

Michele Caselli et al. **Test-based exclusion diets in gastro-esophageal reflux disease patients: A randomized controlled pilot trial.** *World J Gastroenterol* 2014 December 7; 20(45): 17190-17195.

**Testil baseeruv välistamisdieet gastroösofageaalse refluksiga patsientidel: juhuvalikuga kontrollitud pilootuuring.**

### **Kokkuvõte**

**EESMÄRK:** Uurida gastroösofageaalse reflukshaiguse kliinilist vastust toidutalumatus testil baasil koostatud välistamisdieedile.

**MEETODID:** kaksikpime juhuvalikuga kontrollitud RCT pilootuuring viidi läbi 38 GERD patsiendi peal, kes vastasid osaliselt prootoni pumba inhibiitoritele (PPI ravi või kellele) või kellele ravi ei toiminud. Patsientidelt võeti tühja kõhuga veri ja teostati leukotsütotoksiline test 60 toiduaine paneeliga. Seejärel uuriti leukotsütide reaktsiooni (ümardumine, vakuolisatsioon, liikuvuse vähenemine, lamenumine ja rakuseina terviklikkuse kadumine) optilise mikroskoobi all, määrates muutuste astmed järgmiselt: tase 0 = negatiivne, tase 1 = kergelt positiivne, tase 2 = mõõdukalt positiivne, tase 3 = kõrgelt positiivne.

Igale patsiendile määrati „õige“ dieet, mis välistas toiduained, mis kutsusid esile mõõdukaltõsise reaktsiooni ja „kontroll“ dieet, mis neid toiduaineid sisaldas. Seega said 20 patsienti „õige“dieedi ja 18 „kontroll“ dieedi; kuu aja pärast (T1) määrati sümptomide tõsidus GERD mõju skaalaga (GERD impact scale (GIS)). Seejärel viidi kontrollgrupi patsiendid üle „õigele“ dieedile ja sümptomide tõsidust hinnati uuesti kolme kuu pärast (T2).

**TULEMUSED:** Algselt (T0) ei olnud erinevusi (*keskmine GIS üldine skoor oli 6.68* (vahemik: 5-12) kahe grupi näitajate vahel. ( $6.6 \pm 1.19$  vs  $6.7 \pm 1.7$ ). Kõik patsiendid reageerisid mõõdukalt/tugevalt vähemalt 1 toiduainele (vahemik: 5-19), kusjuures märkimisväärselt suurem hulk toiduaineid kutsus esile reaktsiooni kontrollgrupil võrreldes „õige“grupiga (11.6 vs 7.0,  $P < 0.001$ ). Toiduained, mis kõige sagedamini reaktsioone esile kutsusid, olid piim, lehtsalat, õllepärm, sealiha, kohv, riis, spargel, tuunikala, nendele järgnesid munad, tomat, teravili, krevetid ja keemiline pärm. T1-s toimus GIS skoori vähenemine mõlemas grupis („õige“ grupp  $3.3 \pm 1.7$ , -50%,  $P = 0.001$ ;

kontrollgrupp  $4.9 \pm 2.8$ , -26.9%,  $P = 0.02$ ), kuid GIS skoor oli märkimisväärselt madalam „õige“ grupis võrreldes „kontroll“grupiga ( $P = 0.04$ ). T2-s, pärast dieetide vahetamist, näitas „kontroll“grupp edasist GIS skoori vähenemist ( $2.7 \pm 1.9$ , -44.9%,  $P = 0.01$ ), samas kui „õige“ grupp seda ei teinud ( $2.6 \pm 1.8$ , -21.3%,  $P = 0.19$ ), ning seetõttu ei olnud erinevusi kahe grupi GIS skoorides.

**JÄRELDUS:** Tulemused näitavad, et toidu talumatus võib mängida rolli GERD sümptomide arenemises ja LEUKOTÜTOKSILISEL testil baseeruv välistamisdieet võib olla võimalik terapeutiline lähenemine, kui PPI ei ole efektiivne või näidustatud.

