



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Campus
de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**RISC CARDIOVASCULAR EN LA MALALTIA CELÍACA: UNA REVISIÓ
SISTEMÀTICA SOBRE EL ROL DE LA INFLAMACIÓ I LA MICROBIOTA
INTESTINAL**

Treball Final de Grau

Marina Granado Miquel

Treball d'aprofundiment

Departament de Medicina

Juny 2025





Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

*Per a totes aquelles persones amb malaltia celíaca,
que comencen el viatge cap a un món sense gluten o ja fa temps que s'hi han endinsat.
Res és fàcil, però tampoc difícil. És qüestió d'aprendre i créixer amb la celiàquia.*

-Marina Granado Miquel

Índex

1.	Introducció.....	2
2.	Materials i mètodes.....	3
2.1	Disseny de l'estudi.....	3
2.2	Estratègia de cerca.....	4
2.3	Criteris d'inclusió i exclusió.....	4
2.4	Selecció d'estudis.....	4
2.5	Extracció de les dades.....	5
2.6	Anàlisi de resultats.....	5
2.7	Avaluació metodològica i de qualitat dels estudis.....	5
2.8	Síntesi de l'evidència.....	5
3.	Resultats.....	5
3.1	Selecció dels estudis.....	5
3.2	Avaluació de la qualitat dels estudis.....	6
3.3	Característiques dels estudis.....	7
3.4	Síntesi dels resultats més rellevants.....	7
4.	Discussió.....	9
5.	Conclusions.....	13
6.	Referències.....	14

Revisió sistemàtica

Risc cardiovascular en la malaltia celíaca: Una revisió sistemàtica sobre el rol de la inflamació i la microbiota intestinal

Marina Granado Miquel ¹

¹ Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Campus de l'Alimentació de Torribera, Universitat de Barcelona

Abstract: Background/Objectives: Increasing evidence suggests a role of systemic inflammation and intestinal dysbiosis in patients with celiac disease. These processes may contribute to the development of cardiovascular diseases (CVD). This systematic review aims to evaluate the association between CD and CVD risk and analyze the role of inflammation and the gut microbiota (GM) in this relationship. **Methods:** A systematic review of the literature published between 2015 and 2025 was conducted using the databases PubMed, Cochrane, Web of Science, and Scopus. The selection and synthesis of studies followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020) guidelines. **Results:** Despite methodological differences, the 41 included studies indicate that patients with CD exhibit persistent systemic inflammation, alterations in GM composition, and increased levels of subclinical cardiovascular (CV) risk markers. Interventions with probiotics and prebiotics improved GM composition, inflammation reduction and symptom relief. Adherence to a gluten-free diet (GFD) was also associated with reductions in CV risk parameters. **Conclusions:** There appears to be a potential association between CD and an increased risk of CVD, mediated by inflammatory mechanisms and GM alterations. A well-balanced GFD, combined with modulation of the GM through probiotics and prebiotics, may help reduce this risk.

Keywords: Celiac disease; gluten; gut microbiota; dysbiosis; probiotics; inflammation; atherosclerosis; cardiovascular disease; gluten-free diet.

Resum: Context/Objectius: S'ha observat un increment de l'evidència sobre el rol de la inflamació sistèmica i de la disbiosi intestinal en pacients amb malaltia celíaca ([*celiac disease*, CD] en anglès). Aquests processos podrien contribuir al desenvolupament de malalties cardiovasculars ([*cardiovascular disease*, CVD] en anglès). L'objectiu principal d'aquesta revisió sistemàtica és avaluar l'associació entre la CD i el risc de CVD, i analitzar el paper de la inflamació i la microbiota intestinal ([*gut microbiota*, GM] en anglès) en aquesta relació. **Mètodes:** S'ha dut a terme una revisió sistemàtica de la literatura publicada entre 2015 i 2025 utilitzant les bases de dades de PubMed, Cochrane, Web of Science i Scopus. Per a la selecció i síntesi dels estudis s'ha seguit la guia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020). **Resultats:** Tot i les diferències metodològiques, els 41 estudis inclosos indiquen que els pacients amb CD presenten una inflamació sistèmica persistent, alteracions de la GM i un augment de marcadors subclínic de risc cardiovascular (CV). La intervenció amb probiòtics i prebiòtics mostra una millora de la composició de la GM, reducció de la

inflamació i alleujament simptomàtic. L'adherència a la dieta sense gluten ([*gluten-free diet*, GFD] en anglès) redueix paràmetres indicadors de risc CV. **Conclusions:** Hi ha una possible associació entre la CD i un risc incrementat de CVD, mediada per mecanismes inflamatoris i alteracions de la GM. Una GFD equilibrada, juntament amb la modulació de la GM mitjançant probiòtics i prebiòtics, podria reduir aquest risc.

Paraules clau: Malaltia celíaca; gluten; microbiota intestinal; disbiosi; probiòtics; inflamació; aterosclerosi; malaltia cardiovascular; dieta sense gluten.

Identificació i reflexió sobre els objectius de desenvolupament sostenible

Aquest Treball Final de Grau incorpora Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS), com ara l'ODS 2 "**Fam zero**" amb la meta **2.1**: "*Per al 2030, posar fi a la fam i assegurar l'accés de totes les persones [...] a una alimentació saludable, nutritiva i suficient durant tot l'any*"; i **2.c**: "*Adoptar mesures per assegurar el bon funcionament dels mercats de productes bàsics alimentaris [...] amb la finalitat d'ajudar a limitar l'extrema volatilitat dels preus dels aliments*". El treball també contribueix en l'ODS 3 "**Salut i benestar**", mitjançant l'estudi del risc cardiovascular en la malaltia celíaca, com també en la promoció d'estratègies preventives i terapèutiques. S'identifica la meta **3.4**: "*Per al 2030, reduir en un terç la mortalitat prematura per malalties no transmissibles [...] i promoure la salut mental i el benestar*"; i **3.8**: "*Aconseguir la cobertura sanitària universal [...]*". Finalment, l'ODS 4 "**Educació de qualitat**" i la meta **4.7**: "*D'aquí a 2030, assegurar que tots els alumnes adquireixen els coneixements teòrics i pràctics necessaris per promoure el desenvolupament sostenible [...]*", es reflecteix en la necessitat d'educació nutricional per a la població amb malaltia celíaca per assegurar una correcta adherència a la dieta sense gluten i promoure hàbits alimentaris sostenibles i assequibles.

1. Introducció

La malaltia celíaca ([*celiac disease*, CD] en anglès) és una patologia autoimmunitària, crònica i sistèmica amb base genètica. Es desencadena per la ingesta de gluten, una proteïna de reserva que es troba al blat (*Triticum aestivum*), al sègol (*Secale cereale*) i a l'ordi (*Hordeum vulgare*), principalment [1]. La major afectació es dona a l'intestí prim, causant una sèrie de manifestacions clíniques, principalment gastrointestinals, com diarrea, distensió abdominal i pèrdua de pes [2]. No obstant això, cada vegada es descriuen més casos d'individus amb simptomatologia extraintestinal, a causa de la naturalesa sistèmica de la malaltia i del manteniment d'un estat inflamatori crònic, com ara l'anèmia, l'osteoporosi i la dermatitis herpetiformes [3]. A més, en diversos estudis s'ha observat que pacients amb CD tenen més risc de desenvolupar malalties cardiovasculars ([*cardiovascular diseases*, CVD] en anglès) [3,4], com la cardiopatia isquèmica [5]. L'aterosclerosi ([*atherosclerosis*, AS] en anglès) podria constituir la primera fase en l'evolució d'aquestes complicacions CV [3-5].

En els darrers anys, s'ha registrat un augment en la incidència i prevalença de la CD, atribuït, en part, a la millora de les proves de cribratge i eines de diagnòstic, cada cop més específiques i sensibles [6]. A més, la globalització i l'increment del consum de gluten, juntament amb la presència de noves variants d'aquesta proteïna, podrien haver contribuït a aquest augment [2].

Actualment, la CD està distribuïda globalment. Segons l'estudi de Prashant et al., la seroprevalença en la població general és de l'1,4%, mentre que la prevalença confirmada per biòpsia és del 0,7% [7]. Hi ha una major afectació en dones i en infants, i presenta una distribució geogràfica variable: a Europa i Oceania, la prevalença és del 0,8%, mentre que a Amèrica del Sud és del 0,4% [1,7]. Aquesta variabilitat es podria explicar

per factors genètics -com la presència de gens antigen leucòcit humà ([*human leukocyte antigen*, HLA] en anglès) i no HLA-, així com per factors ambientals, com ara els patrons de consum de blat, l'edat d'introducció d'aquest aliment, les pràctiques d'alimentació infantil, la incidència d'infeccions gastrointestinals, l'ús d'antibiòtics i inhibidors de la bomba de protons, i el tipus de part [6]. A més, la prevalença és més elevada en individus amb antecedents familiars de primer grau amb CD (2-20%) i en certs grups de risc, com pacients amb diabetis mellitus tipus I ([*type 1 diabetes mellitus*, T1DM] en anglès) (3-12%), malaltia d'Addison (5%), deficiència selectiva immunoglobulina ([*immunoglobulin*, Ig] en anglès) A (2-8%), síndrome de Down (5-12%), síndrome de Turner (3-4%), tiroïditis de Hashimoto (5%) o síndrome de Sjogren (4-12%) [2,6,8,9].

Recentment, s'ha posat un èmfasi creixent en el paper de la microbiota intestinal ([*gut microbiota*, GM] en anglès) en la patogènesi de diverses malalties autoimmunitàries, com ara la CD [9]. S'ha vist que pacients amb CD presenten disbiosi intestinal, una alteració de la diversitat i abundància de la GM [1]. Aquesta comunitat de microorganismes, predominantment bacteris, habita en el tracte gastrointestinal i exerceix funcions essencials com la protecció de la barrera intestinal, la immunomodulació i la digestió de nutrients. Aquests bacteris es classifiquen en diversos fílums, com *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae* i *Tenericutes* [1].

La relació entre CD, inflamació i GM suggereix un possible vincle amb el desenvolupament de CVD [9]. La inflamació crònica associada a la CD es caracteritza per l'alliberació de citocines proinflamàtores com el factor de necrosi tumoral alfa ([*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α] en anglès), l'interferó gamma ([*interferon gamma*, IFN- γ] en anglès), la interleucina ([*interleukin*, IL] en anglès) 6, IL-15 i IL-21 [1,8]. Aquestes molècules contribueixen en l'atròfia de les vellositats i la hiperplàsia de les criptes, tot ocasionant disfunció endotelial, primer pas en el procés de l'AS [10]. Aquest fet pot augmentar el risc de CVD, com infart de miocardi, fibril·lació auricular, miocarditis i ictus [10,11]. Algunes evidències suggereixen que aquesta relació també podria estar influenciada per la susceptibilitat genètica [12]. A més, diversos estudis han associat la CD amb un increment de la mortalitat per causes CV [12,13].

Davant d'aquesta evidència, es planteja la hipòtesi que la inflamació sistèmica i l'alteració de la GM podrien constituir mecanismes claus en l'associació entre la CD i el risc de CVD. Així mateix, es considera que la modulació de la GM mitjançant probiòtics -microorganismes vius que, ingerits en quantitats adequades proporcionen beneficis per a la salut de l'hoste- [14] i prebiòtics, així com una dieta sense gluten ([*gluten-free diet*, GFD] en anglès), podria contribuir a reduir la resposta inflamatòria i, per consegüent, el risc CV en pacients amb CD.

L'objectiu principal d'aquesta revisió sistemàtica és investigar si existeix una associació entre la CD i les CVD i, quin és el paper de la inflamació i la GM en aquesta relació. A més, es pretén investigar si la modulació de la GM, mitjançant la suplementació amb probiòtics i prebiòtics pot influir positivament en l'evolució clínica de la CD i, potencialment, en la reducció del risc CV en aquesta població.

Com a objectius secundaris, s'inclou l'anàlisi de les característiques de la GFD i els seus efectes sobre la salut dels pacients amb CD, així com la valoració dels possibles avantatges i limitacions d'aquesta dieta, amb especial atenció a la seva composició nutricional i l'impacte sobre la GM i la inflamació sistèmica.

2. Materials i Mètodes

2.1. Disseny de l'estudi

Aquesta revisió sistemàtica recull evidència científica des del 2015 fins al 2025. Per a realitzar aquesta revisió s'ha seguit la guia actualitzada Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020) [15].

2.2. Estratègia de cerca

La recerca bibliogràfica s'ha dut a terme en diverses bases de dades, concretament en PubMed, Cochrane, Web of Science i Scopus. Aquestes bases s'han seleccionat pel seu contingut en estudis d'alta qualitat científica.

La cerca s'ha realitzat utilitzant la terminologia del diccionari Medical Subject Headings (MeSH) de Medline, en combinació amb operadors booleans (AND, OR). Les estratègies de cerca usades han estat les següents: "celiac disease" AND "inflammation"; "celiac disease AND ("gut microbiota" OR microbiota OR microbiome); "celiac disease" AND "dysbiosis"; celiac disease AND ("gut microbiota" OR microbiota OR microbiome) AND ("atherosclerosis" OR cardiovascular disease OR heart disease); "celiac disease" AND ("atherosclerosis" OR cardiovascular disease OR heart disease); "celiac disease" AND ("diet" OR gluten free diet); "celiac disease" AND ("atherosclerosis" OR cardiovascular disease OR heart disease) AND ("diet" OR gluten free diet); "celiac disease" AND ("gut microbiota" OR microbiota OR microbiome) AND ("probiotics" OR "prebiotics").

2.3. Criteris d'inclusió i exclusió

Els estudis inclosos en aquesta revisió sistemàtica tenen les següents característiques:

- Disseny de l'estudi: Assajos clínics aleatoritzats ([*randomized clinical trials*, RCT] en anglès), metanàlisis i revisions sistemàtiques, estudis de casos i controls, estudis de cohorts i estudis transversals.
- Intervenció: GFD, dieta baixa en "Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols" o FODMAP ([*low FODMAP diet*, LFD] en anglès) suplementació amb probiòtics i prebiòtics.
- Població diana: Infants i adults amb CD, independentment del gènere.
- Resultats d'interès: Estudis que avaluen (1) la disminució de la inflamació en pacients amb CD; (2) la modulació de la GM en pacients amb CD que segueixen una GFD, (3) els canvis en la GM associats a la combinació de GFD i suplementació amb probiòtics i prebiòtics, (4) l'associació entre risc de CVD i CD, (5) la disminució del risc d'AS i CVD en pacients amb CD que segueixen una GFD, (6) la millora dels símptomes gastrointestinals i (7) l'impacte positiu de l'educació nutricional sobre la GFD en l'estat de salut general.
- Tipus de publicació: Articles originals i revisions publicades en els darrers deu anys.
- Idioma: Català, castellà i anglès.

Pel que fa als criteris d'exclusió, s'han exclòs estudis que (1) no responen a la pregunta de cerca, (2) estan desenvolupats in vitro o amb models animals (in vivo), (3) són assaigs clínics en fase de desenvolupament, (4) són revisions narratives i/o opinions d'experts, capítols de llibres o estudis amb informació insuficient, (5) no inclouen la celiaquia com a variable principal, (6) presenten una mostra insuficient d'individus i (7) utilitzen fàrmacs com a intervenció principal, en comptes de dieta o suplementos.

2.4. Selecció d'estudis

Els articles seleccionats s'han gestionat mitjançant el gestor de referències Zotero, on s'han filtrat i classificat segons la seva temàtica. Posteriorment, s'han eliminat els articles duplicats.

Les publicacions identificades mitjançant la recerca bibliogràfica han estat sotmeses a un procés de selecció en dues fases per determinar-ne l'elegibilitat.

En primer lloc, s'ha dut a terme un cribratge preliminar, en el qual s'han examinat el títol i el resum de cada estudi per verificar si complien els criteris d'inclusió establerts. Els articles que no reuneixen els requisits han estat descartats en aquesta primera etapa.

En segon lloc, els estudis seleccionats han estat analitzats en profunditat a través de la lectura íntegra del text per avaluar-ne la qualitat metodològica i el rigor científic. Per garantir-ne la rellevància, s'ha comprovat el compliment definitiu dels criteris d'inclusió, s'han prioritzat les revisions sistemàtiques més recents i els estudis amb major solidesa en el disseny dels mètodes, i s'han exclòs aquells que quedaven obsolets per revisions més actualitzades i de major qualitat.

