

Diet and celiac disease

Citation for published version (APA):

Kreutz-van Best, J. M. (2024). *Diet and celiac disease: from disease risk to management*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20240405jk>

Document status and date:

Published: 01/01/2024

DOI:

[10.26481/dis.20240405jk](https://doi.org/10.26481/dis.20240405jk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY
SAMENVATTING
ZUSAMMENFASSUNG

Summary

Celiac disease (CD) is a chronic disease with a rising prevalence worldwide affecting millions of people across the globe. CD is known to have a relatively high disease burden, in part because a strict gluten-free diet (GFD) is currently the only treatment. This seriously impacts daily life of patients with CD and their families, and acts as a constant reminder of their disease. Further, unintentional gluten ingestion during treatment can lead to severe symptoms, hindering participation in society for short or even longer periods of time. The effects can be even more pronounced in those with early age onset, due to among others the usually more severe symptoms at presentation. The overarching goal of this thesis was to explore strategies aiming to reduce the disease burden of CD in children by addressing two major aims. First, by focusing on disease prevention by investigating the role of dietary factors and involved barrier disruption in CD etiology (**aim 1**). The second aim was to improve management and follow-up of CD in children by investigating challenges of the GFD beyond gluten elimination (**aim 2**).

Aim 1: investigating role of barrier and dietary factors in CD etiology

Observational studies have pointed to associations between several potential risk factors and CD. The timing and amount of gluten introduction during infancy were hypothesized to be modifiable factors for CD prevention, but subsequent large prospective studies did not find a strategy for reducing CD risk. Thus further insight into the possible mechanism of action of dietary factors in CD risk is needed. A key question herein is how large amounts of gluten can come into contact with the gut-associated immune system resulting in the CD specific aberrant immune reaction. The first aim was to investigate the role of dietary factors and barrier disruption in CD etiology (see **chapters 2 & 3**).

Altered barrier function, may it be intrinsic or triggered by external factors, is thought to play a role in CD onset. This provides the basis for increased gliadin passage across the intestinal barrier enabling subsequent contact of gliadin with the gut-associated immune system. A high exposure of the immune system to gliadin, together with other factors such as genetic factors and/or infections may then facilitate the aberrant immune reaction described in CD to occur .

In order to investigate whether intestinal damage is not only a hallmark of CD manifestation, but also present prior to CD onset, we investigated epithelial damage by measuring a biomarker for small intestinal damage, *i.e.* intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in a unique cohort including children with a high risk

to develop CD. Further, the effect of dietary factors on epithelial permeability was investigated using a well-established *in vitro* cell culture model (see **chapter 3**).

In **chapter 2**, I-FABP was measured in children with a high risk to develop CD, in blood samples taken early in life and before onset of CD. In this unique European cohort, children were followed for at least 10 years and follow-up is still ongoing to monitor who eventually develops CD. Differences in I-FABP concentrations were found in the first year of life when children that developed early onset CD were compared to those that did not develop CD within ten years of life. This supports the hypothesis that intestinal damage is present prior to disease onset and may be a risk factor.

In **chapter 3**, we investigated the effect of dietary sugars alone and in combination with digested gliadin, the immunogenic component of gluten and dietary sugars on enterocytes and barrier function in a well-established *in vitro* Caco-2 model. Here, exposure to digested gliadin, glucose, and fructose led to increased intestinal permeability. Interestingly, the combination of gliadin with monosaccharides attenuated the negative effects on barrier function to some extent. Overall, these findings support the notion that dietary factors can compromise intestinal barrier function and integrity. This underscores the importance of dietary components in intestinal barrier dysfunction and their potential implications for CD and related disorders.

Aim 2: Disease management in pediatric CD

Identifying and testing potential preventive strategies in practice is a long process, which does not directly yield benefits for the current CD population. Therefore, improving treatment for current patients is very important. The research efforts presented in this thesis therefore span from investigating modifiable risk factors for CD to improvement of CD management, focusing on the role of dietary factors. In this regard, the second aim of this thesis was to examine challenges of the GFD beyond the elimination of gluten (**chapter 4 to 6**).

