



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche

Ciclo XX

LA DIETA PRIVA DI GLUTINE MIGLIORA L'OUTCOME MATERNO-FETALE IN GRAVIDE CELIACHE

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Giovanni Battista Nardelli

Tutor:

Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Dottorando: Dott. Mariapaola Sgarabotto

Indice

Riassunto.....pag. 3

Introduzione.....pag. 4

Materiali e Metodi.....pag. 7

Risultati.....pag. 11

Discussione.....pag. 16

Bibliografia.....pag. 19

Riassunto

La malattia celiaca è una patologia caratterizzata da un'inflammatione cronica del piccolo intestino che si manifesta in soggetti geneticamente predisposti in seguito all'ingestione di glutine con la dieta. E' maggiormente presente nel sesso femminile e colpisce circa l'1% delle donne negli Stati Uniti e nell'Europa Occidentale. Importanti lavori hanno evidenziato una correlazione tra celiachia, infertilità e outcome sfavorevole della gravidanza. Mentre in letteratura non vi è unanime consenso circa la correlazione tra Malattia Celiaca ed aborto ricorrente o infertilità, più recenti lavori concordano nel ritenere la paziente celiaca a rischio di parto pretermine e di partorire neonati di basso peso per l'epoca gestazionale.

Presso il Dipartimento di Scienze Ostetriche, Ginecologiche e di Neonatologia dell'Università degli Studi di Parma, in collaborazione con l'Associazione Italiana Celiachia, sono state contattate, attraverso un questionario, 1000 pazienti celiache dell'Emilia Romagna tra i 20 e i 50 anni per ottenere dati relativi alla loro storia ostetrica. Esclusi i fattori confondenti, sono stati analizzati 271 questionari correttamente compilati.

Il campione è stato quindi suddiviso in due gruppi: il primo costituito da pazienti che avevano ottenuto una gravidanza prima della diagnosi di celiachia (207 pz), il secondo comprendente pazienti celiache che avevano iniziato la gravidanza in regime dietetico privo di glutine (64 pz). Confrontando i dati ottenuti sull'outcome della gravidanza tra queste due popolazioni, è emerso, in accordo ai recenti dati della letteratura, un significativo aumento di parti pretermine e nascite di neonati di basso peso nelle pazienti non trattate rispetto alle pazienti in regime dietetico. Inoltre, nella popolazione di gravide non in dieta aumentavano significativamente i casi di ipertensione gestazionale. Dai nostri dati emerge quindi che la malattia celiaca si associa in modo significativo a gravi complicanze della gravidanza e che il riconoscimento della malattia celiaca ed il suo tempestivo trattamento dietetico si associano ad un miglioramento dell'outcome materno-fetale.

Introduzione

La malattia celiaca è un disordine autoimmune caratterizzato da infiammazione cronica, atrofia dei villi e iperplasia delle cripte della mucosa del piccolo intestino che si verifica in soggetti geneticamente predisposti in seguito all'ingestione di glutine con la dieta.

La prevalenza della malattia celiaca è circa 1:80 individui (1); è più frequente nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (2,7:1)(2) e sembra che almeno 1/100 donne gravide ne sia affetta (1)(3). In Italia, nella regione Emilia Romagna, i celiaci sono circa 3000 dei quali 2100 iscritti all'Associazione Italiana Celiachia (AIC) e di questi 2/3 sono donne adulte.

La patogenesi della malattia celiaca vede come *primum movens* il meccanismo immuno-mediato. Alcuni studi inoltre (4,5), in disaccordo con altri più recenti (6), suggeriscono la possibilità che la malattia celiaca sia determinata da un'esposizione ambientale ad Enterovirus.

Già diversi secoli fa vennero descritte patologie a sintomatologia intestinale riconducibili alla Celiachia, infatti Aristeo di Cappadocia (I-II sec d.c) descrisse una malattia con diarrea cronica sovrapponibile alla Celiachia. Successivamente furono soprattutto i pediatri ad osservare l'effetto negativo di una dieta con presenza di glutine su alcuni bambini. Samuel Gee nel 1888 descrisse una malattia nei bambini affermando che la dieta era l'aspetto principale per una corretta terapia.

Still nel 1918 segnalò, in certi casi di malassorbimento, l'azione dannosa dell'alimentazione con il pane e Hass nel 1926 descrisse l'efficacia della dieta a base di banana nel trattamento dei bambini affetti da anoressia e diarrea cronica.