Finalment, s'han escollit preferentment els estudis que aborden de manera més precisa la temàtica de la revisió, que ofereixen dades completes i rigoroses, i que proporcionen la informació més actualitzada sobre la relació entre la CD, la GM i les CVD.

2.5. Extracció de les dades

Les dades extretes dels estudis s'han esquematitzat en taules (Taula 1S, Taula 2S, Taula 3S, Taula 4S, Taula 5S i Taula 6S), on es recullen els següents aspectes principals per a cada publicació: autors, any de publicació, tipus de disseny, tipus i durada d'intervenció, tamany i característiques de la mostra i conclusions.

2.6. Anàlisi de resultats

L'anàlisi de resultats s'ha dut a terme en funció de la variable d'interès estudiada: Canvis en marcadors d'inflamació associats a la CD; efectes de la GFD i la suplementació amb probiòtics i prebiòtics en la modulació de la GM en pacients amb CD; relació entre la GFD i el risc de CVD en pacients amb CD i l'impacte de l'educació nutricional sobre la GFD en l'estat de salut de pacients amb CD.

2.7. Avaluació metodològica i de qualitat dels estudis

Els articles inclosos en la revisió sistemàtica s'han classificat segons el grau de qualitat de l'evidència científica seguint l'escala d'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) [16].

L'avaluació de la qualitat de l'evidència científica s'ha dut a terme mitjançant els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [17]. Per valorar la qualitat metodològica i l'aplicabilitat dels resultats a altres poblacions, s'han utilitzat qüestionaris de lectura crítica adequats al disseny metodològic de cada estudi.

2.8. Síntesi de l'evidència

Posteriorment, s'ha realitzat una síntesi crítica de la literatura científica on es destaquen les característiques més rellevants.

3. Resultats

3.1. Selecció dels estudis

La cerca bibliogràfica s'ha dut a terme mitjançant l'exploració de diverses bases de dades, incloent-hi Scopus (n=2.139), Pubmed (n=634), Cochrane (n=262) i Web of Science (n=2.088), obtenint un total de 5.303 articles mitjançant l'ús de paraules clau pertinents.

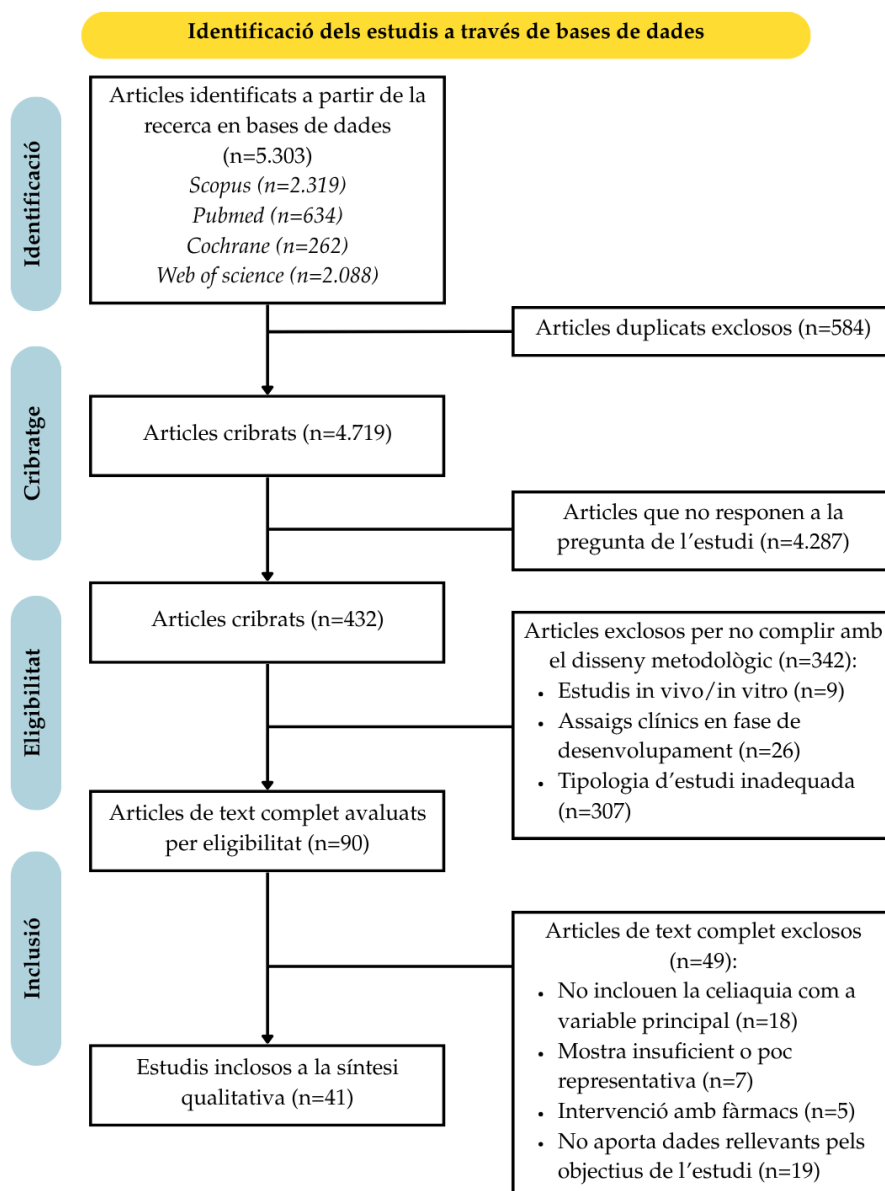


Figura 1. Diagrama de flux del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020).

En primer lloc, s'han eliminat els duplicats amb l'ajuda del gestor de referències Zotero. Posteriorment, s'ha realitzat una selecció preliminar, descartant aquells estudis que no responien a la pregunta d'investigació. D'aquests articles, s'han exclòs els que no complien amb el disseny metodològic.

Finalment, s'han omès els articles en què la CD no constituïa la variable principal d'estudi, així com aquells que presentaven una mostra insuficient o poc representativa, o que no aportaven dades rellevants per als objectius de la present revisió. Com a resultat, s'han inclòs en la síntesi qualitativa un total de 41 articles (Figura 1).

3.2. Avaluació de la qualitat dels estudis

Per avaluar la qualitat metodològica dels estudis inclosos s'han emprat les classificacions de SIGN i de l'OCEBM (Taula 7S). Ambdues permeten valorar el risc de biaix i robustesa del disseny de l'estudi. La major part de l'evidència prové de RCT i d'estudis de cohorts o de casos i controls ben dissenyats, amb un risc de biaix baix. Tot i això, també s'han inclòs alguns estudis de màxima qualitat, així com articles amb risc de

confusió moderat-alt, on la relació observada podria no ser causal. Aquesta heterogeneïtat pot interferir en la interpretació global dels resultats.

3.3. Característiques dels estudis

Els dissenys metodològics dels estudis seleccionats inclouen 4 metaanàlisis, 1 revisió sistemàtica, 11 RCT, 2 estudis d'intervenció o experimentals, 7 estudis de cohorts, 9 estudis de casos i controls i 7 estudis transversals.

Els articles han estat classificats segons la temàtica i el nivell de l'evidència científica.

Pel que fa a la temàtica es distingeixen: (1) estudis que relacionen la CD amb la inflamació (Taula 1S); (2) estudis que relacionen la CD amb la GM (Taula 2S); (3) estudis que relacionen la CD, GM i inflamació (Taula 3S); (4) estudis que analitzen la relació entre la CD i CVD (Taula 4S); (5) estudis que vinculen la CD, la inflamació i els factors de risc CV (Taula 5S) i (6) estudis que avaluen l'efecte de la GFD en pacients amb CD (Taula 6S).

Segons el nivell d'evidència, els estudis s'han ordenat de la següent manera: en primer lloc, els metaanàlisis i les revisions sistemàtiques, seguits pels estudis analítics d'intervenció (RCT) i dels observacionals (estudis de cohorts i, de casos i controls) i, finalment, els estudis descriptius (transversals).

En total s'han revisat 41 articles, dels quals 5 són revisions sistemàtiques i metaanàlisis on el rang de participants és d'entre 11 i 29.096 individus. Els 36 estudis restants són articles individuals amb mostres específiques de participants. La mida d'aquestes mostres varia considerablement, des de 30 participants fins a 469.095, aquest últim corresponent a un estudi de cohorts de gran abast. La mitjana global del nombre d'individus és de 13.481, tot i que cal destacar que aquest valor està influenciat per dos estudis de cohorts de gran dimensió i un estudi de casos i controls [18-20]. Quan s'exclouen aquests tres estudis, la mitjana resultant és de 105 individus, una xifra més representativa de la mida mostral de la majoria dels estudis analitzats.

L'ampli ventall d'edats dels participants dificulta la determinació d'una mitjana global, ja que els estudis inclouen tant població infantil com adulta. A més, l'edat dels participants s'expressa de manera heterogènia: com a mitjana i desviació estàndard, mitjana o mediana amb rang, o exclusivament com a rang d'edat. En la majoria dels estudis es percep una predominança del gènere femení.

Pel que fa als estudis d'intervenció amb probiòtics, les soques més emprades pertanyen als gèneres *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, amb una presència destacada de *Bifidobacterium breve*. Les dosis administrades oscil·len entre 10^8 i $4,5 \times 10^{11}$ unitats formadores de colònies ([colony forming unit, CFU] en anglès) per dia.

La durada de les intervencions també és molt variable. Els estudis amb probiòtics o dietes de curta durada, com la LFD tenen una durada d'entre poques setmanes i sis mesos. Per contra, els estudis on avaluen l'adherència a la GFD o es realitzen seguiments a llarg termini han arribat a durar fins a més de vint anys.

3.4. Síntesi dels estudis més rellevants

3.4.1. Inflamació i CD

La majoria dels estudis inclosos mostren que la CD s'associa a un estat d'inflamació crònic, que pot persistir fins i tot amb l'adherència a una GFD, com s'observa a l'estudi de Diaz-Castro et al. [21]. Diverses investigacions apunten que seguir la GFD pot contribuir a la reducció de l'estrès oxidatiu i de marcadors inflamatoris com el TNF- α i la calprotectina [22-25]. Així i tot, els resultats no són del tot consistents: Klemenak et al. [25] va detectar un retorn dels nivells de TNF- α als valors previs a la intervenció, i l'estudi de Seiler et al. [26] no va trobar diferències significatives entre el pre i posttractament amb la GFD i els probiòtics.

3.4.2. GM

En relació amb la composició de la GM, s'ha identificat un desequilibri en els pacients amb CD. Presenten una reducció de *Firmicutes*, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, mentre que una major abundància de *Bacteroides* [24,27,28]. Aquesta alteració s'ha detectat que millora mitjançant la suplementació amb soques específiques de probiòtics com *B. breve*, *L. plantarum*, *L. paracasei* o barreges probiòtiques, junt amb la GFD [24,26,27,29-32]. També s'ha observat una disminució de la simptomatologia gastrointestinal (distensió abdominal, flatulències, diarrea) i una millora del perfil microbià [26,32,33]. Intervencions amb LFD han mostrat efectes semblants [34,35].

En els estudis inclosos, s'han observat resultats poc concloents sobre la relació entre la GM i la inflamació derivada per la CD. Això es deu al fet que alguns articles evidencien que la suplementació amb probiòtics afavoreix la disminució del TNF- α i de la calprotectina [23,24]. Altres exposen que no van haver canvis significatius en els nivells dels marcadors inflamatoris [25,26]. Els autors d'aquests estudis apunten la necessitat de més recerca amb dissenys robustos i de qualitat.

3.4.3. Risc CV

A la revisió sistemàtica i metaanàlisi de Heikkilä et al. [36], es va identificar una possible associació entre la CD i un major risc de patir malalties coronàries i cerebrovasculars. No obstant això, els autors ressalten les limitacions derivades de l'heterogeneïtat dels estudis inclosos, fet que pot comprometre la fortalesa de les conclusions. Tot i això, diversos estudis de cohorts han descrit un augment del risc de CVD en pacients amb CD, incloent-hi malalties cerebrovasculars, trombosi venosa, malaltia isquèmica, infart de miocardi i arrítmies [18,19,37].

En particular, l'estudi de Conroy et al. [19] assenyala que aquest risc augmenta a mesura que avança el temps des del diagnòstic i que, més enllà dels hàbits d'estil de vida, hi podria intervenir de manera rellevant el component inflamatori i autoimmunitari propi de la CD. De fet, aquesta possibilitat es veu reforçada per dos estudis de casos i controls [38,39]. Szakács et al. [38], va detectar alteracions hemorreològiques protrombòtiques que podrien contribuir al procés ateroscлерòtic. A l'estudi de Caliskan et al. [39] es va identificar una correlació significativa entre la presència de CD, la inflamació sistèmica i un increment del gruix íntima-mitjana caròtida ([*carotid intima-media thickness*, cIMT] en anglès) i del teixit adipós epicardíac ([*epicardial adipose tissue thickness*, EATT] en anglès), indicadors vinculats al desenvolupament d'AS. Aquest augment de cIMT també es va poder albirar a l'estudi de Taşcı et al. [40], com també en el de Karpuz et al. [41], tot i l'adherència a la GFD. Per contra, Demir et al. [42], exposa que aquells pacients amb CD que segueixen la GFD mostren valors de cIMT més baixos en comparació amb els del grup control.

Tot i que alguns pacients amb CD poden presentar valors normals dels factors de risc CV clàssics [43,44], continuen mostrant un risc augmentat de CVD, especialment els primers anys després del diagnòstic [19,45]. Aquest risc sembla disminuir progressivament amb una bona adherència a la GFD [45]. No obstant això, s'han identificat limitacions nutricionals habituals en aquesta dieta, com el baix consum de cereals integrals i de fibra [46], que podria reduir el seu potencial cardioprotector [45]. Diversos autors han relacionat aquests dèficits amb una alteració de la GM i un possible increment del risc de CVD [47-50].

Davant d'aquestes evidències, s'ha posat èmfasi en la necessitat de proporcionar un assessorament nutricional específic als pacients amb CD i als seus familiars per tal de garantir una alimentació equilibrada [51]. Aquesta hauria d'incloure consells per prevenir carències de micronutrients com l'àcid fòlic, la vitamina D, el ferro, el calci i el magnesi [47], així com la reducció en la ingesta de productes sense gluten ([*gluten-free*

products, GFP] en anglès) amb alt contingut calòric, greixos saturats i sal, com s'exposa en l'estudi transversal de González et al. [50].

4. Discussió

Aquesta revisió sistemàtica exposa una visió integrativa sobre el possible vincle entre la CD i les CVD i quin paper té la inflamació sistèmica i la GM en aquesta relació. A diferència d'estudis previs que han abordat aquestes associacions de manera aïllada, aquesta revisió és la primera a analitzar de manera conjunta les tres dimensions: CD, CVD i GM. Aquesta cerca exhaustiva de l'evidència científica executada és especialment rellevant, ja que suggereix que la inflamació sistèmica i les alteracions de la GM podrien actuar com a factors intermediaris entre la CD i l'increment del risc CV.

Alguns dels estudis revisats indiquen que tot i seguir una GFD, molts pacients amb CD presenten de manera persistent paràmetres inflamatoris alterats [37]. Això podria explicar l'increment d'indicadors subclínic de risc CV que podrien contribuir al procés ateroscleròtic, com el cMT i el EATT [39-42]. Tanmateix, s'ha observat que alguns pacients amb CD presenten un risc CV augmentat tot i no presentar alteracions en els factors de risc CV clàssics [19,44], especialment en els primers anys després del diagnòstic [45]. Aquesta situació sembla agreujar-se en pacients amb baixa adherència a la GFD, associant-se a un perfil inflamatori i vascular més desfavorable [38,46].

