alla malattia. (Wagner et al., 2008). Altrettanto in un campione italiano di 581 pazienti con MC, un sottogruppo di pazienti con diagnosi ricevuta dopo i 20 anni di età, ha mostrato una maggiore frequenza di sintomatologia ansiosa e una peggiore qualità della vita (Ciacci et al., 2003). A sostegno della stessa tesi, uno studio Iraniano, che ha coinvolto un gruppo di pazienti in cui era

presente la comorbidità tra MC e sintomatologia psichiatrica, ha evidenziato una correlazione significativa tra diagnosi precoce e qualità della vita percepita (Khoshbaten et al., 2012).

7. La dieta priva di glutine sui sintomi psichiatrici

Alla luce della possibile esistenza di un'associazione tra disturbi mentali, sensibilità al glutine e MC molti studi hanno tentato di verificare i potenziali effetti della dieta senza glutine sui sintomi psichiatrici. Alcuni di questi studi, alla luce del crescente interesse scientifico sul tema, hanno tentato di verificare l'efficacia dell'introduzione del regime dietetico in gruppi di pazienti con diagnosi psichiatrica e non necessariamente di MC. In questo paragrafo verranno illustrati i risultati di questi studi

7.1 Regressione dei sintomi dei Disturbi dello Spettro Autistico

L'attenzione scientifica sui fattori ambientali riguardanti la nutrizione nei Disturbi dello Spettro Autistico, come già illustrato, è aumentata notevolmente nel corso degli ultimi vent'anni. Molti autori hanno ipotizzato una potenziale efficacia della dieta priva di glutine sui sintomi dell'ADS e molti altri l'hanno smentita. Tuttavia dato che un'associazione tra queste due malattie non è mai stata definitivamente confermata si tratta puramente di ipotesi e studi preliminari che necessitano di ulteriori conferme (Batista et al., 2012). È stato suggerito che alcuni dei sintomi tipici di disturbi dell'ADS potrebbero essere causati da peptidi oppioidi formati dalla rottura incompleta di alimenti contenenti glutine e caseina (Marcason, 2009). Nonostante la crescente popolarità della dieta e dei suoi potenziali effetti sull'ADS molti studi scientifici non sono riusciti a confermare l'effetto terapeutico sulla sintomatologia psichiatrica (Reissmann, Hauser, Makulska-Gertruda, Tomsa & Lange, 2014) o in alcuni studi le conclusioni rimangono poco chiare. L'ipotesi condivisa da alcuni autori è orientata a sostenere che una diagnosi precoce di malattie metaboliche nell'ADS e prescrizioni dietetiche nelle pratiche cliniche, potrebbe, in alcuni sottogruppi di pazienti, portare ad un miglioramento delle capacità cognitive e del comportamento. L'efficacia della dieta sui sintomi dell'ADS è stata verificata da una revisione della letteratura sul tema che ha incluso le evidenze scientifiche disponibili sino al 2013 evidenziando l'esistenza di un unico studio crossover in doppio cieco che avesse i criteri metodologici considerabili sufficienti, inoltre in quest'unico studio non è stato riscontrato nessun risultato effettivo. Gli autori hanno concluso quindi che non vi sono prove sufficienti per sostenere la necessità di integrare la dieta al trattamento standard dei ADS (Buie, 2013). Più di recente uno studio clinico randomizzato ha coinvolto 80 bambini con diagnosi

di ASD al fine di studiare l'effetto della dieta priva di glutine sia sui sintomi gastrointestinali che sugli indici comportamentali. Nel gruppo dei bambini sottoposti a dieta priva di glutine, a seguito del trattamento, gli autori hanno riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi gastrointestinali e dei disturbi comportamentali suggerendo che il trattamento dietetico possa essere efficace (Ghalichi, Ghaemmaghami, Malek, & Ostadrahimi, 2016). Contrariamente i risultati di uno studio che ha coinvolto 14 bambini con diagnosi di ADS di età compresa tra i 3 e 5 anni sottoposti a dieta priva di glutine per 4-6 settimane non hanno evidenziato alcun effetto statisticamente significativo sulle misure di funzionamento fisiologico, sui problemi di comportamento e sui sintomi dell'ADS (Hyman et al., 2016).

7.2 Regressione dei sintomi del Deficit di Attenzione e Iperattività

Anche se alcuni studi hanno tentato di dimostrare che la dieta può sortire un miglioramento sui sintomi dell'ADHD molti autori sono ancora scettici. Del resto una dieta restrittiva può essere molto difficile da seguire specie tra pazienti molto giovani. Una recensione effettuata con lo scopo di valutare l'efficacia del regime dietetico sui bambini con diagnosi di ADHD e/o ADS ne ha evidenziato l'utilità e i limiti, concludendo che, data la scarsa consistenza delle evidenze, si rendono necessari ulteriori approfondimenti scientifici per sostenerne l'effetto (Marti, 2010). Niederhofer (2006) ha tentato di verificare l'efficacia della dieta priva di glutine su 130 soggetti affetti da ADHD e da MC prima e 6 mesi dopo l'introduzione. I risultati hanno indicato che la sintomatologia dell'ADHD era presente in maniera maggiormente marcata tra i pazienti con MC e sono emersi miglioramenti significativi sui sintomi in un breve periodo di tempo. Lo stesso gruppo di ricerca alcuni anni dopo, con gli stessi obiettivi, ha coinvolto 67 pazienti con ADHD di cui 10 con comorbilità con MC. Dopo l'inizio della dieta priva di glutine, i pazienti e loro genitori, chiamati a valutarli, hanno riferito un miglioramento significativo nel comportamento e nel funzionamento globale, gli autori si sono spinti a suggerire l'integrazione delle pratiche di screening per la MC nelle prassi diagnostiche sui pazienti affetti da ADHD (Niederhofer, 2011).

7.3 Regressione dei sintomi della Schizofrenia

La dieta senza glutine ha suscitato una notevole attenzione, relativamente alla sua possibile efficacia, anche nella ricerca sulla schizofrenia. Alcuni autori recentemente hanno condiviso l'ipotesi che alcuni pazienti possano trarre beneficio non solo dall'introduzione della dieta priva di glutine ma anche da antimicrobici e da probiotici come elementi potenzialmente terapeutici per ridurre la disfunzione metabolica e la disregolazione immunitaria (Nemani, Hosseini, McCormick, & Fan, 2015). Alcuni di questi autori hanno probabilmente considerato che una forte incidenza di

disturbi gastrointestinali, infiammazioni e sindromi metaboliche è stata frequentemente riscontrata tra i pazienti affetti da Schizofrenia. Partendo da questo presupposto in alcuni studi si è voluto valutare se sottogruppi di pazienti potessero effettivamente trarre beneficio dalla dieta senza glutine e senza caseina integrata alle cure standard, i risultati tuttavia non sempre si sono rivelati omogenei. Una recensione sul tema ha sottolineato che anche se una riduzione dei sintomi della schizofrenia dopo l'inizio della dieta sembra riscontrarsi in alcuni sottogruppi di pazienti per confermarne definitivamente l'efficacia sarebbero necessari ulteriori studi su larga scala (Kalaydjian, Eaton, Cascella, & Fasano, 2006). Un primo studio fu effettuato da Dohan (1969) rilevando dei miglioramenti clinici nel 62% dei pazienti di sesso maschile che avevano ricevuto una dieta senza cereali, i miglioramenti sui pazienti furono misurati in relazione alle valutazioni effettuate dai medici curanti rispetto alla possibilità di poter passare da un reparto chiuso ad uno aperto dopo un tempo di sette giorni (Dohan, Grasberger, Lowell, Johnston, & Arbegast, 1969). Altri studi hanno tentato di riprodurre la stessa situazione sperimentale replicando gli stessi risultati ed evidenziando che i miglioramenti raggiunti in termini di psicopatologia, evitamento sociale e partecipazione scomparivano una volta che il glutine veniva reintrodotta nella dieta (Dohan, & Grasberger, 1973; Singh, & Kay, 1976). Altri studi di casi clinici negli anni successivi hanno evidenziato un drastico miglioramento dei sintomi della Schizofrenia con l'introduzione di una dieta priva di glutine (De Santis et al, 1997; Kraft, & Westman, 2009). Tuttavia altri approfondimenti hanno fallito nel tentativo produrre gli stessi risultati (Vlissides, Venulet, & Jenner, 1986; Rice, Ham, & Gore, 1978).