**Võtmesõnad:** Gastro-ösofageaalne refluks, toidu talumatus, leukotsütotoksiline test, välistamisdieet, ravi.

**OLULINE INFO:** Eelnevalt oleme uurinud seda, et GERD sümptomid vastavad välistamisdieedile, mis baseerub toidu talumatuse testil. Selles RCT pilootuuringus me leidsime, et patsiendid, kes osaliselt või täielikult ei reageerinud prootonpumba inhibiitoritele, kogevad märkimisväärselt paranemist sümptomides, võrreldes kontrollgrupi isikutega pärast kuuajalist leukotsütotoksilise testi tulemuste baasil koostatud välistamisdieeti. Need tulemused viitavad toidu talumatuse võimalikule rollile GERDi sümptomide etiopatogeneesis ja välistamisdieedi võimalikule kasutamisele teraapias, kui prootoni pumba inhibiitorid ei ole efektiivsed või näidustatud.

### **Sissejuhatus**

Gastro-ösofageaalne reflukshaigus (GERD) on äärmiselt sage krooniliste tagasilangustega seisund, mida iseloomustavad kõrvetised ja maohappe üleskerkimine. See on sagedasem läänelikus populatsioonis, kus patsiente iseloomustab „sotsiaalne ja tööelu“ [1,2]. GERDi etiopatogenees on suuresti tundmatu, kuigi pea 20% lääneliku ühiskonna täiskasvanutest on mõjutatud igapäevaselt refluksi sümptoomidest [1]. Tähelepanuväärne hulk, vähemalt 50% GERD patsientidest saab pidevalt ravimeid [3]. Selline olukord on tuntud vähiriski soodustajana [4,5]. Kuigi sellise gastrointestinaalse (mao-soole) sisu tagasivoolu patogenees on tundmatu, on teada, et ebanormaalne mao-soolesisu kokkupuude söögitoru limaskestaga, söögitoru ebapiisav puhastumine, madal söögitoru sfinkteri puudulik talitlus ja aeglustunud mao tühjenemine omavad arvatavat rolli GERDi patogeneesis. Vaatamata mitmetele uuringutele (sh endoskoopia, 24-tunnine pH jälgimine, baariumiga söögitoru radiograafia, prootonpumba inhibiitor-test (PPI test), gastroösofageaalne stsintigraafia) on GERD diagnoosimiseks olemas, ei ole nendest ükski diagnostiline, olemasolevad juhendid soovivad alla 50-aastaseid patsiente ravida baseeruvalt sümptoomidele [6,7]. Seega on sümptoomide hindamine ja GERDi skoor peamised nende patsientide diagnoosis ja ravis, mitmeid valideeritud küsimustikke kasutatakse kliinilises praktikas [8]. Toidutalumatus võimalikku rolli GERDi etiopatogeneesis on välja pakutud meie teadlaste grupi poolt hiljutises retrospektiivses raportis [9], milles me hindasime leukotsütoksilise testi tulemusi, kasutades 60 toiduainega testipaneeli. See test baseerub vereanalüüsis toiduainetega otseses kontaktis olevate leukotsüütide reaktsiooni silma all hindamisel. Leukotsüütide vaatlemise alusel määrati toiduekstraktidele reageerimise astmed vastavalt skaalale: tase 0 = negatiivne, tase 1 = kergelt positiivne, tase 2 = mõõdukalt positiivne, tase 3 = kõrgelt positiivne vastasid vaadeldavate leukotsüütide seisundile (1), mis reageerisid tursumisega, millele järgnes vakuolide moodustumine ja lõpus kahjustumine ja (2) reageerivate leukotsüütide arvule/hulgale. Praeguseks hetkeks arvatakse, et nendel testidel on nõrk kliiniline spetsiifilisus ja tundlikkus [10], mistõttu me lõime hüpoteesi, et kõige olulisemaks põhjuseks sellele võib olla väga sage kergelt positiivsete tulemuste esinemine [9]. Seega, me otsustasime välistada tase 1 ning alustada uurimust tasemest 2. Sel teel saime tugeva erinevuse GERD patsientide ja kontrollgrupi isikute vahel ja testil-baseeruv välistamisdieet oli efektiivne kõikidel patsientidel [9]. Selle alusel viisime me läbi selle prospektiivse juhuvalikuga kontrollitud pilootuuringu, seades järgmised eesmärgid: (1) hinnata mõõdukat/tõsist leukotsütoksilist reaktsiooni GERDi sümptoomidega patsientidel ja (2) hinnata kliinilist vastust testil baseeruvale välistamisdieedile võrreldes „kontroll“ dieediga.