La CD presenta un ampli espectre de manifestacions clíniques. Clàssicament, la simptomatologia predominant ha estat de tipus gastrointestinal, com la diarrea, la inflor, el restrenyiment, l'esteatorrea, el dolor i la distensió abdominal [52,53]. No obstant això, en els darrers anys s'ha observat un increment significatiu en la prevalença de formes no clàssiques, amb manifestacions extraintestinals que evidencien l'afectació sistèmica de la patologia. Aquestes poden incloure l'anèmia ferropènica, la dermatitis herpetiforme, trastorns neurològics, fatiga crònica, osteopènia i osteoporosi, així com complicacions CV, com cardiomiopaties, AS, accidents cerebrovasculars, infart agut de miocardi, trombosi venosa i embòlia pulmonar [54,55].

L'associació entre la CD i les CVD podria estar mediada per la inflamació sistèmica crònica derivada de la resposta immunitària pròpia d'aquesta patologia, tant innata com adaptativa [56]. La fisiopatologia d'aquest procés s'inicia amb la ingesta de gluten, una proteïna rica en prolamines (com la gliadina del blat), amb un alt contingut de residus de prolina i glutamina. Aquests resisteixen la degradació enzimàtica digestiva, ja que no tenen activitat prolil endopeptidasa i es generen pèptids immunogènics, com el fragment d'alfa-gliadina de 33 aminoàcids o "33 mer" [57,58]. Aquests pèptids s'acumulen al lumen intestinal i s'uneixen al receptor de quimiocines del motiu CXC 3 ([CXC *motif chemokine receptor 3*, CXCR3] en anglès) dependent de la resposta primària de diferenciació mieloide 88 ([*myeloid differentiation primary response 88*, MyD88] en anglès), induint l'alliberament de zonulina, una proteïna que desorganitza les unions estretes de les cèl·lules epitelials i augmenta la permeabilitat intestinal [57,59,60]. Aquest augment permet el pas paracel·lular dels pèptids de gliadina cap a la làmina pròpia [1]. Tot i que també s'ha descrit una via transcel·lular del pas d'aquests pèptids mitjançant la IgA-gliadina secretora [2,9,59].

Un cop a la làmina pròpia, els pèptids immunogènics són modificats per l'enzim transglutaminasa tissular 2 ([*tissue transglutaminase*, tTG2] en anglès), dependent de calci, que deamida els residus de glutamina a glutamat. Amb aquesta transformació, la gliadina té més afinitat d'unió amb els heterodímers HLA-DQ2/DQ8 [56-58]. Les cèl·lules presentadores d'antígens ([*antigen presenting cells*, APC] en anglès) o cèl·lules dendrítiques presenten aquests complexos HLA-gliadina a limfòcits T CD4⁺ immadurs. Una vegada activats, es diferencien en limfòcits T col·laboradors ([*T helpers*, Th] en anglès) Th1, Th17, Th2 i limfòcits citotòxics CD8⁺ [1,58,59]. Els limfòcits Th1 i Th17 alliberen citocines proinflamàtòries com el TNF- α , IFN- γ i IL-17 que amplifiquen la resposta immunitària [58,59]. El TNF- α afavoreix la síntesi de IL-12 i IL-15 [1]. La IL-15

és clau en la proliferació i activació de limfòcits intraepiteliais ([*intraepithelial lymphocytes*, IEL] en anglès) citotòxics CD8+ [58], que expressen receptors típics de cèl·lules “natural killers” [56,57]. A més, aquesta IL pot inhibir els limfòcits T reguladors, de manera que aquests no poden exercir la seva funció com a supressors de l'activitat immunitària [58,59]. Paral·lelament, les cèl·lules Th2 activen els limfòcits B que es diferencien a cèl·lules plasmàtiques responsables de la síntesi d'anticossos específics contra la gliadina deamidada, la tTG2 i l'endomisi [1]. L'activació d'aquestes cèl·lules immunitàries i l'alliberació de les citocines proinflamatòries contribueix al dany de la mucosa intestinal. Aquesta lesió està caracteritzada per hiperplàsia de les criptes, atròfia de les vellositats, infiltració de IEL i apoptosi dels enteròcits [1,57-59].

La CD es desenvolupa en individus amb predisposició genètica. Un 40% d'aquesta implicació es deu a l'expressió dels gens HLA-DQ2/DQ8, mentre que el 60% restant, s'ha vist que podria correspondre als gens no-HLA [58]. L'expressió d'aquests gens o del complex principal d'histocompatibilitat de classe II en humans és necessària per al desenvolupament de la CD. No obstant això, no és suficient per desencadenar la malaltia [57].

Cada vegada hi ha més evidència que suggereix que la GM té un paper important en la patogènesi de la CD [57]. S'ha observat que els haplotips HLA-DQ poden influir en la composició de la GM des de la primera infància [61,62]. Segons l'article d'Olivares et al. [61] els infants amb HLA-DQ2 tenen una major concentració d'espècies de *Clostridium* (*Firmicutes*) i *Enterobacteriaceae* (*Proteobacteria*), mentre que una menor quantitat de *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*), en comparació amb aquells amb menor risc genètic (HLA-DQ2/DQ8). Així doncs, s'han descrit alteracions en la composició de la GM en individus amb predisposició genètica o amb la malaltia ja present. No obstant això, encara no es té clar si aquest desequilibri o disbiosi intestinal és una causa o una conseqüència de la CD [1]. Algunes d'aquestes alteracions inclouen una disminució de bacteris amb propietats antiinflamatòries com *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* [9,62,63], i un augment de bacteris gramnegatius proinflamatoris com *Bacteroides* i *Escherichia coli* [63]. Aquest desequilibri pot contribuir a l'increment de la permeabilitat intestinal a través de la inducció de la secreció de zonulina, facilitant el pas dels antígens cap a la làmina pròpia [63,64]. Això podria tenir un efecte sinèrgic amb els pèptids immunogènics de gliadina, afavorint encara més la resposta autoimmunitària [60,65].

Diferents estudis, com el Celiac Disease Genomic, Environmental, Microbiome, and Metabolomic (CDGEMM), han investigat la interacció entre factors genètics, ambientals i la GM, identificant patrons microbians específics en individus amb risc genètic de desenvolupar CD [66]. Així mateix, el projecte PROFICEL va evidenciar que la composició de la microbiota fecal varia segons la dieta i la predisposició genètica, amb una major prevalença de bacteris patògens en infants amb risc de CD [67].

S'han proposat diversos mecanismes pels quals la disbiosi intestinal pot contribuir a la patogènesi de la CD. Un d'aquests és la presència d'epítops amb mimetisme molecular amb la gliadina, que podrien activar la resposta immunitària adaptativa [9,64]. Un altre és la capacitat dels lipopolisacàrids de la membrana externa dels bacteris gramnegatius per activar la resposta immunitària innata i estimular la secreció d'IL-15, clau en l'activació dels IEL citotòxics [9,64]. S'ha vist que aquesta resposta també podria ser activada per infeccions virals [9,64]. Tanmateix, s'ha associat la presència de *Pseudomonas aeruginosa* amb un augment de la inflamació intestinal [9,64,68]. Finalment, diversos bacteris patògens poden activar receptors de reconeixement de patrons moleculars [69], com els receptors Toll-like [14,69,70]. Aquests estan presents en cèl·lules de la mucosa intestinal i promouen l'alliberació de citocines proinflamatòries, exacerbant l'entorn inflamatori crònic [69-71].

En els estudis inclosos, s'ha vist que la intervenció amb probiòtics i prebiòtics té un cert impacte sobre marcadors inflamatoris, com el TNF- α , però no gaire significatius [23-26]. No obstant això, sí que modulen la GM d'aquests pacients cap a un perfil més

saludable i més antiinflamatori, afavorint l'increment dels bacteris *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [27-29,31].

L'agressió de la barrera epitelial intestinal pot comprometre l'activitat enzimàtica de la vora en raspall dels enteròcits [56], dificultant l'absorció de micronutrients clau, especialment de vitamines i minerals [3,72]. En pacients amb CD s'han descrit deficiències freqüents de vitamines del complex B (B6, B9, B12), així com de les vitamines liposolubles A, D, E i K, i de minerals com ferro, zinc i, també de la carnitina [72-75].

Aquestes deficiències nutricionals tenen implicacions rellevants per a la salut CV [75,76]. Per exemple, la carència de vitamines B9 (àcid fòlic) i B12 pot donar lloc a un augment dels nivells d'homocisteïna, un aminoàcid considerat un marcador de risc CV [3,11]. Aquest promou la peroxidació lipídica, la generació d'espècies reactives d'oxigen (*reactive oxygen species*, ROS en anglès) i la producció de procoagulants [3,77]. Tanmateix, el dèficit de ferro pot derivar en anèmia ferropènica, la qual indueix vasodilatació, disminució de la perfusió renal i activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona [3]. Aquest procés afavoreix la retenció de sodi i aigua, incrementant el volum de líquid extracel·lular i, en última instància, contribuint al desenvolupament d'insuficiència cardíaca [3].

La combinació de deficiències nutricionals i la inflamació sistèmica derivada de la resposta immunitària pròpia de la CD -amplificada per la disbiosi intestinal- pot promoure la disfunció endotelial. Aquest és un procés clau en la patogènesi de l'AS, malaltia inflamatòria crònica i progressiva [3,10]. Aquest procés s'inicia amb l'acumulació de lipoproteïnes de baixa densitat (*low-density lipoprotein*, LDL en anglès) oxidades a l'espai subendotelial [11]. Aquesta aglomeració de LDL oxidades estimula la producció de citocines proinflamatòries per part de les cèl·lules endotelials [10]. Tanmateix, s'indueix l'activitat de les molècules d'adhesió i dels factors de creixement, alhora s'afavoreix la mobilització de leucòcits i la formació de lesions ateroscleròtiques [10]. Tot i ser inicialment asimptomàtica, l'AS subclínica pot ser detectada mitjançant paràmetres com el cIMT, la rigidesa arterial -avaluada amb la velocitat d'ona del pols (*pulse wave velocity*, PWV en anglès)- i la disfunció endotelial [10]. Diversos estudis inclosos en aquesta revisió han analitzat aquests indicadors en pacients amb CD [44,78,79]. L'estudi de Caliskan et al. [39] va mostrar una correlació significativa entre el gruix de greix epicardíac (*epicardial fat tissue*, EFT en anglès), el cIMT i els marcadors inflamatoris; l'estudi de Demir et al. [42] va evidenciar un augment del cIMT en pacients amb CD no controlada; i Taşçı et al. [40] va identificar increments significatius tant en el cIMT com en la PWV en infants amb CD en comparació amb controls sans, indicant una possible presència d'AS preclínica, igual que a l'estudi de Karpuz et al. [41]. A més, com apunten els estudis de Sciatti et al. [43] i Korkmaz et al. [44], els pacients amb CD, sense la presència de factors de risc CV tradicionals van mostrar canvis CV. Algunes d'aquestes alteracions van ser la modificació del diàmetre i les propietats elàstiques de l'aorta [43] o increments en la PWV i de la insulina [44].

L'AS s'associa amb diverses CVD a causa de la reducció progressiva del flux sanguini cap als teixits i òrgans [80]. Aquesta disminució de subministrament de sang es deu a la formació de plaques d'ateroma a les parets de les artèries [80]. Si no s'hi intervé, aquestes plaques poden trencar-se. D'aquesta manera s'afavoreix la formació de coàguls sanguinis que poden obstruir els vasos afectats o migrar cap a altres regions de l'organisme. Aquestes obstruccions incrementen el risc de patir infart agut de miocardi, accidents cerebrovasculars, insuficiència cardíaca i altres complicacions greus [11,80].

Aquesta relació entre CD i CVD es podria veure explicada per l'estimulació de les cèl·lules Th17 per part de les LDL oxidades en el procés ateroscleròtic [11].

Tal com s'ha evidenciat en els estudis inclosos en la present revisió, els pacients amb CD mostren un risc augmentat de desenvolupar CVD com arrítmies cardíques, miocardiopatia dilatada, fibril·lació auricular i alteracions de la funció aòrtica [76,81-83].

Per exemple, a l'estudi de cohort de Nilsson et al. [18], es va detectar un augment significatiu del risc de malaltia cerebrovascular i trombosi venosa en aquests pacients. Així mateix, l'estudi de Conroy et al. [19], amb una mostra de 469.095 individus, va exposar una associació entre CD i un major risc d'infart de miocardi i malaltia coronària, tot i que no es va observar una relació significativa amb l'ictus. Un altre estudi amb una mostra de 330.751 participants, reforça aquests resultats, destacant que els pacients amb CD presenten un risc elevat de desenvolupar patologies CV [84].

Per tal de reduir aquest risc, algunes intervencions es podrien centrar a disminuir la inflamació sistèmica i revertir la disbiosi intestinal pròpia de la CD. Això es podria aconseguir mitjançant una adherència estricta a la GFD, complementada amb probiòtics i prebiòtics, com han suggerit diversos estudis. Al RCT d'Ebik et al. [22], l'adherència a la GFD es va associar a una reducció significativa de l'estrès oxidatiu i de la inflamació sistèmica. A més, com es mostra en diversos estudis inclosos en la revisió (Taula 2S), la suplementació amb probiòtics i en alguns casos també amb prebiòtics va modular favorablement la GM dels pacients amb CD, afavorint el creixement de bacteris beneficiosos com *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. En concret, l'estudi de Quagliarello et al. [27] va mostrar una restauració de la ràtio fisiològica *Firmicutes/Bacteroidetes*, indicatiu d'un equilibri microbià més saludable.

Tanmateix, s'han provat intervencions dietètiques combinades, com ara el seguiment de la GFD i una LFD, com recullen estudis de Herfindal et al. [34] i van Megen et al. [35]. Tot i això, aquest tipus de pautes poden resultar excessivament restrictives i difícils de sostenir a llarg termini [35].

Cal considerar, a més, que la GFD pot presentar mancances nutricionals [51,85]. Els productes específicament elaborats sense gluten sovint són rics en greixos saturats, sucres afegits i pobres en fibra, per tal de millorar la seva palatabilitat [47-50]. Aquest patró alimentari, combinat amb un consum habitual de carns vermelles i un dèficit d'aliments vegetals, pot empitjorar encara més la salut CV dels pacients amb CD [48,49,86]. Per aquest motiu, és fonamental que aquesta població rebi educació nutricional personalitzada i seguiment per part de dietistes-nutricionistes [47-51]. L'objectiu d'aquesta monitoratge és promoure una GFD equilibrada, basada en el patró de la dieta mediterrània [49], rica en vegetals i aliments naturalment sense gluten, assequibles i accessibles [48,87]. D'aquesta manera es reduiria el consum de productes sense gluten processats [50,85,87].

Aquesta revisió sistemàtica presenta diverses fortaleces. D'una banda, s'ha dut a terme seguint els criteris de qualitat establerts per la guia PRISMA, garantint la transparència i reproductibilitat del procés [15]. A més, el 70% dels estudis seleccionats han estat publicats entre els anys 2020 i 2025, aportant evidència recent i rellevant. Els articles s'han extret de bases de dades científiques i de prestigi com Pubmed, Scopus, Web of Science i Cochrane, mitjançant una estratègia de cerca exhaustiva.

No obstant això, aquesta revisió també presenta limitacions. En primer lloc, no es van incloure fonts de literatura grisa ni resums d'articles o opinions d'experts, fet que podria haver limitat la inclusió d'evidència. A més, els estudis integrats mostren heterogeneïtat metodològica, tant pel que fa al disseny com a la qualitat. Tot i que la majoria són d'alta qualitat, alguns són observacionals transversals, els quals poden estar exposats a diversos biaixos i limitar la inferència causal. Un altre aspecte limitant és la variabilitat en els paràmetres utilitzats per mesurar el risc CV (com el cIMT, PWV, marcadors inflamatoris), fet que dificulta la comparació entre estudis i l'obtenció de conclusions sòlides. També cal destacar la diferència en la durada de les intervencions: mentre que alguns estudis sobre probiòtics i prebiòtics van tenir una durada de poques setmanes fins a sis mesos, altres sobre la GFD van incloure seguiments de fins a vint anys. Finalment, la mida mostral dels estudis ha estat molt desigual (des d'11 fins a 469.095 participants), i alguns no comptaven amb grup control [51], fet que pot afectar la validesa interna dels resultats.