There is a substantial knowledge gap in evidence-based strategies for the follow-up of pediatric CD. Specifically, the optimal timing and frequency of serological testing remain uncertain. Factors that are assessable through serological testing next to CD auto-antibodies, including micronutrient values, blood count, thyroid hormone levels and liver function tests lack adequate evidence on frequency of aberrations. Furthermore, understanding of the clinical implications of short- and long-term aberrations of these parameters in children with CD is limited.

The literature review included in this thesis (**chapter 4**) examined the existing evidence for the occurrence of nutrient deficiencies during CD follow-up in adults and pediatric patients. Additionally, we created an overview on dietary intake of several vitamins and micronutrients in patients with CD while following a GFD. This review as well as of the retrospective pediatric CD cohort study conducted in the Maastricht UMC+ both provided evidence that newly diagnosed patients as well as those following a GFD can frequently exhibit nutrient deficiencies especially concerning vitamin D, iron and ferritin deficiency (**chapters 4 & 5**). These can occur even after following a GFD for a long time (**chapter 5**). Moreover, the presented results from **chapters 4 and 5** showed that the GFD can be a risk factor to develop nutrient deficiencies through inadequate dietary intake. This also underscores the importance of good dietary counseling and education of patients with CD and their families by not only focusing on proper elimination of gluten from the diet, but ensuring at the same time adequate dietary intake of other nutrients as well. In the literature review, we also showed how challenging sufficient dietary intake remains while following a GFD.

In line with this, the questionnaire study completed during the COVID-19 pandemic also showed other aspects of the GFD that need further attention (**chapter 6**). Eating outside of the home was found to be the main source for unintentional gluten ingestion, which can lead to increased anxiety and changing of social behavior. As a positive byproduct of the COVID-19 pandemic, patients and their parents reported the advantages of online shopping for gluten-free products (**chapter 6**). The challenges of living with CD and following a GFD are still present in daily life of patients with CD, their families and their health care providers.

Diet as the common denominator – harnessing diet in CD prevention and management

This thesis shows that focusing on nutrition in a broader sense than merely omitting gluten is important and may improve the overall strategy to reduce the risk of CD onset and improving disease course and quality of life after diagnosis.

In order to assess the importance of the identified nutrient deficiencies associated with CD, the possible clinical consequences in this specific patient group must be further examined. Gaining clarity on these aspects could lead to a revised understanding of the importance of nutritional status in this specific patient group as compared to the general population. This information can then be used to reach a consensus on the necessity and frequency of follow-up of nutritional status in children with CD following a GFD as part of their clinical management. As frequency between different deficiencies varies greatly, it could be considered

to categorize nutrients in order of prevalence of their deficiency and plan monitoring accordingly. Simultaneously, it is essential to acknowledge the shared responsibilities of healthcare providers, the government, and the food industry in supporting patients' success. Therefore, it is crucial to engage all stakeholders in fulfilling their responsibilities to maintain the nutritional quality of the GFD.

Diet plays an important role in health and disease. The potential of dietary factors as risk factors for disease onset or progression is especially known in non-communicable diseases, such as fat and sugar intake in association with type 2 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), but also with chronic inflammatory disorders such as Inflammatory Bowel Disease. Thereby, diet can also be used either as a preventive or therapeutic strategy. A par excellence prime example for this represents a GFD for the treatment of CD.

It is widely recognized that dietary factors, particularly gluten exposure, have a significant contribution in CD pathogenesis. Moreover, it is hypothesized that a Western diet may contribute to the onset of CD (**chapter 3**). Therefore, dietary advice represents a promising target for CD prevention, as components of the Western diet are hypothesized to be risk factors for CD development. In addition, future research should be expanded to additional components of the Western diet separately and in combination with each other. It likely is too simplistic to consider the separate effect on barrier integrity of any component, as their combination can in fact lead to altered effects as shown in this thesis.