## **MATERJAL JA MEETODID**

### ***Patsiendid***

Uuringusse võeti ambulatoorsed patsiendid, kes käisid Ferrara Haigla gastroenteroloogia osakonnas tüüpiliste GERD sümptoomidega (kõrvetised ja refluks ehk maohappe tagasiheide). Sümptoomide tõsidust hinnati gastroösofageaalse reflukshaiguse mõju skaala (GIS) küsimustikuga [11]. Tulemus võrdne või suurem kui 5 esimese nelja kliinilise küsimuse osas (valu rinnus/rinnaku taga, tagasiheide/happe maitse suus, põletustunne rinnus/rinnaku taga, ja kõrvetiste või happe refluksiga seotud valus kurk/hääle kähedus), kasutati kui lõigatud (*cut-off*) väärtust uuringusse kaasamiseks.

Nende patsientide seast värvati ainult PPI ravile allumatud või osaliselt ravile vastavad (st patsiendid, kes kogesid ainult kergelt sümptoomide vähenemist pärast 4 nädalast ravi või kes algselt vastasid PPI ravile, kuid sümptoomid tulid tagasi 4 nädala jooksul PPI ravi ajal).

Patsiendid alarmeerivate sümptomidega (düsfaagia, planeerimatu kaalu kaotus, anoreksia, korduv oksendamine, mass ülakõhus, aneemia, veriroe (hematemesis/melena) ja üle 50 aastased patsiendid, kelle perekonnas on olnud mao/söögitoru vähki, välistati. Tsöliaakia või laktoosi talumatusega patsiendid välistati samuti. Uuringu protokoll kiideti heaks kohaliku eetikakomitee poolt ja kõik patsiendid andsid kirjaliku informeeritud nõusoleku.

**TABEL 1.**

|                                    | <b>“Õige” grupp</b> | <b>“Kontroll” grupp</b> | <b>Kokku</b> |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------|
| Patsiendid (n)                     | 20                  | 18                      | 38           |
| Vanus                              | 45 ± 9.6            | 50.4 ± 7.7              | 47.5 ± 9.1   |
| Mehed, n (%)                       | 5 (25)              | 2 (11.1)                | 7 (18.4)     |
| aeg 0: GIS                         | 6.6 ± 1.9           | 6.7 ± 1.7               | 6.7 ± 1.8    |
| P                                  | 1.3 ± 0.9           | 1.4 ± 0.9               | 1.3 ± 0.9    |
| R                                  | 1.7 ± 0.6           | 2.0 ± 0.9               | 1.8 ± 0.8    |
| B                                  | 1.9 ± 0.8           | 2.0 ± 0.7               | 2.0 ± 0.8    |
| S                                  | 1.8 ± 1.0           | 1.4 ± 1.0               | 1.6 ± 0.9    |
| Reaktsiooni esilekutsuvad toidud 1 | 7 (6-12)            | 11.7 (7-19)             | 9.2 (6-19)   |
| Tase 2 reaktsioon                  | 5.6                 | 9.2                     | 7.2          |
| Tase 3 reaktsioon                  | 1.4                 | 2.5                     | 1.9          |

Keskmine arv toite, mis põhjustavad reaktsiooni, vahemikud on sulgudes. Andmed on väljendatud absoluutarvudena (protsendid) või keskmine ± SD.

### **Meetodid**

Tegemist oli kaksikpimedada juhuvalikuga kontrollitud paralleeluuringuga (*parallel design*), kus, kus patsiendid võeti juhuvalikuga testil baseeruvasse dieetgruppi, kas “õigesse” või “kontrollgruppi”. Mõlema grupi dieetid olid testi-põhised, seejuures “õige” dieet välistas kõik toidud, mis andsid leukotsütotoksilises testis mõõduka-tõsise reaktsiooni, “kontroll” dieet välistas toidud, mis reaktsioone ei tekitanud.