5. Conclusions

A partir de l'anàlisi de 41 estudis, aquesta revisió sistemàtica ha permès identificar una associació entre la CD i un augment del risc de desenvolupar CVD. Aquesta relació sembla estar mediada principalment per l'AS. El procés ateroscleròtic es desencadena per la inflamació sistèmica que, a part de ser ocasionada per la resposta immunitària de la CD, pot ser causada per la disbiosi intestinal característica en aquests pacients. Així mateix, s'ha observat que el seguiment d'una GFD junt amb la suplementació amb probiòtics i prebiòtics pot contribuir a una millora de la simptomatologia gastrointestinal, a la restauració d'un perfil microbià més saludable i una possible reducció de marcadors inflamatoris. L'adherència a una GFD representa el pilar fonamental del tractament de la CD. A més, pot afavorir la reducció del risc CV. No obstant això, aquesta dieta pot comportar dèficits nutricionals importants. Per aquest motiu, s'ha evidenciat la necessitat d'un seguiment nutricional realitzat per dietistes-nutricionistes. L'objectiu d'aquest control és garantir una GFD equilibrada, rica en fibra i aliments naturalment sense gluten, com també evitar el consum habitual de productes processats, específics per a individus amb CD. Finalment, es posa de manifest la necessitat de continuar investigant la relació entre la CD i el risc CV, mitjançant estudis de qualitat metodològica elevada. Cal aprofundir més en el rol de la inflamació i la GM com a possibles mecanismes fisiopatològics implicats en aquesta associació.

Font de finançament: Aquesta revisió sistemàtica no ha rebut finançament extern.

Declaració de la Junta de Revisió Institucional: No aplicable.

Declaració de consentiment informat: No aplicable.

Agraïments: L'autora agraeix el seguiment i el suport realitzat per la seva tutora durant el desenvolupament de l'article.

Conflictes d'interès: L'autora declara que no presenta cap conflicte d'interès.

Abreviacions

Les següents abreviacions són utilitzades en aquesta revisió sistemàtica:

CD	Celiac disease
CV	Cardiovascular
PCD	Patients with celiac disease
CVD	Cardiovascular disease
GM	Gut microbiota
GFD	Gluten-free diet
AS	Atherosclerosis
HLA	Human leukocyte antigen
T1DM	Type 1 Diabetes mellitus
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
IFN- γ	Interferon- γ
MeSH	Medical Subject Headings
RCT	Randomized clinical trials
LFD	Low FODMAP diet
CFU	Colony forming unit
cIMT	Carotid intima-media thickness
EATT	Epicardial adipose tissue thickness
GFP	Gluten-free products
CXCR3	CXC motif chemokine receptor 3
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88
tTG	Tissue transglutaminase

APC	Antigen-presenting cells
Th	T helpers
IEL	Intraepithelial lymphocytes
ROS	Reactive oxygen species
LDL	Low-density lipoprotein
PWV	Pulse wave velocity
EFT	Epicardial fat tissue

Referències

1. Mtaera, M.; Guandalini, S. How the microbiota may affect celiac disease and what we can do. *Nutrients*. **2024**, *16*, 1882. DOI: 10.3390/nu16121882
2. Caio, G.; Volta, U.; Sapone, A.; Leffler, D.A.; De Giordio, R.; Catassi, C.; Fasano, A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* **2019**, *17*, 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
3. Verma, S.; Kumari, V.; Yangzom, D.K.; Anamika, F.; Aggarwal, K.; Singh, B.; Jain, R. Beyond the gut: exploring cardiovascular implications of celiac disease. *Cardiol. Rev.* **2024**, aquest article encara no s'ha publicat en la seva versió definitiva (publicació avançada en línia). DOI: 10.1097/CRD.0000000000000782.
4. Pitocco, D.; Giubilato, S.; Martini, F.; Zaccardi, F.; Pazzano, V.; Manto, A.; Cammarota, G.; Stasio, E.D.; Pedicino, D.; Liuzzo, G.; Crea, G.; Ghirlanda, G. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. **2011**, *217*, 531-535. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.042.
5. Ludvigsson, J.F.; James, S.; Askling, J.; Stenestrand, U.; Ingelsson, E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation*, **2011**, *123*, 483-490. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965624.
6. Sahin, Y. Celiac disease in children: a review of the literature. *World J Clin Pediatr.* **2021**, *10*, 53-71. DOI: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
7. Singh, P.; Arora, A.; Strand, T.A.; Leffler, D.A.; Catassi, C.; Green, P.H.; Kelly, C.P.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2018**, *16*, 823-836. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
8. Lindfors, K.; Ciacci, C.; Kurppa, K.; Lundin, K.E.A.; Makharia, G.K.; Mearin, M.L.; Murray, J.A.; Verdu, E.F.; Kaukinen, K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. **2019**, *5*, 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0054-z.
9. Rossi, R.E.; Dispinzieri, G.; Elvevi, A.; Massironi, S. Interaction between gut microbiota and celiac disease: from pathogenesis to treatment. *Cells*. **2023**, *12*, 823. DOI: 10.3390/cells12060823.
10. Santoro, L.; Matteis, G.D.; Fuorlo, M.; Giupponi, B.; Martone, A.M.; Landi, F.; Landolfi, R.; Santoliquido, A. Atherosclerosis and cardiovascular involvement in celiac disease: the role of autoimmunity and inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* **2017**, *21*, 5437-5444. DOI: 10.26355/eurev_201712_13932.
11. Rybak, A.; Cukrowska, B.; Socha, J.; Socha, P. Long term follow up of celiac disease-is atherosclerosis a problem?. *Nutrients*. **2014**, *6*, 2718-2729. DOI: 10.3390/nu6072718.
12. Wang, Y.; Chen, B.; Ciaccio, E.J.; Jneid, H.; Virani, S.S.; Lavie, C.J.; Lebovits, J.; Green, P.H.R.; Krittanawong, C. Celiac disease and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* **2023**, *24*, 9974. DOI: 10.3390/ijms24129974.
13. Naaraayan, A.; Nimkar, A.; Jesmajian, S.; Gitler, B.; Acharya, P. Atherosclerotic cardiovascular disease prevalence among patients with celiac disease in the United States: an observational study. *Mayo Clin Proc.* **2021**, *96*, 666-676. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.051.
14. Chibbar, R.; Dieleman, L.A. The gut microbiota in celiac disease and probiotics. *Nutrients*. **2019**, *11*, 2375. DOI: 10.3390/nu11102375.
15. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. **2021**, *372*, n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
16. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible a internet: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence/> (consultat el 5 de maig 2025).
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible a internet: <http://www.sign.ac.uk/> (consultat el 5 de maig 2025).
18. Nilsson, N.; Leivo, J.; Collin, P.; Koskinen, I.; Kaukinen, K.; Huhtala, H.; Palmio, J.; Reunala, T.; Hervonen, K.; Salmi, T.; et al. Risk of vascular diseases in patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease: a long-term cohort study. *Ann Med.* **2023**, *55*, 2227423. DOI: 10.1080/07853890.2023.2227423.
19. Conroy, M.; Allen, N.; Lacey, B.; Soilleux, E.; Littlejohns, T. Association between coeliac disease and cardiovascular disease: prospective analysis of UK Biobank data. *BMJ Med.* **2023**, *2*, e000371. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000371.
20. Dore, M.P.; Mereu, S.; Saba, P.S.; Portoghese, M.; Pes, G.M. Celiac disease and cardiovascular risk: a retrospective case-control study. *J Clin Med.* **2023**, *12*, 2087. DOI: 10.3390/jcm12062087.
21. Diaz-Castro, J.; Muriel-Neyra, C.; Martin-Masot, R.; Moreno-Fernandez, J.; Maldonado, J.; Nestares, T. Oxidative stress, DNA stability and evoked inflammatory signaling in young celiac patients consuming a gluten-free diet. *Eur J Nutr.* **2020**, *59*, 1577-1584. DOI: 10.1007/s00394-019-02013-5.

22. Ebik, B.; Bacaksiz, F.; Uzel, A.; Akkuzu, M.Z.; Yavuz, A.; Kacmaz, H.; Aslan, N.; Neselioglu, S.; Erel, O. Did diet compliance and remission reduce oxidative stress in celiac patients?. *Rev Assoc Med Bras* (1992). **2024**, *70*, e20231120. DOI: 10.1590/1806-9282.20231120.
23. Drabińska, N.; Krupa-Kosak, U.; Jarocka-Cyrta, E. Intestinal permeability in children with celiac disease after the administration of oligofructose-enriched inulin into a gluten-free diet-results of a randomized, placebo-controlled, pilot trial. *Nutrients*. **2020**, *12*, 1736. DOI: 10.3390/nu12061736.
24. Primec, M.; Klemenak, M.; Di Gioia, D.; Aloisio, I.; Cionci, N.B.; Quagliarello, A.; Gorenjak, M.; Mičetić-Turk, D.; Langerholc, T. Clinical intervention using Bifidobacterium strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clin Nutr*. **2019**, *38*, 1373-1381. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.931.
25. Klemenak, M.; Dolinšek, J.; Langerholc, T.; Di Gioia, D.; Mičetić-Turk, D. Administration of Bifidobacterium breve decreases the production of TNF- α in children with celiac disease. *Dig Dis Sci*. **2015**, *60*, 3386-3392. DOI: 10.1007/s10620-015-3769-7.
26. Seiler, C.L.; Kiflen, M.; Stefanolo, J.P.; Bai, J.C.; Bercik, P.; Kelly, C.P.; Verdu, E.F.; Moayyedi, P.; Pinto-Sanchez, M.I. Probiotics for celiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. **2020**, *115*, 1584-1595. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000749.
27. Quagliarello, A.; Aloisio, I.; Cionci, N.B.; Luiselli, D.; D'Auria, G.; Martinez-Priego, L.; Pérez-Villarroya, D.; Langerholc, T.; Primec, M.; Mičetić-Turk, D.; et al. Effect of Bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: a pilot study. *Nutrients*. **2016**, *8*, 660. DOI: 10.3390/nu8100660.
28. Soheil-Khorzoghi, M.; Rezasoltani, S.; Moheb-Alian, A.; Yadegar, A.; Rostami-Nejad, M.; Azizmohammad-Looha, M.; Verma, A.K.; Haddadi, A.; Dabiri, H. Impact of nutritional profile on gut microbiota diversity in patients with celiac disease. *Curr Microbiol*. **2022**, *79*, 129. DOI: 10.1007/s00284-022-02820-w.
29. Jenickova, E.; Aronsson, C.A.; Bergo, A.M.; Cinek, O.; Havlik, J.; Agardh, D. Effects of Lactobacillus plantarum and Lactocaseibacillus paracasei supplementation on the faecal metabolome in children with coeliac disease autoimmunity: a randomised, double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Front Nutr*. **2023**, *10*, 1183963. DOI: 10.3389/fnut.2023.1183963.
30. Mozafarybazargany, M.; Khonsari, M.; Sokoty, L.; Ejtahed, H.S.; Qorbani, M. The effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and microbiota in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis on clinical trials. *Clin Exp Med*. **2023**, *23*, 2773-2788. DOI: 10.1007/s10238-022-00987-x.
31. Oscarsson, E.; Håkansson, Å.; Aronsson, C.A.; Molin, G.; Agardh, D. Effects of probiotic bacteria Lactobacillaceae on the gut microbiota in children with celiac disease autoimmunity: a placebo-controlled and randomized clinical trial. *Front Nutr*. **2021**, *8*, 680771. DOI: 10.3389/fnut.2021.680771.
32. Francavilla, R.; Piccolo, M.; Francavilla, A.; Polimeno, L.; Semeraro, F.; Cristofori, F.; Castellaneta, S.; Barone, M.; Indrio, F.; Gobetti, M.; et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms. *J Clin Gastroenterol*. **2019**, *53*, e117-e125. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001023.
33. Soheil-Khorzoghi, M.; Rostami-Nejad, M.; Yadegar, A.; Dabiri, H.; Hadadi, A.; Rodrigo, L. Impact of probiotics on gut microbiota composition and clinical symptoms of coeliac disease patients following gluten-free diet. *Contemp Clin Trials Commun*. **2023**, *35*, 101201. DOI: 10.1016/j.conctc.2023.101201.
34. Herfindal, A.M.; van Megen, F.; Gilde, M.K.O.; Valeur, J.; Rudi, K.; Skodje, G.I.; Lundin, K.E.A.; Henriksen, C.; Bohn, S.K. Effects of a low FODMAP diet on gut microbiota in individuals with treated coeliac disease having persistent gastrointestinal symptoms - a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. **2023**, *130*, 2061-2075. DOI: 10.1017/S0007114523001253.
35. van Megen, F.; Skodje, G.I.; Lergenmuller, S.; Zühlke, S.; Aabakken, L.; Veierød, M. B.; Henriksen, C.; Lundin, K.E.A. A low FODMAP diet reduces symptoms in treated celiac patients with ongoing symptoms-a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2022**, *20*, 2258-2266.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.011.
36. Heikkilä, K.; Koskinen, O.A.; Agarwal, A.; Tikkinen, K.A.O.; Mäki, M.; Kaukinen, K. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2015**, *25*, 816-831. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.05.004.
37. Demircan, T.; Appak, Y.Ç.; Baran, M.; Aksoy, B.; Güven, B.; Narin, N.; Karadeniz, C. Does celiac disease effect electrocardiographic markers of arrhythmic events in children?. *J Pediatr Res*. **2021**, *8*, 7-13. DOI: 10.4274/jpr.galenos.2020.30316.
38. Szakács, Z.; Csizsár, B.; Nagy, M.; Farkas, N.; Kenyeres, P.; Erős, A.; Hussain, A.; Márta, K.; Szentesi, A.; Tóké-Füzesi, M.; et al. Diet-dependent and diet-independent hemorheological alterations in celiac disease: a case-control study. *Clin Transl Gastroenterol*. **2020**, *11*, e00256. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000256.
39. Caliskan, Z.; Demircioglu, K.; Sayar, S.; Kahraman, R.; Caklili, O.; Ozcan, F.B.; Kostek, O.; Baycan, O.F.; Doganay, H.L.; Caliskan, M. Lipid profile, atherogenic indices, and their relationship with epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in celiac disease. *North Clin Istanbul*. **2019**, *6*, 242-247. DOI: 10.14744/nci.2019.54936.
40. Taşçı, E.K.; Taner, S.; Doğan, E.; Karakoyun, M.; Bulut, İ.K.; Kabasakal, C.; Levent, E.; Çetin, F.; Aydoğdu, S. Evaluation of vascular involvement in children with celiac disease. *J Pediatr Res*. **2023**, *10*, 167-172. DOI: 10.4274/jpr.galenos.2023.67503.
41. Karpuz, D.; Tezol, Ö.; Şengül, M.T.; Usta, Y. Comparison of early atherosclerosis markers in children with celiac disease and their healthy peers. *Cukurova Med J*. **2022**, *47*, 1600-1609. DOI: 10.17826/cumj.1166923.
42. Demir, A.M.; Kuloğlu, Z.; Yaman, A.; Fitöz, S.; Nergizoğlu, G.; Kansu, A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness as early markers of atherosclerosis in pediatric celiac disease. *Turk J Pediatr*. **2016**, *58*, 172-179. DOI: 10.24953/turkjped.2016.02.008.