Moving forward, we should further investigate how to harness the power of dietary factors in favor of disease prevention and improved disease management.

Samenvatting

Coeliakie (CD), ofwel gluten intolerantie, is een chronische ziekte die miljoenen mensen over de hele wereld treft. CD staat bekend om zijn relatief hoge ziektelast, deels omdat de enige behandeling op dit moment een strikt glutenvrij dieet (GVD) is. Dit heeft een ernstige impact op het dagelijkse leven van patiënten met CD en hun families mede omdat het een voortdurende herinnering aan de ziekte is.

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was om strategieën te ondersteunen die gericht zijn op het verminderen van de ziektelast van CD bij kinderen. Ten eerste, door te focussen op ziektepreventie door de rol van dieetfactoren en betrokken barrièreverstoring in de etiologie van CD te onderzoeken (**doel 1**). Het tweede doel was om het management en de follow-up van CD bij kinderen te verbeteren door de uitdagingen van de GVD naast gluteneliminatie te onderzoeken (**doel 2**).

Doel 1: onderzoek naar de rol van barrière- en dieetfactoren in het ontstaan van CD

De uitgesproken ziektelast van CD en de stijgende prevalentie maken de zoektocht naar preventieve strategieën van het allergrootste belang. Bovendien maken patiënten met CD zich, vanwege de genetische component van de ziekte, vaak zorgen over het doorgeven van de ziekte aan hun eigen kinderen.

Observationele studies hebben verschillende mogelijke risicofactoren ontdekt voor het ontwikkelen van CD. Er werd gesteld dat het moment van introductie van gluten in het dieet van de baby, en ook de hoeveelheid van gluten die wordt gegeven aangepast kan worden om het ontstaan van CD mogelijk te voorkomen. Echter hebben latere grote prospectieve studies geen strategie gevonden om het risico op CD te verminderen. Welke rol dieetfactoren in het risico op CD spelen en het achterliggende werkingsmechanisme, moet dus nog verder worden onderzocht. Een belangrijke vraag hierin is hoe grote hoeveelheden gluten in contact kunnen komen met het afweersysteem in de darm, waar vervolgens de afwijkende afweerreactie kan plaatsvinden die kenmerkend is voor CD.

Het eerste doel van dit proefschrift was om de rol van dieetfactoren en barrièreverstoring in het ontstaan van CD te onderzoeken (zie **hoofdstukken 2&3**).

Men denkt dat een verstoorde barrièrefunctie, of deze nu intrinsiek is of wordt uitgelokt door externe factoren, een rol speelt bij het ontstaan van CD. Dit vormt de basis voor een verhoogde passage van gliadine door de darmbarrière, waardoor gliadine in contact kan komen met het darmgeassocieerde immuunsysteem. Een

hoge blootstelling van het immuunsysteem aan gliadine, samen met andere factoren zoals genetische factoren en/of infecties, kan dan de afwijkende immunreactie zoals beschreven bij CD bevorderen.

Om te onderzoeken of darmschade niet alleen een kenmerk is van de manifestatie van CD, maar ook aanwezig is vóór het begin van CD, onderzochten we epitheliale schade door het meten van een kenmerk voor schade aan de dunne darm. Dit betrof het meten van 'intestinale vetzuurbindende proteïne' (I-FABP) in een uniek cohort met kinderen die een hoog risico hadden om CD te ontwikkelen. Verder werd het effect van voedingsfactoren op de epitheliale permeabiliteit onderzocht met behulp van een bekend in vitro celkweekmodel (zie **hoofdstuk 3**).