Sedasi vältisime võimaluse, et standardiseeritud testil mittebaseeruv “kontrolldieet“ võiks välistada juhuslikult toidu, mis tekitab neile patsientidele reaktsiooni. Osalemise ajal koguti vereproovid igalt patsiendilt ja saadeti kohalikku Toidutalumatuse ja Toitumise Assotsiatsiooni Uurimiskeskuse laborisse, kus leukotsütotoksilised testid teostati. Testimisel kasutati 60 toiduaine ekstraktiga paneeli (Antigenia s.r.l., Bologna, Itaalia) vastavalt tootja juhistele.

Vere tsentrifugeerimisega kogutud leukotsüütide kiht suspendeeriti steriilselt destilleeritud vee ja seerumi segusse ning seejärel asetati katseklaasile, mis oli eelnevalt kaetud kuivatatud testitava toiduekstraktiga. Töötaja hindas optilise mikroskoobiga (40 x suurendus) värvimata leukotsüüte erineva intervalliga, kuni kahe tunni jooksul. Arvesse võeti liikumise puudulikkus, ümardumine, vakuoliseerumine, lamendumine, fragmenteerumine või lagunemine, mida hinnati järgnevalt: tase 0 = negatiivne, tase 1 = kergelt positiivne, tase 2 = mõõdukalt positiivne ja tase 3 = kõrgelt positiivne, nagu eelnevalt öeldud.

Vastavalt meie eelnevale uuringule [9], välistasime tase 1 vastuse ja arvestasime ainult mõõdukaid-tõsiseid reaktsioone. Sel viisil parandasime testi spetsiifilisust (mille suurim kriitika on seotud ekstreemselt sagedaste positiivsete reaktsioonidega) ja välistasime nii vähe toite kui võimalik, kergendades sellega patsientidel dieedi järgmist.

Nii “õige” kui “kontroll” dieedid olid korraldatud vastavalt testi tulemustele. “Õige” dieedi puhul välistati kõik toidud, mis seostusid tase 2-3 reaktsioonidega, samal ajal kui “kontroll” dieedi puhul elimineeriti toidud, mis reaktsioone esile ei kutsunud.

Sel viisil me välistasime võimaluse, et toiduained, mis kutsuvad esile mõõdukaid-tõsiseid reaktsioone, võiksid olla juhuslikult “kontroll” dieedist välistatud. Pakutud dieedid ei erinenud kaloraažilt. Patsiendid olid paigutatud ühele kahest dieedist juhuvaliku alusel (arvuti abil juhuslikku numbrigeneraatorit kasutades); nii patsiendid kui ka kliiniline/dietoloogiline meeskond olid “pimedad” mõlema patsiendigrupi suhtes (nad ei teadnud, millises grupis patsiendid asusid).

Sümptoome hinnati uuringusse värbamise hetkel (T0) ja pärast ühte (T1) ja kolme kuud (T2). Ajapunktis T1 asendati “kontroll” dieet “õige” dieediga, samal ajal kui patsiendid, kes olid määratud “õige” dieedile T0 ajapunktis, jätkasid ettekirjutatud dieediga. T1 ja T2 ajapunktides täitis iga patsient GIS küsimustiku, teda vaatas läbi gastroenteroloog ja toitumist hindas dietoloog. Arvestati nii üldist GIS tulemust kui ka iga üksiku ühiku tulemust (*P* rinna/rinnakutaguse valu jaoks, *R* tagasiheite/happe maitse suus jaoks, *B* põletustunde rinnas/rinnaku taga jaoks ja *S* valusa kurgu/hääle käheduse jaoks, mis on seotud happe refleksi või kõrvetistega). Iga kirje tulemus määrati baseerudvalt selle spetsiifilise sümptoomi sagedusele järgnevalt: mitte kunagi = 0 punkti, vahepeal = 1 punkti, tihti = 2 punkti ja igapäevaselt = 3 punkti.

### Statistilised analüüsid

Pidevmuutujad väljendati keskmisena  $\pm$  SD või mediaanina (kvartiilhaare *interquartile range*) kus vajalik. Keskmisi (gruppide vahel) võrreldi ühesuunalise ANOVA-ga, samas kui mediaanid võrreldi Mann-Whitney testiga. Keskmised (grupi siseselt) võrreldi paarisproovide *t* testiga. Korrelatsioonid pidevmuutujate vahel testiti Pearson'i korrelatsiooniga. Proportsioone võrreldi  $\chi^2$  testiga. Kõik analüüsid teostati SPSS-ga Windows statistika paketi, versioon 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, United States).