Thjssend (1932) osservò che l'alimentazione con tuberi (per guerre e carestie) induceva un miglioramento delle condizioni generali nei soggetti affetti da diarrea cronica e Dicke nel 1950 descrisse una riduzione dei casi di Malattia Celiaca durante la II guerra mondiale, legata al minor apporto di cereali con la dieta.

La Malattia Celiaca si può manifestare classicamente con sintomi intestinali quali diarrea, steatorrea, perdita di peso, malassorbimento e meteorismo ma anche con sintomi extraintestinali più

sfumati. Le più frequenti manifestazioni extraintestinali sono: endocrinologiche (IDDM, disordini della tiroide, miscellanea di patologie endocrinologiche), cutanee (dermatite erpetiforme, alopecia), neurologiche (neuropatia periferica, perdita di memoria, atassia, epilessia), articolari (artriti aspecifiche, artralgia) e riproduttive.

Nonostante il quadro intestinale più caratteristico sia la diarrea cronica, la stipsi o l'obesità non sono fattori di esclusione. Per le cause sopradescritte la Celiachia è una patologia spesso sottodiagnosticata ed insidiosa, infatti il M. Celiaco non trattato aumenta il rischio di poter sviluppare nel tempo linfoma intestinale a cellule T, osteoporosi, carcinoma del tenue e digiuno-ileite ulcerativa.

Nell'ultima decade studi clinici ed epidemiologici hanno valutato l'impatto della malattia celiaca sulla gravidanza evidenziando una maggior prevalenza di infertilità(7,8,9), abortività(8,10), ritardo di crescita fetale(10,11,12) (IUGR), basso peso neonatale(11,13,14) e morte endouterina fetale (1,7)(MEF) nelle pazienti celiache rispetto alla popolazione generale. Più recenti lavori hanno smentito una correlazione tra Malattia Celiaca ed infertilità o abortività ricorrente ribadendo invece l'associazione tra questa patologia e IUGR, parto pretermine, e nascita di neonati di basso peso (1,12). Ancora da approfondire è invece l'associazione tra Malattia Celiaca ed ipertensione gestazionale oltre che il miglioramento dell'outcome della gravidanza in pazienti celiache in terapia rispetto a celiache non a dieta gluten-free (15,16). Il meccanismo eziopatogenetico attraverso cui la Malattia Celiaca è responsabile di questi disordini è da ricercarsi da un lato in un processo di malassorbimento di Zinco, Selenio, Ferro, Folati, Vit. B6, Vit. B12, Vit. K; dall'altro nell'aumento di stress ossidativi che incrementano i radicali liberi di origine lipidica e proteica.

Lo Zinco è fondamentale per la sintesi del DNA, per la divisione cellulare e per la risposta immunitaria; nel nostro corpo ci sono circa 300 enzimi Zinco-dipendenti, un deficit di Zinco è quindi responsabile sia di alterazioni endocrine, quali alterata sintesi e secrezione di LH ed FSH ed alterata funzionalità ovarica, sia di peggioramenti dell'outcome ostetrico: aborto ricorrente, malformazioni congenite e ritardo di crescita (17).

Infertilità e Sindrome dell'aborto ricorrente possono essere correlati al deficit di Selenio. Concentrazioni di Selenio durante la gravidanza sono correlate al peso del neonato ed al decorso della gravidanza stessa (7). Il deficit di Zinco e di Selenio può determinare alterazioni della spermatogenesi ed infertilità maschile (18).

Il deficit di Acido Folico è responsabile di difetti del tubo neurale, schisi orofacciali e malformazioni cardiache ma anche di distacco di placenta, MEF, IUGR e aborto ricorrente. Il deficit di Vitamina B12 è responsabile di difetti del tubo neurale; il deficit di Vitamina B6 aumenta la suscettibilità ad agenti embriotossici e la carenza di Vit K è associata a condrodisplasia, ipoplasia nasale e malformazioni della spina dorsale.

Scopo di questo studio è stato valutare l'effetto della malattia celiaca sull'outcome della gravidanza ricercando l'eventuale beneficio di una regime terapeutico dietetico sulla comparsa di complicanze gravidiche.