43. Sciatti, E.; Bernardi, N.; Dallapellegrina, L.; Valentini, F.; Fabbriatore, D.; Scodro, M.; Cotugno, A.; Alonge, M.; Munari, F.; Zanini, B.; et al. Evaluation of systo-diastolic cardiac function and arterial stiffness in subjects with new diagnosis of coeliac disease without cardiovascular risk factors. *Intern Emerg Med.* **2020**, *15*, 981–988. DOI: 10.1007/s11739-019-02261-7.
44. Korkmaz, H.; Sozen, M.; Kebapcilar, L. Increased arterial stiffness and its relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2015**, *27*, 1193–1199. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000437.
45. Potter, M.D.E.; Brienese, S.V.; Walker, M.M.; Boyle, A.; Talley, N.J. Effect of the gluten-free diet on cardiovascular risk factors in patients with coeliac disease: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* **2018**, *33*, 781–791. DOI: 10.1111/jgh.14039.
46. Rybak, A.; Wierzbicka, A.; Socha, P.; Stolarczyk, A.; Cukrowska, B.; Obrycki, Ł.; Wawer, Z.; Janas, R.; Orlewska, B.; Szaflarska-Popławska, A.; et al. Atherosclerotic risk factors in children with celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* **2020**, *2020*, 6138243. DOI: 10.1155/2020/6138243.
47. Gessaroli, M.; Frazzoni, L.; Sikandar, U.; Bronzetti, G.; Pession, A.; Zagari, R.M.; Fuccio, L.; Forchielli, M.L. Nutrient intakes in adult and pediatric coeliac disease patients on gluten-free diet: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutri.* **2023**, *77*, 784–793. DOI: 10.1038/s41430-023-01280-0.
48. Lionetti, E.; Antonucci, N.; Marinelli, M.; Bartolomei, B.; Franceschini, E.; Gatti, S.; Catassi, G.N.; Verma, A.K.; Monachesi, C.; Catassi, C. Nutritional status, dietary intake, and adherence to the mediterranean diet of children with celiac disease on a gluten-free diet: a case-control prospective study. *Nutrients.* **2020**, *12*, 143. DOI: 10.3390/nu12010143.
49. Peresztegi, M.Z.; Szakács, Z.; Vereczkei, Z.; Dakó, E.; Dakó, S.; Lada, S.; Lemes, K.; Holczer, M.; Farkas, N.; Bajor, J. Mediterranean diet adherence in celiac patients: a nested cross-sectional study. *Nutrients.* **2025**, *17*, 788. DOI: 10.3390/nu17050788.
50. González, M.P.; Ballester-Fernández, C.; Fajardo, V.; Achón, M.; García-González, Á.; Alonso-Aperte, E.; Úbeda, N. Gluten-free product contribution to energy and macronutrient intakes in spanish children and adolescents with celiac disease. *Foods.* **2022**, *11*, 3790. DOI: 10.3390/foods11233790.
51. Suárez-González, M.; Bousoño-García, C.; Jiménez-Treviño, S.; Díaz-Martín, J.J. Gluten-free diet: nutritional strategies to improve eating habits in children with celiac disease: a prospective, single-arm intervention study. *Nutrients.* **2021**, *13*, 1108. DOI: 10.3390/nu13041108.
52. Abanoz, B.Ö.; Urganci, N.; Usta, M.; Güller, D. Clinical assessment of children with celiac disease compliant to diet by age. *Med J Makirkoy.* **2024**, *20*, 142–151. DOI: 10.4274/BMJ.galenos.2024.2024.1-7
53. Parzanese, I.; Qehajaj, D.; Patrinicola, F.; Aralica, M.; Chiriva-Internati, M.; Stifter, S.; Elli, L.; Grizzi, F. Celiac disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* **2017**, *8*, 27–38. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
54. Santonicola, A.; Wieser, H.; Gizzi, C.; Soldaini, C.; Ciacci, C. Associations between celiac disease, extra-gastrointestinal manifestations, and gluten-free diet: a narrative overview. *Nutrients.* **2024**, *16*, 1814. DOI: 10.3390/nu16121814.
55. Mędza, A.; Szlagatys-Sidorkiewicz, A. Nutritional status and metabolism in celiac disease: narrative review. *J Clin Med.* **2023**, *12*, 5107. DOI: 10.3390/jcm12155107.
56. Moscoso, J.F.; Quera, P.R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Revista médica de Chile.* **2016**, *144*, 211–221. DOI: 10.4067/S0034-98872016000200010
57. Kupfer, S.S.; Jabri, B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* **2012**, *22*, 639–660. DOI: 10.1016/j.giec.2012.07.003.
58. Aboulaghras, S.; Piancatelli, D.; Oumhani, K.; Balahbib, A.; Bouyahya, A.; Taghzouti, K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta.* **2022**, *528*, 74–83. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.022.
59. Roque, A.; Pereira, S.G. Bacteria: potential make-or-break determinants of celiac disease. *Int J Mol Sci.* **2024**, *25*, 2090. DOI: 10.3390/ijms25042090.
60. Lammers, K.M.; Lu, R.; Brownley, J.; Lu, B.; Gerard, C.; Thomas, K.; Rallabhandi, P.; Shea-Donohue, T.; Tamiz, A.; Alkan, S.; et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* **2008**, *135*, 194–204. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.023.
61. Olivares, M.; Neef, A.; Castillo, G.; Palma, G.D.; Varea, V.; Capilla, A.; Palau, F.; Nova, E.; Marcos, A.; Polanco, I.; et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* **2015**, *64*, 406–417. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306931.
62. Pecora, F.; Persico, F.; Gismondi, P.; Fornaroli, F.; Iuliano, S.; de'Angelis, G.L.; Esposito, S. Gut microbiota in celiac disease: is there any role for probiotics?. *Front Immunol.* **2020**, *11*, 957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00957.
63. Lorenzo Pisarello, M.J.; Vintiñi, E.O.; González, S.N.; Pagani, F.; Medina, M.S. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol.* **2015**, *61*, 32–37. DOI: 10.1139/cjm-2014-0472.
64. Olshan, K.L.; Leonard, M.M.; Serena, G.; Zomorodi, A.R.; Fasano, A. Gut microbiota in celiac disease: microbes, metabolites, pathways and therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol.* **2020**, *16*, 1075–1092. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1840354.
65. Vorobjova, T.; Raikkerus, H.; Kadaja, L.; Talja, I.; Uibo, O.; Heilman, K.; Uibo, R. Circulating zonulin correlates with density of enteroviruses and tolerogenic dendritic cells in the small bowel mucosa of celiac disease patients. *Dig Dis Sci.* **2017**, *62*, 358–371. DOI: 10.1007/s10620-016-4403-z.

66. Leonard, M.M.; Camhi, S.; Huedo-Medina, T.B.; Fasano, A. Celiac disease genomic, environmental, microbiome, and metabolomic (CDGEMM) study design: approach to the future of personalized prevention of celiac disease. *Nutrients*. **2015**, *7*, 9325–9336. DOI: 10.3390/nu7115470.
67. Olivares, M.; Benítez-Páez, A.; de Palma, G.; Capilla, A.; Nova, E.; Castillejo, G.; Varea, V.; Marcos, A.; Garrote, J.A.; Polanco, I.; et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes*. **2018**, *9*, 551–558. DOI: 10.1080/19490976.2018.1451276.
68. Caminero, A.; Galipeau, H.J.; McCarville, J.L.; Johnston, C.W.; Bernier, S.P.; Russell, A.K.; Jury, J.; Herran, A.R.; Casqueiro, J.; Tye-Din, J.A.; et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology*. **2016**, *151*, 670–683. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.
69. Talipova, D.; Smagulova, A.; Poddighe, D. Toll-like receptors and celiac disease. *Int J Mol Sci*. **2022**, *24*, 265. DOI: 10.3390/ijms24010265.
70. Herrero, J.M. ABC de los «Toll-like receptors»: relación con el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes. *Semin Fund Esp Reumatol*. **2010**, *11*, 135–143. DOI: 10.1016/j.semreu.2010.04.005.
71. Cheng, J.; Kalliomäki, M.; Heilig, H.G.; Palva, A.; Lähteenoja, H.; de Vos, W.M.; Salojärvi, J.; Satokari, R. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol*. **2013**, *13*, 113. DOI: 10.1186/1471-230X-13-113.
72. Wierdsma, N. J.; van Bokhorst-de van der Schueren, M.A.; Berkenpas, M.; Mulder, C.J.; van Bodegraven, A.A. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. **2013**, *5*, 3975–3992. DOI: 10.3390/nu5103975.
73. McGrogan, L.; Mackinder, M.; Stefanowicz, F.; Aroutiounova, M.; Catchpole, A.; Wadsworth, J.; Buchanan, E.; Cardigan, T.; Duncan, H.; Hansen, R.; et al. Micronutrient deficiencies in children with coeliac disease; a double-edged sword of both untreated disease and treatment with gluten-free diet. *Clin Nutr*. **2021**, *40*, 2784–2790. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.006.
74. Kreutz, J. M.; Heynen, L.; Vreugdenhil, A.C.E. Nutrient deficiencies in children with celiac disease during long term follow-up. *Clin Nutr*. **2023**, *42*, 1175–1180. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.05.003.
75. Fousekis, F.S.; Beka, E.T.; Mitselos, I.V.; Milionis, H.; Christodoulou, D.K. Thromboembolic complications and cardiovascular events associated with celiac disease. *Ir J Med Sci*. **2021**, *190*, 133–141. DOI: 10.1007/s11845-020-02315-2.
76. Milutinovic, S.; Jancic, P.; Adam, A.; Radovanovic, M.; Nordstrom, C.W.; Ward, M.; Petrovic, M.; Jevtic, D.; Delibasic, M.; Kotseva, M.; et al. Cardiomyopathy in celiac disease: a systematic review. *J Clin Med*. **2024**, *13*, 1045. DOI: 10.3390/jcm13041045.
77. Bascuñán, K.A.; Araya, M.; Rodríguez, J.M.; Roncoroni, L.; Elli, L.; Alvarez, J.D.P.L.; Valenzuela, R. Interplay of n-3 polyunsaturated fatty acids, intestinal inflammation, and gut microbiota in celiac disease pathogenesis. *Nutrients*. **2025**, *17*, 621. DOI: 10.3390/nu17040621.
78. Elsadek, R.; Bassi, R.; Ismail, Z.; Oyeteran, A.; Perbtani, Y.; Brar, T.; Zentko, S. The association between adverse cardiovascular outcomes in celiac disease and the role of inflammation: retrospective analysis using the national inpatient sample. *Curr Probl Cardiol*. **2024**, *49*, 102612. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102612.
79. Yadavalli, R.; Nawaz, S.; Althwanay, A.M.; AlEdani, E.M.; Kaur, H.; Kasapoglu, M.; Hamid, P.F. The heart of celiac disease: understanding dilated cardiomyopathy, pathophysiology, and care—a systematic review. *Egypt Heart J*. **2024**, *76*, 107. DOI: 10.1186/s43044-024-00534-x.
80. National Heart, Lung, and Blood Institute. Disponible a: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/aterosclerosis> (consultat el 25 de maig 2025).
81. Gawałko, M.; Balsam, P.; Łodziński, P.; Grabowski, M.; Krzowski, B.; Opolski, G.; Kosiuk, J. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. *Circ J*. **2020**, *84*, 685–694. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0705.
82. Hidalgo, D.F.; Boonpheng, B.; Nasr, L.; Sikandar, S.; Hidalgo, J.; Intriago, M. Celiac Disease and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Cureus*. **2020**, *12*, e6997. DOI: 10.7759/cureus.6997.
83. Sari, C.; Ertem, A.G.; Sari, S.; Efe, T.H.; Keles, T.; Durmaz, T.; Ertem, S.; Bozkurt, E. Impaired aortic function in patients with coeliac disease. *Kardiol Pol*. **2015**, *73*, 1108–1113. DOI: 10.5603/KP.a2015.0097.
84. Chen, J.; Sun, Y.; Fu, T.; Lu, S.; Shi, W.; Zhao, J.; Li, S.; Li, X.; Yuan, S.; Larsson, S.C. Risk of incident cardiovascular disease among patients with gastrointestinal disorder: a prospective cohort study of 330 751 individuals. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. **2024**, *10*, 357–365. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcad059.
85. Perez-Junkera, G.; Simón, E.; Calvo, A.E.; García Casales, Z.; Oliver Goicolea, P.; Serrano-Vela, J.I.; Larretxi, I.; Lasa, A. Importance of an ongoing nutritional counselling intervention on eating habits of newly diagnosed children with celiac disease. *Nutrients*. **2024**, *16*, 2418. DOI: 10.3390/nu16152418.
86. Papoutsaki, M.; Katsagoni, C.N.; Papadopoulou, A. Short- and long-term nutritional status in children and adolescents with celiac disease following a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*. **2025**, *17*, 487. DOI: 10.3390/nu17030487.
87. Bathrellou, E.; Bountziouka, V.; Lamprou, D.; Fragedaki, E.; Papachristou, E.; Vriesekoop, F.; Kontogianni, M.D. Higher cost of gluten-free products compared to gluten-containing equivalents is mainly attributed to staple foods. *Nutr Bull*. **2025**, *50*, 44–51. DOI: 10.1111/nbu.12716.
88. Costa, A.; de Brito, G.A.P. Aerobic exercise associated with fish oil supplementation decreases C-reactive protein and interleukin-6 in celiac disease patients. *J Nutr Metab*. **2022**, *2022*, 3908675. DOI: 10.1155/2022/3908675.

89. Ali, B.; Khan, A.R. Efficacy of probiotics in management of celiac disease. *Cureus*. **2022**, *14*, e22031. DOI: 10.7759/cureus.22031.
90. Francavilla, A.; Ferrero, G.; Pardini, B.; Tarallo, S.; Zanatto, L.; Caviglia, G.P.; Sieri, S.; Grioni, S.; Francescato, G.; Stalla, F.; et al. Gluten-free diet affects fecal small non-coding RNA profiles and microbiome composition in celiac disease supporting a host-gut microbiota crosstalk. *Gut Microbes*. **2023**, *15*, 2172955. DOI: 10.1080/19490976.2023.2172955.
91. Laine, O.; Pitkänen, K.; Lindfors, K.; Huhtala, H.; Niemelä, O.; Collin, P.; Kurppa, K.; Kaukinen, K. Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease. *Dig Liver Dis*. **2018**, *50*, 457-461. DOI: 10.1016/j.dld.2017.11.018.
92. Newnham, E.D.; Shepherd, S.J.; Strauss, B.J.; Hosking, P.; Gibson, P.R. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. **2016**, *31*, 342-349. DOI: 10.1111/jgh.13060.

Material suplementari

Taula 1S. Estudis que relacionen CD i inflamació.

Autor Any de publicació Disseny d'estudi	Durada i tipus d'intervenció	Paràmetres analitzats	Tamany i característiques de la mostra	Conclusions
Ebik B., et al. (2024) RCT, prospectiu [22]	Durada: Febrer 2019 - Desembre 2021 Intervenció: GFD	(1) Tiol (2) Disulfur (3) Paràmetres de control CD	117 individus PCD en remissió (n=52); edat 35.1±13.7; gènere 24 F (46.2%) / 28 M (53.8%); CGFD 52 (100%); IMC 22.2±1.8	L'adherència a la GFD en PCD en remissió s'associa amb una ↓ de l'estrès oxidatiu i de la inflamació, així com un ↑ de la capacitat antioxidant. Això suggereix que el manteniment de la remissió podria actuar com a factor protector davant el desenvolupament de malalties cròniques i autoimmunitàries.
			PCD sense remissió (n=65); edat 27.3±8.5; gènere 36 F (55.4%) / 29 M (44.6%); CGFD 32 Sí (49.3%) / 33 No (50.7%); IMC 20.1±3.8	
Costa A., et al. (2022) Estudi d'intervenció [88]	Durada: 12 setmanes Intervenció: (1) Exercicis aeròbics setmanals, en 3 sessions de 60 min amb una intensitat del 60-70% de la MHR. (2) 2 g/dia d'oli de peix (420 mg EPA / 230 mg DHA)	(1) Paràmetres antropomètrics (2) Perfil metabòlic (TG, CT, cHDL, cLDL) (3) Perfil inflamatori (PCR i IL-6) (4) Ingesta calòrica mitjana (R3D)	30 individus Grup PCD (n=19): (A) Grup FOS (n=11); edat 36.5±10.7; gènere 10 F (91%) / 1 M (9%) (B) Grup EXE (n=8); edat 38.2±8.8; gènere 7 F (91%) / 1 M (9%)	La suplementació amb oli de peix combinada amb exercici aeròbic va ↓ significativament els nivells de PCR i la proporció d'individus amb IL-6 > 1,5 pg/ml. Aquesta intervenció podria tenir un efecte preventiu en trastorns relacionats amb la inflamació crònica. La suplementació amb oli de peix sola únicament va modificar els nivells d'IL-6.
			Grup CTR (n=12); edat 31.92±4.99; gènere 6 F (50%) / 6 M (50%)	
Diaz-Castro J., et al. (2020) Estudi de casos i controls [21]	Durada: No especificat Intervenció: GFD	(1) SOD1, SOD2, (2) TAS (3) 8-OHdG (4) Cortisol (5) Melatonina (6) Paràmetres inflamatoris (7) 15-F2t-IsoP (8) Ruptures d'ADN en limfòcits de sang perifèrica	80 individus Grup de casos (n=40); edat 10.06 ± 3.12; gènere F (45%) / M (55%) Grup control (n=40); edat 11.42 ± 3.55; gènere F (48%) / M (52%)	Després de 2 anys de seguiment d'una GFD, es ↓ la producció de ROS, tot i que persisteix la resposta inflamatòria parcialment. ↑ de VEGF podria reflectir un mecanisme compensatori orientat a la regeneració de la mucosa intestinal mitjançant la restauració de la vascularització de les vellositats duodenals afectades.