7.4 La regressione dei sintomi di ansia e depressione

Alcuni studi hanno cercato di valutare se l'adozione di una dieta priva di glutine corrispondesse ad un miglioramento dei sintomi depressivi e ansiosi tra i pazienti con MC. Uno dei primi studi su questo tema è stato condotto da Corvaglia et al., (1999) ed ha valutato tre pazienti pediatriche verificando una rapida regressione dei sintomi depressivi e suggerendo che i pazienti resistenti alla terapia antidepressiva possano beneficiare dell'introduzione di un regime dietetico (Corvaglia, Catamo, Pepe, Lazzari, & Corvaglia, 1999). Negli anni successivi a questo studio preliminare sono stati condotti diversi approfondimenti che hanno avuto esiti differenti. L'effetto dell'introduzione del regime dietetico privo di glutine sulla qualità della vita e sulla depressione è stato verificato coinvolgendo 25 bambini con MC ed è stata osservata una significativa diminuzione dei sintomi depressivi tra chi aveva rigorosamente adottato la dieta (Simsek, Baysoy, Gencoglan, & Uluca, 2015). Una diminuzione significativa dei sintomi psichiatrici è stata osservata a 3 mesi dall'introduzione della dieta priva di glutine su 9 adolescenti con MC. Gli autori hanno suggerito

che la disfunzione serotoninergica causata dalla ridotta disponibilità di triptofano potesse svolgere un ruolo sulla vulnerabilità ai sintomi depressivi e disturbi comportamentali (Pynnönen et al., 2005). Una ricerca su larga scala ha coinvolto 2265 pazienti adulti con MC in Olanda. Nel campione è stata constatata una frequenza di sintomi depressivi, riportati nell'arco della vita, del 39 % e del 11,9% di sintomatologia in corso al momento della valutazione. Essere sotto regime dietetico per più di cinque anni è stato dimostrato essere un fattore associato ad una minore frequenza di sintomi depressivi correnti rispetto ai partecipanti che seguivano la dieta da meno di due anni (van Hees, Van der Does, & Giltay, 2013). Di segno opposto è invece lo studio effettuato da Siniscalchi et al. (2005) su 130 pazienti adulti con MC in Italia, in cui un gruppo era stato assegnato a trattamento dietetico restrittivo e l'altro ad una dieta normale. L'intera coorte di pazienti aveva riportato punteggi più alti sui sintomi depressivi rispetto ai controlli sani ed era stato evidenziato un maggiore tasso di sintomi depressivi sui pazienti assegnati alla dieta aglutinata rispetto a quelli sottoposti a una dieta normale (Siniscalchi et al., 2005). Un'altro studio italiano ha verificato un miglioramento della sintomatologia ansiosa e non di quella depressiva tra 35 pazienti con MC dopo un anno di dieta, gli autori hanno raccomandato la necessità dell'integrazione alle cure standard di un sostegno psicologico soprattutto in questi sottogruppi di pazienti in cui i sintomi depressivi persistono (Addolorato et al., 2001). Tuttavia, il dibattito scientifico sull'efficacia della dieta su gruppi di pazienti con diagnosi psichiatrica è ancora in atto, molti autori condividono la necessità che questi aspetti eziologici complessi e nello specifico in cui l'effetto del glutine può essere in qualche modo implicato, vengano chiariti e supportati da ulteriori approfondimenti ed evidenze (Carta et al., 2015; Dell'Osso, & Elli, 2015; Eaton, Chen, & Dohan, 2015; Carr, 2012).

8. Obiettivi della ricerca

Uno studio precedente aveva evidenziato una stretta associazione fra disturbi ansiosi e depressivi (Disturbo Depressivi Maggiore e Disturbo di Panico) e autoimmunità tiroidea nei pazienti con MC, questo stesso studio aveva indicato come l'autoimmunità tiroidea avesse una associazione con i disturbi dell'umore addirittura maggiore che il ritardo nella messa in atto della dieta "gluten free" (Carta et al. 2002). Sino ad allora infatti si era ritenuto che l'assenza di una dieta gluten free potesse causare i disturbi depressivi perché i disturbi dell'assorbimento avrebbero causato un mancato apporto di triptofano, precursore della serotonina, uno dei neurotrasmettitori implicati nella patogenesi dei disturbi dell'umore.

Tuttavia studi successivi, citati nella parte introduttiva, hanno dimostrato che il marcato apporto di triptofano, oltre che causare una diretta diminuzione del substrato utile per la produzione di serotonina, possa causare l'innescò di cascata immunitaria con attivazione di citochine, alcune delle quali risultate in studi precedenti, associarsi ad un aumentato rischio per Disturbo Depressivo (Tsigos, & Chrousos, 2002; Hannestad, Dellagioia, & Bloch, 2011). E' quindi ragionevole ipotizzare che questa cascata possa avere una evoluzione differente in persone affette da patologie autoimmuni e che, quindi, i due fattori ritardo nell'intraprendere la dieta e presenza di patologie autoimmuni (e specificamente di patologie tiroidee) possano avere una interazione.

Gli scopi di questa ricerca sono:

- 1) confermare se la presenza di autoimmunità tiroidea possa essere un fattore di rischio per patologie psichiatriche in generale e Disturbo Depressivo Maggiore in particolare in pazienti con MC
- 2) confermare se la presenza di ritardo nella istituzione della dieta "gluten free" possa essere un fattore di rischio per patologie psichiatriche in generale e Disturbo Depressivo Maggiore in particolare in pazienti con MC
- 3) verificare se questi due fattori interagiscono nel produrre un rischio per patologie psichiatriche

9. Metodologia

Disegno

Studio osservazionale su una casistica di pazienti consecutivi con diagnosi di MC afferenti alla Clinica Gastroenterologica del Policlinico Universitario dell'Università di Cagliari. Il campione generale è stato suddiviso in 2 sub gruppi (distinti sulla base della presenza o meno di comorbidità con disturbi psichiatrici) in ordine allo stabilire eventuali differenze nella qualità della vita percepita (variabile dipendente). È stato quindi studiato il ritardo nell'istituzione della dieta.

Campione

Il campione dei casi è stato reclutato nel reparto di Gastroenterologia del Policlinico Universitario dell'Università di Cagliari dal luglio 2014 al gennaio 2016. La partecipazione allo studio è stata proposta a tutti pazienti che afferivano consecutivamente al reparto con una diagnosi di MC dal luglio 2014 al marzo 2015.

I criteri di inclusione erano:

- età >18 anni;
- una diagnosi di Malattia Celiaca.

I soggetti con deficit cognitivi così come coloro che non parlavano la lingua italiana sono stati esclusi perché queste condizioni avrebbero reso impossibile una valutazione con gli strumenti selezionati. La tabella 1 illustra le caratteristiche anagrafiche del campione

Tabella 1. Caratteristiche del campione

	Casi (66)		
Età (± SD)	40.96±12.82	Status	
Genere		<i>Studente/ssa</i>	10 (15.15%)
<i>M</i>	12 (18.18%)	<i>Occupato/a tempo parziale</i>	9 (13.63%)
<i>F</i>	54 (81.81%)	<i>Occupato/a tempo pieno</i>	25 (37.87%)
Scolarizzazione		<i>Casalinga/o</i>	10 (15.15%)
<i>Terza Media</i>	14 (21.21%)	<i>Disoccupato/a</i>	6 (9.09%)
<i>Diploma superiore</i>	36 (54.54%)	<i>Altri</i>	6 (9.09%)
<i>Laurea</i>	14 (21.21%)		
<i>Altri</i>	2 (3.03%)		

Strumenti per la valutazione psichiatrica

I pazienti sono stati sottoposti a una valutazione clinica attraverso:

- 1) Intervista semi-strutturata computerizzata ANTAS (Advanced Tools and Neuropsychiatric

Assessment Schedule) (Carta et al., 2010), che deriva in parte dalla SCID (First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1996), per valutare la presenza di disturbi psichiatrici. La diagnosi è stata realizzata secondo il DSM - IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Un preliminare studio ha trovato una buona affidabilità tra ANTAS e SCID (Carta et al., 2010). Il presente studio ha usato misure di frequenza riferite alla presenza di un disturbo nel corso della vita dell'intervistato sino al momento dell'intervista (Lifetime Prevalence)

Diagnosi di MC

La diagnosi di MC si basa sulla concordanza di fattori clinici, sierologici, patologici e aspetti genetici (Fasano & Catassi, 2011). L'infiammazione della mucosa intestinale determina nel paziente celiaco: malassorbimento, diarrea, anemia sideropenica e osteoporosi, mentre, altri sintomi secondari come: dermatite erpetiforme, artrite e i disordini neurologici sono correlati con l'azione combinata della risposta immune innata con l'immunità adattativa. La diagnosi sierologica si basa sulla identificazione di anticorpi di classe IgA o IgG anti-transglutaminasi tissutale (anti-tTG) e anti-endomisio (EMA) (Chow, Lebwohl, Reilly & Green, 2012). In ogni caso la diagnosi definitiva di MC è formulata sulla base di modificazioni dell'istologia della mucosa del piccolo intestino confermate alla biopsia duodenale. Le classiche lesioni istologiche della MC si sviluppano a livello dell'intestino prossimale con la presenza di: atrofia villare, iperplasia delle cripte e aumento della linfocitosi intraepiteliale (Loft, Marsh & Crowe, 1990). La suscettibilità genetica deriva in larga parte dalla presenza di alcuni allotipi HLA (human leukocyte antigen) classe II ben identificati come DQ2 -DQA 0501-DQB 0201 o DQ8 -DQA 0301- DQB 0302) (Setty, Hormaza & Guandalini, 2008).

