

## Mittetsöliaakiline gluteenitalumatus

Larsen J, Dall M, Antvorskov JC, Weile C, Engkilde K, Josefsen K, Buschard K.  
**Dietary gluten increases natural killer cell cytotoxicity and cytokine secretion.** Eur J Immunol. 2014 Oct;44(10):3056-67.

### Toidust pärit gluteen tõstab loomulike tapjarakkude (NK) tsütotoksilisust ja tsütokiinide sekretsiooni

Toidugluteen mõjutab I tüüpi diabeedi kujunemist mitterasvunud diabeetilisel (*nonobese diabetic* (NOD) hiirel ja bioaretatud rottidel ning mõjutab laia hulka immunoloogilisi faktoreid pankreases ja sooles. Käesolevas uuringus uuriti gluteeni toimet NK rakkudele *in vitro* ja *in vivo*. Me demonstreerisime, et gliadiin tõstis otsest tsütotoksilisust ja demonstreerisime, et gliadiin tõstis otsest tsütotoksilisust ja IFN- $\gamma$  sekretsiooni hiire põrna rakkudest ja NK rakke pankrease beeta-rakkude MIN6liini rakkude vastu. Lisaks viis MIN6 rakkude stimulatsioon märkimisväärsele C57BL/6 CD107a(+) NK rakkude degranulatsiooni proportsiooni tõusule). C57BL/6 pancreaatiliste saarekeste stimulatsioon gliadiiniga tõstis märkimisväärselt tIL-6 sekretsiooni. Gluteenisisaldav dieet viis *in vivo* kõrgemale NKG2D and CD71 tootmisele NKp46(+) rakkude peal kõikides lümfoidorganites BALB/c –s ja NOD hiirtel võrreldes gluteenivaba dieediga. Meie andmed viitavad sellele, et toidust pärit gluteen tõstab hiire NK-rakkude aktiivsust pankrease beeta.rakkude vastu. See mehhanism võib panustada I tüüpi diabeedi arenemisse ja selgitada kõrgemat haiguse esinemist gluteeni andmisel NOD hiirele.

*Dietary gluten influences the development of type 1 diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice and biobreeding rats, and has been shown to influence a wide range of immunological factors in the pancreas and gut. In the present study, the effects of gluten on NK cells were studied in vitro and in vivo. We demonstrated that gliadin increased direct cytotoxicity and IFN- $\gamma$  secretion from murine splenocytes and NK cells toward the pancreatic beta-cell line MIN6 cells. Additionally, stimulation of MIN6 cells led to a significantly increased proportion of degranulating C57BL/6 CD107a(+) NK cells. Stimulation of C57BL/6 pancreatic islets with gliadin significantly increased secretion of IL-6 more than ninefold. In vivo, the gluten-containing diet led to a higher expression of NKG2D and CD71 on NKp46(+) cells in all lymphoid organs in BALB/c and NOD mice compared with the gluten-free diet. Collectively, our data suggest that dietary gluten increases murine NK-cell activity against pancreatic beta cells. This mechanism may contribute to development of type 1 diabetes and explain the higher disease incidence associated with gluten intake in NOD mice.*

Adlercreutz EH, Weile C, Larsen J, Engkilde K, Agardh D, Buschard K, Antvorskov JC.  
**A gluten-free diet lowers NKG2D and ligand expression in BALB/c and non-obese diabetic (NOD) mice.** Clin Exp Immunol. 2014 Aug;177(2):391-403.

### Gluteenivaba dieet vähendab NKG2D ja ligandide tootmist BALB/c ja mitterasvunud diabeetilisel (NOD) hiirel

Toidu ja immuunparameetrite vaheline seos, mis võib mõjutada I tüüpi diabeedi patogeneesi, ei ole piisavalt selge. Soolestikus esineb NK rakkude group 2D (NKG2D) (CD314) ja tema ligandide aktiveerimise üleregulatsioon on tsöliaakia tunnus. Siiski ei ole teada gluteeni otsest mõju NKG2D moodustumisele. Meie andmed viitavad sellele, et gluteenivaba dieet vähendab NKG2D taset ja NKG2D ligandide tootmist. Sellised immunoloogilised muutused võivad panustada madalamasse T1D esinemisse gluteenivabal dieedil.

*The interplay between diet and immune parameters which could affect type 1 diabetes (T1D) pathogenesis is not sufficiently clarified. Intestinal up-regulation of the activating receptor natural killer group 2D (NKG2D) (CD314) and its ligands is a hallmark of coeliac disease. However, the direct effect of gluten on NKG2D expression is not known. We studied, by fluorescence activated cell sorter (lymphoid tissues) and reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (intestine and pancreatic islets), if a gluten-free diet (GF diet) from 4 weeks of age or a gluten-free diet introduced in breeding pairs (SGF diet), induced changes in NKG2D expression on DX5(+) (CD49b) natural killer (NK) cells, CD8(+) T cells and in intestinal and islet levels of NKG2D and ligands in BALB/c and non-obese diabetic (NOD) mice. Gluten-free NOD mice had lower insulinitis ( $P < 0.0001$ ); reduced expression of NKG2D on DX5(+) NK cells in spleen and auricular lymph nodes ( $P < 0.05$ ); and on CD8(+) T cells in pancreas-associated lymph nodes ( $P = 0.04$ ). Moreover, the level of CD71 on DX5(+) NK cells and CD8(+) T cells ( $P < 0.005$ ) was markedly reduced. GF and SGF mice had reduced expression of NKG2D and DX5 mRNA in intestine ( $P < 0.05$ ). Differences in intestinal mRNA expression were found in mice at 8, 13 and 20 weeks. Intestinal expression of NKG2D ligands was reduced in SGF mice with lower expression of all ligands. In isolated islets, a SGF diet induced a higher expression of specific NKG2D ligands. Our data show that a gluten-free diet reduces the level of NKG2D and the expression of NKG2D ligands. These immunological changes may contribute to the lower T1D incidence associated with a gluten-free diet.*

