

Nadwrażliwość na gluten, niezwiązana z celiakią (Non-Coeliac Gluten Sensitivity)

Na podstawie:

“Non celiac gluten sensitivity” Geoffrey Holmes, Royal Derby Hospital, Derby, UK
Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench, 2013 editorial

“Gluten sensitivity: not celiac and not certain” Rohini Vanga, Daniel Leffler, The
Celiac Center, Boston, Massachusetts; Gastroenterology 2013 (06), editorial

Opracowanie - **dr n. med. Magdalena Golachowska**
Instytut Psychodietetyki

W przeszłości celiakia i nadwrażliwość na gluten były używane jako synonimy tego samego schorzenia. Pierwsze doniesienia o istnieniu wrażliwości na pszenicę, niezależnej od celiakii pojawiły się w czasopismach naukowych już ponad 30 lat temu, opublikowane jako krótkie opisy przypadków (2-4). W pracy **Coopera et al z 1980 r** (5) w szpitalu Birmingham General Hospital w Wlk. Brytanii przebadano 17 pacjentów z chroniczną biegunką, którzy nie otrzymali konkretnej diagnozy ani skutecznej terapii. Spośród nich, u dziewięciu kobiet, które cierpiały na uporczywą biegunkę nawet 20 lat (średnio 5 lat), zanotowano ustąpienie objawów po zastosowaniu diety bezglutenowej. Pozostałe 8 osób z tego badania nie wykazało podobnej poprawy. Spośród osób pozytywnie reagujących na dietę, oprócz biegunki ustąpiły także i inne objawy takie jak na ból i obrzmienie brzucha, złe samopoczucie i zmęczenie. Badanie krwi wykazało normalne parametry, nie obserwowano także tłuszczowych stolców. Tylko 3 osoby posiadały haplotyp HLA-B8. Wielokrotne biopsje jelita czczego pobrane od 9 pacjentek (54 próbki) wykazały normalną strukturę kosmków oraz jedynie nieznaczny wzrost liczby komórek w blaszce właściwej (lamina propria) i limfocytów wewnątrz-epitelialnych, w porównaniu z 17 kontrolami i pozostałymi 8 pacjentami nie reagującymi na dietę. Liczba naciekających komórek była zdecydowanie niższa niż u nieleczonych pacjentów ze zdiagnozowaną celiakią (6).

Reakcja tych 9 pacjentek na zmianę diety była bardzo wyraźna. Już po 2 tygodniach każda z nich zaobserwowała załagodzenie symptomów. Wszystkie pacjentki stosowały tę dietę przez 4-6 lat. Wielokrotnie pobierane biopsje wykazały normalną strukturę jelita i powrót do prawidłowej ilości komórek. Eksperymentalna prowokacja glutenem spowodowała powrót symptomów w ciągu 8-12 godzin, które utrzymywały się nawet do 7 dni. Notowano nieznaczny wzrost liczby komórek nabłonka (średni wzrost 297 kom/mm²) w 24h po prowokacji glutenem, ale nie zaobserwowano zmian w ilości eozynofili ani wewnątrz-epitelialnych limfocytów. Oprócz wymienionych powyżej, żadne inne zmiany nie były zaobserwowane. Co ciekawe, u 8 pacjentów nie reagujących na zmianę diety, nie wykazano zmian w liczbie komórek nawet po prowokacji glutenem. Wnioskiem tego badania było, iż istnieje nietolerancja glutenu niezwiązana z celiakią i może być skutecznie leczona za pomocą właściwej diety, natomiast mechanizm odpowiedzialny za powstanie choroby i wyzdrowienie nie został poznany.

