Coeliakie
gluten intolerantie
gluten sensitiviteit

Martin Hiele

UZ KULeuven

Coeliakie

~~gluten intolerantie~~

niet-coeliakie gluten sensitiviteit

(tarwe allergie)

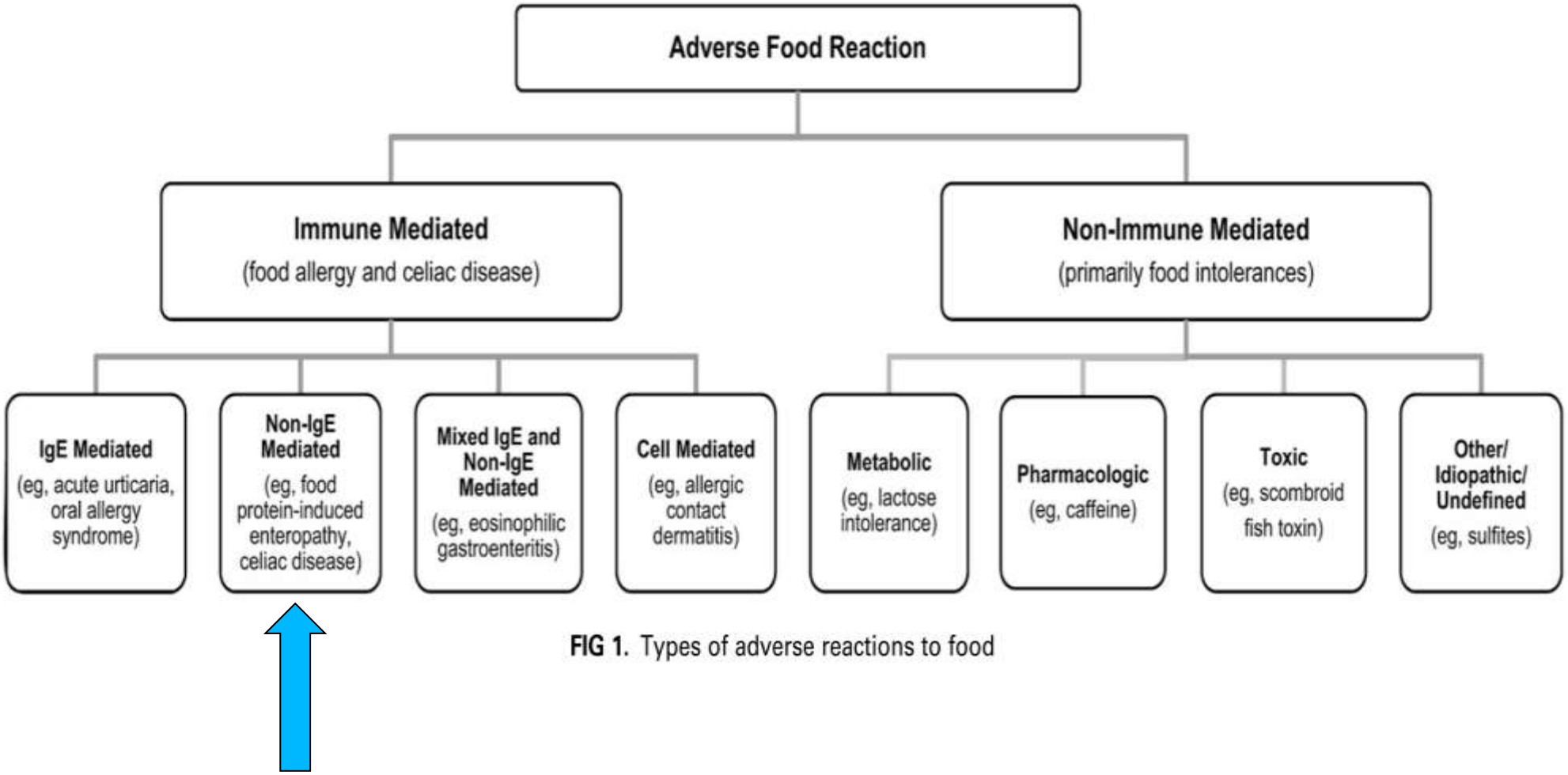
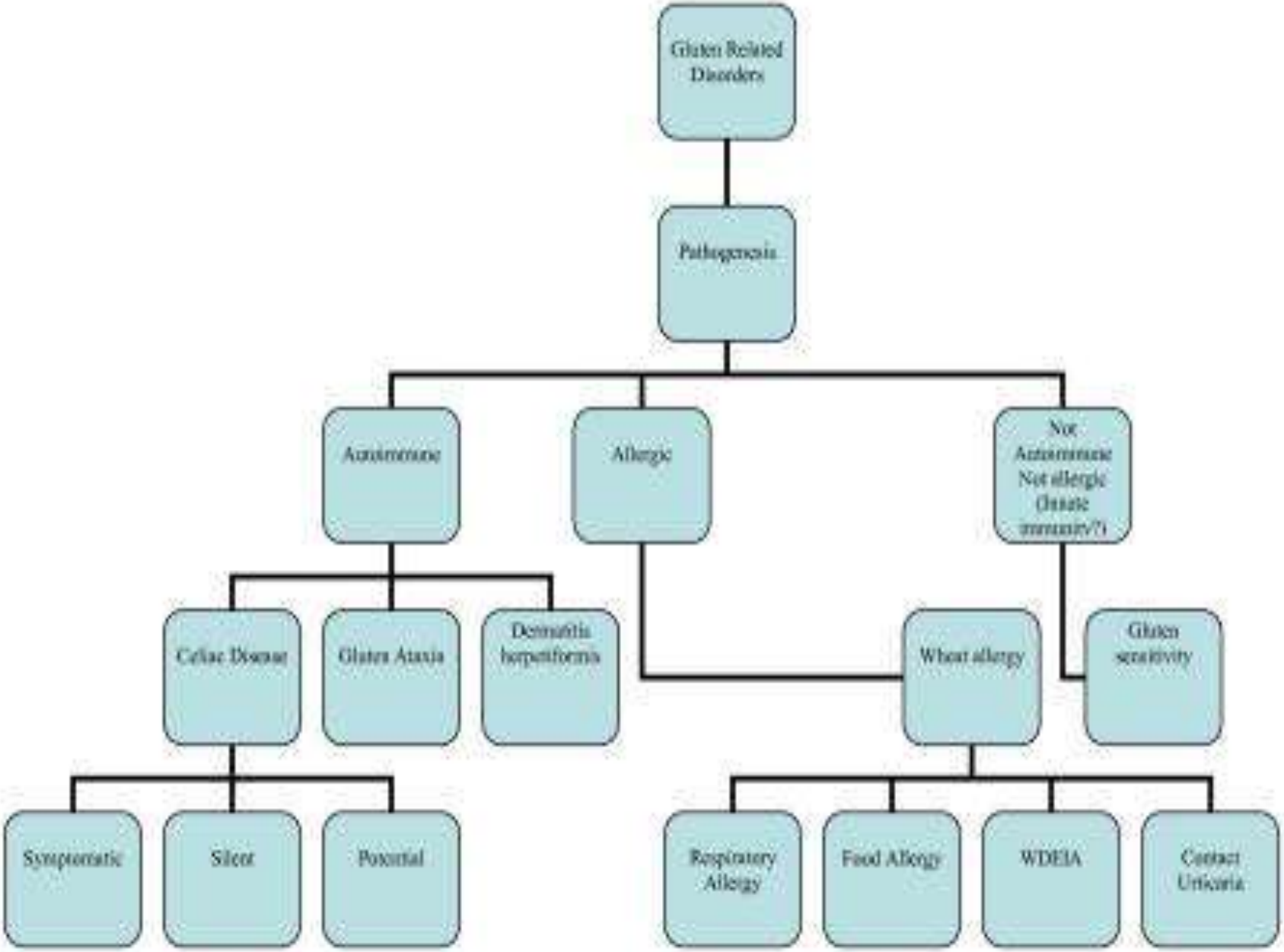


FIG 1. Types of adverse reactions to food



BMC Med. 2012; 10: 13.
Published online Feb 7, 2012. doi: 10.1186/1741-7015-10-13

Intolerantie voor gluten (tarwe/graan?) Prevalentie

- Gluten allergie (tarwe allergie): 0.1 %
- Coeliakie: 1 %
- Niet coeliakie gluten sensitiviteit: 10 % (?)

coeliakie

Frequentie/prevalentie

Klachten en symptomen

Oorzaak en mechanismen

Gevolgen en verwikkelingen

Hoe wordt diagnose gesteld?