Hoffmanová I, Sánchez D. [Non-celiac gluten sensitivity]. Vnitr Lek. 2015 Spring;61(3):219-27. [Article in Czech]

**Mittetsöliaakiline gluteenitalumatus NCGS** on viimasel ajal tunnustatud teadlaste kogukonna poolt gluteeniga seotud häirete osana ja defineeritud kui gastrointestinaalsed (GI) ja/või ekstraintestinaalsed (väljaspool soolestikku) häired, mida kutsutakse esile gluteeni tarbimine tsöliaakiahaiguse ja nisuallergia puudumise puhul. Siiani ei ole veel olemas spetsiifilisi seroloogilisi markereid ja NCGS **diagnoos pannakse välistamise alusel**: CD (tsöliaakiahaigus) ja nisuallergia peavad olema välistatud, sümptoomid peavad paranema gluteenivaba dieediga ja diagnoos peab saama kinnitatud provokatsiooniga. Selles artiklis me anname teadaoleva informatsiooni NCGS patofüsioloogia, kliinilise ja epidemioloogilise spektri, diagnoosimise ja ravi kohta.

*Non-celiac gluten sensitivity has recently been recognized by the scientific community as a part of gluten-related disorders, and is defined as a condition with gastrointestinal and/or extra-intestinal symptoms triggered by gluten ingestion in the absence of celiac disease and wheat allergy. Currently, there is no specific serological marker and non-celiac gluten sensitivity remains a diagnosis of exclusion: testing for celiac disease and wheat allergy must be negative, symptoms must improve with a gluten-free diet, and diagnosis must be confirmed by the gluten challenge. In this article, we discuss current knowledge of pathophysiology, clinical and epidemiological spectrum, diagnosis, and treatment of NCGS.*

Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. **Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain?** J Gastrointestin Liver Dis. 2013 Dec;22(4):435-40.

## Mitte-tsöliaakiline gluteenitundlikkus (NCGS). Kas põhjus on gluteenis või teraviljas?

CD ehk tsöliaakiahaigus on immuunvahendatud põletikuline seisund peensooles, mis on esile kutsutud toidugluteeni ja sellega seotud valkude poolt geneetilise eelsoodumusega isikutel. Mitme viimase aasta jooksul on NCGS mõiste saanud märkimisväärset tähelepanu teadlaste hulgas ja meedias, gluteenivabalt toituvate inimeste arv kasvab. Seda seisundit iseloomustavad gastrointestinaalsed (GI) ja soolevälised sümptoomid, mis vähenevad gluteeni toidust väljajätmisel ning mille puhul ei esine allolevat tsöliaakiahaigust CD (*coeliac disease*) ega nisuallergiat. Sümptoomid kattuvad palju IBS-ga (ärritatud soole sündroomiga). Siiani aga (2013) ei ole välja selgitatud eristavaid markereid diagnoosi toetamiseks ja patogenees on siiani ähmane. Antud ülevaates antakse siiani teadaolev teadmine ning erinevate gluteeniga seotud häirete võimalikud patogeensed teed, et aidata mõista seda uut seisundit.

*Celiac disease is an immune-mediated inflammatory disorder of the small intestine caused by sensitivity to dietary gluten and related proteins in genetically predisposed individuals. Over the past several years, the concept of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) has gained significant interest from the scientific community and mass media and the number of individuals embracing a gluten-free diet is rapidly growing. This condition is characterized by gastrointestinal or extraintestinal symptoms that respond to gluten withdrawal without evidence for underlying celiac disease or wheat allergy. Symptoms display significant overlap with the irritable bowel syndrome. Many important factors regarding this relatively novel condition remain to be elucidated; no discriminative markers to support a diagnosis of gluten sensitivity have been identified yet and its pathogenesis remains obscure. Here we review the current knowledge on NCGS, and outline potential pathogenic pathways of different gluten related disorders in order to gain clues about the pathophysiology of this novel condition.*

Ashat M, Kochhar R. **Non-celiac gluten hypersensitivity.** Trop Gastroenterol. 2014 Apr-Jun;35(2):71-8.

## Mitte-tsöliaakiline ülitundlikkus

Enamus sümptomeid on subjektiivsed ja palju aastaid oldi hädas nendele isikutele diagnoosi panekuga. Kuigi sümptomaatika on sarnane IBD-le (ärritatud soole sündroomile), peetakse NCGS praeguseks ikkagi eraldi kliiniliseks üksuseks. Haiguse patoloogia ei ole päris selge ja teadmine selle seisundi kohta on rudimentaarne. Kirjutis viitab selle häire tähtsusele, toob välja võimalikud patoloogilised mehhanismid ja pakub diagnostilise algoritmi haigusega toimetulekuks.