Diagnosi di Tiroidite di Hashimoto

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione completa della tiroide tramite esame fisico, ecografia tiroidea e misura del T4 libero sierico (FT4), T3 libero sierico (FT3), ormone tireostimolante (TSH) e autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea (anti-TPO). FT4 e FT3 sono stati misurati mediante una metodica cromatografica basata sulla separazione di T4 libero su colonne Lisophase (Technogenetics, Milano, Italia; valori normali: FT4 6,6-16 pg / ml; FT3 di 2,8 5,6 pg / ml); TSH è stata misurata con una metodica a chemoilluminiscenza (Ortho-Clinical Diagnostics, Amersham, UK) con valori normali compresi tra 0,3 e 3,0 mU / ml. L'ecografia tiroidea è stata effettuata utilizzando un ecografo "real time" (ALOKA Mod SSD 500) con un suono piccole parti 7.5 MHz. Anti-TPO, considerato il più sensibile e specifico marker di autoimmunità tiroidea

(Mariotti, Caturegli, Piccolo, Barbesino & Pinchera, 1990), è stato determinato da RIA (Sorin Biomedica Diagnostics, Saluggia, Italia) con un cut-off valore di 20 UI / ml.

Definizione del ritardo della istituzione della dieta

E' stato ricercato per ogni paziente, dalla documentazione clinica, l'età della definizione della diagnosi di MC e l'età della istituzione della dieta "gluten free", i due dati (che nella maggior parte dei casi coincidevano) erano sempre riportati in cartella. A ciascun paziente è stato chiesto conferma della documentazione. E' stato poi calcolato per ogni paziente il numero di anni di conduzione della dieta aglutinata e gli anni senza dieta aglutinata (differenza fra l'età al momento dell'intervista e gli anni in cui ha condotto la dieta).

10. Analisi dei Dati

I confronti di variabili misurate con scale ad intervalli sono state condotti con Test ANOVA ad una via qualora fossero rispettati i criteri per l'impiego di questa statistica, o, in alternativa, attraverso l'applicazione del test U di Mann Withney quando questi criteri non erano rispettati. I confronti su scale nominali sono stati condotti attraverso test χ^2 , i confronti fra piccoli campioni sono stati condotti attraverso test esatto di Fisher.

I limiti di confidenza degli Odds Ratio sono stati calcolati applicando il metodo semplificato di Miettinen. La possibile influenza di alcune condizioni nei sottogruppi è stata verificata attraverso il metodo Mantel Haenszel.

11. Risultati

Su un campione totale di 66 pazienti, di cui 12 maschi (18.18%) e 54 femmine (81.81%), i pazienti celiaci non affetti da disturbi psichiatrici sono risultati 38 su 66 (57.57%; M 12.12%; F 45.45%) contro 28 affetti da almeno un disturbo psichiatrico (disturbo dell'umore, d'ansia o alimentare) (42.42%; M 6.06%; F 36.36%) fra questi 19 (67.85%) soffrivano di Disturbo Depressivo Maggiore; 5 (17.85%) di Disturbo di Panico; 4 (14.28%) di Disturbo Bipolare; 4 (14.28%) di Anoressia e 2 (7.14%) di Disturbo d'Ansia Generalizzata (a causa della comorbidità il totale è superiore al 100%).

Associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbi Psichiatrici

Il totale dei pazienti con MC affetti da Tiroidite di Hashimoto è pari a 16 (23.88%); di questi 10 risultano affetti da un disturbo psichiatrico (35.27% su un totale di 28 pazienti con celiachia e disturbi psichiatrici); 6 non hanno disturbi psichiatrici (15.8% su 38 pazienti affetti da celiachia senza disturbi psichiatrici). La maggiore frequenza della Tiroidite di Hashimoto nella celiachia con comorbilità psichiatrica non è supportata da una differenza statisticamente significativa $\chi^2=3.48$; $P=0.062$; $OR=2.96$, $LC\ 95\% \ 0.80-11.19$ (ai limiti). Se si considerano tuttavia i singoli disturbi, nel Disturbo Depressivo Maggiore la Tiroidite di Hashimoto è presente in 8 pazienti su 19 (42.10%) con una netta differenza verso chi non ha la depressione (8 su 47, 17%; $\chi^2=3.48$; $P=0.062$; $OR=3.545$, $LI\ 95\% \ 1.01-13.766$); nei pazienti celiaci affetti da Disturbo di Panico la frequenza di Tiroidite di Hashimoto è 1 su 5 (20%) non differente da chi non è affetto da panico (15 su 61, 24.59%, test esatto di Fisher $P=0.99$). Lo studio della associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbo di Panico e Disturbo Depressivo Maggiore, attraverso la meta-analisi condotta unendo i risultati della presente ricerca con quelli già pubblicati della ricerca del 2002 (Carta et al.2002) permette di analizzare un pool di 102 pazienti celiaci di cui 10 (9.80%) affetti da disturbo di panico, 34 (33.33%) affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. Dei 34 pazienti con depressione 17 (50%) soffrono di Tiroidite di Hashimoto, contro 10; (15.6%) di coloro che non ne soffrono. Dei 10 pazienti che soffrono di Disturbo di Panico 5 (50%) soffrono di Tiroidite di Hashimoto contro 22 (23.9% di coloro che non ne soffrono). L'analisi indica per il panico un Odds Ratio cumulativo di 3.15 ($CI\% \ 0.71-14.33$) che, benché elevato, non raggiunge la significatività statistica, mentre per il Disturbo Depressivo Maggiore l'Odds Ratio Cumulativo è 5.80 ($LC\% \ 2.04-16.84$) con significatività statistica $P<0.0001$. Le tabelle 3 e 4 riportano questi risultati anche attraverso il calcolo del rischio relativo e del Risk Ratio.

Associazione fra Ritardo nella Dieta e Disturbi Psichiatrici

L'età media dei 38 pazienti con MC senza disturbi psichiatrici era di 39.63 ± 12.07 anni, quella dei 28 pazienti con almeno un disturbo psichiatrico 42.78 ± 13.78 , la differenza non è statisticamente significativa ($F= 1.690$; $P=0.198$; $GL\ 1, \ 64,65$).

Gli anni medi trascorsi con dieta libera sono risultati nei pazienti con MC senza disturbi psichiatrici 9.84 ± 9.17 contro 5.72 ± 4.32 di quelli dei pazienti con almeno un disturbo psichiatrico ($F= 4.628$; $P=0.035$; $GL\ 1, \ 64,65$). Il periodo trascorso con dieta "non corretta" è di 30.29 ± 13.01 nei pazienti senza disturbi psichiatrici contro 37.32 ± 15.33 ($F=4.044$; $P=0.035$; $GL\ 1, \ 64,65$).

Il 50% ($N=14/28$) del campione con almeno un disturbo psichiatrico ha vissuto per 40 anni o più con una dieta non corretta contro il 26.3% del campione senza disturbi psichiatrici ($N=10/38$), la

differenza è statisticamente significativa ($\chi^2=3.908$, $P=0.047$; $OR=2.88$; $CL\ 95\% 1.01-9.02$); negli ultraquarantenni il rischio di disturbi psichiatrici per chi ha 40 o più anni di dieta non corretta è ancora più marcato, le persone ultraquarantenni con più di 40 anni di dieta con glutine sono il 93.3% (14/15) fra coloro che hanno disturbi psichiatrici contro il 55.5% (10/18) fra chi non ne ha ($\chi^2=5.9887$, $P=0.015$; $OR=11.20$; $CL\ 95\% 1.04-279.54$).