Behandeling

Opvolging

Niet-coeliakie gluten sensitiviteit

Prevalentie van coeliakie

Table 2. Prevalence of CD Based on Clinical Diagnosis or Screening Data

Geographic area	Prevalence on clinical diagnosis[a]	Prevalence on screening data
Brazil	?	1:400
Denmark	1:10,000	1:500
Finland	1:1000	1:130
Germany	1:2300	1:500
Italy	1:1000	1:184
Netherlands	1:4500	1:198
Norway	1:675	1:250
Sahara	?	1:70
Slovenia	?	1:550
Sweden	1:330	1:190
United Kingdom	1:300	1:112
United States	1:10,000	1:111
Worldwide (average)	1:3345	1:266

[a]Classical gastrointestinal symptoms.
Data from references 81–85, 125–131.

From: Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51.

Prevalentie van coeliakie

- (2 X meer vrouwen dan mannen)
- Prevalentie van 1/200 voor België op basis van serologie zou willen zeggen: 50.000 mensen
- Maar cijfers RIZIV:
  - November 2010: 4328 forfaits voor glutenvrij dieet

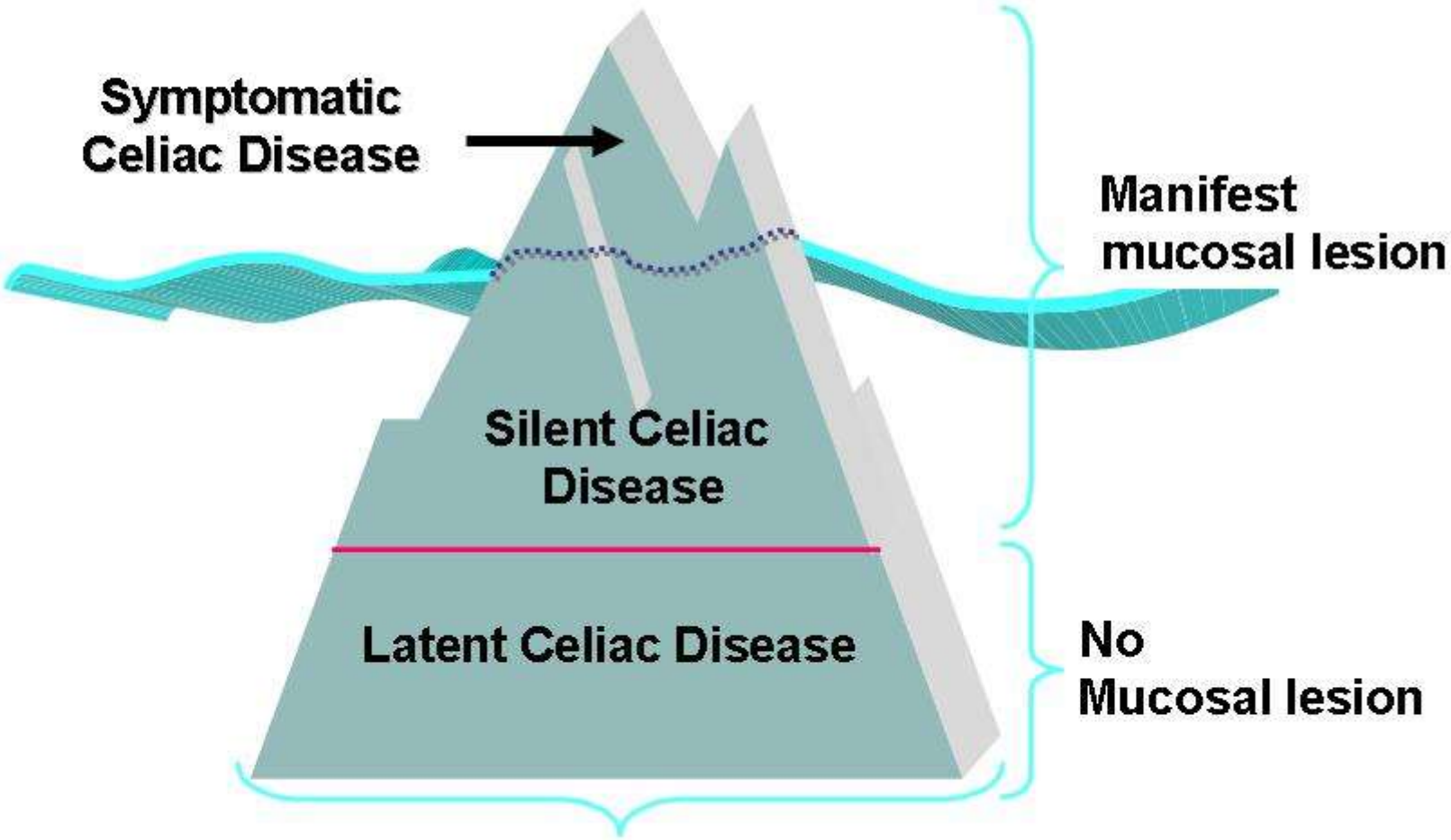
  (1 op 2300 Belgen ongeveer gediagnosticeerd)

  - Zelfs als we aannemen dat nog deel patiënten nog geen terugbetaling dieet hebben aangevraagd: slechts 1 op 10 gekend

- maar: als je prevalentie wilt berekenen, moet je natuurlijk weten wanneer je van coeliakie mag spreken
- Frequentie neemt toe
  - Vaker herkend
  - Maar ook reële toename