*There has been an increasing interest in non-celiac gluten sensitivity (NCGS) in recent years. The condition is characterized by both gastrointestinal and extra-intestinal symptoms that respond to gluten withdrawal. Vt eelmist.. Most of the symptoms are subjective and for many years such patients remain in a diagnostic dilemma. Although symptomatology is similar to irritable bowel syndrome (IBS), NCGS is now regarded as a distinct clinical entity. Vt eelmist. However, the disease pathology is not well elucidated and our knowledge of NCGS is still very rudimentary. This review highlights the importance of this new clinical entity, outlines its pathological mechanisms and suggests a diagnostic algorithm for its management.*

Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839-53.

**Mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus: uus rajajoon gluteeniga seotud häiretele (vt rohkem artiklist inglise keeles <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820047/>)**

Artikli algus pt 1-4: Tsöliaakiaga mitteseotud gluteenitundlikkust (*Non Celiac Gluten sensitivity (NCGS)*) kirjeldati esmakordselt 1980ndatel. Viimasel ajal on seda uuesti intensiivselt uurima hakatud. Sellisele sündroomile on iseloomulikud nii soole- kui soolevälised sümptoomid, mis tekivad gluteenisisaldavat toitu tarbides ning ei ole seotud ei tsöliaakia ega nisuallergiaga (CD, WA). Kuigi NCGS sagedust ei teata, on olemas epidemioloogilisi andmeid. On ka leitud suur kattuvus IBS ja NCGS vahel ning mitmed uuringud viitavad NCGS ja neuropsühhiaatriliste haiguste, eriti autismi ja skisofreenia seostele. Üks juhtum lapsel on ka kirjeldatud. Kliinilisi uuringuid piirab biomarkerite puudus, mille tõttu on neid seisundeid raske teistest gluteeniga seotud probleemidest eristada. Viimased uuringud on tõstatanud võimaluse, et gluteeni kõrval võivad sümptoomide tekkesse panustada amülaasi-trüpsiini inhibiitorid ja FCOMAP süsivesikud (*low-fermentable, poorly-absorbed, short-chain*), mida seostatakse IBC-ga.

Pärast Sapone jt tööd 2010 a (kirjeldasid GS ehk gluteenitundlikkuse kliinilisi ja diagnostilisi jooni) on tulnud palju eraldiseisvate gruppide töid, mis kinnitavad, et see GS tuleb kindlasti lülitada gluteeniga seotud häirete hulka. Kuigi osad GS aspektid on siiani ebaselged. Need ebaselgused vajavad teaduslikke selgitusi.

„Gluteeniga seotud häired“ on vihmavarjutermin kõikidele gluteeniga seotud probleemidele, mis hõlmavad tuntud seisundeid nagu tsöliaakiahaigus ja nisuallergia, kuid ka uuemat diagnoosi **mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus**. CD on krooniline immuunvahendatud enteropaatia, tingituna toidus leiduvast gluteenist ja selle prolamiinidest geneetilise eelsoodumusega isikute (iseloomustavad spetsiifilised autoantikehad kudede transglutaminaase (anti-TG2) ja endomüüsiumi (EMA) vastu. WA nisuallergia on ebasoovitatav immuunreaktsioon nisuvalgu vastu, selle patogeneesis mängivad nisuspetsiifilised IgE antikehad kesket rolli, aga on olemas ona Mitte IgE vahendatud WA, mida on raske eristada gluteenitundlikkusest (GS).

**Mittetsöliaakilise nisutalumatusesega ollakse praegusel ajahetkel sealmaal, kus oldi tsöliaakiaga 40 aastat tagasi.** 1980-ndatel teati, et tsöliaakia on olemas, kuid vähe oli teada soolekahjustusele viivate mehhanismide, haiguse geneetilise komponendi ning selle kohta, missugune immunoloogiline mehhanism oli haiguse patogeneesi, tema mitmenäolise kliinilise pildi ja tüsistuste aluseks. Puudusid otsustavad testid diagnoosi panekuks, mis oleksid olnud seotud hästikorraldatud epidemioloogiliste uuringutega, ning vähe oli ka teadmisi selle kohta, kuidas haiguse ja selle tüsistustega toime tulla. Segadus NCGS osas tuleneb uutest avastatud faktidest ja fantaasiatest selle teema kohta.

Ei ole veel olemas kindlaid spetsiifilisi veremarkereid, diagnoositakse peamiselt välistamise alusel: **tsöliaakiahaigus ja nisuallergia peavad olema välistatud, sümptomid peavad paranema gluteenivaba dieediga, ja diagnoosi kinnitab positiivne gluteeni provokatsioonitesti tulemus.**

GS puhul ägestavad sümptomeid gluteeni tarbimine, kuid ei esine tsöliaakiale iseloomulikke näitajaid: tsöliaakiaspetsiifilisi antikehi ja klassikalist hattude atroofiat koos muutuva (*Human Leukocyte Antigen*) HLA seisundiga ja esimese generatsiooni anti-gliadiini antikehade (AGA) olemasoluga. Mittetsöliaakiline gluteenitalumatus (NCGS) on parandatud definitsioon. Gluteeni tundlikkuse termin viitab ka sellele, et patofüsioloogia ei täpselt teada,

teraviljavalk sisaldab ka teisi valgufraktsioone peale gluteeni. Osad arvavad, et õigem oleks „mittetsöliaakiline nisuvalgu tundlikkus“, kuid probleeme võib olla ka odra ja rukkiga. NCGS on praegune definitsioon, mida võib-olla tulevikus korrigeeritakse.