* Abreviacions: RCT (assaig clínic aleatoritzat), GFD (dieta sense gluten), CD (malaltia celíaca), PCD (pacients amb malaltia celíaca), F (femení), M (masculí), CGFD (compliment dieta sense gluten), IMC (índex de massa corporal), MHR (freqüència cardíaca màxima), EPA (àcid eicosapentaenoic), DHA (àcid docosahexaenoic), TG (triglicèrids), CT (colesterol total), cHDL (colesterol HDL), cLDL (colesterol LDL), PCR (proteïna C reactiva), IL-6 (interleucina 6), R3D (registre de tres dies), FOS (fructooligosacàrids), EXE (suplementació i exercici), CTR (grup control d'adults sans), SOD (superòxid dismutasa), TAS (estat antioxidant total), 8-OHdG (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina), 15-F2t-IsoP (15-F₂t-isoprostà), ROS (espècies reactives de l'oxigen), VEGF (factor de creixement endotelial vascular).

Taula 2S. Estudis que relacionen CD i GM.

Autor Any de publicació Disseny d'estudi	Durada i tipus d'intervenció	Tamany i característiques de la mostra	Conclusions
Mozaferazargany M., et al. (2022) Revisió sistemàtica i metanàlisi [30]	Durada: 20 dies - 6 mesos Intervenció: Suplementació amb probiòtics i simbiòtics Dosi: 10 ⁸ CFU/dia - 4.5 × 10 ¹¹ CFU/dia Principals soques utilitzades: <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Bifidobacterium infantis</i>	14 assaigs clínics Període: 2013-2022 Qualitat: 50% alta, 50% baixa Població: n=12-170 individus; edat 3-71 anys	La suplementació amb probiòtics i simbiòtics, combinada amb una GFD, podria exercir un efecte sinèrgic en la millora del perfil de la microbiota fecal i modular la resposta immunitària, afavorint la restauració de la disbiosi en PCD . La suplementació amb probiòtics, com a substitut de la GFD, no va mostrar canvis significatius en els símptomes gastrointestinals en PCD que no segueixen una GFD.
Jenickova E., et al. (2023) RCT, doble cec i controlat amb placebo [29]	Durada: 6 mesos Intervenció: (1) Suplementació amb Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 i Lactocaseibacillus paracasei 8700:2; dosi de 1 × 10 ¹⁰ CFU/sobre en maltodextrina (1,0 g) (2) Placebo: Maltodextrina	78 individus Grup intervenció (n=40); edat 5.2 ± 0.3; gènere 18 F (45%) / 22 M (55%); ús de suplements o aliments enriquits amb probiòtics 18 sí / 22 no Grup placebo (n=38); edat 5.0 ± 0.3; gènere 24 F (63%) / 14 M (37%); ús de suplements o aliments enriquits amb probiòtics 19 sí / 19 no	La suplementació amb L. plantarum HEAL9 i L. paracasei 8700:2 durant 6 mesos va induir canvis significatius en el metaboloma fecal de nens amb predisposició genètica a la CD, amb una modificació del perfil d'aminoàcids cap a un patró metabòlic més saludable. Es va observar una ↓ de la treonina (indicador de millor integritat intestinal) i un ↑ del 4-hidroxifenilacetat (amb propietats hepatoprotectors i antioxidants) respecte al grup placebo.
Soheilian-Khorzoghi M., et al. (2023) RCT, doble cec i controlat amb placebo [33]	Durada: 12 setmanes Intervenció: (1) Suplementació amb probiòtics: 3 càpsules/dia d'una barreja de soques bacterianes (<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>); dosi de 10 ⁹ CFU/càpsula (2) Placebo: 3 càpsules/dia d'excipient (FOS, lactosa, estearat de magnesi i talc).	31 individus Grup intervenció (n=15); edat 39.5 ±20; gènere 7 F (46,7%) / 8 M (53,3%) Grup placebo (n=16); edat 32 ±15; gènere 8 F (50%) / 8 M (50%)	El tractament amb probiòtics durant 12 setmanes va afavorir una millora dels símptomes GI, una ↓ en la puntuació de la fatiga i un ↑ relatiu de diverses poblacions bacterianes <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Clostridium cluster I</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp. en PCD .

Oscarsson E., et al. (2021) RCT, doble cec i controlat amb placebo [31]	Durada: 6 mesos Intervenció: (1) Suplementació amb <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL9 i <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> 8700:2; dosi de 1×10^{10} CFU/sobre en maltodextrina (1,0 g) (2) Placebo: 1 g maltodextrina i peptona de llevat	78 individus Grup intervenció (n=40); mediana d'edat 5 (3-7) Grup placebo (n=38); mediana d'edat 4 (3-6)	La suplementació amb <i>L. plantarum</i> HEAL9 i <i>L. paracasei</i> 8700:2 durant 6 mesos va afavorir un ↑ dels nivells de <i>Lactobacillaceae</i> i modificacions en ASV, indicant una major diversitat de gèneres bacterians. Tot i això, no es van observar canvis significatius en la diversitat global de la microbiota intestinal.
Francavilla R., et al. (2019) RCT, doble cec i controlat amb placebo, paral·lel [32]	Durada: 14 setmanes (1) Fase inicial: 2 setmanes (2) Període tractament: 6 setmanes (3) Fase seguiment: 6 setmanes Intervenció: (1) Suplementació amb probiòtics: Barreja de 5 soques bacterianes 1 sobre/dia (<i>Lactobacillus casei</i> LMG 101/37 P-17504 (5×10^9 CFU/sobre), <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 4528 (5×10^9 CFU/sobre), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi1 LMG P-17502 (10×10^9 CFU/sobre), <i>Bifidobacterium breve</i> Bbr8 LMG P-17501 (10×10^9 CFU/sobre), <i>B. breve</i> BI10 LMG P-17500 (10×10^9 CFU/sobre)) (2) Placebo: 1 sobre/dia d'excipient	109 individus Grup intervenció (n=54); mediana d'edat 43.3 (18.8-62.2); gènere 35 F / 6 M; IMC 22.8 ± 3.5 Grup placebo (n=55); mediana d'edat 44.6 (19.3-63.4), gènere 46 F (83,6%) / 9 M (16,4%); IMC 23.4 ± 2.9	En PCD que segueixen una GFD, la suplementació amb probiòtics va alleujar la simptomatologia de tipus SII, possiblement a través de la modulació de la microbiota intestinal (↑ <i>Bifidobacterium</i>).
Herfindal A.M., et al. (2023) RCT, paral·lel, no cec i controlat amb placebo [34]	Durada: 4 setmanes Intervenció: (1) LFD + GFD (2) GFD	75 individus Grup intervenció (n=39); edat 46 ± 13 ; gènere 30 F (88%) / 4 M (12%); mitjana IMC 25 Grup control (n=36); edat 45 ± 15 ; gènere 29 F (81%) / 7 M (19%); mitjana IMC 25	Una LFD durant 4 setmanes en PCD tractada amb símptomes GI persistents va induir canvis en la β -diversitat de la microbiota fecal, amb una menor abundància d'Anaerostipes i una major abundància d'Erysipelotrichia en comparació amb el grup control amb només la GFD. A més, la LFD va provocar una ↓ de les concentracions d'AGCC, com l'àcid propiònic i valèric, en participants amb concentracions inicials elevades. No es van observar diferències en la diversitat alfa ni en la concentració fecal de NGAL entre els grups.
Quagliariello A., et al. (2016)	Durada: 3 mesos Intervenció:	56 individus; edat 1-19 anys	La suplementació amb probiòtics durant 3 mesos va induir un ↑ en els nivells d'Actinobacteria i va restablir el ratio fisiològic Firmicutes/Bacteroidetes per un ↑ en la

RCT doble cec controlat amb placebo [27]	(1) Suplementació amb probiòtics: pols liofilitzada d'una barreja de dues soques bacterianes (<i>B. breve</i> BR03 i <i>B. breve</i> B632); dosi de 10 ⁹ CFU/dia (2) Placebo: 2g/dia d'excipient en pols	Grup PCD (n=40) (A) Grup intervenció (n=20) (B) Grup placebo (n=20) Grup IS (n=16)	concentració dels Firmicutes. Així, l'administració de <i>B. breve</i> va afavorir la restauració de l'abundància de comunitats bacterianes específiques, com les de <i>Lactobacillaceae</i> , fent que la microbiota dels PCD s'assemblés més a la d'individus sans.
Soheilian-Khorzoghi M., et al. (2022) Estudi de casos i controls [28]	Durada: 2016-2018 Intervenció: Adherència a GFD	51 individus Grup PCD (n=31); edat 35.23 ± 17.78, gènere 16 F (51,6%) / 15 M (48,9%) Grup IS (n=20); edat 37.60 ± 12.54; gènere 10 F (50%) / 10 M (50%)	En PCD es va identificar una menor concentració de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> i <i>Firmicutes</i> en comparació amb el grup d'individus sans. Es va observar que el consum de carn i llegums podria contribuir a la ↓ dels bacteris beneficiosos (<i>Firmicutes</i> i <i>Lactobacillus</i>) en PCD . Els canvis en la microbiota intestinal mitjançant probiòtics i prebiòtics podrien afavorir la recolonització bacteriana i millorar els símptomes persistents en PCD.
Lorenzo Pisarello M.J., et al. (2015) Estudi de casos i controls [63]	Durada: Maig 2011 - Abril 2012 Intervenció: Adherència a GFD	30 individus Grup casos (n=15); edat mitjana 7,5 (3-14) Grup controls (n=15); edat mitjana 6,5 (2-11)	Els PCD que segueixen una GFD mostren una menor abundància de <i>Lactobacillus</i> a la seva microbiota intestinal en comparació amb el grup control. De les femtes dels individus sans es van aïllar 5 soques de <i>Lactobacillus</i> , seleccionant-ne dues (<i>L. paracasei</i> i <i>L. rhamnosus</i>) amb potencial probiòtic per atenuar els paràmetres inflamatoris alterats i millorar la composició de la microbiota intestinal.
Ali B., et al. (2022) Estudi transversal [89]	Durada: 28 dies Intervenció: (1) GFD (2) GFD + Suplementació amb probiòtics: 2 vegades/dia Gutcare™ de 500 mg (<i>Clostridium butyricum</i> i <i>Bifidobacterium</i>) diluït en 75-100 ml d'aigua bullida	170 individus; edat 8-10 anys Grup A (n= 85) Grup B (n=85)	La suplementació amb probiòtics combinada amb la GFD va mostrar una eficàcia superior en la ↓ de la diarrea en comparació amb el seguiment exclusiu de la GFD.

* Abreviacions: CFU (unitats formadores de colònies), GFD (dieta sense gluten), PCD (pacients amb malaltia celíaca), RCT (assaig clínic aleatoritzat), F (femení), M (masculí), CD (malaltia celíaca), FOS (fructooligosacàrids), GI (gastrointestinal), ASV (variants de seqüència d'amplicó), IMC (índex de massa corporal), SII (síndrome de l'intestí irritable), LFD (dieta baixa en FODMAPs), AGCC (àcids grassos de cadena curta), NGAL (lipocalina associada a la gelatinasa de neutròfils), IS (individus sans).

Taula 3S. Estudis que relacionen CD , GM i inflamació

Autor Any de publicació Disseny d'estudi	Durada i tipus d'intervenció	Tamany i característiques de la mostra	Conclusions
Seiler C.L., et al. (2020) Revisió sistemàtica i metanàlisi [26]	Durada: 3 setmanes - 3 mesos Intervenció: (1) Suplementació amb probiòtics: Principals soques utilitzades (Bifidobacterium i Lactobacillus) a una dosi de 1×10^9 CFU/dia - 4.5×10^{11} CFU/dia (2) Placebo: Sobres / Càpsules	6 RCT Període: 2013-2019 Qualitat: 67% Baix - 33% Molt baix Població: n=12-109 individus; edat 3-71 anys	La suplementació amb probiòtics va mostrar un $\uparrow$ en l'abundància de <i>Bifidobacterium</i> i una possible millora dels símptomes GI en PCD en GFD. No es van observar diferències significatives en els nivells de TNF- α entre grups; es necessita més recerca amb dissenys robustos i d'elevada qualitat.
Drabińska N., et al. (2020) RCT, doble cec i controlat amb placebo [23]	Durada: 12 setmanes Intervenció: (1) GFD + Suplementació amb prebiòtics (10g/dia inulina enriquida amb oligofructosa) (2) Placebo: Maltodextrina	34 individus $\Rightarrow$ Després de 3 mesos d'intervenció: 30 individus Grup intervenció (n=15) Grup placebo (n=15)	La suplementació amb prebiòtics no va modificar substancialment la integritat de la barrera intestinal, tot i que es va observar $\uparrow$ excreció de manitol (possiblement per $\uparrow$ superfície epitelial). En individus amb $\uparrow$ permeabilitat intestinal basal, es va normalitzar la relació lactulosa/manitol (L/M) i la calprotectina després de 12 setmanes. Calen més estudis en pacients recentment diagnosticats.
Primec M., et al. (2019) RCT, doble cec i controlat amb placebo [24]	Durada: 3 mesos Intervenció: 2g pols liofilitzada d'una barreja de dues soques bacterianes (<i>B. breve</i> BR03 i <i>B. breve</i> B632); dosi de 10^9 CFU/dia (2) Placebo: 2g/dia d'excipient en pols	56 individus; edat 1-19 anys Grup PCD (n=40) (A) Grup intervenció (n=20) (B) Grup placebo (n=20) Grup IS (n=16) Cohort utilitzada per a l'avaluació de la correlació: Grup PCD (n=39) (A) Grup intervenció (n=20); edat 9.15 ± 4.35 ; gènere 16 F (80%) / 4 M (20%) (B) Grup placebo (n=19); edat 10.53 ± 5.05 ; gènere 13 F (68,4%) / 6 M (31,6%) Grup IS (n=14); edat 10.14 ± 6.01 ; gènere 9 F (64,3%) / 5 M (35,7%)	La suplementació amb probiòtics va induir un $\uparrow$ de <i>Firmicutes</i> , associat a una tendència a la $\downarrow$ del TNF- α . També es va observar una correlació negativa entre <i>Synergistetes</i> i l'àcid acètic i AGCC totals, suggerint un paper potencial d'aquest filum en la restauració de la microbiota.
Klemenak M., et al. (2015) RCT, doble cec i controlat amb placebo [25]	Durada: 3 mesos Intervenció: (1) Suplementació amb probiòtics: 2g de pols liofilitzada d'una barreja de dues soques bacterianes (50% <i>B. breve</i> BR03 and 50 % <i>B. breve</i> B632); dosi de	67 individus Grup PCD (n=49) (A) Grup intervenció (n=24), analitzats (n=22); edat 10.43 ± 4.19 ; gènere 16 F (72,7%) / 6 M (27,3%); CGFD 91%	La suplementació amb probiòtics durant 3 mesos va $\downarrow$ transitòriament els nivells de TNF- α en PCD en GFD. L'efecte antiinflamatori no es va mantenir després de finalitzar la suplementació, amb un retorn dels nivells de TNF- α als valors basals.

