۱-اله ویردی قنبری، دانشجوی دکتری تخصص(Ph.D) میکروبیولوژی، گروه علوم پایه، زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات زنجان
۲-سیده روژین سلیمانی، دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، گروه علوم پایه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات همدان
۳- تریفه فرجی، دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی، گروه علوم پایه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات همدان

# مروری بر اثر میکروبیوتای روده بر بیماری پارکینسون

**بیماری پارکینسون یک اختلال نرودژنراتیو ناحیه نیگرواستریاتال در هسته های قاعده ای است که می تواند به طور چشمگیری موجب کاهش توانایی جسمی و روانی فرد مبتلا شده و کیفیت زندگی وی را شدیداً کاهش دهد. رویکرد درمانی رایج در این بیماری شامل مصرف داروی لوودوپا است که متاسفانه نتوانسته به طور قطعی در درمان بیماران راهگشا باشد، از این رو تحقیقات گسترده ای برای استفاده از درمان های جایگزین شکل گرفته است هدف از مطالعه حاضر، مروری بر مطالعات گذشته در بررسی نقش میکروبیوتای روده در شدت ایجاد علائم بیماری و از سوی دیگر استفاده از آن به عنوان رویکرد درمانی جدید در این بیماری بوده است. همچنین در این مطالعه به پاسخ این سوال می پردازیم که آیا میکروبیوتای روده می تواند به درمان یا شدت بیماری پارکینسون کمک کند. نتایج مطالعات انجام داده شده نشان دادندکه ممکن است با پیوند میکروبیوتای مدفوع فرد سالم به بیمار پارکینسونی به عنوان ابزار درمانی برای درمان این بیماری استفاده شود، امید است که با پیشرفت این مطالعات یک بعد جدید به درمان بیماری پارکینسون اضافه گردد.**

بیماری پارکینسون یک بیماری تحلیل برنده عصبی شایع است. در این بیماری نقص میکروبیوتایی و استرس اکسیداتیو سبب افزایش رادیکال های آزاد و مرگ نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه می شود که می تواند به طور چشمگیری موجب کاهش توانایی جسمی و روانی فرد مبتلا، گردد که کیفیت زندگی وی را شدیدا کاهش میدهد. علت بیماری پارکینسون را می توان عوامل محیطی و ژنتیکی دانست، و پس از مرگ بیماران مبتلا به پارکینسون در مغز آنان نقص در کمپلکس ۱زنجیره نقص میتوکندری یافت شده است.

از جمله عوامل محیطی که می تواند باعث ایجاد بیماری پارکینسون شود می توان به بعضی از ترکیبات شیمیایی و سموم مانند MPTP و رونتون اشاره کرد که عمدتا با آسیب رساندن به کمپلکس ۱ زنجیره میتوکندری عملکرد زنجیره تنفس میتوکندریایی را مهار می کند. این امر می تواند منجر به شکست بیوانرژتیک و در نهایت مرگ سلول شود. دکتر جیمز پارکینسون در سال۱۸۱۷با انتشار یک مقاله رسمی در زمینه نورولوژی این بیماری را shaking palsy نامید. این بیماری با علایمی چون نقص عضلانی، لرزش، اختلال در اعمال خودکار، کاهش هماهنگی حرکات، اشکال در راه رفتن، ریزش آب دهان، مبهم شدن صدا، بی‌روح شدن نمای چهره و حالت مجسمه پیدا نمودن شخص است. نشانه های شناختی و رفتاری این بیماری نیز در اغلب افراد معمولا به شکل افسردگی، اضطراب و فقدان علاقه و هیجان بروز می کند، در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون بعضا زوال عقل نیز شایع است. فرد مبتلا به پارکینسون ممکن است مشکلاتی در خوابیدن و سیستم حواس خود پیدا کند و این بیماری سالانه به ۱۱۷۴۰۰مرگ منجر می شود. درحال حاضر درمانی جهت متوقف کردن و حتی کاهش پیشرفت این بیماری شناخته نشده است و درمان های به‌کار رفته عمدتا جهت کاهش شدت علایمی است که سبب رنج و آزار بیمار و عدم توانایی او می شود؛ باید یادآور شد که جهت تکمیل درمان گاهی به فیزیوتراپ، گفتار درمان، مددکار اجتماعی و پرستار مخصوص نیازمند است،

آنچه در درمان بیماری پارکینسون از اهمیت ویژه برخوردار است تشخیص هرچه سریع تر بیماری و انتخاب صحیح دارو برای دوره خاصی از پیشرفت بیماری است. درکنار دارو نباید از روش های درمانی دیگر چشم پوشید بلکه با به‌کار بردن تمام امکانات درمانی می توان از سرعت پیشرفت علایم درمانی کاست و مراحل زندگی فعال بیمار را افزایش داد.