Levikut ei ole täpselt teada, sest paljud on seda ise endal diagnoosinud ja arstid pole seda dokumenteerinud, aga nt Uus-Meremaal raporteeris 5% lastest mittetsöliaakiaga seotult gluteeni sisaldava toidu vältimist. Gluteenist hoidumine on seotud nii käitumise paranemise kui GI kaebuste paranemisega. Neid lapsi ei uuritud CD suhtes. US vaadeldi 7762 üle 6-aastasi *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) raames 2009–2010, Digiacomo *et al.* Leidsid, et 0.55% isikutest raporteerisid ennast gluteenivabal dieedil olevaks. Rohkem oli seda naistel ja eakamatel vastajatel.

Hiljutine populatsioonil baseeruv uuring Põhja Euroopas leidis, et IBS-i oli täiskasvanutel 16%–25%. On leitud ka NCGS (dokumenteeritud kaksikpime platseebokontrollitud väljakutse) esinemissageduseks 28% ning 30% (suures uuring Carroccio *et al.*) IBS taoliste sümptomidega isikutest kannatasid nisutundlikkuse või mitmete toidu ülitundlikkuste all. Kuna suur osa IBS patsiente on NCGS-ga siis arvatakse, et üldises populatsioonis on seda rohkem kui CD (1%). Kuigi riskifaktorid pole selged, on seda rohkem naistel ja noortel/keskeas täiskasvanutel. Esinemissagedust lastel veel ei teata.

NCGS iseloomustavad sümptomid, mis algavad varsti (tundide või päevade jooksul) pärast gluteeni tarbimist ning kaovad selle toidust väljajätmisel. Klassikalised sümptomid on kombinatsioon IBS sümptomidest (kõhuvalu, gaasid, kõhu läbikäimise ebanormaalsused (kas kõhulahtisus või kinnisus) ja süsteemsed manifestatsioonid nagu „udus“ olek, peavalu, väsimus, lihaste ja liigeste valu, jalgade või käte tuimus, dermatiit (ekseem või lööve), depressioon või aneemia.. Lastel manifesteerub GI sümptomidega nagu kõhuvalu ja krooniline kõhulahtisus ning soolevälised sümptomid on harvemad, enamasti väsimus. Viimasel dekaadil on tulnud palju töid NCGS ja neuropsühhiaatriliste häirete vahel.

Kuigi mõnda juhtumit saab seletada ka platseeboga, ei ole see õige NCGS korral. Kaksikpimesdas platseebokontrollitud uurimuses leidsid Biesiekierski *et al.*, et IBS-taolised NCGS sümptomid esinevad sagedamini gluteenigrupis (68%) kui platseeboga isikute grupis (40%). Üks hiljutistest uurimustest ei leidnud erinevust CD ja NCGS patsientide vahel isiksusejoonte, somatisatsiooni astme, elukvaliteedi, ärevuse ja depressiooni sümptomide osas. Somatisatsiooni aste oli mõlema korral madal. Lisaks, sümptomide tugevnemine gluteeniga väljakutse puhul ei olnud NCGS patientidel personaalsusega seotud. Mitteravitud NCGS puhul ei ole suuri tüsistusi kirjeldatud, eriti autoimmuunset haigestumist, nagu seda on CD korral. Kuna siiani on NCGS kohta andmed puudulikud, ei ole ka selle seisundi tulemuste kohta kindlaid andmeid.

Mooney PD, Aziz I, Sanders DS. Non-celiac gluten sensitivity: clinical relevance and recommendations for future research. <i>Neurogastroenterol Motil.</i> 2013 Nov;25(11):864-71.
--

### **Mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus: kliiniline tähtsus ja soovitused tuleviku uuringuteks**

NCGS vastu on tekkinud järjest suurem huvi, kuid selle seisundi patogenees on siiani veel mitte hästi mõistetud.

CD on vastupidi, väga hästi uuritud seisund, mis väljendub kõrgeenenud immunoloogilise vastusena gluteenile. Nisuallergia on IgE-vahendatud seisund, mis võib põhjustada mitmesuguseid GI (gastrointestinaalseid ehk mao-sooletrakti) sümptome. Patsientide hulk, kellel ei ole ei CD ega nisuallergiat, aga saavad abi gluteenivabast dieedist, kasvab oluliselt. Seda seisundit, mida kirjeldatakse termini NCGS-ga, püütakse kirjeldada viimastel aastatel järjest enam. Me fokuseerime GI sümptomidele ja võimalikule patogeneesile. Arutleme vastuolude üle ja võimaliku uurimise üle tulevikus.

*There has been increasing interest in the entity of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) in recent years; however, it still remains a controversial topic and its pathogenesis is not well understood. Celiac Disease, in contrast, is a well-studied condition that has become increasingly recognized as a prevalent condition arising from a heightened immunological response to gluten. Wheat allergy is an IgE-mediated condition capable of causing a variety of gastrointestinal symptoms. However, the number of patients who have neither celiac disease nor wheat allergy, but appear to derive benefit from a gluten-free diet, is also increasing substantially. The use of the term NCGS as a way of describing this condition has become increasingly prevalent in recent years. In this review, we will focus on gastrointestinal manifestations of NCGS and discuss the evidence for the condition and its putative pathogenesis. We will discuss areas of controversy and areas for potential future research.*

Nijeboer P, Mulder C, Bouma G. Non-coeliac gluten sensitivity: hype, or new epidemic? Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157(21):A6168. [Article in Dutch]

### **Mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus: kas lihtsalt ülepuhutud asi/reklaam või epideemia?**

NCGS patogenees on ähmane, kuid võib olla seotud ka teravilja mittegliadiinsete molekulidega, mis stimuleerivad kaasasündinud immuunsust soolestikus.

