

Nadwrażliwość na gluten — fakty i kontrowersje

Non celiac gluten sensitivity — facts and controversies

STRESZCZENIE

W ostatnich latach na całym świecie obserwuje się rosnącą liczbę pacjentów cierpiących na nowy rodzaj nadwrażliwości pokarmowej nazwanej nadwrażliwością na gluten (NCGS). Częściej dotyczy ona nastolatków i dorosłych, szczególnie płci żeńskiej, z dużą liczbą przypadków diagnozowanych w wieku starszym. Obecnie szacuje się, że obejmuje ona 6% populacji. Nadwrażliwość na gluten charakteryzuje się wystąpieniem wielu objawów zarówno gastro-jelitowych, tj.: wzdęcia, biegunki, bóle brzucha, jak i pozajelitowych symptomów, między innymi: uczucia splątania, bólów głowy, bólów stawów i mięśni, poczucia niepokoju, a także depresji. Objawy pojawiają się krótko po spożyciu glutenu i ulegają poprawie lub znikają po przejściu na dietę bezglutenową. Rozpoznanie nadwrażliwości na gluten wymaga wykluczenia celiakii (negatywny wynik przeciwciał, brak zaniku kosmków jelitowych) oraz alergii na pszenicę (brak podwyższonego stężenia IgE). W przeciwieństwie do dobrze poznanej celiakii, mechanizm patogenetyczny NCGS nadal nie został jasno określony. Obecnie uważa się, że istotną rolę w rozwoju NCGS odgrywa kilka mechanizmów — aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zmiana funkcji bariery błony śluzowej jelit, spożywanie żywności zawierającej inhibitory amylaz, a także istnienie wieloskładnikowej nadwrażliwości pokarmowej, związanej z dietą bogatą w FOODMAPs lub dodatki do żywności. Leczenie nadwrażliwości na gluten opiera się na głównie na zmianie nawyków żywieniowych oraz wprowadzeniu diety bezglutenowej.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, tom 4, nr 4, 183–191)

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na gluten, celiakia, pszenica, objawy żołądkowo-jelitowe, nadwrażliwość pokarmowa

ABSTRACT

In recent years all over the world there is an increasing number of patients suffering from food hypersensitivity new type called non celiac gluten sensitivity or NCGS. More often, it relates to teens and adults, especially females, with a large number of cases diagnosed in the elderly. Currently, it is estimated that it covers 6% of the population. Gluten sensitivity is characterized by the occurrence of a number of gastro-intestinal symptoms such as: bloating, diarrhea, abdominal pain and parenteral symptoms include: confusion, headaches, joint and muscle pain,

**Marta Stępień,
Paweł Bogdański**

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:
mgr Marta Stępień
ul. Irysowa 22, 60–175 Poznań
tel.: 793 120 702
e-mail: mstepien.dietetyk@gmail.com

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 2081–2450

feeling of anxiety, and depression. Symptoms occur shortly after ingestion of gluten and are improved or disappeared after going on a gluten-free diet. The diagnosis of non celiac gluten sensitivity requires exclusion celiac disease (antibody negative, no atrophy of intestinal villi), and allergy to wheat (no elevated levels of IgE). In contrast to the well acknowledged celiac disease, NCGS pathogenic mechanism is still not clearly defined. Currently, it is believed that an important role in the development of NCGS plays several mechanisms such as: activation of the innate immune response, the change in the barrier function of the intestinal mucosa, food containing amylase inhibitors, and the existence of multi-component food hypersensitivity associated with a diet high in FOODMAPs or food additives. Treatment of hypersensitivity to gluten is based mainly on the change of dietary habits and the introduction of a gluten-free diet. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, no. 4, 183–191)

Key words: non celiac gluten sensitivity, celiac disease, wheat, gastrointestinal symptoms, food hypersensitivity

WSTĘP

W ostatnich latach na całym świecie obserwuje się rosnącą liczbę pacjentów cierpiących na nowy rodzaj nadwrażliwości pokarmowej nazwanej nadwrażliwością na gluten NCGS (*non celiac gluten sensitivity*). Jest ona trzecią — oprócz celiakii oraz alergii na pszenicę — formą nietolerancji glutenu, charakteryzującą się wrodzonym, nieprawidłowym typem odpowiedzi immunologicznej u osoby chorej, u której na podstawie badania diagnostycznego wykluczono celiakię oraz alergię na pszenicę, a mimo to spożycie glutenu prowadzi do wystąpienia niepożądanych objawów u chorego. Szczególnie dużo miejsca tej nowej formie nietolerancji na gluten poświęcono podczas pierwszej międzynarodowej konferencji poświęconej nadwrażliwości na gluten (*First International Conference of Gluten Sensitivity*), która odbyła się 11–12 lutego 2011 roku w Londynie.

