

Glutensensitiviteit: hoe zit het nu echt?

Enkele jaren geleden kwam **het beperken van brood of koolhydraten** in de belangstelling als een manier om gezonder te leven. Dit werd gepromoot door onder andere dr. Frank, William Davis en Kris Verburgh. Brood bevat gluten; dit krijgt **steeds meer aandacht** als veroorzaker van klachten. Hierdoor vermijdt een toenemend aantal mensen gluten in de voeding. Onderwerp van onderzoek is of de klachten worden **veroorzaakt door gluten of door andere bestanddelen** in de voeding.

De gemiddelde dagelijkse gluteninname in ons westerse voedingspatroon is enorm toegenomen door de introductie van intensieve landbouw, maar ook door de gunstige voedingswaarde van tarwe, de selectie van ziekeresistente stammen en het gebruik van gluten als toevoeging in de voedingsindustrie. De verandering in genetische variaties en immunogene kwaliteiten van tarwe zou mogelijk hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe klinische verschijnselen en een stijging van de incidentie.^{1,2}

Medisch en niet-medisch

Medische redenen om gluten te mijden in de voeding zijn coeliakie, dermatitis herpetiformis (DH) en gluten- of tarweallergie. Vermijden van gluten of tarwe is soms ook onderdeel van diëten bij andere aandoeningen, zoals het FODMAP-dieet bij IBS, en het dieet bij eosinofiele oesophagitis, endometriose en fibromyalgie.

Daarnaast wordt - na Australië en Amerika - nu ook in Nederland vaker zonder medische indicatie glutenvrij gegeten.³ Redenen hiervoor zijn bijvoorbeeld het streven naar een gezondere manier van leven en gewichtsbeheersing door beperking van de energie-inname.⁴ Ook sommige sporters kiezen voor glutenvrij vanwege de ervaren gezondheid en de voordelen voor hun energiehuishouding.⁵

Het aantal mensen dat aangeeft klachten te hebben na

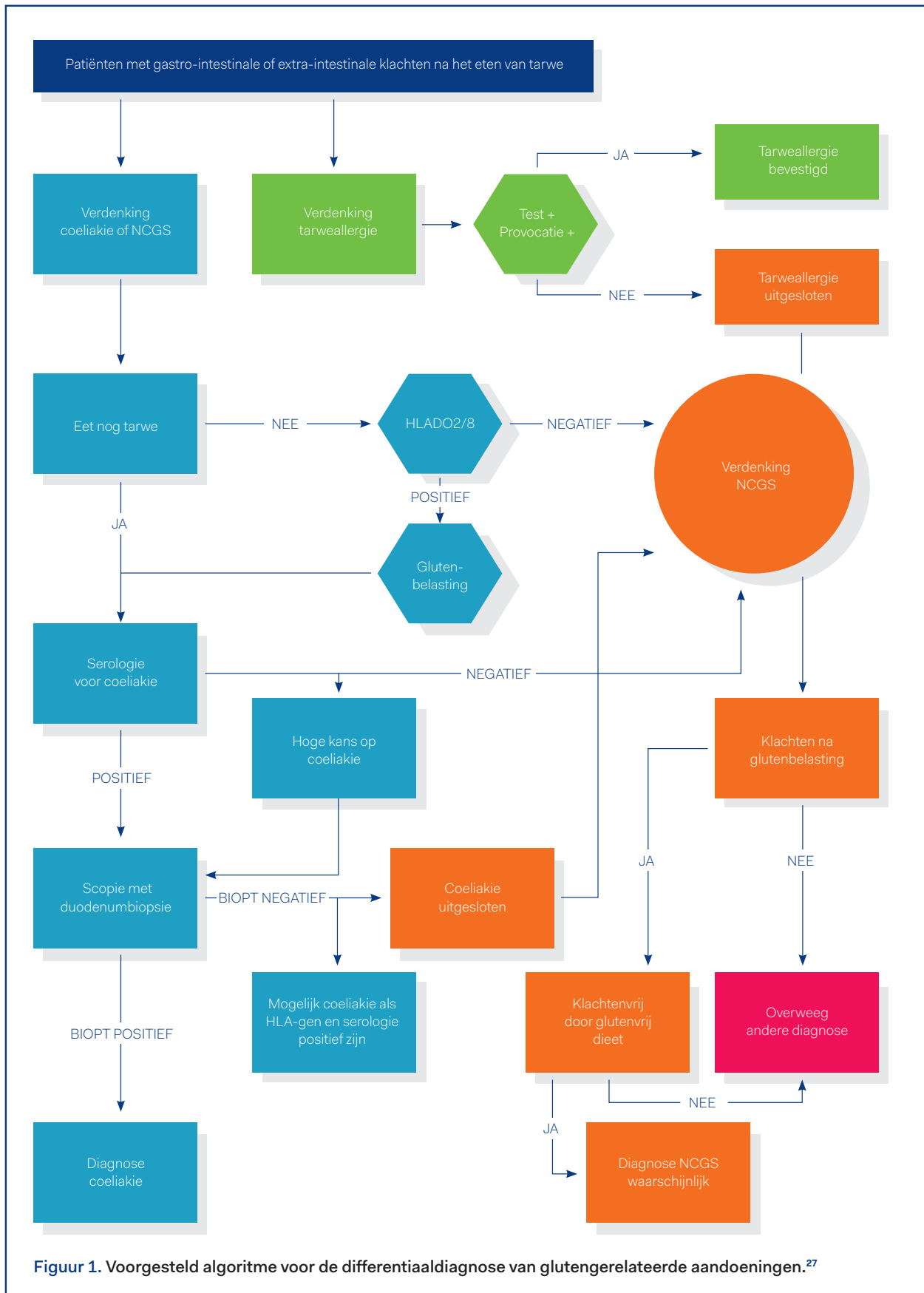
gluteninname zonder dat de diagnose coeliakie, DH of tarweallergie is gesteld, lijkt toe te nemen. Dit wordt glutensensitiviteit genoemd, ook wel non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) of non coeliac wheat sensitivity (NCWS).⁶