*Coeliac disease is an immune-mediated inflammation of the small intestine caused by sensitivity to dietary gluten and related proteins in genetically sensitive individuals. Recently, a novel gluten-related disorder has gained significant interest from the scientific community and mass media. This condition, known as non-coeliac gluten sensitivity, is characterised by gastrointestinal or extra-intestinal symptoms that respond to gluten withdrawal without evidence of underlying coeliac disease. Its symptoms overlap considerably with those of irritable bowel syndrome and the number of individuals embracing a gluten-free diet is rapidly growing. No discriminative markers to support a diagnosis of gluten sensitivity have been identified; the perceived response to a gluten-free diet after exclusion of coeliac disease is currently the best diagnostic and therapeutic marker. Its pathogenesis remains obscure but may be related to non-gliadin molecules in grains that stimulate the innate immune system of the intestine. Here, we summarise the current knowledge on this novel condition.*

Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, Newrick L, Sanders DS. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 Jan;26(1)33-9.

### **Uuring UK-s, milles vaadeldi iseendal diagnoositud gluteenitundlikkust ja sekundaarsele hooldusele saatmise diagnoose**

Gluteenitundlikkus eksisteerib ilma CD tsöliaakiahaiguseta. Uuriti UK-s selle esinemist inimeste endi raportite alusel ning meedikutele pöördumiste alusel sekundaarses hoolduses.

Diagnoos pandi CD välistamise alusel. GS (gluten sensitivity) leiti 13%-l üldpopulatsioonis (1002 täiskasvanust, sh 55% naisi), kellest 3,7% olid gluteenivabal (GF) dieedil ja 0,8% omasid CD diagnoosi arstide poolt panduna. Sekundaarses hoolduses olevat 200 patsienti uuriti (naisi 84%) ja 7%-l leiti CD ning 93% omasid NCGS. GS indiviididel oli RomeIII kriteeriumite alusel rohkem IBS kui ilma GS-ta isikutel (20 vs 3,89%) Kõigil CD isikutel oli inimese leukotsüütide antigeen DQ2 või DQ8 positiivne võrreldes 53%-ga GS isikutel. Toitainete puudus, autoimmuunsed häired ja madalam KMI olid märkimisväärselt seotud CD-ga võrreldes NCGS-ga.

Inimeste endi poolt raporteeritud gluteenitundlikkus on seotud IBS-ga. Paljudel esineb NCGS, diagnostiline üksus, mis erineb kliiniliselt ja immunoloogiliselt CD-st

*Reports suggest that gluten sensitivity (GS) exists in the absence of coeliac disease (CD). This clinical entity has been termed noncoeliac gluten sensitivity (NCGS). To determine the population prevalence of self-reported GS and referral characteristics to secondary care. A UK population-based questionnaire screened for GS and related symptoms. Diagnostic outcomes were also analyzed in patients referred to secondary care with GS. CD diagnosis entailed a positive coeliac serology (endomysial and/or tissue transglutaminase antibodies) plus Marsh 1-3 on duodenal biopsies. NCGS diagnosis was based on exclusion of CD. Clinical comparisons were made between NCGS and CD. A total of 1002 adults in the population (female 55%, mean age 39 years). The self-reported prevalence for GS was 13% (female 79%, mean age 39.5 years,  $P < 0.0001$ ), with 3.7% consuming a gluten-free diet and 0.8% known to have a doctor diagnosis of CD. Individuals with GS had an increased prevalence of fulfilling the Rome III criteria for irritable bowel syndrome, in comparison with those without GS (20 vs. 3.89%, odds ratio 6.23,  $P < 0.0001$ ). In secondary care 200 GS patients (female 84%, mean age 39.6 years) were investigated, in whom 7% were found to have CD and 93% to have NCGS. All CD patients were human leucocyte antigen DQ2 or DQ8 positive compared with 53% of NCGS cases ( $P = 0.0003$ ). Nutritional deficiencies ( $P \leq 0.003$ ), autoimmune disorders (23.1 vs. 9.7%,  $P = 0.0001$ ) and a lower mean BMI (23.7 vs. 25.8,  $P = 0.001$ ) were significantly associated with CD compared with NCGS. GS is commonly self-reported with symptoms suggesting an association with irritable bowel syndrome. The majority of patients have NCGS, an entity which demonstrates clinical and immunologic difference to CD.*

Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, Mukherjee R, Dennis M, Kelly CP. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. Am J Gastroenterol. 2014 May;109(5):741-6; quiz 747.