Opublikowanie tych wyników i postawienie tezy istnienia NCGS było w owych czasach na tyle kontrowersyjne, iż nawet edytorzy czasopisma, które opublikowało ten artykuł ostro skrytykowali badanie zarzucając złą metodologię i nieprzekonujące dowody (7). Autorzy utrzymali jednak swoje stanowisko i rzetelność wyników, które jednoznacznie świadczyły o istnieniu nietolerancji glutenu niezwiązanej z celiakią (8). Na tym etapie sprawa utknęła na wiele lat, aż do obecnych czasów.

Ponowne zainteresowanie środowiska medycznego tym schorzeniem nastąpiło głównie pod wpływem nacisku społeczeństwa, licznego pojawiania się w popularnych mediach tematów dotyczących „alergii pokarmowych”, opisach mniej lub bardziej prawdziwych reakcji po spożyciu pszenicy oraz faktycznej poprawy zdrowia wielu ludzi po samowolnym wprowadzeniu diety bezglutenowej (9). Obecnie ok. 17% Amerykanów kupuje produkty bezglutenowe, a szacuje się, że do roku 2017 rynek ten będzie wart 6,6mld dolarów (10). Badanie z Nowej Zelandii pokazuje, że unikanie glutenu występuje 5x częściej niż występowanie medycznie potwierdzonej celiakii (11). Przynajmniej podobne trendy występują we wszystkich krajach, gdzie jest dostępna żywność bezglutenowa.

Świat medycyny jeszcze przez długie lata zdawał się nie zauważać tych tendencji. Dopiero w 2011 roku w Londynie zebrała się grupa ekspertów, która postanowiła uporządkować i zdefiniować istniejące zaburzenia związane z glutenem. Zaproponowano 3 formy reakcji na gluten (12):

- ⇒ celiakia (choroba trzewna)
- ⇒ alergia na pszenicę
- ⇒ wrażliwość na gluten

Ta ostatnia została zdefiniowana jako reakcja na gluten ale bez uruchomienia mechanizmów alergicznych i immunologicznych. Ścisłej, diagnoza oparta jest na następujących czynnikach:

- ⇒ negatywne markery celiakii (brak przeciwciał przeciwko endomysium i/lub transglutaminazie tkankowej)
- ⇒ przeciwciała antygliadynowe (AGA) mogą być obecne
- ⇒ prawidłowa struktura śluzówki dwunastnicy
- ⇒ ustąpienie symptomów na diecie bezglutenowej
- ⇒ powrót symptomów po prowokacji glutenem.

Diagnoza NCGS jest więc oparta głównie na wykluczeniach. Wciąż trudno odróżnić ją od celiakii i syndromu jelita wrażliwego. Nie ma także jasnych danych dotyczących częstości występowania tego schorzenia choć klinika w Maryland w USA, szacuje, iż 6% pacjentów spełnia powyższe kryteria (12).

Najnowsze badania pomagają dokładniej scharakteryzować wrażliwość na gluten niezwiązaną z celiakią.

W nierandomizowanym, prospektywnym badaniu **Wahnschaffe et al. (2007)** uczestniczyło 41 pacjentów zdiagnozowanych z IBS (Irritable Bowel Syndrome, syndrom jelita wrażliwego) wg kryteriów rzymskich II, ale posiadających normalny obraz makroskopowy biopsji jelita cienkiego. U osób pozytywnych na HLA-DQ2, na IgG AGA/tTG albo oba markery (HLA-DQ2 i IgG AGA/tTG) dieta bezglutenowa stosowana przez 6 miesięcy doprowadziła do wyraźnego zmniejszenia się symptomów takich jak: ból i obrzmienie brzucha, wzdęcia, uczucie ciężkości i pełności, przelewanie się w żołądku. U pacjentów negatywnych na te markery, zmiana diety nie przyniosła poprawy (13). Biegunka wycofywała się częściej u pacjentów pozytywnych na markery celiakii.