### TULEMUSED

Alates 2011 märts kuni 2012 detsember värvati 38 patsienti uuringusse (keskmine vanus: 47.5 aastat; 18,4% mehed). Algpunktis (T0) oli keskmine üldine GIS skoor 6.68 punkti (vahemik: 5-12). Kõik patsiendid reageerisid mõõdukalt/tugevalt vähemalt ühele toiduainele (vahemik: 5-19). Tabel 1 võtab kokku patsientide tähtsaimad karakteristikud algpunktis. Kahe grupi vahel ei esinenud märkimisväärset erinevust vanuse, soo ja sümptomide tõsiduse osas. Toiduainete arv, mis põhjustas leukotsütotoksilises testis mõõduka-tõsise reaktsiooni, oli kõrgem “kontroll” grupil võrreldes “õige” dieedi grupiga (11.6 vs 7.0,  $P < 0.001$ ). Toiduained, mis leukotsütotoksilises testis olid tihedamini seotud positiivse tulemusega, on välja toodud Tabelis 2. T0 ajapunktis olid nii keskmine GIS üldine skoor kui ka alaskooride keskmine kahe grupi patsientidel sarnased ( $6.6 \pm 1.9$  vs  $6.7 \pm 1.7$ ) (Joonis 1). Kummaski grupis ei registreeritud ühtegi spetsiifilist kõrvaltoimet ning patsiendid ei langenud uuringust välja.

#### Ajapunkt 1 tulemus: GIS skoor pärast 1 kuu kestnud eliminatsioonidieeti

Üks kuu pärast eliminatsioonidieediga alustamist (T1) toimus “õiges” testilbaseerivas dieedigrupis oluline vähenemine (-50%) GIS üldskooris ( $6.6 \pm 1.9$ -lt  $3.3 \pm 1.7$ -le,  $P = 0.001$ ). “Kontroll” grupi patsientidel toimus samuti märkimisväärne vähenemine GIS üldskooris (-26.9%,  $6.7 \pm 1.7$ -lt  $4.9 \pm 2.8$ -le,  $P = 0.02$ ), kuigi see oli palju väiksem kui “õige” dieedi

grupis. Õigupoolest oli T1 ajapunktis kahe grupi vaheline erinevus keskmistes GIS skoorides märkimisväärne, puudutades nii GIS üldskoori ( $3.3 \pm 1.7$  vs  $4.9 \pm 2.8$ ,  $P = 0.04$ ) kui ka B alamskoore ( $1.0 \pm 0.7$  vs  $1.5 \pm 0.8$ ,  $P = 0.05$ ) (Joonis 1).

### **Ajapunkt 2 tulemus: GIS skoor pärast “õige dieedi vahetust”**

Vaatamata edasisele vähenemisele T2 ajapunktis (-21.3%) ei erinenud “õige” dieedi grupi T2 eriti T1 GIS skoorist ( $3.3 \pm 1.7$  vs  $2.6 \pm 1.8$ ,  $P = 0.19$ ) (Joonis 1). Vastupidi, “kontroll” grupi patsientidel toimus edasine GIS skoori märkimisväärne vähenemine (-44.9%,  $4.9 \pm 2.8$  vs  $2.7 \pm 1.9$ ,  $P = 0.01$ ). T2 ajapunktis ei olnud keskmised GIS üldskoorid ja alamskoorid kahe grupi vahel statistiliselt erinevad (andmeid pole näidatud).

| <b>Toiduaine</b> | <b>Reaktsioonid kokku</b> | <b>Tase 2</b> | <b>Tase 3</b> |
|------------------|---------------------------|---------------|---------------|
| Piim             | 32                        | 23            | 9             |
| Aedsalat         | 20                        | 14            | 6             |
| Õllepärm         | 15                        | 7             | 8             |
| Sealiha          | 12                        | 8             | 4             |
| Kohv             | 12                        | 8             | 4             |
| Riis             | 11                        | 2             | 9             |
| Merikeel         | 11                        | 11            | 0             |
| Spargel          | 10                        | 9             | 1             |
| Tuunikala        | 10                        | 10            | 0             |
| Muna             | 9                         | 6             | 3             |
| Tomat            | 9                         | 8             | 1             |
| Teravili         | 8                         | 5             | 3             |
| Krevetid         | 8                         | 8             | 0             |
| Keemiline pärm   | 8                         | 6             | 2             |