### میکروبیوتا و سیستم عصبی

اعتقاد بر این است که میکروبیوتای روده از راه سیستم عصبی روده‌ای بر سیستم عصبی مرکزی تاثیر می گذارد. با توجه به شباهت سیستم عصبی روده‌ای به سیستم عصبی مرکزی براساس خودمختار بودن سیستم عصبی روده ای، به عنوان مغز دوم شناخته می‌شود. تازه‌ترین شواهد قابل توجه در مورد میکروبیوتای روده؛ تاثیر عصبی روده بر روی رفتار خلق و خو و سیستم عصبی مرکزی در انسان است. تحقیقات سال‌های اخیر نشان دهنده اهمیت رابطه محور مغز-روده است. میکروبیوتای روده بر روی برخی بیماری‌های مانند سندروم روده، اضطراب، استرس افسردگی، رفتار و بیماری‌های روحی روانی اثر مستقیم دارد. در مقابل مواردی مانند استرس و افسردگی نیز می تواند عواملی مهم در تغییر میکروبیوتای روده باشد.

محور مغز-روده ارتباط بین سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دوطرفه است از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. میکروبیوتای روده می توانند از راه محور مغز روده موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود. میکروبیوم روده می تواند با تحریک سیگنال های اندوکراین و پاراکراین بر روی رفتار عاطفی تاثیرگذار باشد. میکروبیوتا می‌توانند روی رفتارهای اجتماعی و جنسی نیز تاثیرگذار باشند.

### نقش میکروبیوتای روده در درمان بیماری های مختلف

در طول دهۀ گذشته، سرعت تحقیقات در زمینۀ میکروبیوم رودهای افزایش قابل توجهی داشته است؛ تحقیقاتی که نشان داده اند میکروبیوتا در انواع بخش های بدن، به ویژه در دستگاه گوارش ساکن هستند و به نحوی پیچیده، با سلامت انسان ارتباط دارند. شناخت این میکروبیوتا و اجزای ژنومی آنها (که میکروبیوم نامیده می شوند) و نیز اثر آنها بر سلامت انسان و ابتلای وی به بیماری، توجه تمامی شاخه های پزشکی، از جمله نورولوژی را به خود جلب کرده است. اختلالات خود

نشانه های افراد مبتلا به پارکینسون

ایمنی یا التهابی و مدل های حیوانی آنها به ویژه مولتیپل اسکلروزیس(MS) و مدل حیوانی آن یعنی انسفالومیلیت خود ایمنی آزمایشی (EAE)، جزو نخستین بیماری هایی بودند که متعاقب تحقیق در زمینۀ میکروبیوم، اثر میکروب ها بر ابتلا به آنها آشکار شد و راهکارهای درمانی نوین آنها برهمین اساس پدید آمد.

### محور روده-مغز

تحقیقات اخیر نشان داده است که تغییرات در میکروبیوتای روده می تواند بر عملکردهای فیزیولوژیکی، رفتاری و شناختی مغز تأثیرگذار است. محور روده-مغز (GBA4) یک سیستم ارتباطی پیچیده دو طرفه میان روده و مغز است که با سیگنال های هورمونی، ایمونولوژیکی و عصبی انجام می شود. در واقع این تعامل دوطرفه زمانی آشکار می‌شود که داده های وابسته به تغییرات کارکرد دستگاه گوارش به مغز منتقل می شود و موجب درک وقایع روده‌ای مانند تهوع یا درد می‌شود. تجربیات استرس‌زا نیز باعث تغییر در ترشحات و تحرک دستگاه گوارش می‌شود. این سیستم ارتباطی شامل سیستم عصبی مرکزی(Central Nervous System)، سیستم ایمنی غدد درون‌ریز، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- فوق کلیه (Hypothalamus-pituitary-adrenalaxis)، سیستم عصبی خودکار، سیستم عصبی روده (Enteric nervous system) و میکروبیوم روده است. این ارتباط دوطرفه، امکان ایجاد سیگنال‌های مغزی از طرف مغز را فراهم می‌کند تا شرایط

حرکتی، حسی و ترشحی دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار دهد و بالعکس، سیگنال‌ها از طرف روده نیز در تأثیر بر عملکرد مغز، به ویژه هیپوتالاموس و آمیگدال که در استرس دخیل هستند، نقش دارد .