Badanie to ujawniło istnienie podgrupy pacjentów z syndromem jelita wrażliwego, u których objawy łagodnieją pod wpływem diety bezglutenowej. Istotne jest także wyodrębnienie pacjentów, u których obecne są markery celiakii, ale kosmki dwunastnicy wykazują normalną strukturę. W takim przypadku zachodzi ryzyko rozwinięcia się z czasem

jawnej, pełnoobjawowej celiakii. Jest to określane jako ukryta (bezobjawowa, latentna) forma celiakii i przez to powinno być włączane do grupy schorzeń dotyczącej celiakii (14).

Biesiekierski et al., (2011) przeprowadził pierwsze badanie nad NCGS prowadzone wg nowoczesnych, rygorystycznych standardów metody naukowej: randomizowane, podwójnie ślepe i z grupą placebo. Celem było określenie czy spożycie glutenu wywoła symptomy u pacjentów nie chorujących na celiakię oraz próbę wytłumaczenia tego mechanizmu (15). Do badania włączono 34 pacjentów z IBS (kryteria Rzymskie III), którzy zaobserwowali znaczną poprawę zdrowia na diecie bezglutenowej stosowanej przez minimum 6 tygodni. Celiakia została wykluczona na podstawie (i) prawidłowych obrazów biopsji dwunastnicy jeszcze przed zastosowaniem diety bezglutenowej u osób pozytywnych na HLA-DQ2 lub HLA-DQ8, oraz (ii) braku haplotypów HLA-DQ2 i HLA-DQ8. Wszyscy pacjenci byli negatywni na przeciwciała przeciwko tTG i endomysium. W ciągu kolejnych 6 tygodni 19 pacjentów otrzymało dietę zawierającą gluten a 15 osób placebo. Zastosowana dieta nie zawierała FODMAP (fermentowalne oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole).

Wyniki oparte były o informacje od pacjentów otrzymane w formie ankiety dotyczącej powrotu symptomów; o badania biochemiczne i kliniczne, tj: obecność przeciwciał związanych z celiakią, CRP, przepuszczalność jelitowa, poziom laktoferyny kałowej, które mogły ulec zmianie podczas prowokacji glutenem. Zdecydowanie więcej pacjentów (68%, $p=0,001$) w grupie dostającej gluten zaznaczyło powrót symptomów w porównaniu do grupy placebo (40%). W grupie z glutenem wraz z czasem trwania badania rosły doniesienia dotyczące bólu, niezadowolenia z konsystencji stolca, zmęczenia. W żadnej grupie nie zaobserwowano żadnych zmian w biomarkerach, a obserwowane symptomy nie różniły się u osób pozytywnych i negatywnych na HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8.

Badanie to wskazuje, że obecność glutenu w diecie może wywołać symptomy nawet u osób nie chorujących na celiakię. Gluten użyty w tym badaniu był pozbawiony FODMAPs, które są podejrzane o wywoływanie symptomów u osób z IBS (16). Mechanizm działania nie został wyjaśniony, prawdopodobnie dlatego, iż wybrane markery nie były na tyle wrażliwe by wykazać reakcję na subtelne zmiany.

Spośród 920 pacjentów cierpiących na IBS (kryteria rzymskie II) przebadanych przez grupę **Carroccio et al., (2012)**, 276 zostało zidentyfikowanych jako osoby wrażliwe na pszenicę (17) według kryteriów panelu ekspertów z Londynu (12). Spośród nich 70-cioro wykazywało wrażliwość tylko na pszenicę, a pozostałe 206 wrażliwość także na inne składniki pokarmowe. Osoby z wrażliwością tylko na pszenicę wykazywały symptomy wskazujące na celiakię: 75% z nich posiadało haplotypy HLA-DQ2 lub HLA-DQ8, 33% wytwarzała EMA z kultury biopsji, a niemal wszyscy mieli podwyższoną liczbę limfocytów wewnątrz-epitelialnych. Niektórzy z nich z pewnością posiadali latentną formę celiakii, mogącą z czasem rozwinąć się w formę pełnoobjawową (18). Jednakże wrażliwość na pszenicę była obserwowana także i u tych, którzy nie mieli celiakii pod żadnymi z kryteriów i nie mogą jej rozwinąć gdyż nie posiadają koniecznego haplotypu HLA-DQ2 ani HLA-DQ8.