Glutengerelateerde aandoeningen *Coeliakie*

Coeliakie is een genetisch bepaalde chronische ontstekingsziekte van de dunne darm die wordt veroorzaakt door een immunologische reactie tegen gluten. De inname van gluten bij deze genetisch gepredisponerde mensen met HLA-DQ2- of HLA-DQ8-allelen veroorzaakt een T-cell gemedieerde immuunreactie tegen tissue transglutaminase (tTG), wat leidt tot darmschade en mogelijk vlokatrofie, waardoor vervolgens diarree en malabsorptie ontstaan.^{3,7}

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) is een gluten-geïnduceerde huidaandoening, gekarakteriseerd door jeukende plekjes en blaasjes op de huid, vooral op de ellebogen, billen en knieën. Het ontwikkelt zich bij sommige mensen met (latente) coeliakie als een tweede glutenafhankelijke aandoening. 95% van de mensen met DH is HLA-DQ2-positief, de andere 5% is HLA-DQ8-positief, vergelijkbaar met coeliakie. De >>



diagnose wordt bevestigd door een huidbiopsie met aanwezigheid van granulaire immunoglobuline A (IgA), antistoffen tegen transglutaminase (TG) 2 en TG3.⁸

Glutenallergie

Glutenallergie is een andere vorm van een immunologische reactie tegen gluten. Hierbij is sprake van een IgE-gemedieerde respons tegen gluten. Deze ziekte kan zich manifesteren met pulmonale verschijnselen, zoals bakkersastma. Bij kinderen manifesteert glutenallergie zich als een voedselintolerantie, met als meest voorkomende verschijnselen gastro-intestinale klachten, atopische dermatitis of urticaria.³ Bij volwassenen vooral als een inspanningsgerelateerde anafylactische reactie na inname van tarwe.⁷

Glutensensitiviteit

Naast deze welomschreven ziektebeelden zijn er mensen die zowel intestinale als extra-intestinale klachten aangeven na de inname van glutenbevattende producten.^{3,9} Deze waarneming is niet nieuw. Al in 1978 is een patiënt beschreven met diarree, met een niet-afwijkend dunnedarmbiopsie, die zich beter voelde op een glutenvrij dieet.¹⁰ In 1980 volgde een beschrijving van een kleine dubbelblinde cross-over studie waarbij zes van de acht patiënten met buikpijn en diarree - waarbij geen aanwijzingen waren voor onderliggende coeliakie - minder klachten hadden bij een glutenvrij dieet.¹¹

De laatste jaren is de belangstelling voor gluten als mogelijke veroorzaker van een diversiteit aan klachten in een stroomversnelling geraakt. Ongeveer 1% van de bevolking wereldwijd heeft coeliakie. De in literatuur gerapporteerde aantallen mensen met NCGS lopen uiteen: 0,6-34%, afhankelijk van de populatie en de studieopzet (zelf gerapporteerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd of gerandomiseerd).^{4,9,12-14}