Materiali e metodi

Presso il Dipartimento di Scienze Ostetriche, Ginecologiche e di Neonatologia dell'Università degli Studi di Parma è stato condotto uno studio retrospettivo di coorte in collaborazione con l'AIC. Attraverso un questionario inviato a 1000 pazienti celiache dell'Emilia Romagna tra i 20 e i 50 anni abbiamo ottenuto informazioni riguardo la storia ostetrico-ginecologica delle pazienti prima e dopo la diagnosi di Malattia Celiaca. Il questionario inviato, compilato in modo anonimo dalla paziente, poneva domande sulle caratteristiche antropometriche e socio-economiche, sulla storia ginecologica e ostetrica delle pazienti sia prima sia dopo la diagnosi di Malattia Celiaca e l'istaurarsi di un regime dietetico privo di glutine, sullo stato di salute generale e su abitudini voluttuarie (fumo di sigaretta) (Fig.1).

Veniva quindi richiesto alla paziente di inviare il questionario compilato al Dipartimento di Scienze Ostetriche, Ginecologiche e di Neonatologia dell'Università degli Studi di Parma. Hanno risposto al questionario 350 pazienti (35%). Sono stati esclusi dall'analisi 79 questionari per la presenza di fattori confondenti: 40 compilati da pazienti che fumavano più di 6 sigarette al giorno, 10 da pazienti con diabete mellito e 29 da pazienti affette da tireopatie o patologie autoimmuni. Sono stati così analizzati 271 questionari correttamente compilati (27,1%).

Domande Questionario	numero	si	no
Età diagnosi celiachia			
Presenza di sintomi alla diagnosi			
Età menarca			
Abitudini Voluttuarie (fumo Sigaretta)			
Diabete Mellito			
Tireopatia o altre patologie autoimmuni			
Regolarità ciclo prima della dieta gluten free			
Regolarità ciclo dopo la dieta gluten free			
Aborti Spontanei precoci (<12 weeks) prima della dieta gluten free			
Aborti Spontanei precoci (<12 weeks) dopo la dieta gluten free			
Aborti Spontanei tardivi (>12 weeks) prima della dieta gluten free			
Aborti Spontanei tardivi (>12 weeks) prima della dieta gluten free			
N° gravidanze prima della dieta gluten free			
Settimana parto			
Peso neonatale			
Ipertensione gestazionale in gravidanza prima della dieta gluten free			
Distacchi placentari in gravidanza prima della dieta gluten free			
MEF in gravidanza prima della dieta gluten free			
Altri problemi in gravidanza prima della dieta gluten free			
N° gravidanze dopo la dieta gluten free			
Settimana parto			
Peso neonatale			
Ipertensione gestazionale in gravidanza dopo la dieta gluten free			
Distacchi placentari in gravidanza dopo la dieta gluten free			
MEF in gravidanza dopo la dieta gluten free			
Altri problemi in gravidanza dopo la dieta gluten free			
Presenza di figli celiaci			

Figura 1: Questionario inviato alle pazienti in studio

Il campione così ottenuto è stato suddiviso in due gruppi: gruppo A costituito da pazienti che avevano concepito prima della diagnosi di celiachia (n:207), gruppo B comprendente pazienti che avevano avuto una diagnosi di celiachia almeno un anno prima del concepimento (n:64) e che

quindi al momento della gravidanza stavano già assumendo una dieta priva di glutine. Le caratteristiche socio-antropometriche dei due gruppi in studio sono riassunti nella Tab.I; non si evidenziano differenze statisticamente significative riguardo al BMI, età media al momento della diagnosi, scolarità, e stato civile al momento del concepimento.

	GRUPPO A 207 pazienti	GRUPPO B 64 pazienti	p
BMI	20,7±1,6	21,9±1,9	ns
Età media*	29,2±4,2	28±4,4	ns
Scolarità :			
Laurea	94(45,4%)	37(57,8%)	ns
Diploma	102(49,3%)	24(37,5%)	ns
Medie inferiori	11(5,3%)	3(4,7%)	ns
Stato civile:**			
Coniugata o Convivente	190(91,8%)	55(85,9%)	ns
Libera	17(8,2%)	9(14,1%)	ns

Tab. I : Caratteristiche socio-antropometriche delle pazienti

*: età media al momento della formulazione della diagnosi

** : stato civile della paziente al momento del concepimento

I due gruppi costituiti da pazienti celiache sono stati confrontati riguardo l'incidenza di aborto spontaneo precoce (prima di 14 settimane complete di amenorrea) e aborto spontaneo tardivo (tra le 14 e le 22 settimane complete di amenorrea).