The Celiac Iceberg

Catasi, 1994

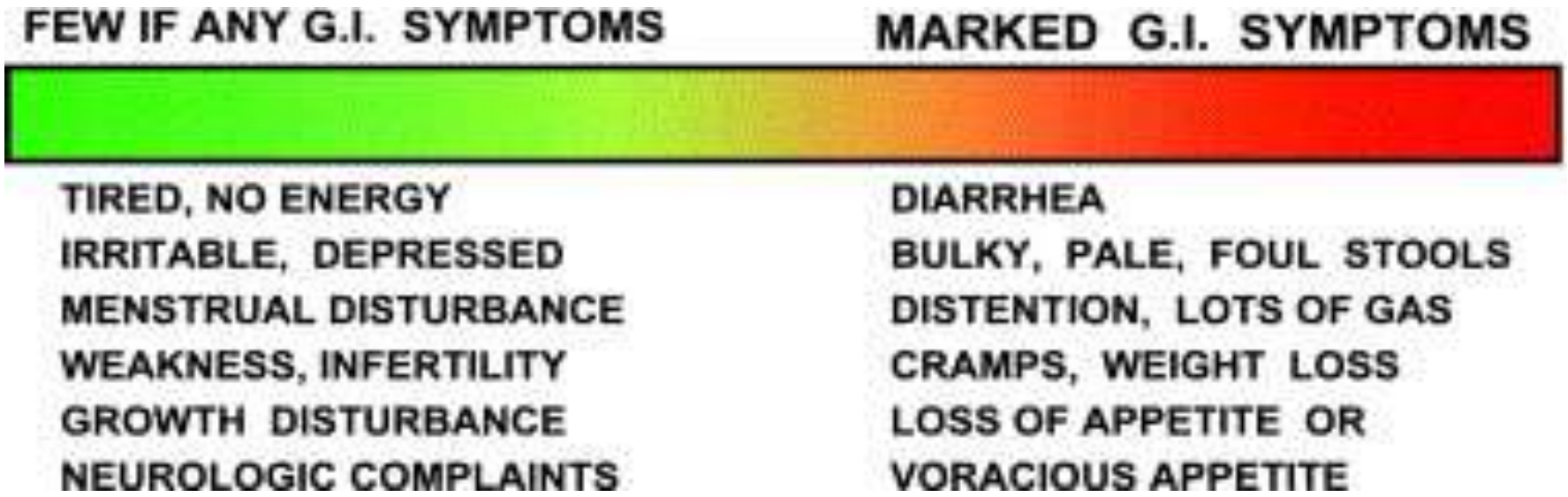


Genetic susceptibility: HLA-DQ2, DQ8
Positive serology (TTG)

Reden van “ijsberg”

- Sommige mensen met (lichte vorm) van coeliakie hebben geen klachten
- Anderen hebben eerder vage of lichte klachten, of alleen afwijkingen op bloedonderzoek (ijzertekort, vitamine tekort, …), en de diagnose wordt niet (of laattijdig) gesteld

Spectrum van klachten bij coeliakie



Kagnoff, Gastroenterology 2005;128:S10-S18

Klachten en symptomen

- Geen
- Bloedarmoede of ijzergebrek
- Diarree (soms verstopping!)
- Opgeblazen gevoel, winderigheid
- Leverstoornissen (bloedonderzoek)
- Vermoeidheid
- Neurologische klachten (epilepsie, spierzwakte)
- Psychische klachten
- Botpijn
- Vruchtbaarheidsproblemen
- Groeistoornissen
- Tandproblemen (tandglazuur)
- “pan malabsorptie”
- …
  (uiteindelijk: “iedereen die bij de dokter komt…?”)

Geassocieerde ziekten

- Honderdtal ziekten beschreven die samen voorkomen met coeliakie !
- Sommige ziekten gevolg van (niet goed behandelde) coeliakie : osteoporose, lymfoom
- Andere “auto-immuunziekten” :
  - diabetes : 2 - 8 procent
  - schildklierziekten : 5 procent
  - zeldzamer : “bindweefselziekten, leverziekten, neurologische ziekten (epilepsie)
- dermatitis herpetiformis: een huidaandoening (“coeliakie van de huid”)

Oorzaak en mechanismen

Coeliakie is het eindresultaat van 3 processen die uiteindelijk aanleiding geven tot beschadiging van het slijmvlies van de darmen:

- omgevingsfactoren
- erfelijke voorbeschikking
- Abnormaal immunologisch proces dat aanleiding geeft tot ontsteking

Omgevingsfactoren

- Gluten: eiwitfractie afkomstig van bepaalde granen (tarwe, rogge, gerst, haver (?), spelt, couscous, kamut): ondermeer: “33 mer” gliadine peptide, rijk aan glutamine en proline, dat niet wordt afgebroken door pancreasenzymes, en interageert met immuunsysteem

  (“Gluten is a collective term for several hundred homologous, alcohol soluble, seed storage proteins in wheat (gliadins and glutenin), oats (avenins), barley (hordeins) and rye (secalins)”).

- Coeliakie is model auto-immuun ziekte: omgevingsfactor is gekend, kan verwijderd, terug ingebracht worden

Erfelijke factoren

- Blijkt uit familiaal voorkomen, en meer bepaald uit tweelingstudies
  - 75 % concordantie bij eeneiige tweeling
  - 11 % bij twee-eiige tweeling

  (Greco et al., Gut 2002;50:624-628)

- Verbonden aan bepaalde “HLA-groepen”
  - Linked to HLA-genes (chromosome 6): HLA-DQ2 in 95 % of patients with celiac disease, HLA-DQ8 in most of the other patients
  - HLA genes would contribute 30 % of genetic risk (K Hunt, Gut 2009)

Abnormaal immunologische proces

Een (niet verteerbaar) peptide (bv 33 mer peptide van alfa gliadine) triggert immuun systeem

Gevolgen:

- Ontsteking
- Beschadiging (o.m. verdwijnen van darmvlokken)

Afwijkingen bij coeliakie: verminderen tot verdwijnen darmvlokken (vlokken)