KOMPONENTY PSZENICY

Gluten

Gluten jest kompleksem białek, głównie gliadyn i glutenin magazynowanych w za-

rodku ziaren pszenicy, ale również innych zbóż, między innymi w postaci sekalin w życie, hordein w jęczmieniu oraz awenin w owsie [1]. Gluten zapewnia odpowiednią konsystencję ciasta, jego elastyczność i lepkość oraz skrócenie czasu fermentacji, co jest szeroko wykorzystywane w przemyśle piekarskim i cukierniczym [2].

Uważa się, że jedną z głównych przyczyn powstania nowego rodzaju nadwrażliwości jest nieprawidłowa dieta oparta na wysokim spożyciu żywności bogatej w gluten (do 20 g glutenu/dzień) [3]. Jako białko odporne na trawienie w żołądka, gluten poprzez nadekspresję zonulin, przegrupowanie cytoszkieletu i dysfunkcję ścisłych połączeń międzykomórkowych zwiększa przepuszczalność błony jelita cienkiego, a także zaburza homeostazę jelitową, między innymi poprzez hamowanie wzrostu komórek nabłonkowych oraz indukcję apoptozy [4–6]. Znaczenie glutenu jest analizowane w patogenezie takich schorzeń jak: celiakia, alergia na pszenicę, ataksja glutenowa oraz nowo rozpoznana jednostka — nadwrażliwość na gluten [7].

▶▶ Uważa się, że jedną z głównych przyczyn powstania nowego rodzaju nadwrażliwości jest nieprawidłowa dieta oparta na wysokim spożyciu żywności bogatej w gluten (do 20 g glutenu/dzień) [3] ◀◀

Celiakia jest nietolerancją glutenu o podłożu immunogenetycznym, związanym z występowaniem haplotypów HLA DQ2 i/lub HLA DQ8. Charakteryzuje się zanikiem kosmków jelitowych oraz występowaniem specyficznych markerów we krwi (IgA tTA, IgA EmA, GAF). Choroba dotyczy około 1% populacji [8].

Alergia na pszenicę jest klasyfikowana jako klasyczna alergia pokarmowa, IgE-zależna wrażliwość na gliadynę, wywołująca reakcje skórne, reakcje ze strony przewodu pokarmowego oraz dróg oddechowych, między innymi indukowaną ćwiczeniami fizycznymi anafilaksję, zawodową astmę (astma piekarczy), katar oraz pokrzywkę [9].

Nadwrażliwość na gluten to nowy rodzaj nadwrażliwości pokarmowej występującej głównie u osób dorosłych, szczególnie płci żeńskiej [10]. Charakteryzuje się wystąpieniem szeregu żołądkowo-jelitowych objawów: wzdęć, biegunek, bólów brzucha oraz pozajelitowych symptomów: uczucia splątania, bólów głowy, bólów stawów i mięśni, poczucia niepokoju, a także tendencji do depresji. Objawy pojawiają się krótko po spożyciu glutenu i ulegają poprawie lub znikają po przejściu na dietę bezglutenową. Nadwrażliwość na gluten jest obecnie diagnozowana na podstawie badania diagnostycznego przez wykluczenie u pacjenta

celiakii (negatywny wynik przeciwciał, brak zaniku kosmków jelitowych) oraz alergii na pszenicę (brak podwyższonego stężenia IgE) [11, 12].

Łatwo fermentujące węglowodany krótkołańcuchowe

Oprócz glutenu, duże zainteresowanie jako potencjalny składnik prowadzący do wystąpienia zaburzeń funkcji jelit, wzbudzają również inne komponenty pszenicy tj. fruktany. Należą one do rodziny słabo absorbowanych, krótkołańcuchowych węglowodanów określanych terminem FOODMAPs (*fermentable oligo-di-monosaccharides and polyols*). Po przedostaniu się do jelita grubego ulegają fermentacji uwalniając duże ilości gazów, wodoru, dwutlenku węgla i metanu. Efekt ten skutkuje rozszerzeniem światła jelita oraz pojawieniem się objawów jelitowych: wzdęć, gazów, bólów brzucha czy biegunek [13]; FOODMAPs występują w licznych produktach spożywczych. Oprócz pszenicy, duże ilości FOODMAPs, szczególnie fruktanów i galakto-oligosacharydów znajduje się w produktach żytnich. Natomiast produkty zbożowe zawierające małe ilości FOODMAPs to w głównej mierze wolne od glutenu produkty kukurydziane, ryżowe oraz owsiane [14] (tab. 1).