	10 ⁹ CFU/dia (2) Placebo: 2g/dia d'excipient en pols	(B) Grup placebo (n=25), analitzats (n=24); edat 10.81 ± 4.99; gènere 14 F (58,3%) / 10 M (41,7%); CGFD 80%	
		Grup IS (n=18); edat 8.83 ± 5.95; gènere 11 F (61,1%) / 7 M (38,9%)	
		132 individus Grup casos (n=66)	
Francavilla A., et al. (2023) Estudi de casos i controls [90]	Durada: No especificat Intervenció: Adherència GFD	(A) Grup PCD t (n=63); edat 42 ± 14.5; gènere 48 F (76,2%) / 15 M (23,8%) (B) Grup PCD nt (n=3); edat 46.5 ± 13.9; gènere 3 F (100%) / 0 M (0%) Grup controls (n=66); edat 40.8 ± 14.3; gènere 51 F (77,3%) / 15 M (22,7%)	Una major adherència a la GFD es va associar amb nivells de miR-4533-3p i miR-2681-3p similars als dels controls, suggerint una possible normalització a llarg termini. En PCD t-TG- es va observar ↓ <i>Actinobacteria</i> i <i>Verrucomicrobia</i> i ↑ <i>Bacteroidetes</i> . En PCD t-TG+, ↓ <i>Euryarchaeota</i> i ↓ <i>Fusobacteria</i> . Es va identificar ↑ en gens relacionats amb la reducció de nitrats, possiblement vinculats amb ↓ inflamació duodenal.

* Abreviacions: CFU (unitats formadores de colònies), RCT (assaig clínic aleatoritzat), GI (gastrointestinal), PCD (pacients amb malaltia celíaca), GFD (dieta sense gluten), TNF- α (factor de necrosi tumoral), IS (individus sans), F (femení), M (masculí), AGCC (àcids grassos de cadena curta), CGFD (compliment dieta sense gluten), PCD t (pacients amb malaltia celíaca tractada), PCD nt (pacients amb malaltia celíaca no tractada), PCD t-TG- (pacients amb malaltia celíaca tractada amb serologia negativa), PCD t-TG+ (pacients amb malaltia celíaca tractada amb serologia positiva per a la transglutaminasa).

Taula 4S. Estudis que relacionen CD i CVD.

Autor Any de publicació Disseny d'estudi	Durada i objectiu de l'estudi	Tamany i característiques de la mostra	Patologies CV analitzades	Conclusions
Heikkilä K., et al. (2015) Revisió sistemàtica i metanàlisi [36]	Durada: No especificat Objectiu: Estudiar l'associació entre la CD i CVD	21 estudis observacionals (meta-anàlisi: n=13 / síntesi narrativa: n=8) Període: 1976-2012 Qualitat: Moderada - Baixa Població: (1) PCD NDe (n=77-29.096) (2) PCD Ds (n=11-3.719)	(1) Malaltia coronària (2) Malaltia cerebrovascular o ictus	Possible associació entre la CD i un augment del risc de malaltia coronària i cerebrovascular. Es ressalta la necessitat de més estudis prospectius amb suficient potència estadística i ajust dels factors de confusió, com també avaluar el paper de la GFD en aquesta relació.
		4269 individus Grup PCD (n=1072); mediana d'edat inici estudi 39 (0–85); mediana d'edat fi estudi 62 (9–97); gènere 729 F (68%) / 343 M (32%) Grup referència (n=3197); mediana d'edat inici estudi 39 (0–85); mediana d'edat fi estudi 62 (6–100); gènere 2174 F (68%) / 1023 M (32%)	(1) Malaltia coronària (2) Malalties cerebrovasculars (3) Malalties perifèriques i de l'aorta (4) Trombosis venoses	L'estudi va detectar un risc elevat de CVD, malalties cerebrovasculars i trombosi venosa en PCD . No es va observar una associació significativa entre l'atròfia de les vellositats intestinals (al diagnòstic de CD) i el risc de CVD o cerebrovasculars.
Conroy M., et al. (2022) Estudi de cohorts [19]	Durada: 12,4 anys Objectiu: Estudiar si PCD tenen més risc a desenvolupar CVD	469.095 individus Grup PCD (n=2083); edat mitjana 58.1 (7.9); gènere 1489 F (71,5%) / 594 M (28,5%) Grup PSCD (n=467.012); edat mitjana 6.7 (8.1); gènere 260.471 F (55,8%) / 206.541 M (44,2%)	(1) Malaltia isquèmica del cor (2) Infart de miocardi (3) Ictus	Els PCD presenten un risc elevat de desenvolupar CVD, tot i tenir paràmetres normals dels factors de risc clàssics. Aquest risc CV, d'infart de miocardi i de malaltia isquèmica del cor no es veu influenciat per l'estil de vida. No es va detectar una associació significativa entre la CD i el risc d'ictus. El risc de CVD augmenta amb el temps d'evolució de la CD: <10 anys de diagnòstic = ↑30% risc >10 anys de diagnòstic = ↑34% risc L'estudi indica que cal aprofundir més en l'impacte de l'adherència a la GFD sobre el risc CV, com també investigar quins són els mecanismes que relacionen la CD i el risc CV.
		Grup PCD (n=52); edat 10.24±4.63; gènere 31 F (59,6%) / 21 M (40,4%); IMC 17.42±3.44 Grup IS (n=59); edat 10.47±4.28; gènere 28 F (47,5%) / 31 M (52,5%); IMC 23.20±39.69	(1) Paràmetres ECG	S'observa una major prolongació de la dispersió de PWd, QTd, QTcd i Tp-e, així com un ↑ en la relació Tp-e/QT en PCD , suggerint un risc elevat d'arítmies. Aquest risc podria persistir tot i el seguiment d'una GFD, possiblement per mecanismes autoimmunitaris. Es recomanen estudis prospectius més llargs per confirmar aquests resultats.

Dore M.P., et al. (2023) Estudi retrospectiu casos i controls [20]	Durada: 2002-2019 Objectiu: Estudiar la relació entre la CD i el risc de CVD	8495 individus Grup amb CVD (n=2503); edat 65.4±11.8; gènere 1537 F (61,4%) / 966 M (38,6%) (1) No CD (n=2448) (2) Sí CD (n=55)	(1) Ateroesclerosi (2) Arrítmies (3) Valvulopatia (4) Cardiomiopatia (5) Hipertensió	La CD es va associar amb una reducció significativa del risc de CVD, menor presència de lesions carotídiess i un gruix intima-mitjana més baix. Es subratlla la necessitat de més estudis per aprofundir en aquesta associació.
		Grup sense CVD (n=5992); edat 46.5±16.1; gènere 3957 F (66%) / 2035 M (34%) (1) No CD (n=5415) (2) Sí CD (n=577)		
Sciatti E., et al. (2020) Estudi prospectiu casos i controls [43]	Durada: Octubre 2017 - Juny 2018 Objectiu: Avaluar CV en individus amb un diagnòstic nou de CD	42 individus Grup casos (n=21); edat 38 ± 9; gènere 15 F (71,4%) / 6 M (28,6%), IMC 23.1 ± 4.1 Grup controls (n=21); edat 38 ± 9; gènere 15 F (71,4%) / 6 M (28,6%), IMC 22.4 ± 2.8	(1) Alteracions en paràmetres instrumentals que s'associen amb un augment del risc CV	L'estudi va identificar canvis CV en PCD recent diagnosticada sense factors de risc CV clàssics: (1) ↑ Pressió arterial perifèrica i central vs grup control (2) ↑ Pressió d'augment (3) Alteracions en els diàmetres i les propietats elàstiques de l'aorta La CD podria actuar com a factor de risc CV. Caldria reavaluar aquests paràmetres després de la instauració de la GFD
* Abreviacions: CD (malaltia celíaca), CVD (malalties cardiovasculars), PCD NDe (pacients amb malaltia celíaca no diagnosticats exposats), PCD DS (pacients amb malaltia celíaca diagnosticats seropositius), GFD (dieta sense gluten), PCD (pacients amb malaltia celíaca), F (femení), M (masculí), PSCD (pacients sense malaltia celíaca), CV (cardiovascular), ECG (electrocardiogràfics), IMC (índex de massa corporal), IS (individus sans), PWd (dispersió de l'ona P), QTd (dispersió del QT), QTcd (dispersió del QT corregida), Tp-e (interval pic-final de l'ona T).				

Taula 5S. Estudis que relacionen CD, factors de risc CV i inflamació.

Autor Any de publicació Disseny d'estudi	Durada i objectiu de l'estudi	Tamany i característiques de la mostra	Factors de risc CV analitzats	Conclusions
Potter M., et al. (2018) Revisió sistemàtica [45]	Durada: 6 - 37 mesos Objectiu: Estudiar l'efecte de la GFD sobre els factors de risc CV en PCD	27 estudis inclosos 20 estudis analitzats Període: 1980-2017 Qualitat: Baixa - Moderada Població (PCD): n=18-715 individus; edat 15-90 anys	(1) IMC (2) Perímetre de cintura (3) PA (4) Glucèmia (5) HbA1c (6) CT, TG, HDL, LDL	En la revisió sistemàtica es va observar: (1) ↑ Colesterol total, HDL, glucèmia en dejú i IMC (en rang saludable), canvis modestos i efecte CV global incert. (2) ↑ Risc d'esdeveniments CV (infart, angina, insuficiència cardíaca, ictus, hemorràgia cerebral) i de mortalitat CV (3) Risc CV més elevat en els primers anys postdiagnòstic; tendeix a ↓ després de 5 anys (possiblement per efecte de la GFD). (4) No es pot determinar si les millores CV són atribuïbles a la restauració de la mucosa intestinal o a la GFD (5) GFD pot ↓ consum de cereals integrals → possible pèrdua d'efecte cardioprotector. (6) Calen més estudis prospectius i RCTs per avaluar l'efecte a llarg termini de la GFD (7) Importància de l'assessorament dietètic per garantir una GFD equilibrada
Rybak A., et al. (2020) Estudi de cohorts [46]	Durada: 1 - 5 anys Objectiu: Estudiar l'impacte del tractament amb GFD sobre els factors de risc ateroscleròtics	372 individus Grup PCD (n=277 individus); edat mitjana 12,7 (18-22 anys); gènere 164 F (59,2%) / 113 M (40,8%) (A) Grup retrospectiu (n=210) (B) Grup prospectiu (n=67) Grup referència (n=95 individus); edat 8 anys	(1) Perfil lipídic (2) IMC (3) Dieta (4) QA (5) APOA1, APOB i APOE (6) Lipoproteïna (a) (7) Homocisteïna (8) Antioxidants (àcid fòlic i àcid úric), TAS (9) PCR	A l'estudi es va observar: (1) ↓ Risc CV amb GFD: ↓ de la PCR d'alta sensibilitat i ↑ estat antioxidant total, suggerint efecte protector davant l'aterosclerosi. (2) En PCD , s'ha observat ↓ d'àcid fòlic i ↑ d'IMC amb GFD desequilibrada, factors que podrien afavorir l'aterosclerosi a llarg termini. (3) No es van observar canvis significatius en CT, TG, cLDL, cVLDL i cHDL després d'un any amb GFD. (4) Els PCD mostraven un perfil aterogènic per baixa ingesta de fibra, antioxidants, fruites i verdures, i alta ingesta de dolços, carns i greixos saturats.
Laine O., et al. (2017) Estudi de cohorts [91]	Durada: No especificat Objectiu: Estudiar l'associació entre anticossos antifosfolípids sèrics i fenotip clínic de la CD en adults.	270 individus Grup PCD (n=179) (A) PCD t (n=90); mediana d'edat 58 (24-81); gènere 59 F (66%) / 31 M (34%); IMC mig 25,3 (19.0–33.0) (B) PCD nt (n=89); mediana d'edat 48 (18-86); gènere 68 F (76%) / 21 M (24%); IMC mig 24,6 (16.8–50) Grup PSCD (n=91); mediana d'edat 45 (19-84); gènere 61 F (67%) / 30 M (33%); IMC mig 24,3 (15.4–38.2)	(1) Anticardiolipina IgG i IgM (2) Protrombina IgG (3) Fosfatidilserina -protrombina IgG i IgM	A l'estudi es va observar: (1) ↑ Anticossos antifosfolípids (aCL-IgG, aPT-IgG, aPS/PT-IgG) en PCD vs controls. (2) ↑ Nivells d'anticossos antifosfolípids en PCD i GFD estricte no associat a l'activitat de la malaltia i sense diferències entre fenotips clínics. (3) Possible paper protrombòtic, tot i que calen més estudis prospectius per valorar aquest risc trombòtic.
Szakács Z., et al.	Durada: Juny 2017 -	100 individus	(1) ED	A l'estudi es va observar:

(2020) Estudi de casos i controls, únic centre [38]	Maig 2018 Objectiu: Estudiar el perfil hemorreològic i dels anticoagulants en PCD	Grup casos (n=50); edat mitjana 40 (18–75); gènere 33 F (66%) / 17 M (34%); IMC mig 23,6 (16,4–40,5) Grup controls (n=50); edat mitjana 40,4 (19–74); gènere 37 F (74%) / 13 M (26%); IMC mig 24,1 (18–39,2)	(2) EA (3)WBV, VP (4) Hematocrit (5) Fibrinogen (6) Anticoagulants naturals (7) Paràmetres bioquímics	(1) ↓ ED en PCD independent de serologia i parcialment dependent de l'adherència a la GFD. (2) ↑ EA en PCD amb mala adherència a la GFD (3) ↓ WBV en pacients amb bona adherència, però sense diferències significatives amb controls. (4) Diferències no significatives en l'activitat dels anticoagulants naturals entre els PCD i controls. Aquestes alteracions hemorreològiques protrombòtiques en PCD poden contribuir a l'elevat risc CV d'aquesta població.
Caliskan Z., et al. (2019) Estudi de casos i controls [39]	Durada: No especificat Objectiu: Estudiar la relació entre la presència d'aterosclerosi subclínica i la inflamació/índexs aterogènics en PCD	63 individus Grup casos (n=31): edat 39.4±12.3; gènere 24 F (77,4%) / 7 M (22,6%); IMC 24.8±4.2; EFT (cm) 0.49±0.10; cIMT (cm) 0.51±0.08 Grup controls (n=32); edat 39.5±4.4; gènere 21 F (65,6%) / 11 M (34,4%); IMC 24.7±4.3; EFT (cm) 0.43±0.09; cIMT (cm) 0.47±0.08	(1) EFT (2) cIMT (3) PCR (4) Índexs aterogènics (5) Perfil lipídic	En PCD , s'observa: (1) ↑ significatius del EFT, índex aterogènic, PCR, ESR i una ↓ de cHDL. (2) ↑ cIMT, però sense que siguin valors significatius. (3) Forta correlació entre EFT, cIMT i marcadors inflamatoris, cosa que suggereix que la inflamació pròpia de la CD podria contribuir al procés ateroescleròtic.
Demir A.M., et al. (2016) Estudi transversal observacional prospectiu [42]	Durada: Gener 2013 - Març 2014 Objectiu: Estudiar si PCD presenten un risc incrementat d'aterosclerosi	13±3.3; gènere 20 F (54,1%) / 17 M (45,9%); IMC 17.6±2.84; PWV (m/s) 4.9±0.8; cIMT (mm) 0.41±0.06 Grup IS (n=36); edat 12.7±3.6; gènere 20 F (55,6%) / 16 M (44,4%); IMC 18.1±3.1; PWV (m/s) 4.7±0.6; cIMT (mm) 0.42±0.04	(1) PWV (2) cIMT	A l'estudi es va observar: (1) El cIMT es correlaciona positivament amb els nivells de tTg-IgA, suggerint una influència de la CD no controlada en el gruix arterial. (2) PCD i bona adherència a la GFD mostren un cIMT significativament inferior als controls. (3) El PWV es correlaciona positivament amb l'edat, pes, alçada, IMC i PA (tant sistòlica com diastòlica). (4) El colesterol sèric total és més baix en nens amb CD vs controls sans. (5) La GFD estricta podria reduir el risc d'aterosclerosi precoç en nens amb CD.
Taşcı E.K., et al. (2023) Estudi comparatiu transversal, únic centre [40]	Durada: 2018-2019 Objectiu: Estudiar l'afectació vascular en infants amb CD	79 individus Grup PCD (n=44); edat 13.16±4.97; gènere 28 F (63,6%) / 16 M (36,4%); AIx 25.93±15.27; cIMT 0.51±0.05 Grup IS (n=35); edat 14.00±4.01; gènere 18 F (51,4%) / 17 M (48,6%); AIx 22.54±7.96; cIMT 0.45±0.08	(1) AIx (2) cIMT (3) PWV (4) ECO (5) PA	No es va detectar HTA, però sí increments significatius del cIMT i de la PWV en infants amb CD en comparació amb controls sans, indicant presència d'aterosclerosi preclínica. Tot i observar-se un ↑ d'AIx en PCD , aquest no va ser significatiu. Els resultats suggereixen que la inflamació crònica pròpia de la CD podria contribuir al desenvolupament de l'ateroesclerosi en edats primerenques.
Karpuz D., et al. (2022) Estudi comparatiu transversal [41]	Durada: Juny-Setembre 2018 Objectiu: Estudiar cIMT i EATT com a marcadors precoços	108 individus Grup PCD (n=54); edat 11.9±3.8; gènere 28 F (51.8%) / 26 M (48,2%); IMC 17.4±3.0; cIMT (mm) 0.50±0.07; EATT (mm) 5.68±0.90	(1) cIMT (2) EATT	Els infants amb CD van presentar un cIMT i un EATT significativament més elevats en comparació amb els controls sans, independentment de l'adherència a la GFD i de la positivitat per tTg-IgA. El risc d'insuficiència de vitamina D va ser més alt en PCD , tot i que no es van observar correlacions significatives entre els nivells de vitamina D i les mesures de cIMT o EATT.

	d'ateroesclerosi en PCD	Grup IS (n=54); edat 11.3±3.4; gènere 26 F (48.1%) / 28 M (51,9%); IMC 18.4±3.1; cIMT (mm) 0.45±0.04; EATT (mm) 4.22±0.76		Les tècniques ecocardiogràfiques per quantificar cIMT i EATT podrien ser útils per detectar aterosclerosi subclínica en PCD .
Korkmaz H., et al. (2015)	Durada: No especificat Objectiu: Estudiar la rigidesa arterial en PCD i la seva possible associació amb factors inflamatoris i metabòlics, independentment dels factors de risc CV tradicionals.	110 individus Grup PCD (n=58); edat 32.69±8.87; gènere 46 F (79,3%) / 12 M (21,7%); IMC 23.75±4.50 Grup IS (n=52); edat 32.51±8.45; gènere 40 F (77%) / 12 M (23%); IMC 24.82±3.06	(1) PWV (2) Paràmetres de la funció vascular (PA...) (3) Paràmetres bioquímics (insulina, homocisteïna, paràmetres d'inflamació...)	Els PCD, sense presència de factors de risc CV tradicionals, van presentar increments significatius en la PWV, homocisteïna, insulina i en l'índex HOMA-IR, marcador de resistència a la insulina. El paràmetre PWV podria ajudar en la detecció d'un elevat risc CV en PCD.