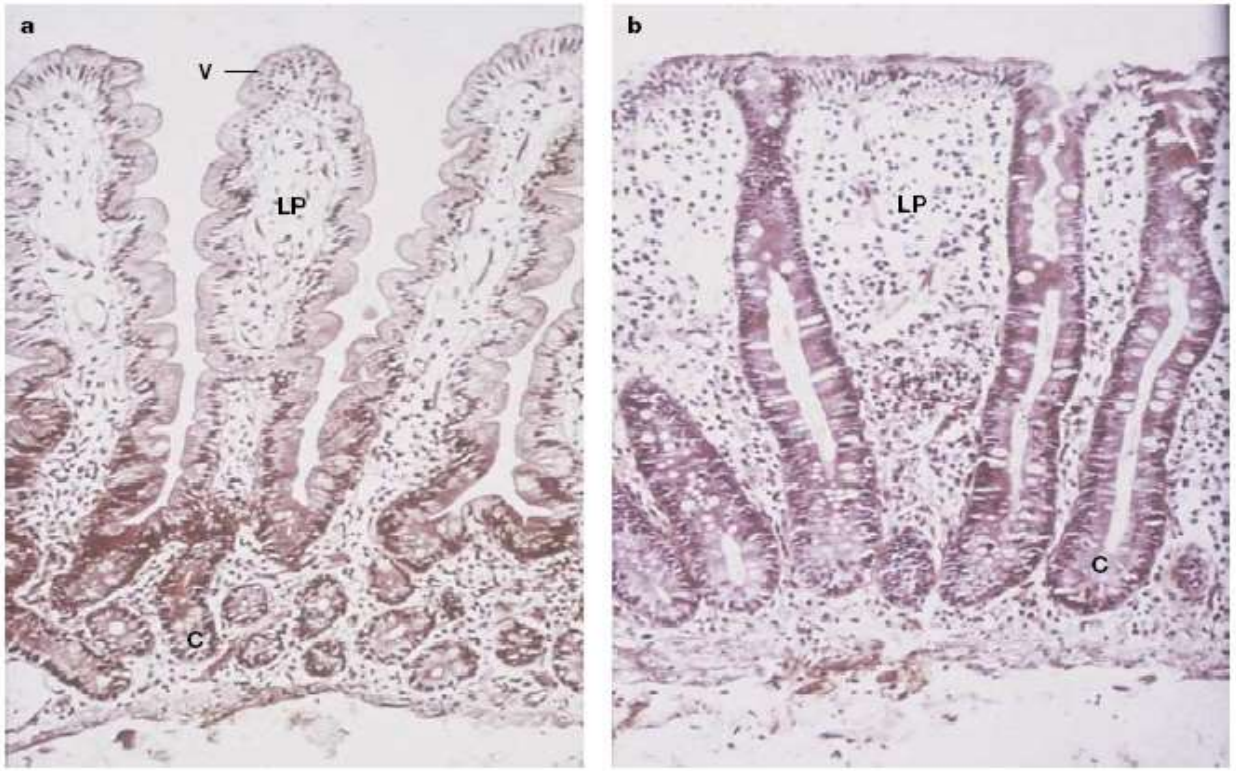


Figure 1 | **Normal and coeliac-disease small-intestine mucosae. a** | Histology of a normal small intestine showing villi (V) and crypts (C). The lamina propria (LP) extends between the crypts and into the core of each villus, and it contains a rich vascular and lymphatic network into which digestive products are absorbed. **b** | The coeliac mucosa is characterized by villus atrophy, enlarged hyperplastic crypts and increased infiltration of lymphoid cells in the lamina propria and epithelium.

Gevolgen en verwikkelingen

Gevolgen en verwikkelingen

- Symptomen: intestinale (en extra-intestinale)
- metabole problemen:
  - “malabsorptie”: ijzertekort, vitaminetekort
  - osteoporose
- risico op kwaadaardigheid?
- Risico op overlijden?

malabsorptie

- Kan zeer extreem zijn (laag eiwit, laag Calcium, ijzer, vitamine B12, foliumzuur, zink, gestoorde bloedstolling, anemie)
- maar kan ook minimaal of afwezig zijn

- Bij nieuwe diagnose vaak lactose malabsorptie

Osteoporose

- Zeker toegenomen risico op osteoporose
- Vermoedelijk toegenomen risico op fracturen, (vermoedelijk vooral bij “klassieke” presentaties)

- Mogelijk gunstig effect van glutenvrij dieet ?

Risico op lymfoom en kanker

Risico voor lymfoma en andere kankers (op 11.000 personen met coeliakie)

Table 3. SIRs of malignant lymphoma and of selected gastrointestinal carcinomas with 95% CI in subjects with CD (without a diagnosis of DH) 1964–1994 through 1995

	Malignant lymphoma	Oral cavity	Esophagus	Small intestine	Large intestine	Liver (primary)
No. malignancies	44	8	6	8	26	11
Overall relative risk	5.9 (4.3–7.9)	2.3 (1.0–4.5)	4.2 (1.6–9.2)	10 (4.4–20)	1.9 (1.2–2.8)	2.7 (1.3–4.7)

GASTROENTEROLOGY 2002;123:1428–1435

CLINICAL–ALIMENTARY TRACT

Cancer Incidence in a Population-Based Cohort of Individuals Hospitalized With Celiac Disease or Dermatitis Herpetiformis

JOHAN ASKLING,* MARTHA LINET,† GLORIA GRIDLEY,† TROND S. HALSTENSEN,§ KARIN EKSTRÖM,‖ and ANDERS EKBOM*

Risico op lymfoom: groot?

- Waarschijnlijk ongeveer 1 op 100 mensen met coeliakie krijgt “darm” lymfoom? (Howdle)
  (1/200: Elfström, 2011)
- Vergelijk: 1 op 10 vrouwen krijgt borstkanker en 1 op 20 mannen en vrouwen krijgt kanker van de dikke darm
- Risico op maligniteit is waarschijnlijk niet verhoogd voor mensen zonder klachten

Risico te sterven ten gevolge van coeliakie

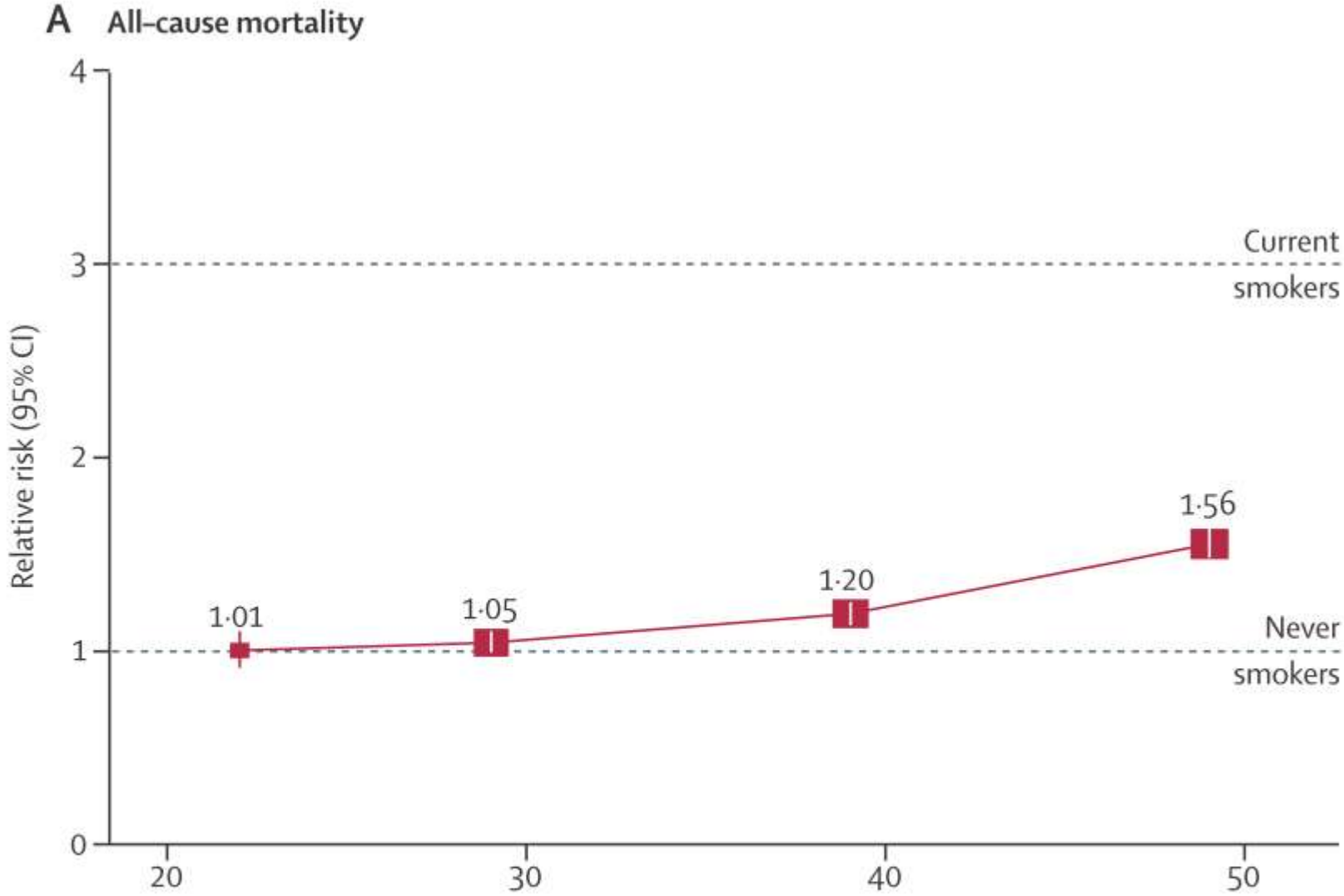
- Risico te sterven is 1,24 X groter voor groep mensen met coeliakie, dan van groep mensen van vergelijkbare leeftijd, zonder coeliakie
  (cijfer van recente meta-analyse, M. Tio, APT 2012)
  (oudere **studies**: 1.5-2 X)