Selliste soole funktsionaalsete haiguste etiopatogeneesi nagu ärritatud soole sündroom (IBS), funktsionaalne düspepsia ja GERD pole veel kaugeltki selge. Viimaste aastate jooksul on suurenenud avaldatud andmete hulk, mis viitavad võimalikule toidutalumuse rollile nende meditsiiniliste seisundite puhul. Tähelepanu on eriti suunatud IBS-le, ja mitmed uuringud on kinnitanud võimalikku testidel-baseeruvate välistamisdieetide efektiivsust IBS sümptomidele [12-14]. Meile teadaolevalt on see esimene kontrollitud topeltpime juhuvalikuga uuring, mis mitte ainult ei kasuta leukotsütotoksilist testi testil-baseeruva välistamisdieedi aluseks, vaid püüab ka valideerida testi “kontroll” testil-baseeruva dieediga. Meie esialgsed andmed näivad toetavat fakti, et toidutalumusega seotud patogeneesi mehhanismid võivad mängida rolli GERD etiopatogeneesis. GIS skoori modifikatsioonid T0-st T2-ni mõlema grupi patsientidel näitavad selgelt, et vähenemine “õige” dieedi grupi T1 ajapunktis on võrdne vähenemisega, mida märgati “kontroll” grupil T2 ajapunktis.

See tähelepanek näib kinnitavat “õige” testil-baseeruva dieedi efektiivsust GERD sümptomide mõju vähemisel umbes 4%-50%. Märkimisväärne, kuid väiksem vähenemine GIS skooris T0-st T1-te, mida märgati “kontroll” grupis (-26.9%), tuleneb arvatavasti platseebo efektist, samuti nagu kerge (mitte märkimisväärne) GIS skoori vähenemine “õige” dieedi grupis T1-st T2-te. Platseebo efekti on hinnatud eriti tugevaks, kui ravi seisneb dieedis, eriti tingimusel, et ravitav on funktsionaalne haigus [15,16].

Vaatamata sellele, et platseebo efekt võib olla olemas ja võib põhjendada sümptomide vähenemist patsientidel pärast kontrolldieeti, toimus patsientidel, kes järgisid “õiget” testil-baseeruvat dieeti, märkimisväärselt suurem sümptomide vähenemine võrreldes kontroll-

grupiga, nagu ka inimestel kontroll grupis pärast “dieedi vahetamist”, mis näitab, et “õige” dieedi efekt ei saa olla tingitud platseebo efektist.

Meie tulemused viitavad sellele, et kuigi mitte kõik GERD sümptoomid ei pruugi olla seostatavad toidutalumatusesega, võib see patogeneetiline seisund mängida rolli GERD sümptoomide arengus. Seega, testil-baseeruvaid välistamisdieete võib pidada efektiivseks ja kuluefektiivseks ravivahendiks, kõrvaltoimetevaeseks ja eriti näidustatuks siis, kui PPI ravi ei ole efektiivne või näidustatud.

Leukotsütotoksiline test näib olevat efektiivne toiduainete identifitseerimisel, mille välistamine seostub GERD sümptoomide kliinilise paranemisega juhul, kui arvestada ainult mõõdukaid-tugevaid reaktsioone. Tulemusena märkasime, et toiduainete paneel (toiduained), mis olid õige sagedamini haaratud leukotsütotoksilisse reaktsiooni, oli sarnane sellega, mida märkasime meie eelnevas retrospektiivses raportis [9], ja silmapaistvalt erinev toiduainetest, mis varem olid seotud GERD sümptoomidega (šokolaad, münt, sibulad ja tsitruselised), kinnitades vaid mündi, toidurasvade, kohvi ja tomati rolli.