Klachten vaak subjectief

Veel klachten die beschreven worden bij NCGS zijn subjectief. Hierbij gaat het zowel om gastro-intestinale klachten die lijken op de klachten bij het prikkelbare-darmsyndroom (zoals buikpijn, diarree en misselijkheid) als om extra-intestinale klachten (zoals hoofdpijn, 'foggy mind', tintelingen en/of verdoving in handen en voeten, vermoeidheid, gewrichtsklachten, skeletspierpijn en huiduitslag).^{3,15} Klachten ontstaan meestal snel na gluteninname en verdwijnen na gluteneliminatie.⁷ Hoewel er nog weinig bekend is over de exacte rol van NCGS, worden ernstige neurologische en psychiatrische condities, inclusief schizofrenie, hersenataxia en autisme, hiermee wel in verband gebracht.¹⁵⁻¹⁷ Kinderen met NCGS hebben voornamelijk intestinale klachten, zoals buikpijn en diarree, en minder vaak extra-intestinale klachten, zoals vermoeidheid en concentratieproblemen.¹⁸

Overeenkomsten en verschillen

Bij ongeveer 40% van de mensen met glutensensitiviteit worden antistoffen tegen gliadine gevonden, terwijl ongeveer 10% van de gezonde bevolking deze antistoffen heeft. Ook worden toegenomen aantallen intraepitheliale lymfocyten gevonden, net als bij coeliakiepatiënten, maar in lagere aantallen: 25-40 versus >40 per 100 enterocyten, maar zonder de karakteristieke van vlokatrofie (Marsh 1).^{3,19,20} Deze bevindingen suggereren dat er sprake is van een immunologische reactie tegen gluten, hoewel die anders is dan bij coeliakie.^{3,9,21,22}

Bij mensen met glutensensitiviteit zijn geen antistoffen tegen weefseltransglutaminase (tTGA) gevonden, en is een relatie met HLA-DQ2 of -DQ8 minder duidelijk. Bij coeliakie heeft bijna 100% van de patiënten HLA-DQ2 of -DQ8; bij glutensensitiviteit is dat ongeveer 50%. Dat is iets hoger dan in de algemene populatie (40%).^{12,22} Verder blijkt 18% van de patiënten met NCGS een familiegeschiedenis van coeliakie te rapporteren, wat een link suggereert tussen coeliakie en NCGS.¹⁴ Of er net als bij coeliakie sprake is van verstoorde darmpermeabiliteit, is uit resultaten van studies niet eenduidig vast te stellen.^{20,23,24}

Mogelijke andere oorzaken

Naast gluten kunnen ook andere bestanddelen van granen klinische symptomen veroorzaken bij mensen met NCGS.²⁵ Bijvoorbeeld fructanen, aanwezig in tarwe als onderdeel van het FODMAP-dieet. FODMAP's kunnen darmklachten veroorzaken als gasproductie en osmotische diarree. Studies beschrijven een verbetering van klachten bij mensen met glutengevoelige IBS op een glutenvrij dieet en een verdere verbetering van de klachten op het moment dat zij begonnen met een laag-FODMAP-dieet. Herintroductie van gluten in verschillende doseringen bleek geen verschil te maken in klachten.^{23,26} Mogelijk is een deel van de mensen met glutensensitiviteit eigenlijk gevoelig voor FODMAP's. Alpha-amylase-trypsinremmers (ATI's) kunnen de cellen in het immuunsysteem in de darm rechtstreeks activeren.^{3,6,25} ATI's zijn moleculen die van nature in granen voorkomen. Ze zijn betrokken bij de bescherming tegen insecten, parasieten, schimmels en bacteriën. Tarwe-eiwit bestaat voor ongeveer 2-4% uit ATI's. Moleculen van ATI's zijn ook verantwoordelijk voor bakkersastma.¹ Door graanveredeling is de hoeveelheid ATI's toegenomen, wat mogelijk de sterk toegenomen prevalentie van zowel coeliakie als glutensensitiviteit verklaart.⁶

Diagnose met gestandaardiseerde procedure

Procedure

In de huidige omstandigheden, waarin betrouwbare biomarkers ontbreken, kan de diagnose glutensensitiviteit alleen maar worden gesteld door het uitsluiten van andere >>

aandoeningen, zoals coeliakie, glutenallergie en IBS.³ Het is belangrijk dat een gestandaardiseerde procedure wordt gevolgd die leidt tot de bevestiging van de diagnose NCGS. In 2015 is zo'n procedure gepubliceerd, gebaseerd op aanbevelingen van experts.¹⁵

Wie?