مطالعات چندین گروه تحقیقاتی در کانادا، ایرلند و سوئد نشان داد که در مدل‌های حیوانی تهی از میکروب، در شرایط نبود میکروبیوم روده، مغز به طور طبیعی رشد نمی‌کند. علاوه بر این نشان داده شده است فرایندهای اساسی مغز مانند میلیناسیون (Myelination)، نوروژنزیس (Neurogenesis) در بزرگسالان و فعال‌سازی میکروگلیا (Microglial activation) نیز به‌شدت به ترکیب میکروبی روده وابسته است.

۱۰۰میلیون نورون در روده ما وجود دارد که با تراوش انتقال دهنده های عصبی به گونه پیوسته با مغز در ارتباط هستند. این انتقال دهنده های عصبی بیشتر از سه منبع اصلی ترشح می‌شود: نورون ها در مغز، سلول های انتروکرومافین(Enterochromaffin Cells: نورون های تخصصی در دیواره روده) و میکروب های روده.

حدود ۱۰۱۴ میکروارگانیسم به طور طبیعی در روده ما ساکن است که وزن کل آنها تقریباً معادل با وزن مغز انسان است. بسیاری از این باکتری ها دارای توان تولید ترکیبات فعال عصبی است. ما به طیف گسترده ای از ترکیبات شیمیایی عصبی تولید شده توسط این باکتری ها وابسته هستیم. برای نمونه سیستم سروتونرژیک مغز که نقش کلیدی در فعالیت های عاطفی ایفا می‌کند، درنبود باکتری‌ها به خوبی رشد نمی‌کند. فرآورده های شیمیایی عصبی که از باکتری های روده ای تولید می‌شود، بسیار همسان همان ترکیباتی هستند که به طور طبیعی در انسان یافت می‌شود و همچنین مسیرهای سنتزی مشترکی دارد.