Le complicanze della gravidanza considerate per l'osservazione sono state: ipertensione gestazionale, definita secondo i criteri di Sibai (19), parto pretermine definito come l'estrazione o l'espulsione del prodotto del concepimento prima di 37 settimane complete di amenorrea, peso dei neonati alla nascita in base agli standard antropometrici neonatali in uso presso il nostro centro, distacchi di placenta normalmente inserita e morti fetali endouterine (MEF).

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita con il test χ^2 .

Risultati

Le 271 pazienti di cui è stato analizzato il questionario erano così suddivise per età: 69 avevano tra i 20 e i 30 anni, 143 tra i 30 e 40 anni, 59 tra i 40 e 50 anni; l'età media al momento della diagnosi di celiachia era 28,6 anni. La maggior parte delle pazienti era coniugata al momento del concepimento (90,4%) ed aveva un buon livello di istruzione (laurea: 48,3%; diploma superiore 46,5%)(Tab.I). Nella maggioranza dei casi la diagnosi di malattia celiaca è stata posta grazie alla coesistenza di più sintomi; le manifestazioni più comunemente segnalate erano diarrea persistente e dissenteria (106 pazienti), calo ponderale anche marcato (fino a 6 kg in due settimane)(94 pazienti), meno frequentemente si sono manifestati episodi di vomito, meteorismo, addominalgie e quadri dispeptici (Fig.2). Tra i sintomi extraintestinali veniva più frequentemente riportata la presenza di anemia sideropenica (86 pazienti)(Fig.3).

Riguardo la storia ostetrica delle pazienti nel gruppo non in terapia (gruppo A =207 pazienti) si sono verificate 207 gravidanze, nelle pazienti a dieta gluten free (gruppo B=64 pazienti) 74 gravidanze. Tutte le pazienti in studio hanno dichiarato di avere una attività lavorativa soddisfacente ed una vita di coppia felice al momento del concepimento.