Patiënten met aanhoudend intestinale of extra-intestinale klachten met normale serologie voor coeliakie (antistoffen tegen tissue transglutaminase (tTGA) en endomysium (EMA) en tarweallergie (IgE) op een glutenbevattend dieet (waarbij klachten verergeren na glutenconsumptie) komen in aanmerking om de gestandaardiseerde procedure te volgen.¹⁴

Stap 1

De eerste stap is het uitsluiten van de diagnose coeliakie of tarweallergie. Daarna volgt een registratie van de klachten tijdens een glutenbevattend dieet. Vervolgens wordt het effect op klachten van een glutenvrij dieet gemeten, daarna het effect van herintroductie van gluten na een periode van minimaal zes weken glutenvrij dieet.

Het effect op klachten wordt gescoord met een door de patiënt zelf ingevulde klachtenlijst: de met extra-intestinale klachten aangevulde Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Een afname van 30% van de score op één van de drie hoofdklachten bij het volgen van een glutenvrij dieet wordt gezien als verbetering op een glutenvrij dieet. Als na zes weken glutenvrij dieet geen verbetering optreedt, wordt de diagnose NCGS verworpen.

Stap 2

De tweede stap is een dubbelblinde placebo-gecontroleerde cross-over belasting: een week met acht gram gluten per dag middels een product dat FOPMAP-vrij is en waarvan bekend is hoeveel ATI het product bevat, gevolgd door een week wash-out met strikt glutenvrij dieet, daarna cross-over naar weer een week belasting. Een variatie van ten minste 30% van één tot drie hoofdklachten tussen de gluten- en de placebobelasting moet kunnen worden gedetecteerd om de diagnose NCGS te bevestigen. Tot nu toe wordt de grens van 30% gehanteerd, maar dit moet nog wetenschappelijk onderbouwd worden.¹⁵

Studies

Deze procedure is arbeidsintensief. Momenteel worden er studies verricht naar het onderliggende mechanisme van NCGS. Ook wordt gezocht naar gevalideerde diagnostische markers voor de klinische praktijk.¹⁵

Behandeling levenslang?

De behandeling van mensen met coeliakie bestaat uit het levenslang strikt vermijden van gluten in de voeding. Of dat

bij mensen met NCGS ook noodzakelijk is, moet uit verder onderzoek blijken.³ Met in gedachten dat de reactie veroorzaakt door ATI's dosisafhankelijk is, beschrijven Schuppan e.a. dat het voor mensen met NCGS waarschijnlijk voldoende is om een glutenbeperkt dieet te volgen, oftewel: een dieet laag in ATI.⁶

Anders dan patiënten met coeliakie lijken patiënten met NCGS geen hoger risico te hebben op langetermijncomplicaties, zoals voedingsdeficiënties als gevolg van malabsorptie. Verder lijken patiënten met NCGS geen auto-immune morbiditeiten te hebben, zoals het geval is bij mensen met coeliakie. Wel wordt bij hen vaker een allergie gezien.¹⁴ Het pragmatische advies is vooralsnog: als het glutenvrije dieet naar tevredenheid gevolgd wordt, dan continueren.³

Zien diëtisten mensen met glutensensitiviteit?

Tekorten

Mogelijk worden mensen door informatie in de media geattendeerd op de eventuele rol die gluten kan spelen bij klachten die ze ervaren. Zo kan het gebeuren dat ze op eigen initiatief starten met een glutenvrij dieet. De kans is groot dat deze mensen niet bij de diëtist komen. Het op eigen initiatief volgen van een glutenvrij dieet hoeft geen probleem te zijn voor de voorziening van voedingsstoffen. Een glutenvrij dieet kan zo worden samengesteld dat de inname volwaardig is. Wel is extra aandacht nodig voor voedingsvezels, B-vitamines, ijzer en jodium. Om de kans op tekorten te voorkomen, is het verstandig om de inname door een diëtist te laten beoordelen.