►► Oprócz glutenu, duże zainteresowanie jako potencjalny składnik prowadzący do wystąpienia zaburzeń funkcji jelit, wzbudzają również inne komponenty pszenicy tj. fruktany ◀◀

Tabela 1

Źródła FOODMAPs [15]

Komponent żywności	Forma	Źródła
Fruktoza	Wolne monosacharydy	Jabłka, gruszki, arbuz, miód, wysoko fruktozowy syrop kukurydziany, szparagi, karczoch
Laktoza	Wolne disacharydy	Mleko, jogurt, lody, sery
Fruktany	Frukto-oligosacharydy (FOS), inulina	Pszenica, jęczmień, żyto, czosnek, por, cebula, szparagi, karczochy, brzoskwinia, arbuz, pistacja, inulina
Poliole	Sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol, izomalt,	Jabłka, gruszki, morela, nektarynka, grzybki, kalafior, słodycze typu light
Galakto-oligosacharydy (GOS)	Rafinoza, stachioza	Lugumina, cieciora, soczewica

DOWODY NAUKOWE I OBRAZ KLINICZNY NADWRAŻLIWOŚCI NA GLUTEN

Pierwsze raporty wskazujące, że pszenica jest jednym z czynników indukujących symptomy żołądkowo-jelitowe, pojawiły się w 1978 roku [16]. Ellis i Linaker opisali prawidłowy obraz histopatologiczny jelit, liczbę limfocytów mieszczącą się w granicach normy oraz ustąpienie objawów po przejściu pacjentów na dietę bezglutenową [17]. Cooper i wsp. również przedstawili pacjentów cierpiących z powodu biegunek wywołanych przyjmowaniem glutenu, bez obrazu typowego dla celiakii [18]. Przez wiele lat gastroenterolodzy i alergolodzy bagatelizowali obserwowane objawy, często kierując swoich pacjentów do psychologów, z podejrzeniem zaburzeń natury psychicznej.

Wzrastająca liczba dowodów z ostatnich lat wskazuje na istnienie nowej nadwrażliwości pokarmowej.

Warto zwrócić uwagę, że pacjenci z zespołem jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*), jednym z najpowszechniejszych zaburzeń jelitowych, występującym u 15–20% populacji, są szczególnie podatni na wystąpienie różnych nietolerancji pokarmowych. W badaniu przeprowadzonym przez Carroccio i wsp. zaobserwowano, że u 30% z 920 pacjentów cierpiących na zespół jelita drażliwego, została zidentyfikowana nadwrażliwość a gluten, a u 80% z nich współwystępowała wieloskładnikowa nietolerancja pokarmowa [19].

W badaniu Besierski i wsp. przeprowadzonym wśród 34 pacjentów z zespołem jelita drażliwego z wykluczoną celiakią na podstawie testów serologicznych, genetycznych oraz biopsji, zaobserwowali wyraźne zwiększenie dolegliwości żołądkowo-jelitowych tj.: bóle brzucha, wzdęcia, zmiany konsystencji stolca oraz zmęczenie u pacjentów przyjmujących gluten w porównaniu z tymi na diecie bezglutenowej. Przed rozpoczęciem badania u pacjentów zastosowali 6-tygodniową dietę bezglutenową. Następnie