- Dit risico vermindert indien een glutenvrij dieet wordt gevolgd, risico is grootste in 1ste jaar

The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK

Kirstin Pirie, Richard Peto, Gillian K Reeves, Jane Green, Valerie Beral, for the Million Women Study Collaborators

Lancet 2013



Age at stopping (mean), years	<25 (22)	25–34 (29)	35–44 (39)	45–54 (49)
Number of deaths	481	1523	1814	2095
RR (95% CI)	1·01 (0·92–1·11)	1·05 (1·00–1·11)	1·20 (1·14–1·26)	1·56 (1·49–1·64)

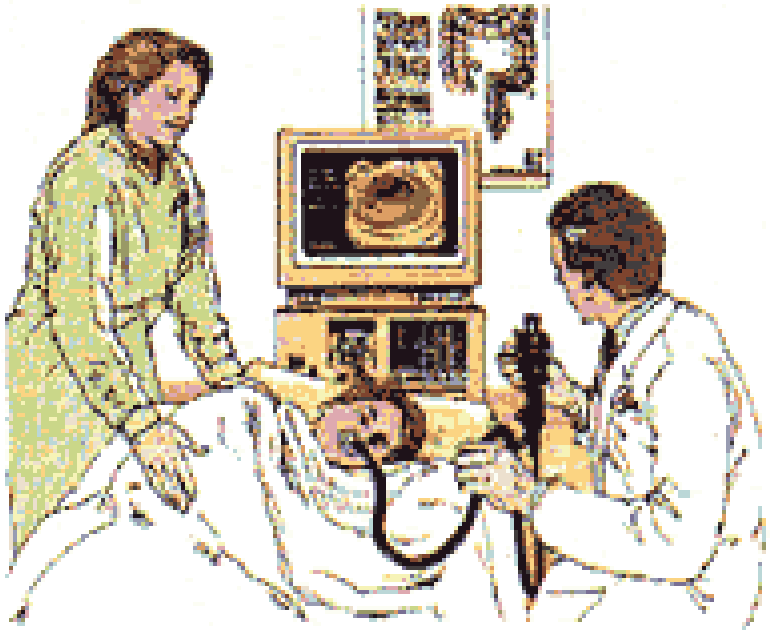
Hoe de diagnose stellen?

Hoe wordt de diagnose gesteld?

- Eraan denken!
  - Bij typische klachten of bevindingen
  - Maar ook bij minder typische klachten (geïsoleerd ijzergebrek, foliumzuurgebrek, atypische gastro-intestinale ongemakken (?), zeker bij risicogroepen

- Geen behandeling voor diagnose bewezen is
- Twee belangrijke technieken
  - Biopsies in twaalfvingerige darm (duodenum)
  - Bloedonderzoeken
- Indien typische afwijkingen bij zowel biopsies en bij bloedonderzoek: grote graad zekerheid

Biopsies in duodenum: noodzakelijk voor diagnose



CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2008;6:186–193

Mucosal Atrophy in Celiac Disease: Extent of Involvement, Correlation With Clinical Presentation, and Response to Treatment

JOSEPH A. MURRAY,* ALBERTO RUBIO–TAPIA,* CAROL T. VAN DYKE,* DEANNA L. BROGAN,* MARY A. KNIPSCHIELD,* BRIAN LAHR,‡ ASHWIN RUMALLA,* ALAN R. ZINSMEISTER,‡ and CHRISTOPHER J. GOSTOUT*

*Division of Gastroenterology and Hepatology, ‡Division of Biostatistics, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

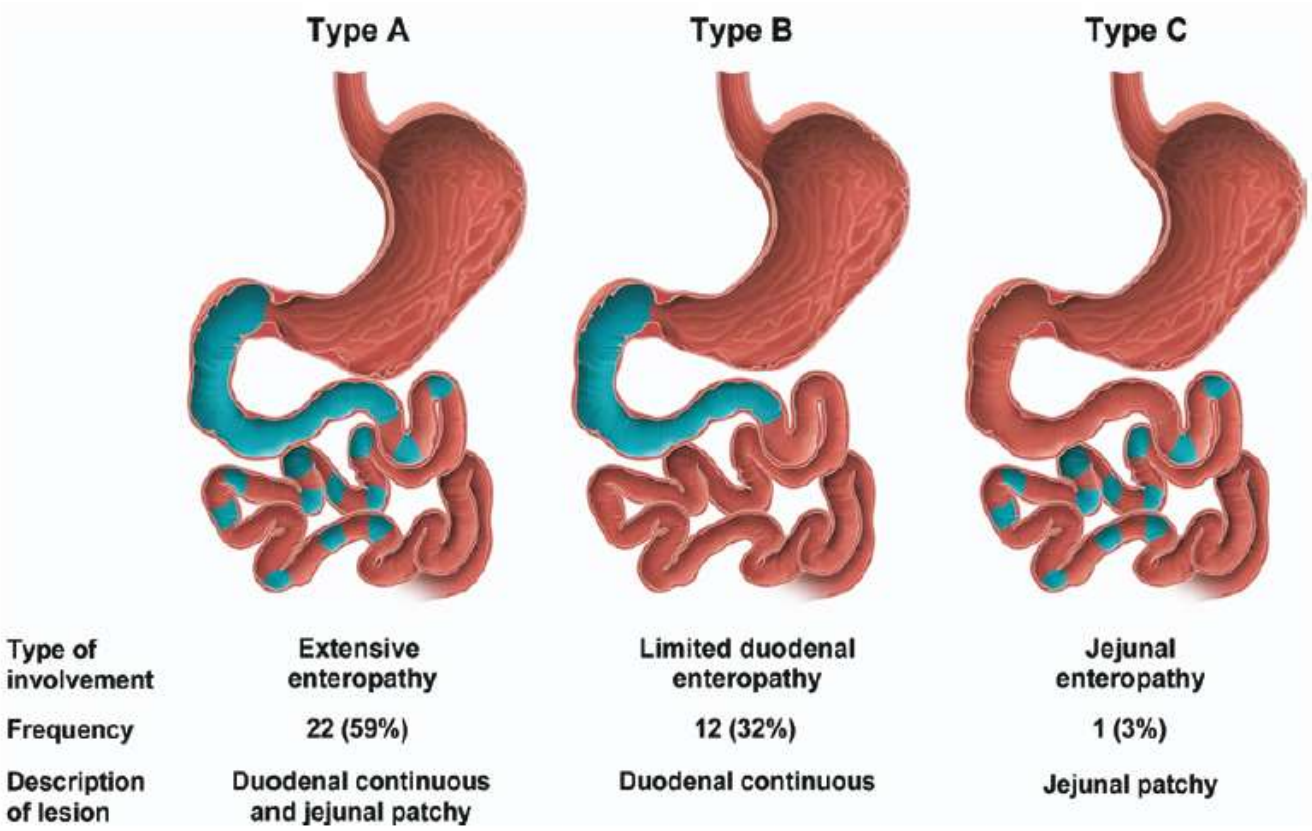
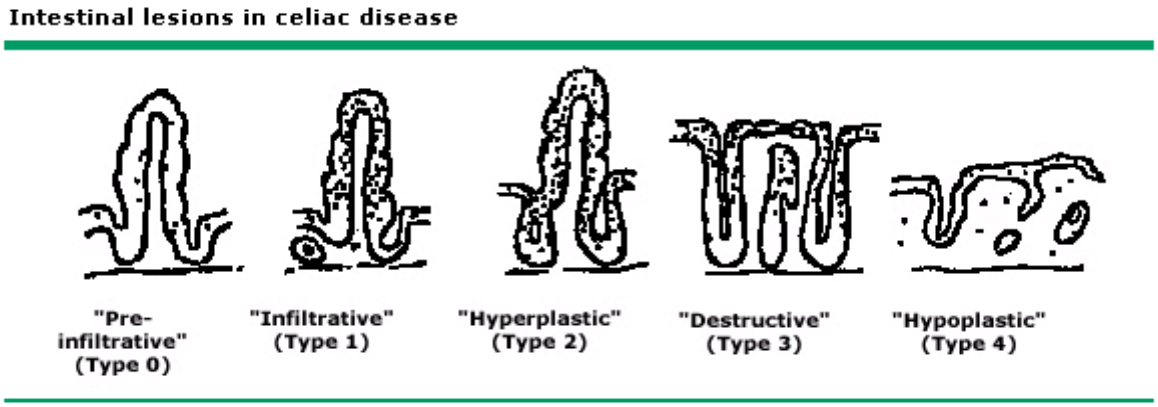