Gli anni medi trascorsi con non corretta nei pazienti con MC e Disturbo Depressivo Maggiore sono risultati 41.26 ± 13.48 , in questo caso non si raggiunge una differenza di significato statistico nel confronto con gli anni medi trascorsi con dieta non corretta nei pazienti senza disturbi psichiatrici ($F= 0.214$; $P=0.646$; $GL\ 1, 55, 56$).

Il 52.63% ($N=10/19$) del campione con Disturbo Depressivo Maggiore ha vissuto per 40 anni o più con una dieta non corretta contro il 26.3% del campione senza disturbi psichiatrici ($N=10/38$), la differenza è statisticamente significativa ($\chi^2=3.859$, $P=0.049$; $OR=3.11$; $CL\ 95\% 1.00-11.67$).

La condizione dell'aver vissuto almeno il 50% della vita al momento dell'intervista con una dieta "Gluten free" è assente nel gruppo con disturbo psichiatrico (0/28) mentre è presente nel 21.05% degli individui del gruppo senza disturbi psichiatrici (8/38), la condizione risulta quindi protettiva ($\chi^2=6.707$, $P=0.010$; $OR=0$; $CL\ 95\% 0-0.85$).

Parimenti la condizione dell'aver vissuto almeno il 50% della vita al momento dell'intervista con una dieta "Gluten free" è assente nel gruppo con Disturbo Depressivo Maggiore (0/10) mentre è presente nel 21.05% degli individui del gruppo senza disturbi psichiatrici (8/38), la condizione risulta quindi protettiva ($\chi^2=4.653$, $P=0.031$; $OR=0$; $CL\ 95\% 0-0.99$).

Rispetto a ciascun fattore: avere il Disturbo Depressivo Maggiore; avere la Tiroidite di Hashimoto e l'aver condotto per più del 50% della vita una dieta scorretta, sono stati analizzati in maniera indipendente bilanciando con la standardizzazione l'effetto dell'altro tra casi e controlli ed è stato verificato se la loro associazione producesse un'associazione statisticamente significativa con il metodo di Mantel Haenszel.

Se si analizza la possibile influenza reciproca della condizione di avere la Tiroidite di Hashimoto e l'aver condotto per più del 50% della vita una dieta scorretta attraverso il metodo di Mantel Haenszel si osserva che, in relazione alla presenza di almeno un disturbo psichiatrico (Tabella 5), la stratificazione abbassa (almeno in parte) la forza della associazione con la Tiroidite di Hashimoto, mentre rimane statisticamente significativa l'associazione con l'aver condotto per più del 50% della vita una dieta scorretta. Tuttavia le due condizioni tendono a sommare la forza della associazione ($\chi^2=7.85$, $P=0.005$; $OR=5.04$; $CL\ 95\% 1.7-14.96$).

L'influenza delle due condizioni rispetto al Disturbo Depressivo Maggiore produce un effetto della stratificazione che abbassa la forza di entrambe le associazioni e nessuna da sola presenta una

associazione la cui forza è significativa sul piano statistico ma, ancora, i due effetti indipendenti si sommano e la somma dei due fattori produce una associazione statisticamente significativa (Tabella 6). ($\chi^2=7.67$, $P=0.006$; $OR=6.18$; $CL\ 95\% 1.83-20.9$).

Infine per quanto concerne la presenza di Tiroidite di Hashimoto l'effetto della stratificazione non fa emergere, in associazione con la presenza di un Disturbo Psichiatrico e dieta scorretta, alcuna significatività statistica nemmeno nella somma dei due fattori. Tuttavia le due condizioni tendono a sommare la forza della associazione (Tabella 7) ($\chi^2=1.07$ $P=0.30$; $OR=2.22$; $CL\ 95\% \mathbf{0.68-7.24}$)

12. Discussione

In quasi la metà del campione oggetto dello studio si è evidenziata una sofferenza psichiatrica e la maggiore percentuale è riferibile al Disturbo Depressivo Maggiore. Questo dato va ad allinearsi a quelli già esistenti in letteratura sulla comorbilità tra MC e disturbi Psichiatrici (Gerdes 2012; Smith et al., 2012). Inoltre sembra sempre più evidente che la MC presenti una importante ricaduta in termini di carico psicopatologico, come già riscontrato in altre condizioni croniche (Moussavi et al., 2007; Katon 2011; Carta et al., 2012). Come precedentemente evidenziato da altri autori (Carta et al., 2002; Benros et al., 2013; Lundin, & Wijmenga, 2015, Carta et al., 2015; Garud et al. 2009), anche nel campione oggetto di studio sono presenti comorbilità con altre patologie autoimmuni e nello specifico con la Tiroidite di Hashimoto. L'assunto che una doppia comorbilità autoimmune possa associarsi con lo sviluppo di disturbi psicotici (Eaton et al., 2006; Chen et al., 2012) non è stata evidenziata. Tuttavia la forte frequenza di Tiroidite di Hashimoto, nel campione, va di fatto ad avvalorare ulteriormente la tesi che individua nella doppia comorbilità autoimmune un importante fattore di rischio per lo sviluppo del Disturbo Depressivo Maggiore (Carta et al., 2002; Garud et al. (2009). La condizione di aver vissuto almeno 40 anni con una dieta scorretta si è dimostrato un fattore che espone al rischio di sviluppare malattie psichiatriche e in particolare Disturbo Depressivo Maggiore dato ancora più marcato tra gli ultra quarantenni del campione. Allo stesso modo avere vissuto almeno il 50% della vita al momento dell'intervista con una dieta "Gluten free" è risultato completamente assente nel gruppo con disturbo psichiatrico e nel gruppo con Disturbo Depressivo Maggiore. In contrasto avere vissuto almeno il 50% della vita al momento dell'intervista con una dieta "Gluten free", condizione presente tra le persone senza disturbi Psichiatrici, si è rivelato un forte fattore protettivo rispetto alla possibilità di sviluppare una sofferenza psichiatrica. Il ruolo dell'introduzione precoce di un regime dietetico corretto tra le

persone con MC è già stato evidenziato in altri studi come fattore potenzialmente associato ad una migliore qualità della vita dei pazienti celiaci (Green et al., 2001; Häuser, Stallmach, Caspary & Stain, 2007) e una migliore compliance al trattamento dietetico (Pietzak et al., 2005) ma la sua associazione con i Disturbi Depressivi non è mai stata approfondita. I motivi per cui l'introduzione precoce del trattamento dietetico possa proteggere dal rischio di sviluppare patologie psichiatriche sono ad oggi sconosciuti. Le ipotesi descritte precedentemente in questo studio che hanno valutato distintamente il ruolo dell'autoimmunità, (Carta et al., 2002; Addolorato et al., 2004; Eaton et al., 2006; Briani et al., 2008; Garud et al. 2009; (Chen et al., 2012; Benros et al., 2013) il triptofano (Torres, Lopez, Lorite & Rios, 2007; Pynnönen et al., 2005; van Hees et al. 2015), le carenze nutrizionali e il microbiota (Van de Sande, van Buul, & Brouns 2014; Petra et al., 2015; Li, & Zhou, 2016) potrebbero fornire nel futuro ulteriori elementi utili a comprendere questa complessa relazione. Se il dato evidenziato nel presente studio, che individua nell'introduzione precoce del trattamento dietetico un potenziale fattore protettivo rispetto al rischio di sviluppare patologie psichiatriche, fosse ulteriormente confermato, si renderebbe ancora più urgente la necessità di estendere le pratiche di screening per la diagnosi precoce di MC in paesi in cui ancora non fossero state implementate nelle pratiche cliniche (Catassi, & Yachha, 2008). Infatti, come evidenziato nel campione del presente studio, abitualmente il periodo in cui viene effettuata la diagnosi coincide in quasi tutti i casi con l'introduzione del trattamento dietetico. Allo stesso modo tale necessità è ulteriormente aggravata dal fatto che avere la Tiroidite di Hashimoto e aver condotto per più del 50% della vita una dieta scorretta hanno mostrato di avere un'associazione di influenza reciproca ulteriore rispetto al rischio di sviluppare un Disturbo Depressivo e come si è detto una comorbilità autoimmune è estremamente frequente nei pazienti con diagnosi di MC (Carta et al., 2002; Benros et al., 2013; Lundin, & Wijmenga, 2015, Carta et al., 2015; Garud et al. 2009). Il mancato apporto del Triptofano, infatti, che potrebbe essere dovuto all'introduzione tardiva della dieta e al malassorbimento, può aumentare la reattività immunitaria, è perciò possibile che in chi ha già una produzione di anticorpi antitiroidei ci sia un'accentuazione ulteriore della ricaduta immunitaria. Questa al momento è solo un'ipotesi suggestiva, ulteriori approfondimenti si rendono necessari per comprendere meglio questa complessa relazione. Nonostante l'associazione tra MC e le malattie psichiatriche sia oggetto di attenzione scientifica da molti decenni in definitiva sono pochi gli studi che hanno esaminato sistematicamente il fenomeno nel suo complesso e in tutti i suoi aspetti, inoltre come evidenziato nel presente lavoro i risultati si sono rivelati spesso non concordi. Una ulteriore attenzione scientifica al ruolo della dieta come fattore protettivo o, nei casi in cui viene introdotta tardivamente, come fattore di rischio per il possibile sviluppo di malattie psichiatriche si rende necessaria.