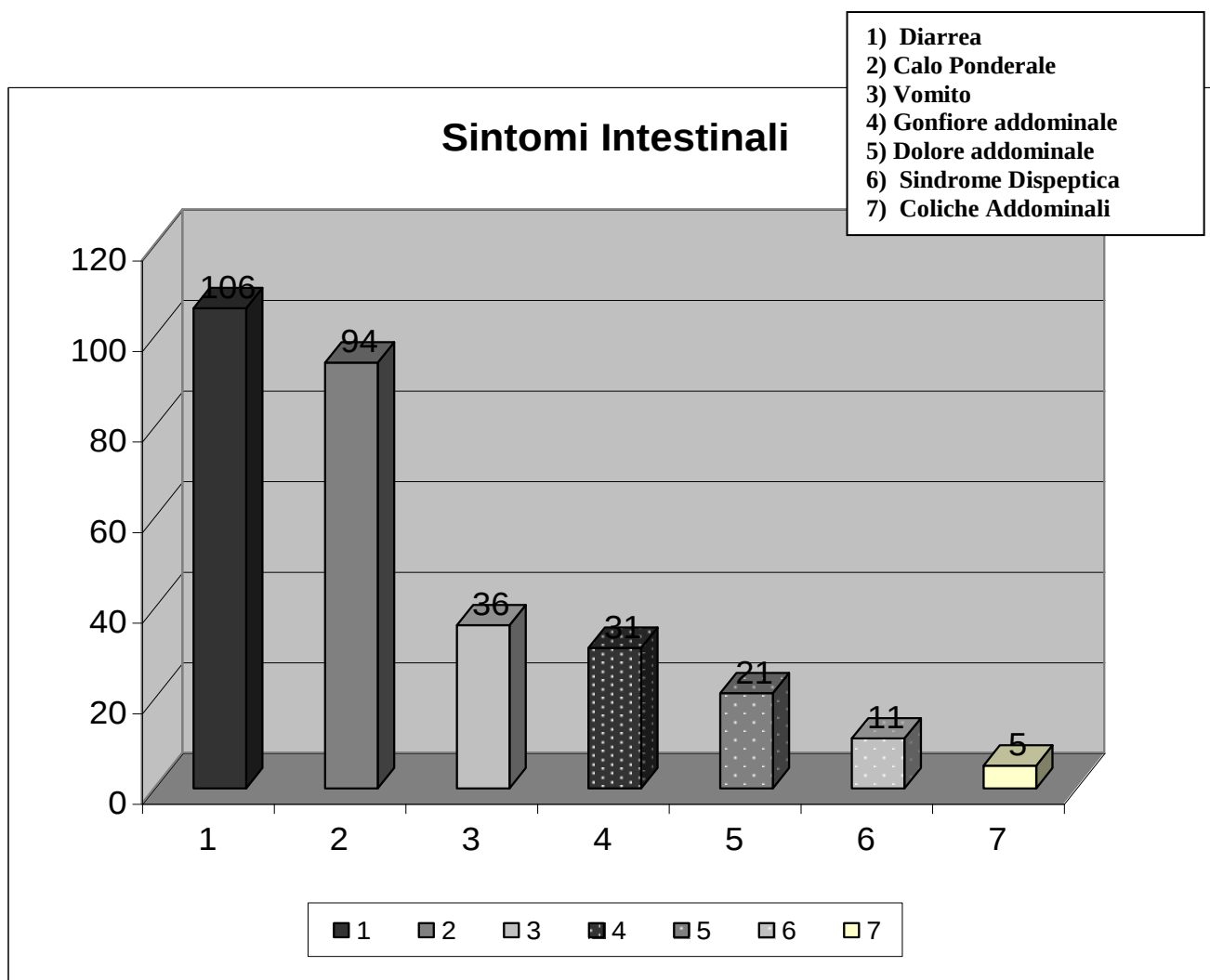


Fig.2: Sintomi gastrointestinali più comunemente segnalati dalle pazienti celiache