Figure 2. Distribution of features of villous atrophy detected by WCE in untreated CD.

Histologie



Schematic representation of the five main lesions associated with gluten sensitivity. The lesions range in histologic severity from a mild alteration characterized by increased intraepithelial lymphocytes (type 0 lesion) to a flat mucosa with total mucosal atrophy, complete loss of villi, enhanced epithelial apoptosis and crypt hyperplasia (type 3 lesion). The type 4 lesion is seen in T cell lymphoma.
Adapted from Marsh, MN, Gastroenterology 1992; 102:330.

Klassiek: villusatrofie noodzakelijk voor diagnose

Maar vaak minder afwijkingen: gedeeltelijke villusatrofie (Marsh IIIA) of zelfs geen villusatrofie (Marsh I alleen infiltratie met IE, Marsh II hyperplastische vorm):
villusatrofie is extreme uiteinde van spectrum

Probleem: wanneer voldoende criteria voor diagnose ?

Toename intra-epitheliale lymfocyten (Marsh I)

- vrij frequent (2-6 %?) maar niet specifiek (Walker 2010)
- slechts in 10-40% door gluten
- ook door inname van medicatie (zoals NSAIDs) en infecties.
- Omdat diagnose van coeliakie het levenslang volgen van een glutenvrij dieet impliceert, is aanwezigheid van een toegenomen aantal intra-epitheliale lymfocyten in de darmvlokken op zich onvoldoende om diagnose te stellen
- Serologische bevindingen, klinische symptomen, en evolutie van de afwijkingen, zijn belangrijke bijkomende elementen

Serologische merkers

Antistoffen tegen vreemde eiwitten

- tegen gliadine: niet betrouwbaar
- nieuwe test: (IgG) antistoffen tegen gedeamideerd gliadine (anti DGP)

Auto-antistoffen:

- tegen “endomysium” (IgA)
- tegen “weefsel transglutaminase” (meestal IgA)

Serologie, besluit:

Serologische testen zijn een belangrijk hulpmiddel, maar:….

Ze zijn minder contributief in de gevallen waar hun hulp het meest welkom is, namelijk bij patiënten met minimale afwijkingen op de duodenumbiopten

loutere aanwezigheid van antistoffen in principe onvoldoende om de diagnose van coeliakie te stellen alhoewel bij hoge titers en typische kliniek hierover kan gediscussieerd worden

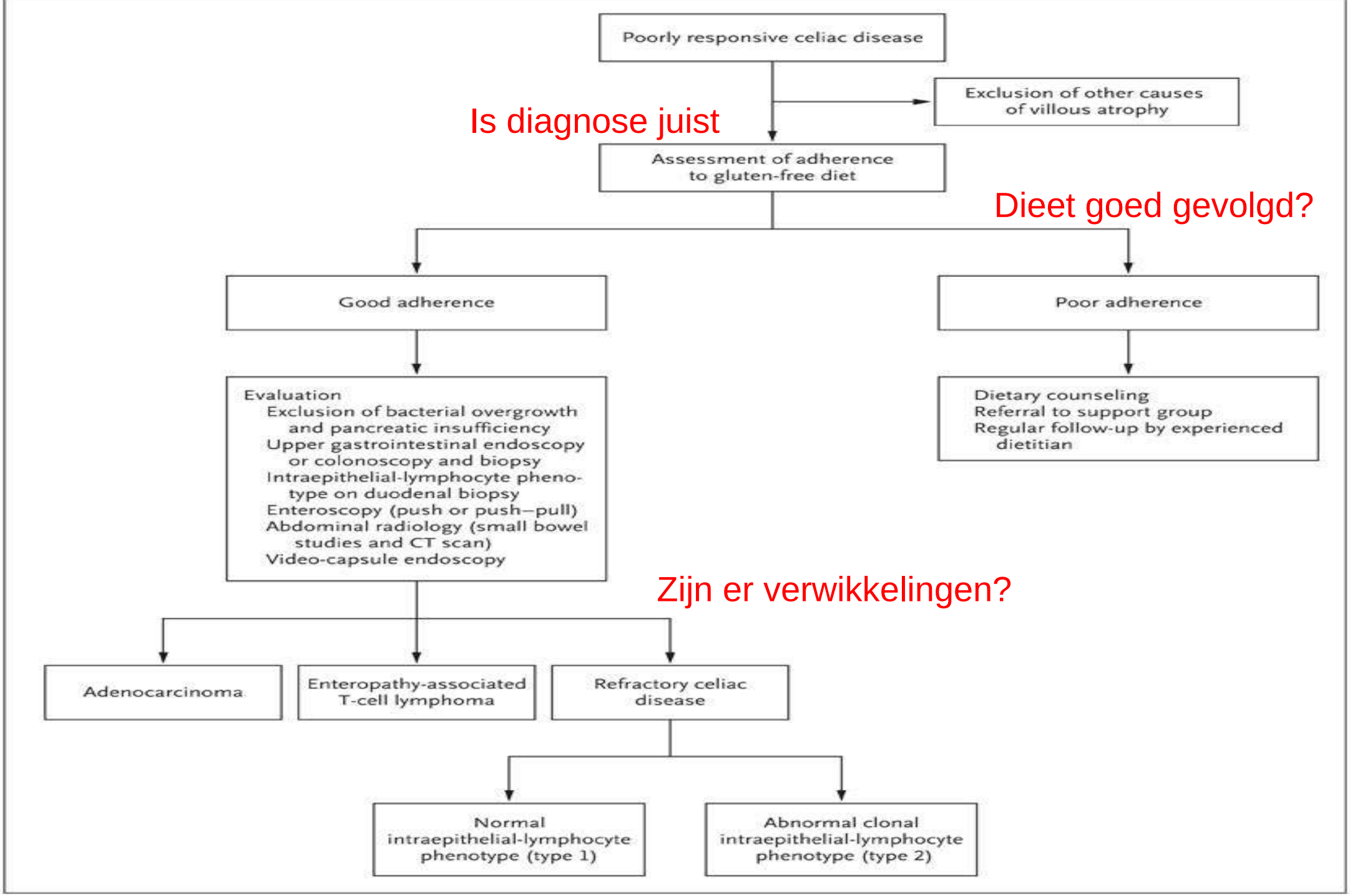
bij suggestieve klinische symptomen is de afwezigheid van antistoffen niet voldoende om coeliakie uit te sluiten en een biopsiename is bij die patiënten noodzakelijk

(Levenslang) glutenvrij dieet = enige aanvaarde behandeling voor coeliakie

Bedoeling

- symptomen verbeteren (soms reeds na dagen of na weken)
- Herstel histologische afwijkingen duurt maanden of jaren (en bij volwassenen soms onvolledig)
- Verminderen metabole verwikkelingen (bloedarmoede, vitamine tekort, osteoporose)
- Verminderen risico op kwaadaardige complicaties en eventueel overlijden
- bij kinderen: preventie van groeiachterstand

Wat indien geen verbetering optreedt met glutenvrij dieet?