chorzy otrzymywali placebo lub gluten w formie muffin i chleba, które były ubogie w zdolne do fermentowania oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy oraz poliole (FOODMAPs). Nie odnotowano żadnych różnic pomiędzy grupami w testach oceniających uszkodzenie jelit obejmujących badania zawartości laktoferyny w kale, stężenia białka C-reaktywnego i podwójnego testu glukozy dla oceny przepuszczalności jelit. W żadnej z grup nie odnotowano również zmiany wskaźników serologicznych obejmujących przeciwciała gliadynowe [20]. Podobne wyniki badań otrzymał Vollta i wsp. w grupie 78 pacjentów (56 kobiet, 22 mężczyzn; średnia wieku: 38 lat, przedział 17–63 lat) z nadwrażliwością na gluten, zdiagnozowaną na podstawie symptomów żołądkowo-jelitowych po spożyciu glutenu oraz wykluczeniu celiakii i alergii na pszenicę. Wszyscy pacjenci prezentowali zarówno żołądkowo-jelitowe, jak i pozajelitowe objawy pojawiającej w ciągu kilku godzin lub dni po spożyciu glutenu. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból brzucha, wzdęcia, biegunka, a także zaparcia; 20% pacjentów skarżyła się również na refluks żołądkowo-przetykowy, a 10% na aftowe zapalenie jamy ustnej. Wśród pozajelitowych sygnałów najczęściej pojawiało się uczucie splątania (42%), a także zmęczenie (36%), skórne wysypki (33%), bóle głowy (32%), bóle kości i stawów (28%), drętwienie rąk i nóg (17%), depresja i niepokój (15%) oraz niedokrwistość (11%) [10]. Takie same symptomy z podobną częstością zaobserwowano u pacjentów z nadwrażliwością na gluten zdiagnozowanych w Maryland Center [11].

Warto zwrócić uwagę, że nadwrażliwość na gluten rzadko występuje u niemowląt. Częściej dotyczy ona nastolatków i dorosłych, szczególnie płci żeńskiej, z dużą liczbą przypadków diagnozowanych w wieku starszym [7]. U większości pacjentów pierwsze symptomy choroby pojawiały się zwykle na wiele

►► Warto zwrócić uwagę, że nadwrażliwość na gluten rzadko występuje u niemowląt. Częściej dotyczy ona nastolatków i dorosłych, szczególnie płci żeńskiej, z dużą liczbą przypadków diagnozowanych w wieku starszym ◀◀

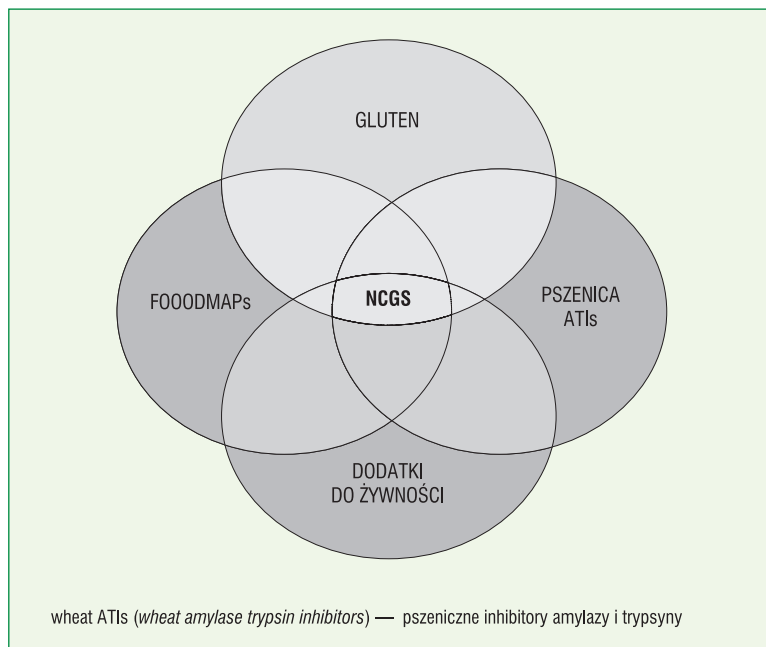
miesiące lub lat przed postawieniem diagnozy. Wstępne wyniki badań prowadzonych przez *Italian Association for Celiac Disease* w *Italian Centers* diagnozujących choroby związane z obecnością glutenu, w przeciągu kilku ostatnich miesięcy zidentyfikowało ponad 200 nowych przypadków nadwrażliwości na gluten. Średnia wieku rozpoznania tej nadwrażliwości wynosiła 55 lat (zakres 18–80 lat). Obserwowano ją 6-krotnie częściej u kobiet [21].