**اثر میکروبیوتای روده در درمان پارکینسون**

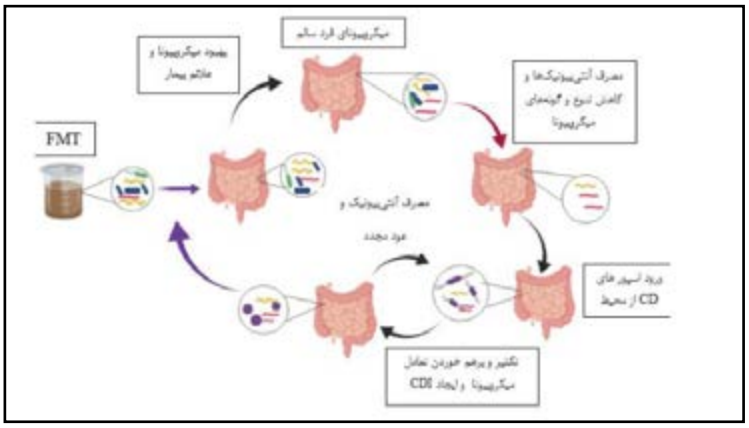
افزایش فراوانی در اعضای خانواده انتروباکتریاسه و هلیکوباکتر پیلوری با شدت بی ثباتی وضعیتی، دشواری راه رفتن و بدتر شدن کلی عملکردهای حرکتی در بیماری های پارکینسون مرتبط است. علاوه بر این، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری برای بهبود جذب لوودوپا و در نتیجه پاسخ بهتر عملکرد حرکتی به درمان نشان داده شده است. افزایش اعضای الکتوباسیالسه با کاهش غلظت گرلین در PD همراه است. یک پپتید مغز روده که در تنظیم افزایشی پروتئین های اتصال محکم روده، تحریک تحرک روده و حفظ و محافظت از عملکرد طبیعی مسیر سیاه خطی دوپامین نقش دارد. از سوی دیگر نشان داده شده است که Akkermansia از مخاط به عنوان منبع کربن استفاده می کند و مانع تخریب مخاط روده بزرگ می شود که ممکن است نفوذپذیری روده را مختل کند و حساسیت پاتوژن را افزایش دهد و باعث ایجاد شرایط التهابی در دیواره روده می شود. علاوه بر تغییرات میکروبی روده که بیان شد، در بیماران مبتلا به PD همچنین کاهش فراوانی تولید کنندگان اسیدها ی چرب زنجیره کوتاه را نشان می دهند. سویه های Faecalibacterium spp. ،Blautia spp.، Prevotella spp و Roseburia spp که تولیدکنندگان رایج بوتیرات هستند. در بیماران PD به طور مداوم کاهش می یابند، همچنین نشان داده شده است که بوتیرات نقش محافظتی و ضدالتهابی در دستگاه گوارش دارد و از دژنراسیون نورون دوپامینرژیک و برادی کینزی متعاقب آن در موش جلوگیری می کند. در نتیجه، با تغییرات مشاهده شده در میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به پارکینسون و ارتباط آنها با نقص حرکتی و غیرحرکتی، نشان می دهد که میکروبیوتای روده تغییر یافته ممکن است در بیماران مبتلا به پارکینسون نقش داشته باشد؛ با توجه به نقش میکروبیوتای روده در پاتوژنز PD، در بررسی های تازه به شناسایی میکروبیوتای روده به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای درمان PD کرده اند. پژوهش های بالینی و پیش بالینی محدود، نشان می دهد که سه رویکرد درمان ی بالقوه وابسته به میکروبیوتا می تواند به طور بالقوه برای درمان PD مورد استفاده قرار گیرد.

می توان داروهایی برای جلوگیری از جذب میکروبی L-DOPA و تخریب در دستگاه گوارش ایجاد کرد. L-DOPA، یک داروی پیش ساز دوپامین است که معمولا تجویز می شود، به طور گسترده در روده توسط اسیدآمینه آروماتیک دکربوکسیالز (AADC20) و توسط باکتری های روده که تیروزین دکربوکسیالز وابسته به PLP21 را بیان می کنند، متابولیزه می شود. تخریب قابل توجه L-DOPA در روده، فراهمی زیستی L-DOPA را برای جذب به مغز کاهش می دهد که نیاز به دوز بالاتری از تجویز دارو برای درمان موثر بیماری پارکینسون، که اغلب منجر به عوارض جانبی مانند نوسانات حرکتی ناشی از شود می دیسکینزی می شود.

پروبیوتیک ها می توانند به عنوان یک درمان بالقوه در PD مورد استفاده قرار گیرند. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، کنترل شده با دارو نما، تمتاجی و همکاران دریافتند که بیمار مبتلا به PD که محصول پروبیوتیک حاوی گونه های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم را برای ۱۲هفته مصرف می‌کند، به طور قابل توجهی اختلال حرکتی را کاهش داده است، همان طور که با مقیاس رتبه بندی بیماری پارکینسون جامعه یکپارچه اختلالات حرکتی در مقایسه با گروه دارونما اندازه گیری شد. در حالی که مکانیسمی که از راه آن، این پروبیوتیک ها باعث بهبود عملکرد حرکتی در بیماران مبتلا به PD می شود کاملاً شناخته شده نیست، یک مطالعه اخیر نشان می دهد که سایر پروبیوتیک ها ، به عنوان مثال، Bacillus-subtilis اثر درمانی را با مهار و معکوس کردن تجمع Alpha -synucleinاعمال می کند.

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT23) می تواند به عنوان یک درمان بالقوه در درمان PD استفاده شود. این رویکرد برپایه دستاوردهای پژوهش هایی که بر روی جانوران انجام شده است که نشان داد FMT از بیماران مبتلا به پارکینسون به موش های دارای بیان بیش از حد آلفا سینوکلئین، آسیب های فیزیکی را تشدید می کند و پیوند میکروبیوتا از موش های سالم در برابر بیماری پارکینسون در مدل موش نوروتوکسیک ناشی از MPTP محافظت می کند.