### **Tsöliaakiahaigus (CD) või mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus? Lähenemine kliiniliseks diferentsiaaldiagnoosiks**

Oluline on neid kahte, CD ja NCGS eristada, kuid see on sageli väljakutseks. 238 patsienti, kes vastasid gluteeni väljajätmisele positiivselt, aga olid ilma CD diagnoosita, võeti uuringusse. Uuriti demograafiat, sümptoome, seroloogiat, geneetikat, varasemaid andmeid, toitainete puudust, isiklikku autoimmuunsuse ajalugu ja pere CD ajalugu. **NCGS defineeriti kui sümptomaatiline vastus gluteenivabale dieedile negatiivse CD seroloogia ja duodenaalbiopsia korral gluteeni sisaldaval dieedil, negatiivne oli ka HLA DQ2/DQ8 test.**

238-st 101-l oli CD, 125-l NCGS, 9-l mittetsöliaakiline enteropaatia ja 3-l mittemääratletud diagnoos. CD-ga isikutest oli 67,3%-l toitainete imendumise häireid võrreldes 24,8% NCGS isikutega. CD –ga isikutel oli sagedamini perekondlikku CD, autoimmuunhaigusi ja toitainete puudulikkust. Positiivne võimalik suhe CD diagnoosi jaoks oli: 2x-lt normist kõrgemad IgA transglutaminaasi antikehad (tTG) või IgA/IgG deamineeritud gliadaanpeptiidi antikehad (DGP) koos kliinilise vastusega gluteenivabale dieedile (130). Positiivne võimalik suhe sümptoomidest vastuseks gluteenile ja negatiivne IgA tTG või IgA/IgG DGP tavalisel dieedil NCGS puhul oli 9,6. Kui inividid negatiivse IgA tTg või IgA/IgG DGP-ga olid malabsorptsioonisümptoomide vabad ja CD riskifaktoritega (perekondlik esinemine ja perekonnas autoimmuunhaigus), positiivne tõenäone suhe NCGS korral tõusis 80,9-ni (the positive likelihood ratio for NCGS increased to 80,9).

Me arendasime diagnostilise algoritmi CD ja NCGS eristamiseks NCGS puhul ei esine CD seroloogilist leidu (IgA tTG või IgA/IgG DGP) ega malabsorptsiooni tunnuseid ega perekondlikku riski CD-ks ning nad ei vaja CD edasist testimist. Kui seroloogia on kahtlane, peaksid minema HLA testimisele, et määrata biopsia vajadus.

*Differentiating between celiac disease (CD) and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is important for appropriate management but is often challenging. We retrospectively reviewed records from 238 patients who presented for the evaluation of symptoms responsive to gluten restriction without prior diagnosis or exclusion of CD. Demographics, presenting symptoms, serologic, genetic, and histologic data, nutrient deficiencies, personal history of autoimmune diseases, and family history of CD were recorded. NCGS was defined as symptoms responsive to a gluten-free diet (GFD) in the setting of negative celiac serology and duodenal biopsies while on a gluten-containing diet or negative human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 testing. Of the 238 study subjects, 101 had CD, 125 had NCGS, 9 had non-celiac enteropathy, and 3 had indeterminate diagnosis. CD subjects presented with symptoms of malabsorption 67.3% of the time compared with 24.8% of the NCGS subjects ( $P < 0.0001$ ). In addition, CD subjects were significantly more likely to have a family history of CD ( $P = 0.004$ ), personal history of autoimmune diseases ( $P = 0.002$ ), or nutrient deficiencies ( $P < 0.0001$ ). The positive likelihood ratio for diagnosis of CD of a  $> 2 \times$  upper limit of normal IgA trans-glutaminase antibody (tTG) or IgA/IgG deaminated gliadan peptide antibody (DGP) with clinical response to GFD was 130 (confidence interval (CI): 18.5-918.3). The positive likelihood ratio of the combination of gluten-responsive symptoms and negative IgA tTG or IgA/IgG DGP on a regular diet for NCGS was 9.6 (CI: 5.5-16.9). When individuals with negative IgA tTG or IgA/IgG DGP also lacked symptoms of malabsorption (weight loss, diarrhea, and nutrient deficiencies) and CD risk factors (personal history of autoimmune diseases and family history of CD), the positive likelihood ratio for NCGS increased to 80.9. On the basis of our findings, we have developed a diagnostic algorithm to differentiate CD from NCGS. Subjects with negative celiac serologies (IgA tTG or IgA/IgG DGP) on a regular diet are unlikely to have CD. Those with negative serology who also lack clinical evidence of malabsorption and CD risk factors are highly likely to have NCGS and may not require further testing. Those with equivocal serology should undergo HLA typing to determine the need for biopsy.*

Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):472-6.

## **CD ja gluteenitundlikkuse diagnoos ja klassifikatsioon**



Tsöliaakia on keeruline häire, mille arengut kontrollib kombinatsioon geneetilisest (HLA alleelid) ja keskkondlikest (gluteeni tarbimine) faktoritest. Uued diagnostilised juhised, arendatuna ESPGHAN poolt, rõhutavad seroloogiliste testide olulisust sümptomaatika korral ja HLA DQ2/DQ8 alleelide määramist asümptomaatilistel juhtudel riskigrupi kuuluvatel isikutel. **CD seroloogiline diagnoos** baseerub IgA klassi kudedevastase transglutaminaasi anti-tTG ja ja endomüüsiiumivastaste antikehade määramisel. IgA puudulikkusega patsientidel kasutatakse anti-tTG või IgG klassi anti-deamineeritud gliadiini peptiidide antikehade uuringut. Kui anti-tTG antikehade tase on väga kõrge, on antikehade spetsiifilisus absoluutne ja CD diagnoos pannakse ilma duodeenumi biopsiata.