Inoltre la ricaduta che la MC può determinare sulla qualità della vita, l'esclusione da alcuni aspetti della vita sociale, le dinamiche di stigmatizzazione, il supporto e la qualità della comunicazione medico-paziente sono alcuni degli elementi che meritano ulteriore attenzione per comprendere meglio l'effetto che possono determinare sul benessere dei pazienti (Zingone et al., 2015; Burger et al., 2016). Appare chiaro inoltre che l'impatto psico-sociale della malattia è un fattore cruciale per una buona compliance al trattamento (Addolorato et al., 2003) che, come detto può rivelarsi un fattore protettivo per l'insorgenza di malattie psichiatriche. Inoltre data l'importante comorbilità della MC con i disturbi dell'umore, nei quali non in tutti i casi si assiste ad una regressione completa dopo l'introduzione della dieta, si rendono opportuni interventi che si estendano oltre le cure standard per integrare attività di sostegno psicologico, counseling o psico-educazione. Sono infatti pochissimi gli studi ad oggi ne hanno verificato effettivamente la potenziale efficacia (Addolorato et al., 2003; Bongiovanni, Clark, Garnett, Wojcicki, & Heyman, 2010). Parimenti opportuni interventi di prevenzione e divulgazione della conoscenza della MC possono incrementare la conoscenza del disturbo e sostenere le possibilità di effettuare una diagnosi precoce.

Tabella 3a. Meta-analisi sui dati (2 studi) che hanno misurato l'associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbo Depressivo Maggiore (RRs e Risk Ratio)

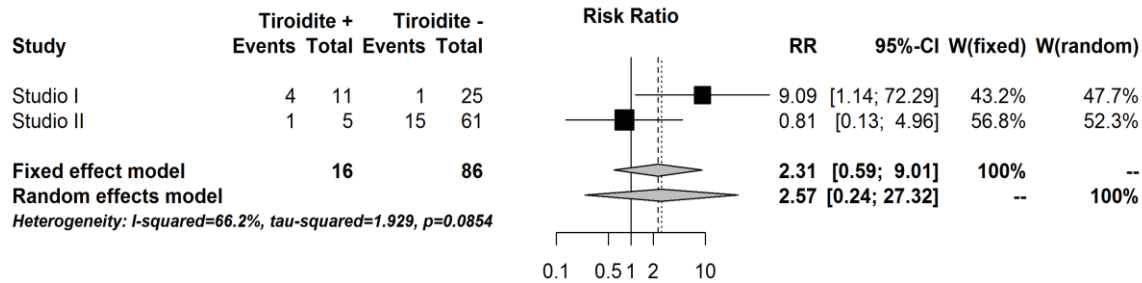


Tabella 3b. Meta-analisi sui dati (2 studi) che hanno misurato l'associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbo Depressivo Maggiore (ORs Cumulative OR)

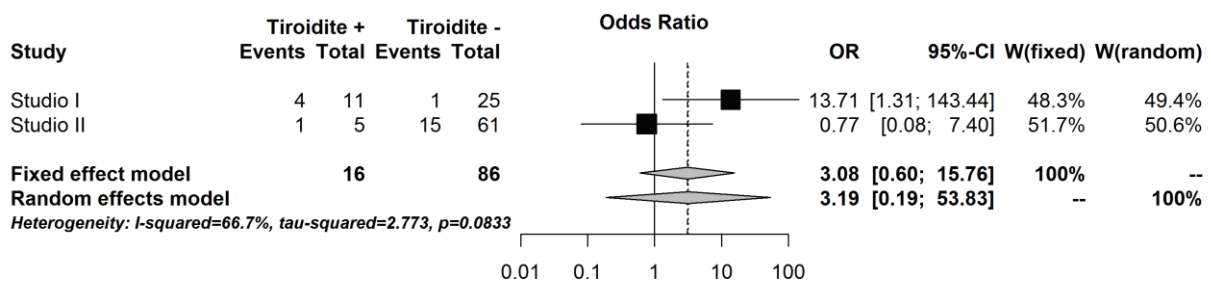


Tabella 4a Meta-analisi sui dati (2 studi) che hanno misurato l'associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbo di Panico (RRs e Risk Ratio)

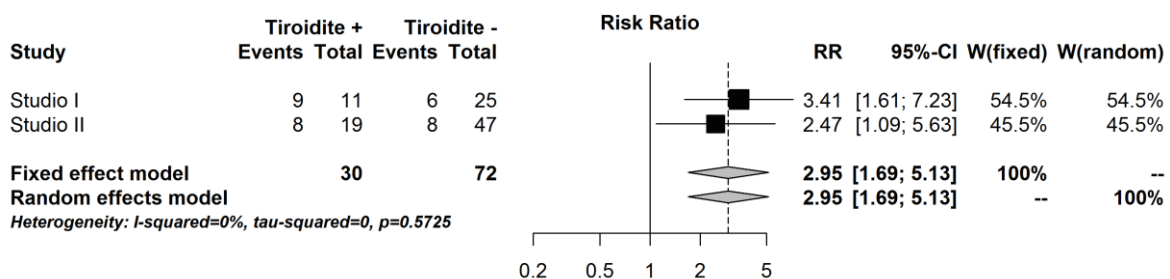


Tabella 4b Meta-analisi sui dati (2 studi) che hanno misurato l'associazione fra Tiroidite di Hashimoto e Disturbo di Panico (ORs e Cumulative OR)

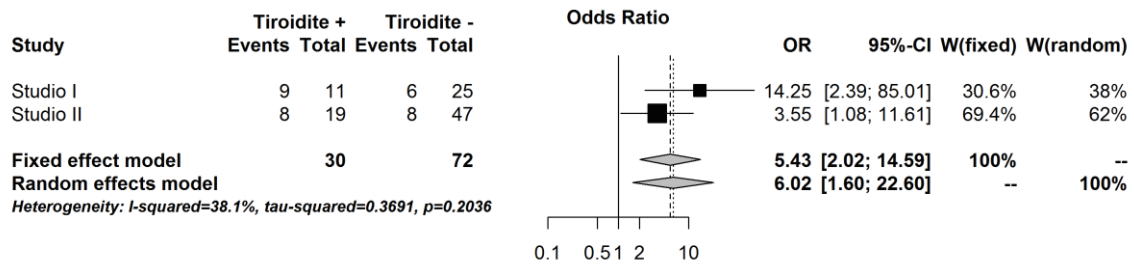


Tabella 5. Presenza di almeno 1 disturbo psichiatrico: associazione con Tiroidite di Hashimoto e Dieta Scorretta (Test del χ^2 per tabelle stratificate con il metodo di Mantel Haenszel)

	χ^2	GL	p	OR	95% IC di OR
Strato 1 Tiroidite	2.48	1	0.115	2.96	0.92-9.5
Strato 2 >50% della vita con dieta scorretta	4.22	1	0.040	15.89	0.88-287.98
Somma (MH)	7.85	1	0.005	5.04	1.7-14.96

Tabella 6. Presenza di almeno di Disturbo Depressivo Maggiore: associazione con Tiroidite di Hashimoto e Dieta Scorretta (Test del χ^2 per tabelle stratificate con il metodo di Mantel Haenszel)

	χ^2	GL	p	OR	95% IC di OR
Strato 1 Tiroidite	3.42	1	0.064	3.88	1.1-13.69
Strato 2 >50% della vita con dieta scorretta	2.46	1	0.117	10.87	0.59-199.16
Somma (MH)	7.67	1	0.006	6.18	1.83-20.9

Tabella 7. Presenza di Tiroidite di Hashimoto: associazione con Disturbo Psichiatrico e Dieta Scorretta (Test del χ^2 per tabelle stratificate con il metodo di Mantel Haenszel)

	χ^2	GL	p	OR	95% IC di OR
Strato 1 Tiroidite	2.48	1	0.11	2.96	0.92-9.50
Strato 2 >50% della vita con dieta scorretta	0.03	1	0.86	8	0.25-255
Somma (MH)	1.07	1	0.30	2.22	0.68-7.24

Bibliografia

Abhimanyu S, & Peter H. Celiac Disease and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Family Medicine & Community Health*, 2015. 2, 1069-1073.

Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Miceli A, Gasbarrini G Social phobia in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(4):410-5.

Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatogastroenterology Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness?. 1996 Nov-Dec; 43(12):1513-7

Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, Gasbarrini G. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study, *Scand J Gastroenterol*. 2001 May;36(5):502-6.

Addolorato G, De Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasbarrini G, Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Dec;15(12):1287-92

Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, Valenza V, Domenicali M, Caputo F, Gasbarrini A, Capristo E, Gasbarrini G. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004;/116:/312-7

Alonso J, Buron A, Bruffaerts R, He Y, Posada-Villa J, Lepine JP, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Tachimori H, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Ormel J, Scott KM, Gureje O, Haro JM, Gluzman S, Lee S, Vilagut G, Kessler RC, Von Korff M; World Mental Health Consortium. Association of perceived stigma and mood and anxiety disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Oct;118(4):305-14

Anderson G, Maes M., Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Feb;17(2):8.

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-V). Washington, D.C.

Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD, Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Feb;202:100-7.

Auricchio S, Mazzacca G, Tosi R, Visakorpi M, Maki M, Polanco L. Coeliac disease as a familial condition: identification of asymptomatic coeliac patients within family groups, *Gastroenterol Int*, 1988; 1:25-31

Avramopoulos D, Pearce BD, McGrath J, Wolyniec P, Wang R, Eckart N, Hatzimanolis A, Goes FS, Nestadt G, Mulle J, Coneely K, Hopkins M, Ruczinski I, Yolken R, Pulver AE. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0116696.

Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK, Almeida RC, Almeida LM, Campos Junior D, Pratesi R. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Jan;70(1):28-33

Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS, 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 Sep;20(3):241-5.

Basso MS, Zanna V, Panetta F, Caramadre AM, Ferretti F, Ottino S, Diamanti A. Is the screening for celiac disease useful in anorexia nervosa? *Eur J Pediatr*. 2013 Feb;172(2):261-3.

Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study JAMA Psychiatry. 2013 Aug;70(8):812-20

Black JL, Orfila C., Impact of coeliac disease on dietary habits and quality of life. J Hum Nutr Diet. 2011 Dec;24(6):582-7. Epub 2011 May 25

Böhm P, Ceschel S, Calipa MT, Cattin L, Pocecco M Blood sugar control in children and young diabetics during an educational summer camp *Pediatr Med Chir.* 1997 Nov-Dec; 19(6):447-9

Bongiovanni TR, Clark AL, Garnett EA, Wojcicki JM, Heyman MB. Impact of gluten-free camp on quality of life of children and adolescents with celiac disease. *Pediatrics.* 2010 Mar;125(3):e525-9.

Briani C, Zara G, Alaedini A, Grassivaro F, Ruggero S, Toffanin E, Albergoni MP, Luca M, Giometto B, Ermani M, De Lazzari F, D'Odorico A, Battistin L. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol.* 2008 Mar;195(1-2):171-5.

Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, Whitaker AH, Atkins D, Bauman ML, Beaudet AL, Carr EG, Gershon MD, Hyman SL, Jirapinyo P, Jyonouchi H, Kooros K, Kushak R, Levitt P, Levy SE, Lewis JD, Murray KF, Natowicz MR, Sabra A, Wershil BK, Weston SC, Zeltzer L, Winter H, Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010 Jan; 125 Suppl 1():S1-18.

Buie T, The relationship of autism and gluten. *Clin Ther.* 2013 May;35(5):578-83

Burger JP, de Brouwer B, Int'Hout J, Wahab PJ, Tummers M, Drenth JP. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr.* 2016 Apr 30. pii: S0261-5614(16)30067-X.

Butterworth JR, Banfield LM, Iqbal TH, Cooper BT Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1127-34

Corposanto, Celiachia, malattia sociale. Un approccio multidisciplinare alle intolleranze alimentari, Salute e Società, pp. 144, 1^a edizione, 2011

Carr AC. Depressed mood associated with gluten sensitivity--resolution of symptoms with a gluten-free diet. *N Z Med J.* 2012 Nov 23;125(1366):81-2.

Carta MG and Angst J, Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys, *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2005; 1: 4

Carta MG, Aguglia E, Bocchetta A, Balestrieri M, Caraci F, Casacchia M, Dell'osso L, Sciascio GD, Drago F, Faravelli C, Lecca ME, Moro MF, Morosini PL, Nardini M, Palumbo G, Hardoy MC, The use of antidepressant drugs and the lifetime prevalence of major depressive disorders in Italy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2010 Aug 27; 6():94-100.

Carta MG, Aguglia E, Balestrieri M, Calabrese JR, Caraci F, Dell'Osso L, Di Sciascio G, Drago F, Faravelli C, Lecca ME, Moro MF, Nardini M, Palumbo G, Hardoy MC. The lifetime prevalence of bipolar disorders and the use of antidepressant drugs in bipolar depression in Italy. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):775-80

Carta MG, Angst J, Moro MF, Mura G, Hardoy MC, Balestrieri C, Chessa L, Serra G, Lai ME, Farci P. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. *J Affect Disord.* 2012 Dec 10;141(2-3):361-6.

Carta MG, Conti A, Lecca F, Sancassiani F, Cossu G, Carruxi R, Boccone A, Cadoni M, Pisanu A, Moro MF, Demelia L, The Burden of Depressive and Bipolar Disorders in Celiac Disease, *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015; 11: 180–185.

Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res.* 2002 Sep;53(3):789-93.

Carta MG, Hardoy MC, Usai P, Carpiello B, Angst J. Recurrent brief depression in celiac disease. *J Psychosom Res.* 2003 Dec;55(6):573-4.

Casella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, Fasano A, Eaton WW. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population, *Schizophr Bull.* 2011 Jan;37(1):94-100

Catassi C Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*; 2013, 5:3839–3853.

Catassi C, Abu-Zakey M, Kriszad D, Fasano A. Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. Belfast: 11th International Symposium on Celiac Disease; 2004.

Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens.* 2001 Dec;58(6):402-6.

Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. *Lancet.* Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? 1999 Aug 21; 354(9179):647-8

Catassi C, Yachha SK. The global village of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, editors. *Frontiers in celiac disease.* Basel: Switzerland Karger; 2008. pp. 23–31.

Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, Pickles A, Loucas T, Meldrum D, Simonoff E, Sullivan P, Baird G. Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013 Dec;43(12):2737-47

Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu EC, Wu CS, Yeh HH, Chen CH, Tsai HJ Br J, Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Psychiatry.* 2012 May; 200(5):374-80

Chow MA, Lebowitz B, Reilly NR, Green PH, Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Nov-Dec;46(10):850-4.

Ciacci C, D'Agate C, De Rosa A, Franzese C, Errichiello S, Gasperi V, Pardi A, Quagliata D, Visentini S, Greco L. Self-rated quality of life in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003 Nov;48(11):2216-20

Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A Psychological dimensions of celiac disease: toward an integrated approach *Dig Dis Sci*. 2002 Sep;47(9):2082-7.

Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, Filla A, Barone P Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci*. 2003 Dec; 24(5):311-7

Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E, Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol*. 1999 Mar;94(3):839-43

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan; 9(1): 46–56.

Dell'Osso B, Elli L: Gluten-Free Diet Regimens and Psychiatric Symptoms. *Am J Psychiatry*. 2015 Jul;172(7):685-6.

de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A, Cariello R, Abbadessa S, Medici N, Lammers KM, Schiraldi C, Iardino P, Marotta R, Tolone C, Fasano A, Pascotto A, Bravaccio C. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *Biomed Res Int*. 2013:729349

De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Gambassi G, Taranto C, Manna R, Gasbarrini G Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med*. 1997 Nov; 242(5):421-3

de Theije CG, Wu J, da Silva SL, Kamphuis PJ, Garssen J, Korte SM, Kraneveld AD, *Eur J Pharmacol*. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. 2011 Sep; 668 Suppl 1():S70-80

Dickerson F, Katsafanas E, Schweinfurth LA, Savage CL, Stallings C, Origoni A, Khushalani S, Lillehoj E, Yolken R. Immune alterations in acute bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2015, 132.3: 204-210.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Alaedini A, Yolken R. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2011. 13.1: 52-58.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, Yang S, Krivogorsky B, Alaedini A, Yolken R, Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 1;68(1):100-4.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R.. Markers of gluten sensitivity in acute mania: a longitudinal study. *Psychiatry research*, 2012. 196.1: 68-71.