PATOGENEZA

W przeciwieństwie do dobrze poznanej celiakii, mechanizm patogenezy NCGS (ryc. 1) nadal nie został jasno określony. Wyjaśnienie przyczyn zaburzenia jest niezbędne dla skutecznego leczenia pacjentów, określania terapeutycznych celów i pełnego zrozumienia potencjalnych następstw dla organizmu. Jednym z istotnych ograniczeń jest trudność we właściwym doborze pacjentów, wynikająca z braku jasno zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych oraz użycie w badaniach różnych czynników wywołujących symptomy żołądkowo-jelitowe, między innymi glutenu lub pszenicy, która oprócz glutenu zawiera inne komponenty, mogące wpływać na wynik badania [22, 23]. Dostępne dowody wskazują, że istotną rolę w rozwoju NCGS odgrywa kilka mechanizmów: aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [24], zmiana funkcji bariery błony śluzowej jelit [25], spożywanie żywności zawierającej inhibitory amylaz [26]. Analizowane jest również znaczenie wieloskładnikowej nadwrażliwości pokarmowej, związanej z dietą bogatą w FOODMAPs lub dodatki do żywności, pobudzająca wystąpienie żołądkowo-jelitowych objawów oraz stymulujących układ nerwowy jelit [27].

AKTYWACJA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Układ odpornościowy poprzez wrodzoną oraz nabytą odpowiedź immunologiczną, odgrywa centralną rolę w utrzymaniu



Rycina 1. Znane czynniki wywołujące nadwrażliwość na gluten NCGS [7]

tolerancji na antygeny pokarmowe i inne potencjalne szkodliwe patogeny, chroniący organizm przed rozwojem chorób. Wrodzona, nieswoista odpowiedź immunologiczna, zawierająca zarówno elementy odporności komórkowej, jak i humoralnej, jest natychmiastowa i szybka. Z kolei nabyta, swoista odpowiedź immunologiczna charakteryzuje się opóźnioną reakcją oraz zdolnością pamięci, angażując limfocyty B oraz limfocyty T [28].

Utrata homeostazy immunologicznej prowadząca do aktywacji nieswoistej bądź swoistej odporności może prowadzić do pojawienia się schorzeń immunologicznych. Gluten oraz powiązane z nim peptydy są czynnikami, które „przełamują” immunologiczną tolerancję, indukują wrodzoną odporność oraz stymulują komórki dendrytyczne. Prowadzi to do naciekania limfocytów oraz rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej jelit [29]. W przypadku celiakii wrodzona odporność wspierana jest również przez aktywację nabytej odpowiedzi immunologicznej, poprzez wysoką eks-

► Dostępne dowody wskazują, że istotną rolę w rozwoju NCGS odgrywa kilka mechanizmów: aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zmiana funkcji bariery błony śluzowej jelit, spożywanie żywności zawierającej inhibitory amylaz ◄◄

presję TG2 (transglutaminaza tkankowa), deaminację glutaminy, powstanie kwasu glutaminowego oraz jego oddziaływanie z antygenami głównego kompleksu zgodności tkankowej HLA, która wywołuje odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów T [30].

W przeciwieństwie do celiakii, nadekspresja markerów nabytej odpowiedzi immunologicznej nie została zaobserwowana w nadwrażliwości na gluten, co sugeruje, że jest ona związana w dużej mierze z aktywnością odporności wrodzonej. Pacjenci z nadwrażliwością na gluten prezentują wyraźnie większą nadekspresję TLRs receptorów (*Toll-like receptors*), odgrywających kluczową rolę we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przewodu pokarmowego, niż pacjenci z celiakią. Receptory TLR są pojedynczymi, błonowymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek dendrytycznych lub makrofagów, które rozpoznają charakterystyczne struktury drobnoustrojów, a następnie przekazują te informacje limfocytom. Ponadto u pacjentów z NCGS obserwuje się także wyraźnie mniejszą ekspresję Treg markerów (*regulator T cells*), FOXP3 (*fordhead box P3*), które ograniczają wrodzoną odpowiedź immunologiczną i są związane z rozwojem autoimmunologicznych zaburzeń takich jak celiakia [24].

Drugim obszarem zainteresowania naukowców w kwestii zrozumienia mechanizmów patogenezy nadwrażliwości na gluten jest funkcja bariery błony śluzowej jelit. Pacjenci z celiakią prezentują wyraźne zmiany w obrębie błony śluzowej jelit, prowadzące do przerwania ścisłych połączeń międzykomórkowych i wzrostu przepuszczalności jelitowej [31]. Wyniki badań u pacjentów z nadwrażliwością na gluten nie są jednoznaczne. W badaniu prowadzonym przez Sapone i wsp. u pacjentów z nadwrażliwością na gluten obserwuje się zmniejszoną przepuszczalność jelitową, mierzoną testem