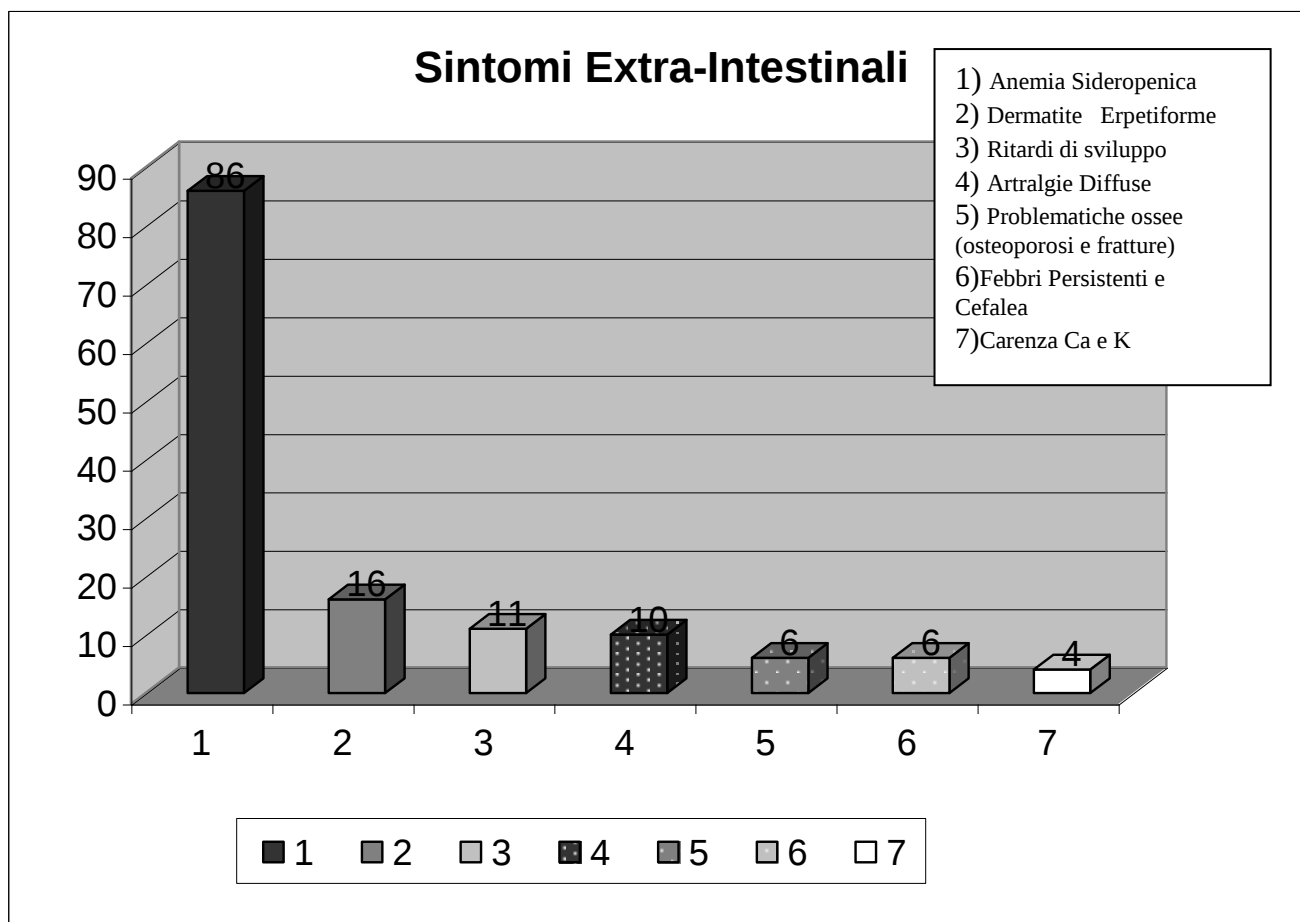


Fig. 3: Sintomi extraintestinali più comunemente segnalati dalle pazienti celiache

Nel gruppo A si sono verificati 46 aborti spontanei contro i 16 riscontrati nelle pazienti del gruppo B (22,2%vs21,6% p:ns)(Tab.II). Suddividendo questi episodi in aborti spontanei precoci e tardivi, nel gruppo A si sono verificati 39 aborti spontanei precoci contro i 14 verificatesi nelle pazienti del gruppo B (18,8% vs 18,9%, p:ns)(Tab.II); gli aborti spontanei tardivi sono stati 7 nel gruppo A vs 2 nel gruppo B (4,2% vs 3,3%, p:ns)(Tab.II).

	GRUPPO A 207 pazienti	GRUPPO B 64 pazienti	p
N° Aborti totali	46 (22,2%)	16 (21,6%)	ns
N° Aborti < 16 weeks	39 (18,8 %)	14 (18,9%)	ns
N° Aborti > 16 weeks	7 (4,2%)	2 (3,3%)	ns

Tab.II : Abortività della pazienti in studio. Gruppo A : pazienti non a dieta gluten free.

Gruppo B pazienti a dieta gluten free.

Nel gruppo A 161 gravidanze hanno superato le 22 settimane di amenorrea (gruppo A1) contro le 58 del gruppo B (gruppo B1). In questi due popolazioni di pazienti sono stati valutati sia il decorso sia gli esiti della gravidanza.

Nel gruppo A1 si sono verificati 12 casi (7,5%) di ipertensione gestazionale contro nessun episodio verificatosi nel gruppo B1 (A1 vs B1 $p < 0,05$)(Tab.III), i parti pretermine sono stati 23 (14,3%) nel gruppo A1 vs 0 episodi del gruppo B1 (A1 vs B1 $p < 0,01$)(Tab.III). Nel gruppo A1 si sono verificati 7 (4,3%) distacchi intempestivi di placenta normalmente inserita contro nessun episodio verificatosi nel gruppo B1 (Tab.III) e 4 casi (2,5%) di MEF contro nessun episodio verificatosi nel gruppo B1 e (Tab.III). Infine, riguardo il peso dei neonati alla nascita nel gruppo A1 si sono verificati 26 episodi (16,1%) di neonati di basso peso contro i 3 casi (5,2%) riscontrati nelle pazienti del gruppo B1 (A1 vs B1: $p < 0,05$)(Tab.III).

	A1	B1	p
Ipertensione Gestazionale	12 (7,5%)	0 (0,0%)	0,029
Distacchi intempestivi di placenta	7 (4,3%)	0 (0,0%)	0,061
Parti Pretermine	23 (14,3%)	0 (0,0%)	0,002
MEF	4 (2,5%)	0 (0,0%)	0,217
Neonati di basso peso (SGA)	26 (16,1%)	3 (5,2%)	0,036

Tab. III : Outcome gravidico delle pazienti in studio che hanno superato le 20 settimane di amenorrea. Gruppo A1 : pazienti non a dieta gluten free. Gruppo B1 pazienti a dieta gluten free

Discussione

La Malattia Celiaca non diagnosticata è molto comune nella popolazione generale femminile e diversi autori stanno studiando un'eventuale correlazione tra questa patologia ed outcome gravidico sfavorevole. L'associazione tra Malattia Celiaca ed infertilità non è oggetto di unanime consenso, infatti se diversi studi (7, 10, 20) hanno documentato questa correlazione, un recente lavoro (16) condotto su una coorte di oltre 1500 pazienti celiache smentisce tale associazione. Gli autori affermano infatti che le pazienti celiache concepiscono in età più avanzata mantenendo tuttavia lo stesso tasso di fertilità della popolazione generale. Non è stata evidenziata alcuna correlazione in questo studio tra la malattia e lo spostamento dell'età riproduttiva, tanto che gli autori invocano cause socio economiche per spiegare questo fenomeno.