Diagnostiek

Het probleem ligt vooral in het feit dat vóórdat iemand start met het vermijden van gluten, onderzocht zou moeten worden of de ervaren klachten glutengerelateerd zijn. Het volgen van een glutenvrij dieet, zonder voorafgaand goede diagnostiek, maakt adequate coeliakie-diagnostiek onmogelijk. Dit heeft consequenties voor de langetermijndieet-begeleiding en de monitoring van complicaties.³

Het kan nodig zijn om de HLA-typering te bepalen. Als DQ2/DQ8 negatief is, is de kans klein dat iemand coeliakie heeft. Verder moeten andere oorzaken van de klachten (zoals IBS en FODMAP's) onderzocht worden. Er zijn op dit moment weinig mogelijkheden voor medische follow-up en dieet follow-up. Het gaat puur om het managen van symptomen.³

Voor- en nadelen van toename (vrijwillig) glutenvrije eters

De laatste jaren zijn meer mensen, om wat voor reden dan ook, glutenvrij gaan eten. Dit heeft zowel positieve als negatieve effecten. Positief is dat de markt voor glutenvrije producten de laatste decennia is gegroeid: naar verwachting zal in Europa tussen 2014 en 2020 de jaarlijkse groei 10,4% >>

zijn.²⁸ Dit leidt tot een toename van het assortiment glutenvrije voedingsmiddelen en een betere bekendheid met het glutenvrije dieet.

Een nadeel is dat nog niet duidelijk is of mensen met NCGS het glutenvrije dieet net zo strikt moeten volgen als mensen met coeliakie. Een mogelijk nadeel voor mensen met coeliakie zou kunnen zijn dat de indruk gewekt wordt dat er flexibiliteit is in de strengheid van het dieet. Dat is echter niet het geval voor mensen die om medische reden strikt glutenvrij moeten eten.

AUTEUR

DR. ERICA HOPMAN DIËTIST LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

CONTACT

G.D.HOPMAN@LUMC.NL



IN HET KORT

1. Er is een toename van het aantal mensen die klachten ervaren na gluteninname.
2. Er zijn mogelijk andere bestanddelen in voeding dan gluten die een rol spelen.
3. De diagnose glutensensitiviteit wordt gesteld door het uitsluiten van coeliakie en tarweallergie.
4. Naar het mechanisme van glutensensitiviteit en naar betrouwbare biomarkers voor het stellen van de diagnose wordt onderzoek verricht.

LITERATUUR

- 1 Branchi F, Aziz I, Conte D, e.a. Noncoeliac gluten sensitivity: a diagnostic dilemma. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:508-14.
- 2 Aziz I, Branchi F, Sanders DS. The rise and fall of gluten! *Proc Nutr Soc* 2015;74:221-6.
- 3 Nijeboer P, Mulder CJJ, Bouma G. Glutensensitiviteit: hype of nieuwe epidemie? *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A168.
- 4 Golley S, Corsini N, Topping D, e.a. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2014;18:490-9.
- 5 Lis DM, Stellingwerff, Shing CM, e.a. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25:37-45.
- 6 Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, e.a. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*; 2015;29:469-76.
- 7 Elli L, Branchi F, Tomba C, e.a. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7110-9.
- 8 Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2012;30:56-9.
- 9 Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, e.a. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by Double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1898-1906.
- 10 Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *The Lancet* 1978;1:1358-9.
- 11 Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, e.a. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801-6.
- 12 Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, e.a. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2014;28:33-9.
- 13 Zanini B, Basche R, Ferraresi A, e.a. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria of non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:968-76.
- 14 Volta U, Bardella MT, Calabro A, e.a. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
- 15 Catassi C, Elli L, Bonaz B, e.a. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
- 16 Ford RPK. The gluten syndrome: A neurological disease. *Med Hypotheses* 2009;73:438-40.
- 17 Dickerson F, Stallings C, Origoni A, e.a. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68:100-4.
- 18 Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, e.a. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* 2014;164:463-7.
- 19 Sapone A, Lammers K, Mazzarella G, e.a. 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.
- 20 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, e.a. Diverge of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
- 21 Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, e.a. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;121:1329-38.
- 22 Volta U, Tovoli F, Cicola R, e.a. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012;46:680-5.
- 23 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, e.a. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
- 24 Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, e.a. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-11.
- 25 Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:516-26.
- 26 Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, e.a. 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;145:320-8.
- 27 Nijeboer P, Bontkes H, Mulder CJJ, e.a. Non-celiac gluten sensitivity. Is it the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:435-40.
- 28 marketsandmarkets.com. Gluten-Free Products Market by Type (Bakery Products, Pizzas & Pastas, Cereals & Snacks, Savories, and Others), Source (Oilseeds & Pulses, Rice & Corn, Dairy & Meat Products, and Other Crops), & by Region - Global Trends & Forecast to 2020. Publishing Date: September 2015, Report Code: FB 2585.