Dohan FC, Grasberger JC, Lowell FM, Johnston HT Jr, Arbogast AW Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet *Br J Psychiatry*. 1969 May; 115(522):595-6

Dohan FC, Grasberger JC, Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet, *Am J Psychiatry*. 1973 Jun; 130(6):685-8

Dohan FC: Hypothesis: genes and neuroactive peptides from food as cause of schizophrenia. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 22:535–548

Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, Morris CB, Hu Y, Leserman J, Lewis S, Lee A, Bangdiwala SI, Green PH, Drossman DA. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31: 666–675.

Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, Mortensen PB, Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry*. 2006 163(3):521-8

Eaton WW, Chen LY, Dohan FC Jr, et al: Improvement in psychotic symptoms after a gluten-free diet in a boy with complex autoimmune illness. *Am J Psychiatry* 2015; 172:219–221

Eaton W, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H, Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ*. 2004 Feb 21; 328(7437):438-9.

Eaton W, Rose NR, Kalaydjian, Pedersen G, Mortensen. Epidemiology of Autoimmune Diseases in Denmark, *J Autoimmun*. 2007 Aug; 29(1): 1-9.

Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):638-646

Farfaglia GP. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease--a systematic review. *Nutrients*. 2015 May 7;7(5):3347-69

Farrell RJ, Kelly CP, Celiac sprue, *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):180-8

Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K, Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10; 163(3):286-92

Fasano A, Catassi C, Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001 Feb; 120(3):636-51.

Fasano A, Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S68-73.

Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Nov;22(6):674-9

Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Dec;15(12):1287-92.

Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993 Feb;34(2):150-1.

First, Michael B., Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W.: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996

Ford R. The Gluten Syndrome: A Neurological Disease. *Medical Hypotheses*. 2009 Sep;73(3):438-40.

Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar; 95(3):689-9

Garud S., Leffler D., Dennis M., Edwards-George j., Saryan D., Sheth S., Schuppan D., Jamma S. & Kelly C.P, Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2009, 29: 898–905.

Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr*. 2016 Jun 10

Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep; 96(9):2700-4.

González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995 Feb;16(2):231-4.

Graff H, Handford A: Celiac syndrome in the case histories of five schizophrenics. *Psychiatr Q* 1961; 35:306–313

Green PH, Cellier C, Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25; 357(17):1731-43

Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):126-31.

Güngör S, Celiloğlu OS, Ozcan OO, Raif SG, Selimoğlu MA. Frequency of celiac disease in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):211-4.

Hadithi M, Mulder CJ, Stam F, Azizi J, Crusius JB, Peña AS, Stehouwer CD, Smulders YM.

Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28;15(8):955-60.

Hadjivassiliou M, Williamson CA, Woodroffe N, The immunology of gluten sensitivity: beyond the gut. *Trends Immunol.* 2004 Nov; 25(11):578-82

Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, Sharrack B, Wharton SB, Davies-Jones G A B. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry;* 2006, 77:1262–1266.

Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D.. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurology;* 2010, 9:318–330.

Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA.. Gluten ataxia. *Cerebellum;* 2008 7:494–498.

Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug 15;30(4):315-30.

Hallert C, Aström J, Walan A.. Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B6). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1983 Mar;18(2):299-304

Hallert C, Grant C, Grehn S et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1333–1339

Hallert C, Mårtensson J, Allgén LG, Brain availability of monoamine precursors in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1982 Jan; 17(1):87-9.

Hallert C, Sedvall G, Improvement in central monoamine metabolism in adult coeliac patients starting a gluten-free diet. *Psychol Med*. 1983 May; 13(2):267-71.

Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:811–816.

Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: a Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452–2459

Häuser W, Janke KH, Klump B, Gregor M, Hinz A., Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 14; 16(22):2780-7.

Häuser W, Gold J, Stallmach A, Caspary WF, Stein J., Development and validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a disease-specific health-related quality of life measure for adult patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 157–166.

Häuser W, Stallmach A, Caspary WF, Stein J, Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease.. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 1;25(5):569-78

Hernanz A, Polanco I, Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut*. 1991 Dec; 32(12):1478-81.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1-19.

Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Jun;4(3):251-8.

Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ, High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening?, *Med J Aust*. 2001 Sep 3;175(5):247-50.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman 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

Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, Wang H, Smith T. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jan;46(1):205-20

Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR, *J Hum Nutr Diet*. 2016 Jun;29(3):374-82. Epub 2015 Apr 20. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet

Jackson JR, William W. Eaton, Nicola G. Cascella, Alessio Fasano, and Deanna L. Kelly

Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity, *Psychiatr Q*. 2012 Mar; 83(1): 91–102.

Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1281–1286

Jordan NE, Li Y, Magrini D, Simpson S, Reilly NR, Defelice AR, Sockolow R, Green PH. al. Development and validation of a celiac disease quality of life instrument for North American children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013; 57: 477–486.

Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A, The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Feb;113(2):82-90.

Kaltsa M, Garoufi A, Tsitsika A, Tsirogianni A, Papasteriades C, Kossiva L., Patients with eating disorders showed no signs of coeliac disease before and after nutritional intervention. *Acta Paediatr.* 2015 Jul;104(7):e319-23.

Karwautz A, Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Huber WD. Eating pathology in adolescents with celiac disease. *Psychosomatics.* 2008 Sep-Oct;49(5):399-406.

Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):7-23.

Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Dec;21(12):1239-49.

Khoshbaten M, Rostami N, Sharifi N, Fakhari A, Golamnejad M, Hashemi S, Collin P, Rostami K. Celiac disease in patients with chronic psychiatric disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5:90–93

Klee K, Greenleaf K, Watkins S, Summer camps for children and adolescents with kidney disease. *ANNA J.* 1997 Feb; 24(1):57-61, 41

Kraft BD, Westman EC, Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutr Metab (Lond).* 2009 Feb 26; 6():10

Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, Alaedini A., Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013 Jun 18;8(6):e66155.

Lee A, Newman JM Celiac diet: its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc*. 2003 Nov;103(11):1533-5.

Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Kelly CP. The interaction between eating disorders and celiac disease: an exploration of 10 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19(3): 251-5.

Li Q, Zhou JM: The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016 Jun 2;324:131-9

Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, Giugno R, Ruggieri M. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev med. Child Neurol* 2010; 52: 700-707.

Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G, Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet*. 1999 Apr 3; 353(9159):1189-90.

Loft DE, Marsh MN, Crowe PT. Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet*. 1990 Jun 2;335(8701):1293-5.

Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology*. 1989 Aug;97(2):265-71.

Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of mood disorders--a general population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):117-26. Epub 2006 Oct 6.

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, 62:43–52.

Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman CM, Murray JA. A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2013 Nov;70(11):1224-30.

Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of mood disorders--a general population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):117-26. Epub 2006 Oct 6.

Ludvigsson JF, Sellgren C, Runeson B, Långström N, Lichtenstein P. Increased suicide risk in coeliac disease--a Swedish nationwide cohort study. *Dig Liver Dis*. 2011 Aug;43(8):616-22

Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease--genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;12(9):507-15.

Torres, López-Casado M A, Lorite P, Ríos A, Tryptophan metabolism and indoleamine 2,3-dioxygenase expression in coeliac disease, *Clin Exp Immunol*. 2007 Jun; 148(3): 419–424.

Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip MN Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *Engl J Med*. 2003 Jun 19; 348(25):2517-24

Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M, Yacoub-Jemni S, Ghannem H, Jeddi M, Ghedira I Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)*. 2006 Feb; 54(1):10-3.

Marcason W., What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism?. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):572.

Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Sep;71(3):661-9.

Martí LF, Effectiveness of nutritional interventions on the functioning of children with ADHD and/or ASD. An updated review of research evidence. *Bol Asoc Med P R.* 2010 Oct-Dec;102(4):31-42.

Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion.* 2013;87(4):240-6.

Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF., Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):37.

Mezzelani A, Landini M, Facchiano F, Raggi ME, Villa L, Molteni M, De Santis B, Brera C, Caroli AM, Milanesi L, Marabotti A. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: a translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. *Nutr Neurosci.* 2015 May;18(4):145-61

Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res.* 2006 Feb 16;1073-1074:25-37

Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. *Ann Med.* 2006;38(8):578-91.

Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol.* 1999 Jun 30;375(1-3):87-100.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):851-8.

Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract,* 2002; 5: 105–113.

Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, Plancer del Campo M, Smecuol E, Niveloni S, Sugai E, Mazure R, Cabanne A, Bai JC. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis.* 2009 Jan;41(1):15-25.

Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X. Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Jan 2;56:155-60

Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord.* 2006 Nov;10(2):200-4.