Eelnevalt oleme avaldanud arvamust, et põhjendus leukotsütotoksiliste testide kasutamiseks võib olla seotud T regulatoorsete rakkude rolliga. Viimastel aastatel on selgunud spetsiifiliste retseptorite ja kaasasündinud immuunsuse spetsialiseerunud rakkude roll antigeenide äratundmisel ja identifitseerimisel. Antigeenide täielik äratundmine selle retseptorite süsteemi poolt on toiduainete- või mikroorganismide talumise aluseks. Kui antigeen ei ole kohaselt ära tuntud, võib saada mingit sorti adaptiivne immuunvastus aktiveeritud (allergia või talumatus), ja see on tihedalt seotud T- regulaator rakusüsteemi efektiivsusega. Kooskõlas käesolevaga, näitavad intrigeerivad andmed [17], et T-regulaatorsed rakud indutseerivad allergiliste haiguste mahasurumist, supresseerides IgE-d ja indutseerides IgG4.

Me oleme eelnevalt pakkunud [9], et T-regulaatorsete rakkude üleregulatsioon võib indutseerida mõlema, nii IgG4 kui leukotsütides toimuvate toksiliste reaktsioonide tõusu T-regulaatorsete rakkude aktiivsuse tulemusena ja see fenomen võib kirjeldada talumatuse patogeneetilist alust. T-regulaatorsete rakkude regulatsiooni sisund võib olla võtmepunkt: kui allergiline reaktsioon võib olla sõltuv T-regulaatorsete rakkude maha-regulatsioonist, võib talumatuse reaktsioon olla T-regulaatorsete rakkude üles-regulatsiooni tulemus. Selle esialgse uuringu tulemus näib vihjavat, et välistamisdieet, mis baseerub kasutatud leukotsütotoksilise testi mõõdukal-tõsisel reaktsioonil, võib olla efektiivne GERD sümptoomide tõsiduse vähendamisel patsientidel, kes ei vasta üldse või vastavad osaliselt PPI ravile. Kuna testil-baseeruvad välistamisdieetid on väga kuluefektiivsed ja ilma raskete kõrvaltoimeteta, võib neid pidada võimalikuks raviviisiks GERD puhul, kui PPI ei ole efektiivne või pole näidustatud.

**Joonis 1 Histogramm võrdleb keskmist üldist GIS skoori, mis on saadud “õige” dieedi grupis ja kontroll dieedi grupis T0 ajapunktis (alguses), T1 ajapunktis (üks kuu pärast dieediga alustamist) ja T2 ajapunktis (kolm kuud pärast dieediga alustamist “õige” dieedi grupis, 2 kuud pärast “dieedi vahetamist” kontroll grupis). Veatulbad näitavad standardhälvet.  $aP < 0.05$  “õige” dieet vs “kontroll” dieet.**

## KOMMENTAARID

### *Taust*

Gastro-ösofageaalne reflukshaigus (GERD) on väga tavaline seisund, mida iseloomustavad kõrvetised ja maohappe tagasivool koos kroonilise relapsidega (tagasilangustega) kuluga. Kuigi on teada, et seda põhjustab ebanormaalne ösofageaalse lima ja maost pärit happelise sekreedi vaheline kontakt, on selle haiguse etiopatogenees jäänud tundmata. Eelnevalt oleme püstitanud hüpoteesi toidutalumatususe võimalikust rollist leukotsütotoksiliste testide tulemustele tuginedes. Patsiendid, kes on alla 50 aastased ja ilma kõrge tüsistuste riskita, on kergesti ravitavad nende sümptomide baasil prooton pumba inhibiitoritega (PPI); sellegi oolest on ravile allumatuid või osaliselt alluvaid patsiente, kes võiksid saada kasu uutest terapeutilistest lähenemistest.

### *Uuringu piirid*

Uuringu eesmärk on leida PPI-le mitte vastavate GERD patsientidele ravivõimalust.

### *Uuenduslikkus ja läbimurre*

Toidutalumatususe määramiseks kasutatav *Leukotsütotoksiline test* on üks kättesaadavatest meetoditest olemasoleva talumatuse testimiseks toiduainete paneeli suhtes. Selle spetsiifilisust ja tundlikkust on peetud kehvaks, kuid see probleem on ületatav, arvestades ainult mõõdukas-tugev positiivseid reaktsioone. Sedasi määrasid autorid “õige” välistamisdieedi, mis oli vaba mõõdukas-tugev positiivset reaktsiooni andvatest toitudest ja “kontroll” dieedi, mis oli vaba reaktsiooni mitteandvatest toitudest. Leiti, et GERD patsientidel, kes järgisid “õige” dieeti, said märkimisväärse sümptomide paranemise võrreldes “kontroll” grupiga.