* Abreviacions: GFD (dieta sense gluten), CV (cardiovascular), PCD (pacients amb malaltia celíaca), IMC (índex de massa corporal), PA (pressió arterial), HbA1c (hemoglobina glicosilada), CT (colesterol total), TG (triglicèrids), cHDL (colesterol HDL), cLDL (colesterol LDL), RCT (assaig clínic aleatoritzat), F (femení), M (masculí), QA (qüestionari activitat), APO (apolipoproteïna), TAS (estat antioxiant total), PCR (proteïna C reactiva), cVLDL (colesterol VLDL), CD (malaltia celíaca), PCDt (pacients amb malaltia celíaca tractada), PCD nt (pacients amb malaltia celíaca no tractada), PSCD (pacients sense malaltia celíaca), IgG (immunoglobulina G), IgM (immunoglobulina M), aCL (Anticardiolipina), aPT (protrombina), aPS/PT (fosfatidilserina/protrombina), ED (deformabilitat eritrocitària), EA (agregació eritrocitària), WBV (viscositat sanguínia total), EFT (gruix del greix epicàrdic), cIMT (gruix de la íntima-mitja carotídia), ESR (velocitat sedimentació eritrocitària), IS (individus sans), PWV (velocitat de l'ona del pols), tTg-IgA (transglutaminasa tissular-immunoglobulina A), PA (pressió arterial), AIx (índex d'augment), ECO (ecocardiograma), HTA (hipertensió arterial), EATT (gruix del teixit adipós epicàrdic), HOMA-IR (avaluació del model homeostàtic per a la resistència a la insulina).

Taula 6S. Estudis que avaluen l’efecte de la GFD en PCD.

Autor Any de publicació Disseny d’estudi	Durada i tipus d’intervenció	Tamany i característiques de la mostra	Conclusions
Gessaroli M., et al. (2023) Revisió sistemàtica i metanàlisi [47]	Durada: 1-21 anys Intervenció: GFD	38 estudis Període: 1994-2022 Qualitat: Baixa Població: n=18-205 individus; edat 8-59 anys	La GFD presenta un perfil desequilibrat, amb elevat contingut en greixos saturats i baixa aportació de fibra i CH. La ingesta energètica tendeix a ser inferior a la recomanada, mentre que el consum de proteïnes sovint està augmentat. S’han detectat déficits recorrents de micronutrients com calci, ferro i magnesi en adolescents i una insuficiència de vitamina D en tots els grups d’edat. Aquest patró dietètic pot predisposar a l’aterosclerosi precoç i alteracions metabòliques, com també de la microbiota. Es destaca la necessitat d’un seguiment nutricional especialitzat per prevenir desequilibris amb potencial impacte a llarg termini.
van Megen F., et al. (2022) RCT, no cec i paral·lel [35]	Durada: 4 setmanes Intervenció: (1) GFD + LFD (2) GFD	70 individus Grup intervenció (n=34); edat mitjana 45,5 (22–71); gènere 30 F (88%) / 4 M (12%); IMC 25,0±3,7 Grup control (n=36): edat mitjana 44,5 (19–71); gènere 29 F (81%) / 7 M (19%); IMC 26,2±5,3	Una dieta moderada baixa en FODMAPs durant 4 setmanes va reduir significativament els símptomes gastrointestinals (GSRS-IBS) en PCD tractada i simptomatologia persistent, especialment en dolor, inflor, diarrea i sacietat (no en restrenyiment). També es va observar una ↓ de la fatiga i una millora en el CSI. La reducció de FODMAPs va ser significativa (mitjana: 8,1 g/dia) amb bona adherència. Cal considerar la complexitat afegida de seguir dues pautes dietètiques restrictives de manera simultània i els possibles efectes sobre la microbiota.
Suárez-González M., et al. (2021) Estudi d’intervenció prospectiu de braç únic [51]	Durada: Febrer 2018-Novembre 2019 Intervenció: Programa educatiu i personalitzat en PCD i les seves famílies	72 individus amb CD; edat 10,2±3,4; gènere 42 F (58,3%) / 30 M (41,7%)	L’educació nutricional dirigida per un/a dietista-nutricionista va millorar significativament la qualitat de la dieta en infants amb CD. Es promou una alimentació sense gluten equilibrada, centrada en aliments naturals no processats, per garantir un aport nutricional òptim i prevenir comorbiditats futures.
Abanoz B.Ö., et al. (2024) Estudi de cohorts prospectiu, únic centre [52]	Durada: Gener 2000-Desembre 2018 Intervenció: ≥ 2 anys amb GFD	195 individus amb CD (1) ≤2 years (n=38); gènere 24 F (63,2%) / 14 M (36,8%) (2) 3-4 years (n=16); gènere 8 F (50%) / 8 M (50%) (3) 5-9 years (n=82); gènere 51 F (62,2%) / 31 M (37,8%) (4) 10-14 years (n=48); gènere 27 F (56,25%) / 21 M (43,75%) (5) ≥15 years (n=11); gènere 5 F (45,5%) / 6 M (54,5%)	En infants ≤2 anys, la presentació clínica predominant inclou retard de creixement, diarrea i distensió abdominal. Amb l’edat, augmenta la freqüència de formes atípiques de la CD. L’adherència prolongada a la GFD s’associa amb una millora significativa de paràmetres antropomètrics i bioquímics.
Newnham E.D., et al. (2016) Estudi de cohorts prospectiu [92]	Durada: 5 anys Intervenció: Programa educatiu sobre la GFD	Cohort de diagnòstic (n=99); edat mitjana 40 (18-71); gènere F (76%) / M (24%) Cohort d’1 any (n=59) Cohort de 5 anys (n=46)	Adherència estricta a la GFD durant 5 anys s’associa amb al regeneració de la mucosa intestinal. Tot i això, un 13% dels pacients presentaven serologia celíaca positiva malgrat la normalització histològica. La massa grassa va augmentar inicialment en individus amb IMC <25 kg/m². Es va observar una evolució favorable de la densitat mineral òssia, especialment en pacients amb osteopènia/osteoporosi al diagnòstic.

			L'increment de la massa magra es va identificar en tots els casos, independentment de l'IMC basal, fet que suggereix una associació amb la resolució del procés inflamatori i no pas amb la ingesta dietètica o absorció de nutrients.
Lionetti E., et al. (2020) Estudi de casos i controls prospectiu [48]	Durada: Gener 2017-Gener 2019 Intervenció: ≥ 2 anys amb GFD	220 individus Grup casos (n=120); edat 4,4–15,5 anys; gènere 72 F (60%) / 48 M (40%) Grup controls (n=100); edat 4,7–14,5 anys; gènere 56 F (56%) / 44 M (44%)	Els infants amb CD van mostrar una alimentació menys equilibrada, caracteritzada per una major ingesta de greixos totals i saturats, i un menor consum de fibra i CH. El consum de pseudocereals va ser molt reduït, mentre que es va registrar una ingesta més elevada de carns processades i aperitius salats. L'adherència a la dieta mediterrània, valorada mitjançant l'índex KIDMED, va resultar subòptima en ambdós grups. L'estudi posa de manifest la necessitat d'una intervenció dietètica específica per millorar la qualitat nutricional de la dieta, especialment en els PCD, promovent el consum d'aliments sense gluten naturals i minimitzant el de productes altament processats.
Peresztegi M.Z., et al. (2025) Estudi transversal niat, multicentre [49]	Durada: Novembre 2022-Abril 2024 Intervenció: Adherència a la DM en PCD amb GFD ≥ 1 any, en PCD recent diagnosticats i en PSCD	215 individus Grup PCD (n=128); edat 36±13; gènere 105 F (82%) / 23 M (18%); IMC 23.8±5.3 Grup PCD recent diagnosticats (n=24); edat 38±13; gènere 19 F (79%) / 5 M (21%); IMC 24±6.8 Grup PSCD (n=63); edat 32±11; gènere 53 F (84%) / 10 M (16%); IMC 23.6±4.1	L'adherència a la DM va ser subòptima en tots els grups. Els PCD, tant recentment diagnosticats com en GFD, van consumir menys cereals integrals i fibra que els controls, fet que pot afectar negativament a la microbiota i ↑ el risc de CVD i metabòliques. Tot i això, l'adherència a la GFD es va associar amb una millor adherència a la DM. Es recomana promoure una GFD equilibrada basada en els principis de la DM mitjançant assessorament dietètic i educació nutricional.
González M.P., et al. (2022) Estudi transversal [50]	Durada: 1 mes Intervenció: Avaluar la contribució dels PSG a la dieta dels PCD	70 individus amb CD; edat 4-18 anys; gènere 35 F (50%) / 35 M (50%)	El consum de PSG és elevat en nens i adolescents amb CD a Espanya, contribuint a un perfil nutricional desequilibrat (↑ energia, greixos saturats i sal i, ↓ contingut proteic i fibra). Es suggereix reformular aquests productes, promoure opcions casolanes i afavorir l'educació nutricional per millorar la dieta.

* Abreviacions: GFD (dieta sense gluten), CH (hidrats de carboni), RCT (assaig clínic aleatoritzat), LFD (dieta baixa en FODMAPs), F (femení), M (masculí), IMC (índex de massa corporal), GSRS-IBS (escala de valoració de símptomes gastrointestinals - síndrome de l'intestí irritable), CSI (índex de símptomes celíacs), PCD (pacients amb malaltia celíaca), CD (malaltia celíaca), KIDMED (índex de qualitat de la dieta mediterrània a la infància i l'adolescència), DM (dieta mediterrània), PSCD (pacients sense malaltia celíaca), PSG (productes sense gluten).

Taula 7S. Classificació dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica segons la qualitat metodològica (SIGN) i el nivell d'evidència (OCEBM) dels articles.

Autor Any de publicació	Disseny d'estudi	Qualitat metodològica segons la classificació SIGN	Nivell d'evidència segons OCEBM
<i>Ebik B., et al.</i> (2024)	RCT, prospectiu [22]	1+	1b
<i>Costa A., et al.</i> (2022)	Estudi d'intervenció [88]	3	4
<i>Diaz-Castro J., et al.</i> (2020)	Estudi de casos i controls [21]	2-	3b
<i>Mozafarybazargany M., et al.</i> (2022)	Revisió sistemàtica i metanàlisi [30]	1++	1a
<i>Jenickova E., et al.</i> (2023)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [29]	1+	1b
<i>Soheilian-Khorzoghi M., et al.</i> (2023)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [33]	1+	1b
<i>Oscarsson E., et al.</i> (2021)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [31]	1+	1b
<i>Francavilla R., et al.</i> (2019)	RCT doble cec i controlat amb placebo, paral·lel [32]	1+	1b
<i>Herfindal A.M., et al.</i> (2023)	RCT, paral·lel, no cec i controlat amb placebo [34]	1+	1b
<i>Quagliariello A., et al.</i> (2016)	RCT doble cec controlat amb placebo [27]	1+	1b
<i>Soheilian-Khorzoghi M., et al.</i> (2022)	Estudi de casos i controls [28]	2-	3b
<i>Lorenzo Pisarello M.J., et al.</i> (2015)	Estudi de casos i controls [63]	2+	3b
<i>Ali B., et al.</i> (2022)	Estudi transversal [89]	2-	3b
<i>Seiler C.L., et al.</i> (2020)	Revisió sistemàtica i metanàlisi [26]	1++	1a
<i>Drabińska N., et al.</i> (2020)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [23]	1+	1b
<i>Primec M., et al.</i> (2019)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [24]	1+	1b
<i>Klemenak M., et al.</i> (2015)	RCT, doble cec i controlat amb placebo [25]	1+	1b
<i>Francavilla A., et al.</i> (2023)	Estudi de casos i controls [90]	2-	3b
<i>Heikkilä K., et al.</i> (2015)	Revisió sistemàtica i metanàlisi [36]	1+	2a
<i>Nilsson N., et al.</i> (2023)	Estudi de cohorts [18]	2++	2b
<i>Conroy M., et al.</i> (2022)	Estudi de cohorts [19]	2+	1b
<i>Demircan T., et al.</i> (2021)	Estudi de cohorts prospectiu [37]	2+	2b
<i>Dore M.P., et al.</i> (2023)	Estudi retrospectiu casos i controls [20]	2-	3b
<i>Sciatti E., et al.</i>	Estudi prospectiu casos i controls	2-	3b

(2020)	[43]		
Potter M., et al. (2018)	Revisió sistemàtica [45]	1+	2a
Rybak A., et al. (2020)	Estudi de cohorts [46]	2+	2b
Laine O., et al. (2017)	Estudi de cohorts [91]	2+	2b
Szakács Z., et al. (2020)	Estudi de casos i controls, únic centre [38]	2-	3b
Caliskan Z., et al. (2019)	Estudi de casos i controls [39]	2-	3b
Demir A.M., et al. (2016)	Estudi transversal observacional prospectiu [42]	2-	3b
Taşcı E.K., et al. (2023)	Estudi comparatiu transversal, únic centre [40]	2-	3b
Karpuz D., et al. (2022)	Estudi comparatiu transversal [41]	2-	3b
Korkmaz H., et al. (2015)	Estudi transversal [44]	2-	3b
Gessaroli M., et al. (2023)	Revisió sistemàtica i metanàlisi [47]	1+	2a
van Megen F., et al. (2022)	RCT, no cec i paral·lel [35]	1+	1b
Suárez-González M., et al. (2021)	Estudi d'intervenció prospectiu de braç únic [51]	3	4
Abanoz B.Ö., et al. (2024)	Estudi de cohorts prospectiu, únic centre [52]	2+	2b
Newnham E.D., et al. (2016)	Estudi de cohorts prospectiu [92]	2+	2b
Lionetti E., et al. (2020)	Estudi de casos i controls prospectiu [48]	2+	3b
Peresztegi M.Z., et al. (2025)	Estudi transversal niat, multicentre [49]	2-	3b
González M.P., et al. (2022)	Estudi transversal [50]	2-	3b

*Abreviacions: SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine), RCT (assaig clínic aleatoritzat).