Jako charakterystyczne wyznaczniki wrażliwości na pszenicę typu NCGS autorzy zaproponowali obecność eozynofili w lamina propria w dwunastnicy i okrężnicy oraz aktywację bazofili. Pacjenci cierpiący na wiele nietolerancji pokarmowych wykazywali więcej objawów wskazujących na istnienie alergii pokarmowej. To badanie pokazało, że pacjenci posiadający wrażliwość na gluten niezwiązaną z celiakią mogą rozwinąć alergię pokarmowe w przyszłości.

Sapone et al. (2011) przeprowadził badanie z 26 pacjentami wrażliwymi na gluten, 42 z celiakią i 39 pacjentami z dyspepsją jako grupą kontrolną (19). Po zastosowaniu diety

bezglutenowej osoby wrażliwe na gluten odczuły poprawę już po kilku dniach, która utrzymywała się przez cały czas trwania badania. 57% z nich było pozytywnych na HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 (prawdopodobieństwo celiakii). Ale niemal połowa z nich nie miała celiakii w żadnej z jej form, ponieważ nie było wymaganego haplotypu. Naciek limfocytów wewnątrz-epitelialnych CD3+ w śluzówce jelita cienkiego u osób wrażliwych na gluten mieścił się w wartościach pomiędzy kontrolą a pacjentami z celiakią. Natomiast przepuszczalność jelita była znacząco niższa niż u pacjentów z celiakią, co zostało przetestowane próbą z laktulozą/mannitolem. Obecność laktulozy w moczu świadczy o transporcie międzykomórkowym, co związane jest z niższą szczelnością nabłonka jelit. U osób z NCGS zaobserwowano wyższą ekspresję Klaudyny CLDN4, białka, które obniża przepuszczalność zależną od TJ (tight junctions), w porównaniu do pacjentów z celiakią. Co ciekawe, 48% NCGS posiadało przeciwciała AGA (antigliandynowe), co świadczy o tym, że pochodne glutenu wciąż mają wpływ na układ immunologiczny. Wcześniej ta grupa badaczy wykazała wzrost stężenia IL-17 u chorych na celiakię, ale nie u osób z wrażliwością na gluten wskazując na inny mechanizm działania glutenu w tych dwóch schorzeniach (20). W obecnym badaniu doniesiono, że cytokina IFN-gamma jest wytwarzana w śluzówce na zdecydowanie niższym poziomie u NCGS niż w celiakii, natomiast IL-6, która promuje aktywność komórek Th-17 jest podwyższona (19). Te odkrycia wskazują, że w patogenezie wrażliwości na gluten, biorą udział raczej wrodzone mechanizmy immunologiczne, a nie nabyte. Te dwa badania są o tyle istotne, iż opisują pacjentów podobnych do tych z badania w Birmingham 30 lat temu, ale przy użyciu nowoczesnych technik.

Najnowsza publikacja **Biesiekierskiego et al, 2013** (21) do badań nad wpływem glutenu na występowanie objawów wprowadza dodatkowy czynnik jakim jest obecność w diecie FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, dokładna definicja na końcu tekstu). Wraz ze światowymi trendami w zmianie diety i wzorów żywieniowych obserwowanych w ciągu ostatnich 20 lat, tzw. „zachodni styl żywienia”, ilość FODMAPs w diecie wzrosła dramatycznie (22). Związki te są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za problemy jelitowe u pacjentów z nadwrażliwością trzewną lub nieprawidłową motoryką jelit. Rozdęcie jelit spowodowane jest działaniem osmotycznym FODMAP i wzmoczoną produkcją gazów związaną z ich łatwą fermentacją przez bakterie jelitowe w jelicie cienkim i górnym odcinku jelita grubego (23,24).