### *Rakendamine*

Leukotsütotoksilise testi mõõdukas-tugev reaktsioonidel põhinev välistamisdieet võib olla efektiivne, vähendamaks GERD sümptomide tõsidust patsientidel, kes ei vasta üldse või vastavad halvasti/osaliselt PPI ravile. Olles väga kuluefektiivne ja tõsiste kõrvaltoimetevaba, võib välistamisdieet olla võimalik ravivõimalus GERD-le, kui PPI pole efektiivne või pole näidustatud.

### *Terminoloogia*

Leukotsütotoksiline test baseerub leukotsütüüdi optilisel hindamisel vereproovidest, mis on viidud otsekontakti toiduainetega. Leukotsütüüdi vaatluse alusel hinnati reageerivate leukotsütüüdi koguarvu ja reaktsiooni astet toiduekstraktidele vastavalt leukotsütüüdi seisundile, mis reageerivsid ümardumisega, seejärel vakuoolide arendamisega ja lõpuks degradeerumisega ning. Välistamisdieedid on dieedid, mis on koostatud kindlaid toiduaineid patsientide menüüst välistades. Uuringus välistati “õige” dieedis toiduained, mis andsid mõõdukas-tõsise reaktsiooni, samas kui “kontroll” dieedid välistasid toiduained, mis leukotsütotoksilise testiga reaktsiooni ei andnud.

### *Kolleegidepoolne hinnang*

Autorid uurisid GERD sümptomide kliinilisi vastuseid välistamisdieedile toidutalumatususe testidel baseerudes kaksikpimesdas juhuvalikuga kontrollitud pilootuuringus patsientidel, kes ei vastanud üldse või vastasid osaliselt PPI ravile. Pakuti välja, et toidutalumatus võib omada rolli GERD sümptomide arengus ja leukotsütotoksilise testi põhine välistamisdieet võib olla potentsiaalne ravivõimalus, kui PPI ravi on väheefektiivne. Arvestades seda, et test, mida

kasutatakse toidule tundlikkuse hindamiseks, on olnud siiani küsitava kasutatavusega, on see kahtlemata huvitav uuring. Samuti on väga huvitav, et mõlemad grupid, need kes elimineerisid reaktsioone tekitanud toidud kui need, kes elimineerisid reaktsiooni mittetekitanud toidud, näitasid GERD sümptomide vähenemist, viidates platseeboefektile.

## REFERENCES

- 1 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717
- 2 Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004; 22:
- 3 Ofman JJ, Shaw M, Sadik K, Grogg A, Emery K, Lee J, Reyes E, Fullerton S. Identifying patients with gastroesophageal reflux disease: validation of a practical screening tool. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1863-1869
- 4 Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 627-636
- 5 Lada MJ, Nieman DR, Han M, Timratana P, Alsalahi O, Peyre CG, Jones CE, Watson TJ, Peters JH. Gastroesophageal reflux disease, proton-pump inhibitor use and Barrett' s esophagus in esophageal adenocarcinoma: Trends revisited. *Surgery* 2013; 154: 856-864; discussion 864-866
- 6 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328;
- 7 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-1391, 1391.
- 8 Chassany O, Shaheen NJ, Karlsson M, Hughes N, Rydén A. Systematic review: symptom assessment using patientreported outcomes in gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1412-1421
- 9 Caselli M, Zeni E, Lo Cascio N, Alvisi V, Stanghellini V. A possible role of food intolerance in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2115-2117
- 10 Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793-796
- 11 Jones R, Coyne K, Wiklund I. The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1451-1459
- 12 Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464
- 13 Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 800-807
- 14 Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, Saruc M, Aksu M, Gunsoy HG, Tozun N. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache* 2013; 53: 514-525
- 15 Dobrilla G, Zancanella I, Benvenuti S, Comberlato M, Amplatz S, Di Fede F, De Guelmi A. [Diet and drugs in the therapy of nonorganic dyspepsia: the hypothesis and factual data]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1996; 42: 71-82
- 16 Haller D, Antoine JM, Bengmark S, Enck P, Rijkers GT, Lenoir-Wijnkoop I. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic



inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2010; 140: 690S-697S

17 Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008; 63: 1455-1463