Green P, Cellier C. N Engl J Med 2007;357:1731-1743

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 1. Adherence to the gluten-free diet in patients with celiac disease.

Study	Country	Number of patients	Population	Measurement method	Findings		
					Strictly adherent to gluten-free diet	adherent with occasional intake of gluten	Nonadherent (i.e. regular gluten-containing diet)
Mayer *et al.* [1991]	United Kingdom	123	Symptom detected	Precoded questionnaire to patients	65%	11.40%	23.60%
Bardella *et al.* [1994]	Italy	128	Symptom detected	Dietary interview of both patients and their parents	45%	18%	37%
Fabiani *et al.* [2000]	Italy	44	22 Screen detected	Food frequency questionnaire	23%	54%	23%
			22 Symptom detected		68	32	0
Shamir *et al.* [2007]	Israel	51	Screen detected	Telephone interview	8%	92% (no distinction whether occasional or routine gluten intake)	
Viljamaa *et al.* [2005]	Finland	97	53 Screen detected	Interview, 4 day food record, serology	83%	14%	4%
			44 Symptom detected		77%	23%	0%
Ukkola *et al.* [2011]	Finland	698	146 Screen detected	Mailed questionnaire	91%	9%	0%
			552 Symptom detected		84.2%	15.4%	0.4%
Leffler *et al.* [2009]	United States	200	Mixed population	Standardized Dietician evaluation/	74.6%	25.4%	

Blijft coeliakie bestaan? Levenslang glutenvrij dieet?

- Principe: eenmaal coeliakie, altijd coeliakie
- Duidelijk verband tussen therapietrouw en darmbeschadiging
- Weinig data over risico dieetfouten op complicaties

- Maar zeldzaam optreden van (voorbijgaande (?)) tolerantie?
  Bv. Nederlandse studie: 4/53 met diagnose bij volwassen patiënten (Hopman et al, 2008)
- Bv Franse studie: 13/61 met diagnose op kinderleeftijd) (Matysiak-Budnik et al., 2007)

Dieet wordt in principe aanbevolen aan “iedereen” met coeliakie, met als doel:

- symptomen verbeteren? (Maar als er geen zijn?)
- Verminderen metabole tekorten (bloedarmoede, vitamine tekort, osteoporose)?
  Maar dit kan evt. opgevolgd worden zonder dieet te starten
- Verminderen risico op (kwaadaardige) complicaties en eventueel overlijden??
  Maar het risico is vermoedelijk klein bij mensen zonder klachten

Moet iemand met “lichte” coeliake (zonder symptomen) een dieet volgen?

- Zijn er toch (atypische) symptomen die evt toch zouden kunnen verbeteren? mogelijks wel maar tegenstrijdige data
- Zijn er laboratoriumafwijkingen die argument zijn om dieet te starten?
- Er is mogelijks een voordeel aan volgen van dieet voor vermijden van complicaties op lange termijn (osteoporose, latere “klassieke” coeliakie, maligniteit?). De grootte hiervan is echter moeilijk in te schatten.

(vergelijk met andere gezondheidsadviezen: veel groenten en fruit eten, matig vetinname, …: je kunt nooit zeggen dat een advies voor die bepaalde persoon nut zal hebben)

Nieuwe behandelingen?

- Het is onwaarschijnlijk dat medicamenteuze behandelingen (ooit? Op middenlange termijn?) een behandeling met glutenvrij dieet zullen kunnen vervangen
- Mogelijks (wellicht) wel addititioneel
  - Bv het makkelijker te maken eens uit eten te gaan
  - Om kleinere dieetfouten te compenseren
- Redenen:
  - Vragen ivm werkzaamheid
  - Ivm veiligheid
  - en….kostprijs

Enzympreparaten?

- Cave valse reclame, sommige zo goed als waardeloos (en dus gevaarlijk) (bv Arko Enzym Gluten digest?)

- “An pep” (Aspergillus niger peptidase): commercializering op korte tijd te verwachten als voedingssupplement (niet als geneesmiddel)
- vermoedelijk wel enig nut als hulpmiddel
- Actief bij pH 4
- Maar niet specifiek actief op de peptidebindingen van gliadine/glutenine
- Gevolg: misschien wel effect als je een sandwich eet met een glas cola, maar niet als je sandwich eet met glas melk

Opvolging van coeliakie
bedoeling

- het stimuleren en opvolgen van de therapietrouw
- beoordelen van symptomatische verbetering
- opvolgen van de correctie van eventuele deficiënties
- vermijden van laattijdige complicaties
- het documenteren van het verdwijnen van de serologische merkers en/of histologische afwijkingen

Follow-up

- Clinical and laboratory follow up ("absorption tests", antibodies)
- Need for control biopsies? (controversial, depends of complaints and lab findings?)
- Follow up by experienced dietician (?)
- Controversial:
  - Bone densitometry (risk for osteoporosis) ???
  - Vaccination for pneumococci ?
- (Cfr paper: Berrill et al.
  Practice 10-Minute Consultation. Reviewing a patient with coeliac disease. *BMJ2012;344doi: 10.1136/bmj.d8152(Published 17 January 2012)*

Geen coeliakie en toch intolerant voor gluten? = “Niet coeliakie gluten sensitiviteit”

- Meer en meer mensen gaan glutenvrij dieet volgen zonder diagnose

  - eigen beslissing (lezen op internet…)

  - advies van familie, bepaalde artsen

- Kan in principe weinig kwaad
- Maar is het nodig? En is het nuttig?
- Pas op: eenmaal dieet aantal weken gestart: zeer moeilijk om coeliakie uit te sluiten

“non-celiac gluten sensitivity”

- Op internet: rage van “gluten sensitiviteit”
- In Australie: 11 % van de bevolking “wheat intolerance” (Golley 2014)
- In UK: 13 % zelf gerapporteerde gluten sensitiviteit (Aziz I, 2014)
-
- “The gluten-free products market is projected to grow at a compound annual growth rate (CAGR) of 10.2% from 2014 to 2019” (Researchandmarkets 2014)

Eerste meldingen

- Case report in 1978 (Ellis A)

THE LANCET
Volume 311, Issue 8078, 24 June 1978, Pages 1358–1359
Originally published as Volume 1, Issue 8078

Letters to the Editor

NON-CŒLIAC GLUTEN SENSITIVITY?