absorpcji cukrów (laktulozy/mannitolu), co sugeruje wzmocnienie funkcji bariery błony śluzowej jelit u tych chorych. Odkryto, że zjawisko to może być związane z nadekspresją kludin-4 mRNA, głównego wskaźnika zredukowanej przepuszczalności jelitowej [24]. Z kolei odmienne wyniki otrzymał Bessierski i wsp. w dwóch randomizowanych badaniach z użyciem glutenu oraz placebo u pacjentów z nadwrażliwością na gluten, który nie zaobserwował żadnych istotnych zmian w funkcji bariery błony śluzowej jelit [20]. Z kolei Vazquez i wsp. udokumentowali zwiększoną przepuszczalność jelitową u pacjentów z nadwrażliwością na gluten. Ustalenie ostatecznych i spójnych wniosków w tej kwestii wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań [22].

SPOŻYWANIE ŻYWNOŚCI ZAWIERAJĄCEJ INHIBITORY AMYLAZ

Wyniki ostatnich badań wskazują, że gluten nie jest jedynym czynnikiem mogącym wywoływać żołądkowo-jelitowe objawy. Uwaga naukowców została skierowana w szczególności na inhibitory amylaz, które są silnymi aktywatorami wrodzonej odpowiedzi immunologicznej monocytów, makrofagów oraz komórek dendrytycznych. Ich obecność przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego zarówno w jelitowych, jak i pozajelitowych schorzeniach tj. nadwrażliwość na gluten, celiakia czy astma piekarzy [26].

FOODMAPS, DODATKI DO ŻYWNOŚCI

U większości pacjentów z nadwrażliwością na gluten występuje również nadwrażliwość na inne składniki pokarmowe. Jest ona skorelowana w dużej mierze ze spożywaniem żywności bogatej między innymi w FOODMAPs. Przejście na dietę z małą zawartością FOODMAPs skutkowało wyraźnym zmniejszeniem symptomów jelitowych u pacjentów z nadwrażliwością na gluten. Uważa się, że duże znaczenie w kontekście żołądkowo-jelitowych symptomów mają

▶▶ U większości pacjentów z nadwrażliwością na gluten występuje również nadwrażliwość na inne składniki pokarmowe ◀◀

także dodatki do żywności: glutaminiany, benzoesany, siarczany oraz azotany, które są szeroko stosowane w przemyśle spożywczym. Spełniają funkcje wzmacniaczy smaku, koloru lub konserwantów żywności. Chemiczne dodatki do żywności silnie stymulują jelitowy układ nerwowy, co może skutkować nabrzmieniem jelit oraz biegunką. Wyniki badań wskazują, że dieta uboga w FOODMAPs oraz chemiczne dodatki do żywności jest realną oraz skuteczną próbą poprawy żołądkowo-jelitowych symptomów u pacjentów z NCGS [27].

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Z uwagi na brak specyficznych biomarkerów, diagnostyka nadwrażliwości na gluten opiera się głównie na dokładnej ocenie objawów klinicznych, z wykluczeniem alergii na pszenicę oraz celiakii włącznie. W celu wykluczenia alergii na pszenicę należy oznaczyć stężenie przeciwciał IgE oraz wykonać alergiczne testy skórne. Z kolei wykluczenie celiakii powinno się opierać na specyficznych testach serologicznych potwierdzających brak IgA, tTGA, IgA, EmA oraz brak niedoboru całkowitego IgG [8, 9]. Jedynym serologicznym markerem obserwowanym u 50% pacjentów z nadwrażliwością na gluten jest pozytywny wynik przeciwciał AGA (przeciwciał antygliadynowych „starego typu”) [18]. Wykluczenie celiakii potwierdzają również biopsja jelita (brak zaniku kosmków jelitowych; skala Marsha 0 lub I) oraz ujemne testy na obecność genotypów HLA-DQ2 i -DQ8 występującą u 99% pacjentów z celiakią. Powyższe genotypy obserwowane są tylko u 46% pacjentów z nadwrażliwością na gluten [8].