In **hoofdstuk 2** werd I-FABP gemeten bij kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van CD, in bloedmonsters die op jonge leeftijd en vlak voor het begin van CD werden afgenomen. In dit unieke Europese cohort werden de kinderen minstens 10 jaar gevolgd en de follow-up is nog steeds gaande om te controleren wie uiteindelijk CD ontwikkelt. Er werden verschillen in I-FABP-concentraties gevonden in het eerste levensjaar wanneer kinderen die op jonge leeftijd CD ontwikkelden werden vergeleken met kinderen die geen CD ontwikkelden binnen tien jaar na hun geboorte. Dit ondersteunt de hypothese dat darmschade al aanwezig is voordat de ziekte begint en een risicofactor kan zijn.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we het effect van suikers met en zonder combinatie van verteerd gliadine - het immunogene bestanddeel van gluten - op enterocyten en de barrièrefunctie in een celkweek-model. Hier leidde blootstelling aan verteerd gliadine, glucose en fructose tot een verhoogde darmpermeabiliteit. Interessant is dat de combinatie van gliadine met monosachariden de negatieve effecten op de barrièrefunctie tot op zekere hoogte verminderde. Deze bevindingen ondersteunen in het geheel het idee dat voedingsfactoren de barrièrefunctie en -integriteit van de darm in gevaar kunnen brengen. Dit onderstreept het belang van voedingscomponenten in de disfunctie van de darmbarrière en hun mogelijke implicaties voor CD en aanverwante aandoeningen.

Doel 2: Behandeling en begeleiding van kinderen met CD

Het identificeren en testen van mogelijke preventieve strategieën in de praktijk is een lang proces, dat niet direct voordelen oplevert voor de huidige patiënten populatie met CD. Daarom is het verbeteren van de behandeling voor de huidige patiënten erg belangrijk. De onderzoeksinspanningen in dit proefschrift strekken zich daarom uit van het onderzoeken van aanpasbare risicofactoren voor CD tot het verbeteren van het CD-management, waarbij de nadruk ligt op de rol

van dieetfactoren. In dit opzicht was het tweede doel van dit proefschrift om uitdagingen van het GVD te onderzoeken die verder gaan dan de eliminatie van gluten (**hoofdstuk 4 tot 6**).

Er is een substantieel gat qua kennis in wetenschappelijk onderbouwde strategieën voor de follow-up van pediatrische CD. Met name de optimale timing en frequentie van serologische testen blijven onzeker. Factoren die beoordeeld kunnen worden door middel van serologische testen naast auto-antilichamen tegen CD, waaronder waarden van micronutriënten, bloedbeeld, schildklierhormoonspiegels en leverfunctietesten, hebben onvoldoende bewijs voor de frequentie van afwijkingen. Bovendien is het begrip van de klinische betekenis van korte en lange termijn-afwijkingen van deze parameters bij kinderen met CD beperkt.

De literatuurstudie in dit proefschrift (**hoofdstuk 4**) onderzocht het bestaande bewijs voor het voorkomen van nutriëntendeficiënties tijdens de follow-up van CD bij volwassenen en pediatrische patiënten. Daarnaast hebben we een overzicht gemaakt van de inname van verschillende vitaminen en micronutriënten via het dieet bij patiënten met CD die een GVD volgen. Zowel dit overzicht als de retrospectieve CD-kindercohortstudie in het Maastricht UMC+ leverden bewijs dat nieuw gediagnosticeerde patiënten en patiënten die een GVD volgen vaak tekorten aan voedingsstoffen vertonen, vooral met betrekking tot vitamine D-, ijzer- en ferritin tekorten (**hoofdstukken 4 en 5**). Deze kunnen zelfs optreden na het langdurig volgen van een GVD (**hoofdstuk 5**). Bovendien toonden de gepresenteerde resultaten van **hoofdstuk 4 en 5** aan dat het GVD een risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen van nutriëntendeficiënties door inadequate voedselinname. Dit onderstreept ook het belang van goede dieetadvisering en -educatie van patiënten met CD en hun families, door niet alleen te focussen op de juiste eliminatie van gluten uit het dieet, maar tegelijkertijd ook te zorgen voor een adequate inname van andere voedingsstoffen. In de literatuurstudie toonden we ook aan hoe uitdagend voldoende inname van voedingsstoffen blijft tijdens het volgen van een GVD.