Niederhofer H. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and celiac disease: a brief report. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(3). pii: PCC.10br01104

Niewinski MM *J Am Diet Assoc.* Advances in celiac disease and gluten-free diet. 2008 Apr;108(4):661-72

O'Connor JC, André C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, Castanon N, Kelley KW, Dantzer R. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neurosci.* 2009 Apr 1; 29(13):4200-9.

Okusaga O, Fuchs D, Reeves G, Giegling I, Hartmann AM, Konte B, Friedl M, Groer M, Cook TB, Stearns-Yoder KA, Pandey JP, Kelly DL, Hoisington AJ, Lowry CA, Eaton WW, Brenner LA, Rujescu D, Postolache TT. Kynurenine and Tryptophan Levels in Patients With Schizophrenia With Elevated Antigliadin Immunoglobulin G Antibodies. *Psychosom Med.* 2016 Jun 29.

Olsson C, Lyon P, Hörnell A, Ivarsson A, Sydner YM, Food that makes you different: the stigma experienced by adolescents with celiac disease. *Qual Health Res.* 2009 Jul;19(7):976-84

Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2013 Apr 30;13:75

Pandey JP, Namboodiri AM, Elston RC. Immunoglobulin G genotypes and the risk of schizophrenia. *Hum Genet.* 2016 Jul 8.

Passananti V, Siniscalchi M, Zingone F, Bucci C, Tortora R, Iovino P, Ciacci C. Prevalence of eating disorders in adults with celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:491657.

Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry.* 1997 Jul 1;42(1):72-5.

Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, Parner ET., Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):687-94.

Bongiovanni TR, Clark AL, Garnett EA, Wojcicki JM, Heyman MB. Impact of gluten-free camp on quality of life of children and adolescents with celiac disease. *Pediatrics.* 2010 Mar;125(3):e525-9

Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1104-12.

Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 2015 May 1;37(5):984-95.

Pietzak MM.. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S135-41

Postal M, Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmun Rev.* 2015 Jan;14(1):30-5

Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, Nasrallah H, Luchins D, Bigelow L, Linnoila M, Fischer SH, Bjornsson TD, Carman J, Gillin JC, Wyatt RJ. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1981 Sep;138(9):1208-11

Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kähkönen SA, Sipilä I, Savilahti E, Aalberg VA. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry.* 2005 Mar 17;5:14.

Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, Spivey JR, Saito K, Miller AH. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry.* 2010 Apr; 15(4):393-403

Rasmussen NA, Norholm V and Bech P. The internal and external validity of the Psychological General Well-Being Schedule (PGWB). *Quality of Life News Letter*, 1999;22: 7.

Reissmann, Hauser, Makulska-Gertruda, Tomsa & Lange, Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism. *Functional Foods in Health and Disease* 2014; 4(8):349-361. Page 349 of 361.

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009. 6(5):306–314

Ricca V, Mannucci E, Calabrò A, Bernardo MD, Cabras PL, Rotella CM. Anorexia nervosa and celiac disease: two case reports. *Int J Eat Disord.* 2000; 27(1): 119-22

Rice JR, Ham CH, Gore WE, Another look at gluten in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1978 Nov; 135(11):1417-8

Riddle DL, Lee KT and Stratford PW. Use of SF-36 and SF-12 health status measures: A quantitative comparison for groups versus individual patients. *Med Care*, 2001; 39: 867–878

Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G, Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening, *Scand J Gastroenterol*. 2000 Apr;35(4):398-402.

Roos S, Kärner A, Hallert C Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years. *Dig Liver Dis*. 2006 Mar; 38(3):177-80

Roos S, Hellström I, Hallert C, Wilhelmsson S. Everyday life for women with celiac disease. *Gastroenterol Nurs*. 2013 Jul-Aug;36(4):266-73.

Rosén A, Ivarsson A, Nordyke K, Karlsson E, Carlsson A, Danielsson L, Högberg L, Emmelin M. Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life, *BMC Pediatr*. 2011 May 10;11:32.

Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF, American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 Dec; 131(6):1981-2002.

Ruuskanen A, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Valve R, Mäki M, Luostarinen L., Positive serum antigliadin antibodies without celiac disease in the elderly population: does it matter? *Scand J Gastroenterol*. 2010 Oct;45(10):1197-202.

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 Aug;75(2):135-41.

Salazar A, Gonzalez-Rivera BL, Redus L, Parrott JM, O'Connor JC, Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates anhedonia and anxiety-like behaviors caused by peripheral lipopolysaccharide immune challenge. *Horm Behav*. 2012 Aug;62(3):202-9.

Saldanha NE, Weiselberg EC, Fisher M.:Screening for celiac disease in patients with eating disorders *Int J Adolesc Med Health*. 2016 Jun 14. pii: /j/ijamh.ahead-of-print/ijamh-2016-0007

Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PH, Briani C, Yolken RH, Alaedini A.Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 May;118(1-3):248-55

Sapone A , Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U,Catassi C, Fasano A.. Spectrum of gluten related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*; 2012, 10:13.

Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Sapone A, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Cartenì M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011 Mar 9;9:23.

Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartenì M, Casolaro V, Fasano A., Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunology*; 2010, 152:75–80.

Sarela S, Thompson DV, Nagrant B, Thakkar P, Clarke K. A retrospective chart review evaluating the association of psychological disorders and vitamin D deficiency with celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016 Sep;62(3):240-4

Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies. *Alcohol Alcohol*. 2011 Mar-Apr;46(2):105-12.

Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*. 2016 Sep;176(1):23-35.

Severance EG, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, et al. Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014; 16:230–40.

Setty M, Hormaza L, Guandalini S, Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(5):289-98.

Shepanski MA, Hurd LB, Culton K, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Health-related quality of life improves in children and adolescents with inflammatory bowel disease after attending a camp sponsored by the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Feb; 11(2):164-70

Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, Uluca U. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Sep;61(3):303-6

Singh MM, Kay SR, Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science.* 1976 Jan 30; 191(4225):401-2

Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, Forestiero S, Somma A, Capuano L, Franzese MD, Sabbatini F, Ciacci C, Fatigue in adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Sep 1;22(5):489-94

Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2012 Mar;125(3):189-93

Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V, Puri H. Increasing incidence of celiac disease in India. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2804-5

Stone TW, Darlington LG. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *Br J Pharmacol.* 2013 Jul;169(6):1211-27

Taylor E, Dickson-Swift V, Anderson K J, Coeliac disease: the path to diagnosis and the reality of living with the disease. *Hum Nutr Diet.* 2013 Aug; 26(4):340-8)

Theoharides TC1, Doyle R, Francis K, Conti P, Kalogeromitros D., Novel therapeutic targets for autism. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Aug;29(8):375-82

Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010;62:641–651.

Torres MI, López-Casado MA, Lorite P, Ríos A, Tryptophan metabolism and indoleamine 2,3-dioxygenase expression in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2007, 148:419–424

Tsigos C and Chrousos GP, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*; 2002, 53: 865–871

Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):118-23. Epub 2010 Oct 26.

Valente FX, Campos Tdo N, Moraes LF, Hermsdorff HH, Cardoso Lde M, Pinheiro-Sant'Ana HM, Gilberti FA, Peluzio Mdo C. B vitamins related to homocysteine metabolism in adults celiac disease patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015 Oct 20;14:110.

van De Sande MM, van Buul VJ, Brouns FJ, Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutr Res Rev*. 2014 Dec;27(2):199-214

van Doorn RK, Winkler LM, Zwinderman KH, Mearin ML, Koopman HM. CDDUX: A disease-specific health-related quality-of-life questionnaire for children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 147–152.

van Hees NJ, Giltay EJ, Tielemans SM, Geleijnse JM, Puvill T, Janssen N, van der Does W. Essential amino acids in the gluten-free diet and serum in relation to depression in patients with celiac disease. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0122619.

van Hees NJ, Van der Does W, Giltay EJ. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res*. 2013 Feb;74(2):155-60

Vlissides DN, Venulet A, Jenner FA, A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*. 1986 Apr; 148():447-52

Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C, High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci*. 2001 Jul;46(7):1500-5.

Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. "Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance)." *Journal of clinical gastroenterology* 2012, 46.8: 680-685.

Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47(5):555-61.

Wagner G, Zeiler M, Berger G, Huber WD, Favaro A, Santonastaso P, Karwautz A. Eating Disorders in Adolescents with Celiac Disease: Influence of Personality Characteristics and Coping. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Sep;23(5):361-70.

Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33.

Whitaker JK, West J, Holmes GK, Logan RF Patient perceptions of the burden of coeliac disease and its treatment in the UK. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 15;29(10):1131-6

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Dec;14(12):1032-40

World Health Organization. Dept of Protection of the Human Environment Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Environmental health criteria; 236, 2006