Po wykluczeniu celiakii oraz alergii na pszenicę, u pacjentów powinno się zastosować dietę bezglutenową, co zwykle prowadzi do znacznej poprawy zarówno w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych, jak i pozajelitowych symptomów. Ponowne wprowadzenie glutenu do diety oraz towarzyszący

temu nawrót objawów stanowi dodatkowe potwierdzenie nadwrażliwości na gluten. Jakkolwiek, efekt placebo wynikający z odstawienia glutenu nie może być wykluczony, skuteczność tej metody diagnostycznej została potwierdzona w dwóch podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach. Besierski i wsp. zaobserwowali powrót klinicznych symptomów u 68% pacjentów otrzymujących gluten, w porównaniu z 40% pacjentów otrzymujących placebo [20]. Podobne wyniki badań potwierdzili Carroccio i wsp., obserwując znaczne pogorszenie jelitowych i pozajelitowych symptomów w grupie pacjentów otrzymujących gluten w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo [19].

LECZENIE NADWRAŻLIWOŚCI NA GLUTEN

Po przeanalizowaniu wszystkich kryteriów diagnostycznych, potwierdzających występowanie nadwrażliwości na gluten, należy zalecić pacjentowi zmianę nawyków żywieniowych oraz wdrożenie diety bezglutenowej. Zboża, takie jak: ryż, kukurydza, gryka, proso, amarant, soja, są rekomendowane jako substytuty produktów zbożowych zawierających gluten. Do innych naturalnie wolnych od glutenu produktów należą między innymi: mięso, ryby, jaja, owoce i warzywa. Nie zaleca się natomiast spożywania szerokiego asortymentu produktów bezglutenowych dostępnych w sklepach spożywczych, gdyż zawierają one duże ilości dodatków i konserwantów, czyniąc te produkty mało wartościowymi, często będącymi potencjalną przyczyną objawów żołądkowo-jelitowych. Warto wspomnieć, że pacjenci z nadwrażliwością na gluten nie powinni się obawiać produktów zawierających śladowe ilości glutenu. Niemniej, zakres tolerancji na gluten powinien być ustalony indywidualnie dla każdej osoby. Z uwagi na to, że nadal nie wiadomo, czy nadwrażliwość na gluten jest zaburzeniem stałym czy przemijającym, można rozważyć

▶▶ Wyniki badań wskazują, że dieta uboga w FOODMAPs oraz chemiczne dodatki do żywności jest realną oraz skuteczną próbą poprawy żołądkowo-jelitowych symptomów u pacjentów z NCGS ◀◀

▶▶ Z uwagi na brak specyficznych biomarkerów, diagnostyka nadwrażliwości na gluten opiera się głównie na dokładnej ocenie objawów klinicznych, z wykluczeniem alergii na pszenicę oraz celiakii włącznie ◀◀

▶▶ Po przeanalizowaniu wszystkich kryteriów diagnostycznych, potwierdzających występowanie nadwrażliwości na gluten, należy zalecić pacjentowi zmianę nawyków żywieniowych oraz wdrożenie diety bezglutenowej ◀◀

ponowne wprowadzenie glutenu do diety po okresie 1–2 lat stosowania diety wolnej od glutenu.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach na całym świecie obserwuje się rosnącą liczbę pacjentów cierpiących na nowy rodzaj nadwrażliwości pokarmowej nazwanej nadwrażliwością na gluten. Dowodów na jej istnienie dostarczają głównie wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach. Uważa się, że jedną z głównych przyczyn powstania nowego rodzaju nadwrażliwości jest nieprawidłowa dieta oparta na wysokim spożyciu żywności bogatej w gluten (do 20 g glutenu/dzień). Warto zwrócić uwagę, że nadwrażliwość na gluten rzadko występuje u niemowląt. Częściej dotyczy ona nastolatków i dorosłych, szczególnie płci żeńskiej, z dużą liczbą przypadków diagnozowanych w wieku starszym. Charakteryzuje się wystąpieniem wielu objawów zarówno żołądkowo-jelitowych: wzdęć, biegunek, bólów brzucha, jak i pozajelitowych symptomów, między innymi: uczucia splątania, bólów głowy, bólów stawów i mięśni, uczucia niepokoju, a także depresji. Objawy pojawiają się krótko po spożyciu glutenu i ulegają poprawie lub znikają po wdrożeniu diety bezglutenowej. Rozpoznanie nadwrażliwości na gluten wymaga wykluczenia celiakii (negatywny wynik przeciwciał, brak zaniku kosmków jelitowych) oraz alergii na pszenicę (brak podwyższonego stężenia IgE). W przeciwieństwie do dobrze poznanej celiakii, mechanizmy patogenetyczne NCGS nadal nie zostały jasno określone. Obecnie uważa się, że istotną rolę w rozwoju NCGS odgrywa kilka mechanizmów, czyli aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zmiana funkcji bariery błony śluzowej jelit, spożywanie żywności zawierającej inhibitory amylaz, a także istnienie wieloskładnikowej nadwrażliwości pokarmowej, związanej z dietą bogatą w FOODMAPS