اکنون آزمایش های بالینی بر روی بیماران مبتلا به PD اولیه (نمره ۳-۲ Hoehn & Yahr) انجام می شود تا بررسی شود که آیا بازسازی میکروبیوتای روده توسط FMT به جلوگیری از توسعه و پیشرفت PD در انسان کمک می کند یا خیر. در حالی که درمان های مشتق از FMT موفقیت و توجه بالایی را در C به دست آورده است. درمان های FMT برای PD در مراحل اولیه هستند و مزایای FMT باید با مسایل اخلاقی، ایمنی کوتاه مدت و بلند مدت و پیامدهای روانشناختی سنجیده شود تا بتوان از آن در PD استفاده کرد. در حالی که هنوز خیلی زود است که مشخص شود کدام یک از این گزینه های درمانی پتانسیل بیشتری در برابر PD در حال حرکت به جلو دارند، ارزیابی صحیح نیازهای فردی، سلامت بیمار، از جمله مرحله آسیب شناسیPD بسیار مهم است اما استراتژی درمانی میکروبی ممکن است گزینه بهتری برای بیمار PD باشد.




**FMT**

پیوندمیکروب‌های‌مدفوعی(Fecalmicrobiotatransplantation) یکی از جدیدترین گزینه های درمانی است که باعث تنظیم توازن ساختار جمعیت میکروبی روده و بهبود عملکرد آن می شود. کولون پستانداران زیستگاهی برای اکوسیستم میکروبی است که باعث افزایش مقاومت بدن در برابر عفونت ها می‌شود. میکروب های نرمال روده در تحریک سیستم ایمنی موکوسی، سنتز ویتامین‌های ضروری و افزایش میزان تامین انرژی توسط هیدرولیز کربوهیدرات های پیچیده اهمیت دارند. مطالعات کلینیکی و تجربی نشان می دهند که میکروبیوتای روده ای می توانند باعث تشدید یا بهبود بیماری های التهابی روده و سیستمیک شود. به دلیل قابلیت آنها در افزایش مقاومت در برابر عفونت ها و کاهش بیماری‌های التهابی، امروزه دستکاری جمعیت میکروبی یکی از اهداف محققان است تا بدین راه بتوانند میزان عفونت های روده ای را کاهش دهند. در حال حاضر مشکلاتی وجود دارند که مانع می شود تا این روش به طور گسترده مورد استفاده قرار بگیرد که یکی از آن ها مشکلات قانونی است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تاکنون به طور کامل این روش درمانی را تایید نکرده است و فقط بیمارانی که سایر شیوه های درمانی در آن ها جواب نمی دهند پیوند مدفوع (FMT) در آن ها انجام می شود. با این حال مطالعات قابل توجهی در جهت بهینه سازی پروتکل های FMT مورد نیاز است تا قبل از به کارگیری این روش درمانی مورد بررسی قرار گرفته و ارزیابی شود.

## بحث و نتیجه گیری

مقاله حاضر در باره تاثیر میکروبیوتای روده در پاتوژنز و درمان بیماری پارکینسون بود. نتایج نشان داد که

میکروبیوتای روده می تواند با بیماری پارکینسون اثر مستقیم داشته باشد؛ مطابق یافته ها می توان گفت که درمان های رایجی از جمله مصرف داروی لوودوپا برای بیماری پارکینسون پیشنهاد شده است.

(Van Kessle et al, 2019. Maini Rekdal et al, 2019. Freitas et al, 2017).

اما باید افزود که استفاده از این دارو نیاز توجه به دوز مصرفی است زیرا عوارض جانبی شدیدی مانند دیسکینزی را در بیمار به همراه داشته باشد. بنابراین با مقایسه این نکته نسبت به درمان با میکروبیوتا، باید گفت که استفاده از این روش درمانی نوین عوارض جانبی کمتری به همراه دارد.