Pareri discordanti vi sono inoltre riguardo l'associazione tra celiachia ed outcome gravidico sfavorevole. In un recente lavoro (1) Greco conclude, confrontando la prevalenza di parti spontanei, tagli cesarei, aborti e IUGR (intra-uterine growth restriction), in una popolazione di gravide celiache rispetto ad un'ampia popolazione di controllo, che la patologia celiaca non aumenta il rischio di outcome gravidico sfavorevole. Per quanto in questo lavoro siano state studiate sia pazienti con diagnosi nota (quindi da tempo a dieta gluten-free), sia pazienti con diagnosi posta all'inizio della gravidanza, riteniamo necessari ulteriori studi con campioni più ampi di pazienti, per escludere una correlazione tra celiachia ed outcome gravidico sfavorevole.

Dai nostri dati emerge che la gravida celiaca che non segue una dieta gluten-free ha un rischio aumentato di sviluppare parto pretermine, ipertensione gestazionale e nascita di neonati di basso peso (TabII). Riteniamo che questi dati siano particolarmente interessanti in quanto, a differenza di altri lavori presenti in letteratura, il campione da noi studiato è costituito da un numero consistente di pazienti celiache, inserite nel registro nazionale dell'AIC, la cui diagnosi è di certezza in quanto effettuata con biopsia intestinale. In molti altri studi invece la diagnosi di Malattia Celiaca era basata unicamente sul dosaggio ematico di anticorpi anti endomisio e anti transglutaminasi che sono

utili nell'individuare pazienti probabilmente celiache ma non sono, da soli, diagnostici di celiachia.

Il fatto inoltre che nel nostro studio il gruppo di pazienti a dieta gluten free avesse iniziato il regime dietetico almeno un anno prima di intraprendere una gravidanza garantisce un buon assorbimento intestinale e fornisce dati affidabili circa le differenze tra i gruppi da noi osservati.

L'esclusione di pazienti con fattori confondenti quali il fumo di sigaretta, il diabete mellito o altre patologie autoimmuni fornisce una misura diretta dell'impatto della sola Malattia Celiaca sull'outcome della gravidanza.

Concordemente ai nostri dati, un recente lavoro condotto su una popolazione di oltre 2000(11) pazienti celiache ha evidenziato che queste, qualora inizino una gravidanza prima della diagnosi di malattia celiaca hanno un aumentato rischio di avere un parto pretermine e neonati di basso peso alla nascita. I nostri dati, pur concordi a quanto evidenziato da Ludvigsson mostrano un maggior numero di complicanze cui la gravida celiaca non a dieta gluten free possa incorrere. In particolare, nel nostro studio emerge che oltre ad un aumento significativo di casi di parto pretermine e neonati di basso peso alla nascita nella paziente celiaca aumentano significativamente i casi di ipertensione gestazionale rispetto alla gravida celiaca a dieta priva di glutine.

La recente documentazione (21) della presenza di transglutaminasi localizzate nel tessuto placentare all'inizio e a termine di gravidanza è un importante dato di laboratorio a conferma di questa evidenza clinica. Le transglutaminasi placentari infatti, così come quelle localizzate nel piccolo intestino, sono i principali autoantigeni della malattia celiaca. La presenza di anticorpi anti transglutaminasi giocherebbe un ruolo nell'interazione tra trofoblasto extravilloso e decidua durante la sua invasione, correlando quindi l'autoimmunità con l'insufficiente invasione trofoblastica e le patologie gravidiche che ne conseguono (ipertensione gestazionale e SGA).

L'insufficiente invasione trofoblastica potrebbe essere alla base di un maggior numero di distacchi di placenta normalmente inserita nelle pazienti celiache non a dieta rispetto alle celiache a dieta gluten free così come emerge dal nostro studio.

La nostra evidenza clinica solo per poco non è supportata da significatività statistica (Tab. III) e, vista la scarsa prevalenza dell'evento sopra riportato, riteniamo che occorra un campione più ampio per chiarire la correlazione tra Malattia Celiaca e distacco di placenta normalmente inserta.