NGCS on reaktsioon gluteenile juhtudel, kus nii allergilised kui autoimmuunsed mehhanismid on välistatud. Diagnostilistes kriteeriumites on sarnased sümptoomid CD-le, kuid normaalne duodeenumi histoloogia, negatiivsed allergoloogilised testid ja anti-tTG ja EMA antikehade puudumine, gluteenivaba dieediga sümptoomide kadumine ja sümptoomide taastekkimine, kui gluteeni uuesti tarbima hakatakse.

*Celiac disease is a complex disorder, the development of which is controlled by a combination of genetic (HLA alleles) and environmental (gluten ingestion) factors. New diagnostic guidelines developed by ESPGHAN emphasize the crucial role of serological tests in the diagnostic process of symptomatic subjects, and of the detection of HLA DQ2/DQ8 alleles in defining a diagnosis in asymptomatic subjects belonging to at-risk groups. The serological diagnosis of CD is based on the detection of class IgA anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) and anti-endomysial antibodies. In patients with IgA deficiency, anti-tTG or anti-deamidated gliadin peptide antibody assays of the IgG class are used. When anti-tTG antibody levels are very high, antibody specificity is absolute and CD can be diagnosed without performing a duodenum biopsy. Non-celiac gluten sensitivity is a gluten reaction in which both allergic and autoimmune mechanisms have been ruled out. Diagnostic criteria include the presence of symptoms similar to those of celiac or allergic patients; negative allergological tests and absence of anti-tTG and EMA antibodies; normal duodenal histology; evidence of disappearance of the symptoms with a gluten-free diet; relapse of the symptoms when gluten is reintroduced.*

Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. J Am Coll Nutr. 2014;33(1):39-54.

### **Mittetsöliaakiline gluteenitundlikkus: kirjanduse ülevaade**

Märkimisväärne protsent elanikkonnast toovad välja gluteeni mõju terviseprobleemidele ilma et neil esineks tsöliaakiahaigust (CD) või nisuallergiat. Enamus raporteerib mao- sooletrakti ja sooleväliseid sümptome, mis paranevad gluteenivaba dieediga. Sellist kliinilist seisundit nimetatakse mitte-tsöliaakiliseks gluteenitundlikkuseks NGCS.

Anname ülevaate rahvusvahelisest kirjandusest läbi PubMedi ja Medline ja arutleme selle „uue“ haiguse kohta olemasoleva teadmise üle. Rohkem uuringuid on vaja usaldusväärsete diagnoosi määramise biomarkerite identifitseerimiseks, et paremini defineerida NGCS ja selle erinevaid alagruppe.

Kokkuvõtvalt leiud:

- Enamusel on nii mao-sooletrakti kui soolevälised sümptoomid, mis paranevad gluteenivaba dieediga.
- Diagnoos pannakse ainult CD ja nisuallergia välistamisega.
- Diagnoos hõlmab paljusid alagruppe, erineva patogeneesi, kliinilise pildi ja ajalooa.
- Toiduallergia olemasolu imikueas, sellega koosinev atoopia, positiivsed antigliadiini IgG antikehad (AGA) ja flow tsütomeetiline basofiilide aktivatsiooni test nisuga, duodeenumi ja/või ileumi-kooloni intraepiteliaalne ja lamina propria eosinofiilide hulga tõus – võivad olla kasulikud NCGS patsientide väljaselgitamisel.

*A significant percentage of the general population report problems caused by wheat and/or gluten ingestion, even though they do not have celiac disease (CD) or wheat allergy (WA), because they test negative both for CD-specific serology and histopathology and for immunoglobulin E (IgE)-mediated assays. Most patients report both gastrointestinal and nongastrointestinal symptoms, and all report improvement of symptoms on a gluten-free diet. This clinical condition has been named non-celiac gluten sensitivity (NCGS). We attempt to define the current pathogenic, clinical, and diagnostic criteria of this "new" disease, to provide a practical view that might be useful to evaluate, diagnose, and manage NCGS patients. We reviewed the international literature through PubMed and Medline, using the search terms "wheat (hyper)sensitivity," "wheat allergy," "wheat intolerance," "gluten (hyper)sensitivity," and "gluten intolerance," and we discuss current knowledge about NCGS. It has been demonstrated that patients suffering from NCGS are a heterogeneous group, composed of several subgroups, each characterized by different pathogenesis, clinical history, and, probably, clinical course. NCGS diagnosis can be reached only by excluding CD and WA. Recent evidence shows that a personal history of food allergy in infancy, coexistent atopy, positive for immunoglobulin G (IgG) antigliadin antibodies and flow cytometric basophil activation test, with wheat and duodenal and/or ileum-colon intraepithelial and lamina propria eosinophil counts, could be useful to identify NCGS patients. Future research should aim to identify reliable biomarkers for NCGS diagnosis and to better define the different NCGS subgroups. Key teaching points: • Most patients report both gastrointestinal and nongastrointestinal symptoms, and all agree that there is an improvement of symptoms on a gluten-free diet. • NCGS diagnosis can be reached only by excluding celiac disease and wheat allergy. • Patients suffering from NCGS are a heterogeneous group, composed of several subgroups, each characterized by different pathogenesis, clinical history, and, probably, clinical course. • A personal history of food allergy in infancy, coexistent atopy, positive IgG antigliadin antibodies (AGA) and flow cytometric basophil activation test, with wheat and duodenal and/or ileum-colon intraepithelial and lamina propria eosinophil counts, could be useful to identify NCGS patients. • Future research should aim to identify reliable biomarkers for NCGS diagnosis and to better define the different NCGS subgroup.*

**Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Dec;13(6):631-8.**

### **Kas gluteen võib olla mao-sooletrakti (GI) sümptoomide põhjuseks ilma tsöliaakiahaiguseta inimesetel?**

Nisu ja gluteenisisaldavate toodete vältimine on ülemaailmselt tuntud probleem. Kuid erinevalt CD-st, mis on tuntud seisund, on teadmine NGCS kohta piiratud. Probleem seisneb nii nisu kui tema süsivesikute või valkude komponentide mõjus kutsuda esile GI sümptomeid.