حال برپایه بررسی های انجام شده اکنون می توانیم به این نتایج برسیم که میکروبیوتای مجرای روده انسان می تواند از راه محور روده–مغز با تاثیر بر سیستم عصبی میزبان بر جنبه های فیزیولوژی بیماری پارکینسون و شدت ایجاد علائم بیماری تاثیر خود را ایفا می کند. همچنین می توان بیان کرد که با شروع بیماری، توالی میکروبی گونه های خاص در روده کاهش یا افزایش پیدا می کند برای مثال با شروع بیماری، افزایش گونه هلیکوباکتر پیلوری در فرد بیمار رخ می دهد که به دنبال آن علائم حرکتی بیمار بدتر شده ولی می توان با ریشه کن کردن اینگونه، جذب لوودوپا در بدن را افزایش داد و بهبود پاسخ حرکتی در بیمار ایجاد شود. ار رویکردهای درمانی میکروبی کمک کننده به بیماری پارکینسون می توان به FMT اشاره کرد، در این نوع درمان میکروبیوتای مدفوع فرد سالم به فرد بیمار اهدا می شود. از آنجایی که این روش درمانی عوارض جانبی کمی به همراه دارد اما به دلیل محدودیت هایی شامل وجود مسائل اخلاقی و یا ارزیابی دقیق و شناسایی کامل ترکیب میکروبی اهدا شده از فرد سالم به بیمار باید مطالعات بیشتری در آینده در این خصوص صورت بگیرد که بتوان با در نظر گرفتن اعتقادات از این روش به عنوان رویکرد درمانی جذاب استفاده کرد.

| متغیر | زیر متغیر | حداقل | حداکثر | میانگین | انحراف معیار |
|---|---|---|---|---|---|
| حافظه بینایی ری | | ۰ | ۳۴ | ۲۶/۷ | ۵/۳۰ |
| وکسلر | نمره کل | ۶۶ | ۱۳۹ | ۹۰/۳۰ | ۱۲/۰۵ |
| | اطلاعات شخصی | ۲ | ۶ | ۴/۳۳ | ۱/۱۱ |
| | جهت یابی | ۱ | ۵ | ۴/۶۶ | ۱/۲۵ |
| | کنترل ذهنی | ۰ | ۸ | ۴/۳۳ | ۲/۱۴ |
| | حافظه معنایی | ۰ | ۱۰ | ۴/۳۱ | ۲/۳۹ |
| | تکرار ارقام | ۴ | ۱۲ | ۸/۰۶ | ۱/۸۸ |
| | حافظه بینایی | ۰ | ۱۴ | ۶/۰۲ | ۴/۲۸ |
| | یادگیری تداعی ها | ۶/۵۰ | ۱۹ | ۱۱/۸۳ | ۳/۹۰ |

جدول ۲. ضریب همبستگی بین حافظه کلامی و بینایی با شاخص های سلامت سالمندان مبتلا به پارکینسون (n=۳۰)

| متغیر | | فشار خون | اختلال خواب |
|---|---|---|---|
| حافظه کلامی | مقدار احتمال | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۹۹ |
| | ضریب همبستگی | -۰/۵۱۴ | -۰/۳۰۲ |
| حافظه بینایی | مقدار احتمال | ۰/۰۲۱ | ۰/۰۲۵ |
| | ضریب همبستگی | -۰/۴۳۱ | -۰/۳۷۸ |

**ارتباط میان اختلال حافظه (بینایی و کلامی با شاخص های سلامت )**

## منابع


1.Belbasis L, Köhler C, Stefanis N, Stubbs B, Van Os J, Vieta E, et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. Acta Psychiatr Scand. 2018; 137(2): 88-97.

2.Association AP Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013

3.Föcking M, Doyle B, Munawar N, Dillon ET, Cotter D, Cagney G. Epigenetic factors in schizophrenia: mechanisms and experimental approaches. Mol Neuropsychiatry. 2019; 5(1): 6–12.

4.Ding HA. Emerging concepts of specific components of the immune system in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2018; 13(10): 2-4.

5.Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. J Psychiatr Res. 2015; 63: 1-9

6.Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Asadzadeh -Aghdaei H, Rostami -Nejad M, et al. Prevalence of gluten -related disorders in asia pacific region: a systematic review. J Gastrointestin Liver Dis 2019; 28: 95 – 105

7.Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann Med 2010; 42: 530 -538

8.Trovato CM, Montuori M, Anania C, Barbato M, Vestri AR, Guida S, et al. Are ESPGHAN "biopsy -sparing" guidelines for celiac disease also suitable for asymptomatic patients? Am J Gastroenterol 2015; 110: 1485 -1489.

9. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis 2015; 33: 141 -146.

10. Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 573 -584.