W badaniu uczestniczyło 37 osób z NCGS zdefiniowanym jako „syndrom wrażliwego jelita zgodnie z kryteriami rzymskimi III z ustąpieniem objawów na diecie bezglutenowej”, przy wyłączeniu wszelkich form celiakii. Po ujednoczeniu jadłospisów (1 tydzień), wszyscy uczestnicy otrzymali dietę o niskiej zawartości FODMAPs (2 tygodnie), po czym rozdzielono ich na 3 grupy: (i) dieta wysokoglutenu (16g glutenu/dzień), (ii) nisko-glutenowa (2g glutenu i 14g serwatki/dzień), (iii) kontrola (16g serwatki/dzień) spożywana przez 1 tydzień. Po 2 tygodniach okresu wypłukania (dieta nisko-FODMAP) grupy zamieniono, i powtórzono cykl 3 razy, tak aby każda grupa otrzymała każdą z 3 rodzajów diet. Następnie po dość długim okresie (8-17 miesięcy) 22 uczestników badania otrzymało ponownie 3-dniową dietę zawierającą gluten (16g), serwatkę (16g) lub placebo (żadnego białka).

Wbrew oczekiwaniom uczestnicy zgłaszali wyraźną poprawę na diecie z niską zawartością FODMAP, natomiast autorzy nie znaleźli żadnych dowodów specyficznego lub zależnego od dawki, symptomatycznego ani biologicznego wpływu obecności glutenu wśród badanych osób.

Co w takim razie może być wywnioskowane z tych badań na temat wrażliwości na gluten? Oczywiście jest, że wrażliwość na gluten istnieje jako schorzenie odrębne od jawnej formy celiakii i z częstotliwością występowania ponad 5x większą niż celiakia. NCGS może być odróżnione od celiakii na podstawie badań klinicznych, w oparciu o strukturę i funkcję śluzówki jelita cienkiego a także na podstawie badań immunologicznych. Pacjenci, którzy posiadają haplotypy (HLA-DQ2 i/lub DQ8) i przeciwciała związane z celiakią, ale mają normalny obraz kosmków jelitowych, są kwalifikowani do posiadania ukrytej, bezobjawowej (latentnej) formy celiakii. Jednakże około połowa pacjentów nie posiada celiakii w żadnej z jej form, ponieważ nie występuje wymagany haplotyp.

Istnieją doniesienia, iż dieta zawierająca gluten może indukować proliferację peryferyjnych monocytów i zwiększać produkcję cytokin niezależnie od statusu HLA-DQ (25), a także indukować aktywację bazofili (26). Te odkrycia są w sprzeczności z innym badaniem, gdzie w 1 przypadku nie zaobserwowano żadnego wzrostu markerów stanu zapalnego po prowokacji glutenem (27) i w innym, gdzie jedynym objawem wpływu pszenicy była infiltracja eozynofili w nabłonku dwunastnicy i jelita grubego (17). Niektórzy badacze sugerują, że NCGS może być scharakteryzowany przez selektywną aktywację wrodzonej odporności z podwyższoną ekspresją receptora Toll-like-2, -4 oraz FOXP3 (20,28), co jest z kolei sprzeczne ze związkami genotypów HLA-DQ z odpornością nabytą. Co więcej, gluten może, ale wcale nie musi być głównym sprawcą NCGS. Całkiem możliwe, że inne białka lub węglowodany z pszenicy wywołują symptomy jelitowe (29) Sugerowano także opis NCGS jako IgE-zależną alergię na pszenicę (30), lub jako wpływ opiatopodobnego działania glutenu (31). Co więcej, najnowsze wyniki Biesiekierskiego (2013) stawiają pod znakiem zapytania etiologię NCGS jako zależną od glutenu, donosząc iż to raczej FODMAPs a nie gluten ani inne składniki pszenicy, odpowiadają za zniesienie symptomów na diecie nisko-glutenowej (21). Na koniec, za pogorszeniem zdrowia u coraz większej liczby ludzi wywołanym spożywaniem produktów z pszenicy może stać **efekt nocebo**, gdzie co wrażliwsze osoby wierzą, iż gluten na pewno im szkodzi (32).