La maggior parte dei lavori in letteratura (2,11,23,24) concorda con i nostri dati sull'efficacia della dieta gluten free nel ridurre le complicanze gravidiche più importanti associate alla celiachia, infatti l'outcome gravidico sfavorevole si evidenzia prevalentemente in pazienti non a dieta. Sheiner (12) in un lavoro condotto su un piccolo campione di pazienti celiache con diagnosi già nota all'inizio della gravidanza evidenzia, nonostante la dieta, una maggior incidenza di parto indotto e IUGR rispetto alla popolazione generale. Tale risultato potrebbe essere inficiato dal fatto che gli autori, non possedendo informazioni riguardo l'età delle pazienti al momento della diagnosi e la correttezza della dieta assunta, potrebbero aver inserito nello studio anche pazienti a dieta da poco tempo e quindi con malassorbimento intestinale o con uno status indotto dall'autoimmunità. Gli autori ritengono inoltre che la diagnosi precoce di IUGR possa dipendere dal monitoraggio assiduo e precoce della crescita fetale effettuato su questo gruppo di pazienti.

Dai nostri dati, confrontando in particolare il peso dei neonati alla nascita nelle pazienti sia del gruppo A1 sia del gruppo B1 emerge che la dieta priva di glutine riduce in modo significativo la nascita di neonati di basso peso.

Per concludere, il consenso degli Autori in Letteratura appare unanime nel riconoscere l'importanza di una diagnosi precoce di Celiachia. La diagnosi precoce consente di impostare un regime dietetico privo di glutine impedendo sia l'instaurarsi di uno stato di malnutrizione con carenza di ferro, zinco, selenio e vitamine, sia l'accentuarsi di un quadro autoimmune. In base a quanto emerso dal nostro e dagli altri studi possiamo quindi sostenere che la malattia celiaca diagnosticata e trattata con un adeguato regime dietetico non costituisca un fattore di rischio per la gravidanza.

Bibliografia

- 1) Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Martinelli P et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2004; 53: 149-151
- 2) Kotze L.M. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 567-574
- 3) Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46: 332-335
- 4) Lahdeaho ML, Parkkonen P, Renuala T, Maki M, Lehtinen M. Antibodies to E1b protein derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69:300-305
- 5) Carter MJ, Willocks MM, Mitchison HC, Record CO, Madeley CR. Is a persistent adenovirus infection involved in celiac disease? *Gut* 1989; 30:1563-1567
- 6) Carlson AK, Lindberg BA, Bredberg CA, Hyoty H, Ivarsson SA Enterovirus infection during pregnancy is not a risk factor for celiac disease in the offspring. *Journal of pediatric Gastroenterology and nutrition* 2002; 35:649-652
- 7) Rostami K, SteegersEA, et Al: Coeliac Disease and Reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:146-149.
- 8) Kolho KL, Titien A, et Al: Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:171-173
- 9) Collin P, Vilska S, et Al: Infertility and Coeliac Disease. *Gut* 1996;39:382-384.
- 10) Gasbarrini A, Torre ES et Al: Recurrent spontaneous abortion and intra-uterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000;356:399-400.

- 11) Ludvigsson JF, Scott MM, Ekbom A. Coeliac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005; 129: 454-463
- 12) Sheiner E, Peleg R, Levy A Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive biology* 2005 Nov 22; [Epub ahead of print]
- 13) Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am journal gastroenterol* 1996; 91:718-722
- 14) A Naheed, JD Aplin, PN Baker. Coeliac disease affects pregnancy outcome. Abstracts presented at the Blair Bell Research Society's biannual competition meeting at the Royal College Obstetricians and Gynaecologists, London 17-18 November 2005: 867
- 15) Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A et al Auto antibodies in Argentin women with recurrent pregnancy loss. *Am Journ of Reproductive immunology* 2006; 55:201-207
- 16) Tata JL, Card TR, Logan RFA, Hubbard RB, Smith CJP, West J. Fertility and pregnancy-related evnts in women with celiac disease: a population based cohort study. *Gastroenterol* 2005; 128: 849-855
- 17) Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*. 1995 Jan-Feb;11(1 Suppl): 93-9
- 18) Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3): 435-42. Review
- 19) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003 Jul; 102(1): 181-92. Review
- 20) Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coelic disease in infertility. *Human Reproduction* 1999; 14 (11): 2759-2761
- 21) Robinson JN, Glazier JD, Greenwood SL, Baker PN, Aplin JD. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. *Placenta* 2006;(27): 148-157

- 22) Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol. Scand* 2006; 85(1):40-44
- 23) Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease : frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 Jan ; 8(1) : 63-89
- 24) Sher KS, Jayanthi V, Probert CDJ et al. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis.* 1994 ; 12 : 186-190