In lijn hiermee liet het vragenlijstonderzoek dat werd uitgevoerd tijdens de COVID-19 pandemie ook andere aspecten van het GVD zien die verdere aandacht nodig hebben (**hoofdstuk 6**). Buiten de deur eten bleek de belangrijkste bron te zijn voor onbedoelde gluteninname, wat kan leiden tot verhoogde angst en verandering van sociaal gedrag. Als positief bijproduct van de COVID-19 pandemie meldden patiënten en hun ouders de voordelen van online winkelen voor glutenvrije producten (**hoofdstuk 6**). De uitdagingen van het leven met CD en het volgen van een GVD zijn nog steeds aanwezig in het dagelijkse leven van patiënten met CD, hun families en hun zorgverleners.

Conclusie: voeding inzetten bij preventie en behandeling van CD

Dit proefschrift toont aan dat focussen op voeding in een bredere zin dan alleen het weglaten van gluten belangrijk is en de algemene strategie kan verbeteren om het risico op het ontstaan van CD te verminderen en het ziektebeloop en de levenskwaliteit na de diagnose te verbeteren.

Om het belang van de nutriëntendeficiënties geassocieerd met CD te beoordelen, moeten de mogelijke klinische gevolgen in deze specifieke patiëntengroep verder worden onderzocht. Het verkrijgen van duidelijkheid over deze aspecten zou kunnen leiden tot een herzien begrip van het belang van de voedingsstatus in deze specifieke patiëntengroep in vergelijking met de algemene bevolking. Deze informatie kan dan gebruikt worden om een consensus te bereiken over de noodzaak en frequentie van opvolging van de voedingsstatus bij kinderen met CD die een GVD volgen als onderdeel van hun klinisch management. Aangezien de frequentie van verschillende deficiënties sterk varieert, kan overwogen worden om voedingsstoffen te categoriseren in volgorde van prevalentie van hun deficiëntie en de monitoring dienovereenkomstig te plannen. Tegelijkertijd is het essentieel om de gedeelde verantwoordelijkheid van zorgverleners, de overheid en de voedingsindustrie te erkennen bij het ondersteunen van het succes van patiënten. Daarom is het cruciaal om alle belanghebbenden te betrekken bij het vervullen van hun verantwoordelijkheden om de voedingskwaliteit van het GVD te handhaven.

Voeding speelt een belangrijke rol bij gezondheid en ziekte. Het potentieel van voedingsfactoren als risicofactoren voor het ontstaan of de progressie van ziekten is vooral bekend bij niet-overdraagbare ziekten, zoals vet- en suikerinname in verband met type 2-diabetes en leverziekte, maar ook bij chronische ontstekingsziekten zoals inflammatoire darmziekten (IBD). Daarbij kan voeding ook worden gebruikt als preventieve of behandelende strategie. Een uitstekend voorbeeld hiervan is het GVD voor de behandeling van CD.

Het wordt algemeen erkend dat dieetfactoren, in het bijzonder de blootstelling aan gluten, een belangrijke bijdrage leveren aan de pathogenese van CD. Bovendien wordt verondersteld dat een westers dieet kan bijdragen aan het ontstaan van CD (hoofdstuk 3). Daarom is voedingsadvies een veelbelovend doelwit voor de preventie van CD, omdat verondersteld wordt dat onderdelen van het westerse dieet risicofactoren zijn voor de ontwikkeling van CD. Daarnaast moet toekomstig onderzoek worden uitgebreid naar aanvullende componenten van het “westerse dieet” afzonderlijk en in combinatie met elkaar. Het is waarschijnlijk te simplistisch om te kijken naar het afzonderlijke effect op de barrière-integriteit van een component, omdat hun combinatie in feite kan leiden tot veranderde effecten, zoals aangetoond in dit proefschrift.

In de toekomst moeten we verder onderzoeken hoe we de kracht van voedingsfactoren kunnen inzetten ten gunste van ziektepreventie en een beter ziektebeheer.