Jakie są implikacje kliniczne? Niektórzy pacjenci będą podejrzewali u siebie „alergię” i samowolnie rozpoczną eksperymentowanie z dietą bezglutenową. Jeśli poczują się lepiej będą ją utrzymywali z różnym poziomem restrykcyjności, nigdy nie konsultując się z lekarzem ani dietetykiem. Z ekspertami w służbie zdrowia skontaktują się natomiast tylko pacjenci posiadający symptomy podobne do celiakii, których nie potrafią wyleczyć, a u których celiakia i inne znane przyczyny zostały wyeliminowane. W takich przypadkach prawdopodobną diagnozą może być NCGS. Niestety obecnie nie ma żadnych testów immunologicznych ani klinicznych pomagających w ustaleniu diagnozy. Najwięcej informacji daje jedynie wprowadzenie diety bezglutenowej, pod nadzorem dietetyka, i obserwacja czy przynosi ona ulgę. Jeśli tak, można tę dietę kontynuować, natomiast w celu pełniejszego upewnienia się w diagnozie NCGS należałoby za zgodą pacjenta przeprowadzić prowokację glutenem.

Nie wiadomo także czy NCGS jest schorzeniem permanentnym czy tylko przejściowym. Czynniki wywołujące wrażliwość na gluten mogą okazać się samoustępujące, np: infekcje jelitowe, zmiany w ilości spożywanego glutenu, stres wywołany zabiegiem chirurgicznym lub ciążą. Przejściową wrażliwość można sprawdzić poprzez ponowne wprowadzanie kontrolowanych dawek glutenu, aby zobaczyć czy jest on znów dobrze tolerowany i jaka ilość może być spożywana bez wywołania objawów.

Wrażliwość na gluten (NCGS) jako osobna jednostka chorobowa wyłania się powoli, ale zyskuje coraz więcej uwagi jako dość powszechna przyczyna zachorowalności wśród

społeczeństwa. Potrzebne jest wciąż wiele odpowiedzi dotyczących m.in. częstości występowania, znalezienia prostych testów diagnostycznych, zrozumienia etiologii i mechanizmu w jaki gluten wywołuje symptomy oraz czy inne pokarmy mają wpływ na obraz schorzenia. Warte obserwacji są również długofalowe efekty u osób z wrażliwością na pszenicę, które nie zastosują żadnej terapii ani diety. Ponadto może okazać się, że pacjenci cierpiący wiele lat na nieuleczalne symptomy mogą doznać ulgi poprzez proste zmiany w diecie. Byłoby wielką stratą, gdyby pozostali oni bez diagnozy, bez możliwej terapii i wciąż cierpiący.

Literatura:

1. Caio G, Volta U. Coeliac disease: changing diagnostic criteria. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011; 5:119-22.
2. Dickerson JWT, Ballantine L, Hastrop K. Food allergy. *Lancet* 1978; 1:773.
3. Jonas A. Wheat sensitive - but not coeliac. *Lancet* 1978; 1:1047.
4. Dahl R. Wheat sensitive - but not coeliac. *Lancet* 1979; 1:43-44.
5. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79:801-6.
6. Holmes GK, Asquith P, Stokes PL, Cooke WT. Cellular infiltrate of jejunal biopsies in adult celiac disease in relation to gluten withdrawal. *Gut* 1974; 15:278-83.
7. Falchuk ZM. Gluten-sensitive diarrhea without enteropathy: fact of fancy? *Gastroenterology* 1980; 79:953-55.
8. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. "Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease". *Gastroenterology* 1981; 81:192-94.
9. Rostami K, Hogg-Kollars S. A patient's journey. Non-coeliac gluten sensitivity. *BMJ* 2012; 345: e7982.
10. Spence D. Bad medicine: food intolerance. *BMJ* 2013; 346:f529.
11. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child* 2012; 97:12-6.
12. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
13. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:844-50.

14. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Patients with serum IgA endomysial antibodies and intact duodenal villi: clinical characteristics and management options. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1240-43.
15. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:508-14.
16. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:765-71.
17. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1898-906.
18. Carroccio A, Iacono G, Di Prima L, Pirrone G, Cavataio F, Ambrosiano G, et al. Anti-endomysium antibodies assay in the culture medium of intestinal mucosa: an accurate method for celiac disease diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:1018-23.
19. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
20. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:75-80.
21. Biesiekierski JR, 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.
22. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1399–1409.
23. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1366–1373.
24. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, et al. Dietary poorly absorbed, short chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:874–882.
25. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. 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 e3.

26. Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, et al. A comparison between two different in vitro basophil activation tests for gluten- and cow's milk protein sensitivity in irritable bowel syndrome (IBS)-like patients. *Clin Chem Lab Med* 2012;1–7.
27. Bucci C, Zingone F, Russo I, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Apr 29 [Epub ahead of print].
28. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012;209:2395–2408.
29. Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981;304:891–892.
30. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:238–243.
31. Yoshikawa M, Takahashi M, Yang S. Delta opioid peptides derived from plant proteins. *Current pharmaceutical design* 2003; 9:1325–1330.
32. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N Engl J Med* 1990; 323:429–433.

FODMAP

(ang. fermentable **o**ligosaccharides, **d**isaccharides, **m**onosaccharides and **p**olyols)

to grupa krótkołańcuchowych węglowodanów (cukrów) np. oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole, które łatwo ulegają fermentacji przez bakterie zasiedlające początkowe odcinki jelita cienkiego. W wyniku fermentacji powstają różne niekorzystne związki oraz gazy wywołujące bóle brzucha, wzdęcia, biegunki, zatwardzenia, uczucie przelewania się w brzuchu, odbijania i kolki. Do popularnych FODMAP obecnych w naszym jadłospisie należą:

- ⇒ sacharoza, czyli cukier stołowy (biały i trzcinowy) i wszelkie produkty zawierające duże jego ilości, np. cukierki, żelki, lizaki
- ⇒ fruktoza, obecna w miodzie, melasie i owocach, zwłaszcza bardzo słodkich (np. jabłka, gruszki, arbuzy, winogrona)
- ⇒ laktoza, czyli cukier mleczny obecny w mleku krowim (także kozim, owczym i innych ssaków), w ich przetworach (np. serki, jogurty, maślanka) oraz produktach zawierających mleko w proszku (np. lody, batony, ciasta)
- ⇒ fruktany, cukry obecne w pszenicy, cebuli, czosnku i inulinie
- ⇒ galakto-oligosacharydy występujące w nasionach strączkowych (groch, fasola, soczewica, itp.)
- ⇒ poliole, obecne w morelach, a także stosowane jako słodziki w bezcukrowych gumach do żucia, napojach dietetycznych, słodzikach stołowych

Zdrowe osoby mogą tolerować ich obecność w diecie, natomiast osoby wrażliwe często cierpią na problemy gastryczne już po spożyciu niewielkiej ilości FODMAP. Uważa się, że są one odpowiedzialne za wywoływanie lub zaostrzanie symptomów w takich chorobach jak: zespół jelita wrażliwego, celiakia, nietolerancja na pszenicę.

Źródło: Kate Scarlata “Successful Low-FODMAP Living – Experts Discuss Meal-Planning Strategies to Help IBS Clients Better Control GI Distress” Today’s Dietitian, Vol. 14 No. 3 p. 36

<http://www.todaysdietitian.com/newarchives/030612p36.shtml>