Viimatine RCT leidis, et gluteen võib halvendada GI sümptomeid, kuid ei kinnitanud endal ise NGCS diagnoosinud isikutel gluteenitundlikkust. Mehhanismid, kuidas gluteen sümptomeid tugevdab, tuleb veel identifitseerida. Antakse ülevade siiani tehtud teadustöödest.

*The avoidance of wheat- and gluten-containing products is a worldwide phenomenon. While celiac disease is a well-established entity, the evidence base for gluten as a trigger of symptoms in patients without celiac disease (so-called 'non-celiac gluten sensitivity' or NCGS) is limited. The problems lie in the complexity of wheat and the ability of its carbohydrate as well as protein components to trigger gastrointestinal symptoms, the potentially false assumption that response to a gluten-free diet equates to an effect of gluten withdrawal, and diagnostic criteria for coeliac disease. Recent randomized controlled re-challenge trials have suggested that gluten may worsen gastrointestinal symptoms, but failed to confirm patients with self-perceived NCGS have specific gluten sensitivity. Furthermore, mechanisms by which gluten triggers symptoms have yet to be identified. This review discusses the most recent scientific evidence and our current understanding of NCGS.*

Biesiekierski JR<sup>1</sup>, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):320-8.e1-3.

### **Iseendal mittetsöliaakilist gluteenitundlikkust diagnoosinud isikutel ei leitud gluteeni toimet pärast toidust fermenteeruvate, halvasti imenduvate lühikese ahelaga süsivesikute eemaldamist**

NCGS isikutel ei ole CD-d, kuid sümptomid paranevad gluteenivaba dieediga. Vaatlesime gluteeni mõju, kui toiduainest oli eemaldatud fermenteeruvad, halvasti imenduvad lühikese ahelaga (mono-, di-, oligosahhariidid ja polüoolid) süsivesikud [FODMAPs].

Kaksikpime ristläbilõike uuring 37 isikuga NCGS ja IBS-ga, aga ilma CD-ta. 2 nd olid osalejad juhuslikes gruppides vähendatud FODMAP dieedil, siis pandi kõrge gluteenisaldusega, madala gluteenisaldusega dieedile ja kontrollgruppi 1 nädalaks. Sellele järgnes väljapesu/-uhamise periood vähemalt 2 nd. Uuriti seerumi ja rooja põletikumarkereid ja immuunaktivatsiooni ning väsimuse märke. 22 isikut lülitati siis ümber teistesse gruppidesse, kellele anti gluteeni, nisu ja kontrolli 3 päeva, sümptome jälgiti visuaalselt.

Kõikidel paranesid GI sümptomid püsivalt ja märkimisväärselt FODMAPiga, kuid halvenesid samal määral, kui dieeti lisati gluteen või nisuvalk. Gluteenspetsiifilist toimet leiti vaid 8%-l. Mitte ühegi biomarkeri osas ei leitud dieedispetiifilist toimet. 3 päevase uue väljakutsega/rechallenge'ga tugevnesid sümptomid sarnaselt teiste gruppidega. Gluteenspetsiifilisi GI sümptomeid ei ilmnunud. Jälgiti *an order* efekti.

Kui kliendid olid FODMAP dieedil, siis ei leitud doosist sõltuvat gluteeni toimet NCGS patsientidel.

*Patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) do not have celiac disease but their symptoms improve when they are placed on gluten-free diets. We investigated the specific effects of gluten after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates (fermentable, oligo-, di-, monosaccharides, and polyols [FODMAPs]) in*

*subjects believed to have NCGS. We performed a double-blind cross-over trial of 37 subjects (aged 24-61 y, 6 men) with NCGS and irritable bowel syndrome (based on Rome III criteria), but not celiac disease. Participants were randomly assigned to groups given a 2-week diet of reduced FODMAPs, and were then placed on high-gluten (16 g gluten/d), low-gluten (2 g gluten/d and 14 g whey protein/d), or control (16 g whey protein/d) diets for 1 week, followed by a washout period of at least 2 weeks. We assessed serum and fecal markers of intestinal inflammation/injury and immune activation, and indices of fatigue. Twenty-two participants then crossed over to groups given gluten (16 g/d), whey (16 g/d), or control (no additional protein) diets for 3 days. Symptoms were evaluated by visual analogue scales. In all participants, gastrointestinal symptoms consistently and significantly improved during reduced FODMAP intake, but significantly worsened to a similar degree when their diets included gluten or whey protein. Gluten-specific effects were observed in only 8% of participants. There were no diet-specific changes in any biomarker. During the 3-day rechallenge, participants' symptoms increased by similar levels among groups. Gluten-specific gastrointestinal effects were not reproduced. An order effect was observed. In a placebo-controlled, cross-over rechallenge study, we found no evidence of specific or dose-dependent effects of gluten in patients with NCGS placed diets low in FODMAPs.*