lub dodatki do żywności, co prowadzi do wystąpienia symptomów żołądkowo-jelitowych oraz stymulacji układu nerwowego jelit. Leczenie nadwrażliwości na gluten opiera się na głównie na zmianie nawyków żywieniowych oraz wprowadzeniu diety bezglutenowej. Niestety, nasza wiedza na temat tego nowego rodzaju nadwrażliwości pokarmowej wciąż jest bardzo ograniczona. Wyjaśnienie przyczyn zaburzenia jest niezbędne dla skutecznego leczenia pacjentów, określania terapeutycznych celów i pełnego zrozumienia potencjalnych następstw tego zaburzenia dla organizmu i wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food microbial.* 2007; 24 (2) 115–119.
2. Blomfeldt T.O., Kuktaite R., Johansson E., Hedenqvist M.S. Mechanical properties and network structure of wheat gluten forms. *Biomacromolecules* 2011; 12: 1702–1715.
3. Gibert A., Espadaler M., Angel Camela M., Sanches A., Vague C., Refecas M. consumption of gluten free products: should be the threshold value for traces amounts of gluten be at 20, 100 czy 200 P.p.m? *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 1187–1195.
4. Fraser J.S., Engel W., Ellis H.J., Moodie S.J., Pollock E.L., Wieser H. Celiac disease: in vivo toxicity of the putative immunodominant epitope. *Gut* 2003; 52: 1698–1702.
5. Dolfini E., Roncoroni L., Elli L. i wsp. Cytoskeleton reorganization and ultrastructural damage induced by gliadin in a three dimensional in vitro model. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 7597–7601.
6. Drago S., El Asmar R., Di Piero M., Clemente M.G., Tripathi A., Sapone A. Gliadin, zonulin, and gut permeability: effects on celiac and non celiac mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41: 408–419.
7. Volta U., Caio G., Tovoli F., De Gorgio R. Non celiac gluten sensitivity: question still be answered despite increasing awereness. *Cellular and Mollecular Immunology* 2013; 10: 383–392.
8. Volta U., Villanaci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell. Mol. Immunol.* 2011; 8: 96–102.
9. Inonata N. Wheat allergy. *Cur. Opin. Aller. Clin. Immunol.* 2009; 9: 238–243.
10. Volta U., Tovoli F., Cicola R. i wsp. Serological test in gluten sensitivita. *J. Clin. Gastroenetrol.* 2012; 46: 680–685.
11. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. i wsp. Spectrum of gluten disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.

12. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. i wsp. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013; 62 (1): 43–52.
13. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (5): 707–717.
14. Besierski J.R., Rosell O., Rose R. i wsp. Quantifications of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J. Hum. Nutr. Diet* 2011; 24 (2): 154–176.
15. Besierski R.J., Muir J., Bibson P.R. Is gluten cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (6): 631–638.
16. Dickerson J.W.T., Ballantine L., Hastrop K. Food allergy. *Lancet* 1978; 1 (8061): 773.
17. Ellis A., Linaker B.D. Non celiac gluten sensitivity? *Lancet* 1978; 1 (8061): 1358.
18. Cooper B.T., Holmes G.K., Ferguson R., Thompson R.A., Allan R.N., Cooke W.T. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801–806.
19. Carroccio A., Mansueto P., Levitt M.D. i wsp. Non celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898–1906.
20. Besierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. i wsp. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (3): 508–514.
21. Volta U. Indagine su sensibilità a la glutine non celiaca: risultati preliminari. *Celiachia Notizie* 2013; 1: 58–60.
22. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. i wsp. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903–911.
23. Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. i wsp. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 303: G1262–1269.
24. Sapone A., Lammers K., Casolaro V. i wsp. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
25. Volta U., de Gorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 295–299.
26. Junker Y., Zeissing S., Kim S.J. i wsp. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 2395–2408.
27. Gibson P.R., Shepherd S.J. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 657–666.
28. Turvet S.E., Broide D.H. Innate immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (supl. 2): 24–32.
29. Solid L.M., Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from celiac disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 249–302.
30. Bonilla F.A., Oettgen H.C. Adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (supl. 2): 33–40.
31. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG clinical guidelines: diagnosis of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656–676.