A. Ellis[a], B.D. Linaker[b]

- en serie van 8 patiënten in 1980 (Cooper BT) (diarree verbeterend met glutenvrij dieet, met onvoldoende criteria voor coeliakie)

 doi:10.1017/S1368980014000652

Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey

Sinéad Golley[1], Nadia Corsini[1], David Topping[1], Matthew Morell[2] and Philip Mohr[3,*]

Table 2 Frequency and type of symptoms reported by symptomatic wheat avoiders (*n* 87); CSIRO Food and Health Survey, Australia, December 2010–February 2011

	Total	
	n	%
Bloating or wind	69	79·3
Stomach discomfort or cramps	48	55·2
Feeling sluggish or tired	32	36·8
Constipation	27	31·0
Diarrhoea	18	20·7
Heartburn or indigestion	14	16·1
Skin problems (e.g. itching or rashes)	12	13·8
Mucus build-up	11	12·6
Headaches	9	10·3
Body aches and pains	7	8·0
Sleep disturbances	6	6·9
Feeling anxious or irritable	6	6·9
Vomiting or nausea	5	5·7
Breathing problems (e.g. wheezing)	5	5·7
Feeling sad or blue	3	3·4
Sweating	2	2·3
Feeling restless or hyperactive	0	0·0
Hives	0	0·0

A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care

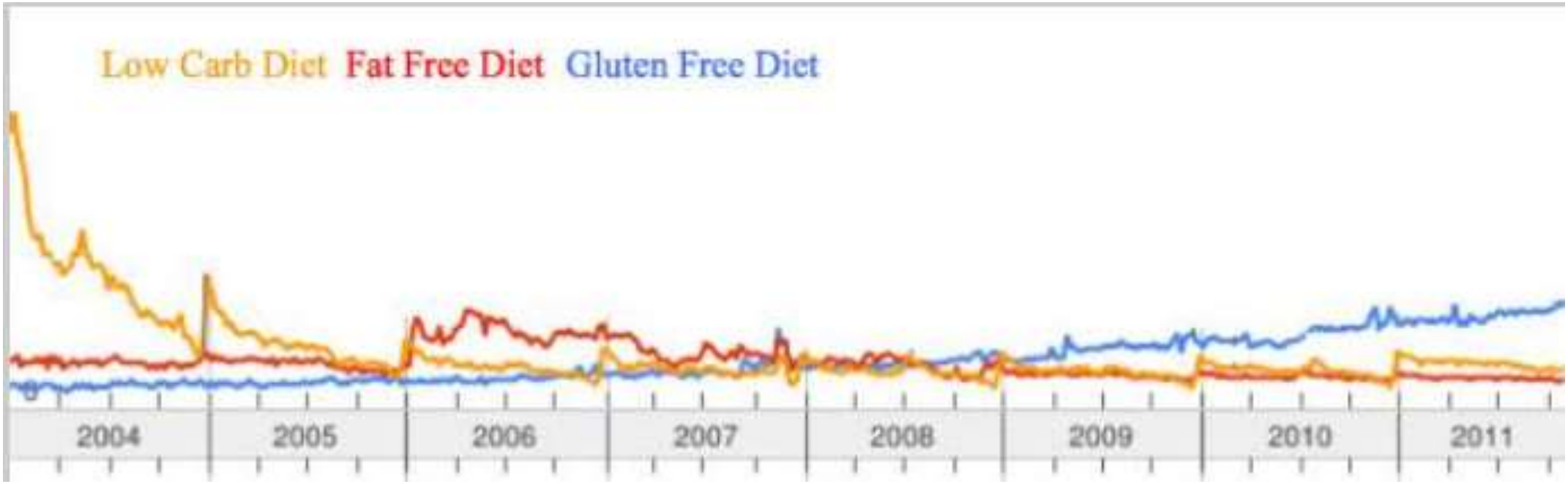
Imran Aziz[a], Nina R. Lewis[a], Marios Hadjivassiliou[b], Stefanie N. Winfield[a], Nathan Rugg[a], Alan Kelsall[a], Laurence Newrick[a] and David S. Sanders[a]

Table 1 Comparison between self-reported gluten-sensitive and non-gluten-sensitive adults in the community (n=1002)

Variables	Gluten sensitive (n=129) (13%)	Non gluten sensitive (n=873) (87%)	Odds ratio (95% confidence interval)
Mean age±SD (years)	39.5±17.7	39±19.7	–
Sex (female : male) (%)	79 : 21	51 : 49	3.65 (2.34–5.69)
White British (%)	94.6	94.8	0.95 (0.42–2.15)
Anxiety (%)	21	6.8	3.65 (2.23–6.02)
Depression (%)	13	6.3	2.26 (1.27–4.03)
Chronic fatigue syndrome (%)	3.1	0.9	3.46 (1.03–11.66)
Fibromyalgia (%)	0.8	0.3	2.27 (0.23–21.9)
Rome III criteria for irritable bowel syndrome (%)	20	3.89	6.23 (3.59–10.8)
Gastrointestinal cancers (%)	0.8	0.46	1.70 (0.19–15.3)
Heartburn/reflux (%)	8.5	4.5	1.99 (0.99–4.0)
Nut allergy (%)	3.1	1.0	3.07 (0.93–10.12)
Egg allergy (%)	3.1	0.1	27.9 (3.09–251.67)
Dairy intolerance (%)	3.9	0.9	4.36 (1.40–13.54)

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;26(1):33-9

Trend of three different diets (low carbohydrate diet, fat-free diet, and gluten-free diet), in the USA during the period 2004 to 2011.
(Sapone et al.)



BMC Med. 2012; 10: 13.
Published online Feb 7, 2012. doi: 10.1186/1741-7015-10-13

Non-celiac gluten sensitivity

A condition in which ingestion of food containing wheat, rye, and barley leads to one or more of a variety of immunological, morphological or symptomatic manifestations in people in whom celiac disease has been excluded

(Oslo definition, GUT 2013)

Maar reeds discussie over de definitie…

- Volgens sommigen te maken met immunologisch mechanisme (waarbij toename lymfocytair infiltraat)
  (mechanisme “innate immunology”?)
- Volgens anderen: alleen als er geen mucosale afwijkingen (onder vorm van toegenomen aantal lymfocyten aan te tonen is)

Box 1 | Diagnostic criteria for gluten sensitivity*

FROM THE FOLLOWING ARTICLE:

New understanding of gluten sensitivity

Umberto Volta & Roberto De Giorgio

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology advance online publication Published online 28 February 2012

doi:10.1038/nrgastro.2012.15

‹ Back to article | Next Box ›

- Gluten ingestion elicits the rapid occurrence of intestinal and extraintestinal symptoms
- Symptoms disappear rapidly after gluten withdrawal
- Reintroduction of gluten causes symptoms
- Specific IgE to gluten and wheat and skin prick tests results are negative
- Celiac disease serology (IgA endomysial antibodies, IgA tissue transglutaminase antibodies, IgG deamidated gliadin antibodies) results are negative
- Antigliadin antibodies (mainly of IgG class) are positive in about 50% of patients
- Normal mucosa or mild increase in the number of intraepithelial lymphocytes at histopathology
- HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 possibly positive in ~40% of patients

*Criteria proposed by the authors.

Annals of Internal Medicine | IDEAS AND OPINIONS

Nonceliac Gluten Sensitivity: Sense or Sensibility?

Antonio Di Sabatino, MD, and Gino Roberto Corazza, MD

Ann Int Med 2012; 156:309-311

"At present, the ratio between Google and PubMed citations for nonceliac gluten sensitivity is 4598:1, more than 10-fold higher than that for breast cancer, Alzheimer disease, lung cancer, or celiac disease itself".

(1/2/2014 :
non-celiac gluten sensitivity: 819 000/26 = 31 500
Celiac disease: 7 900 000 /19 829 = 400)

"We must prevent a possible health problem from becoming a social health problem".

Volgens sommigen…

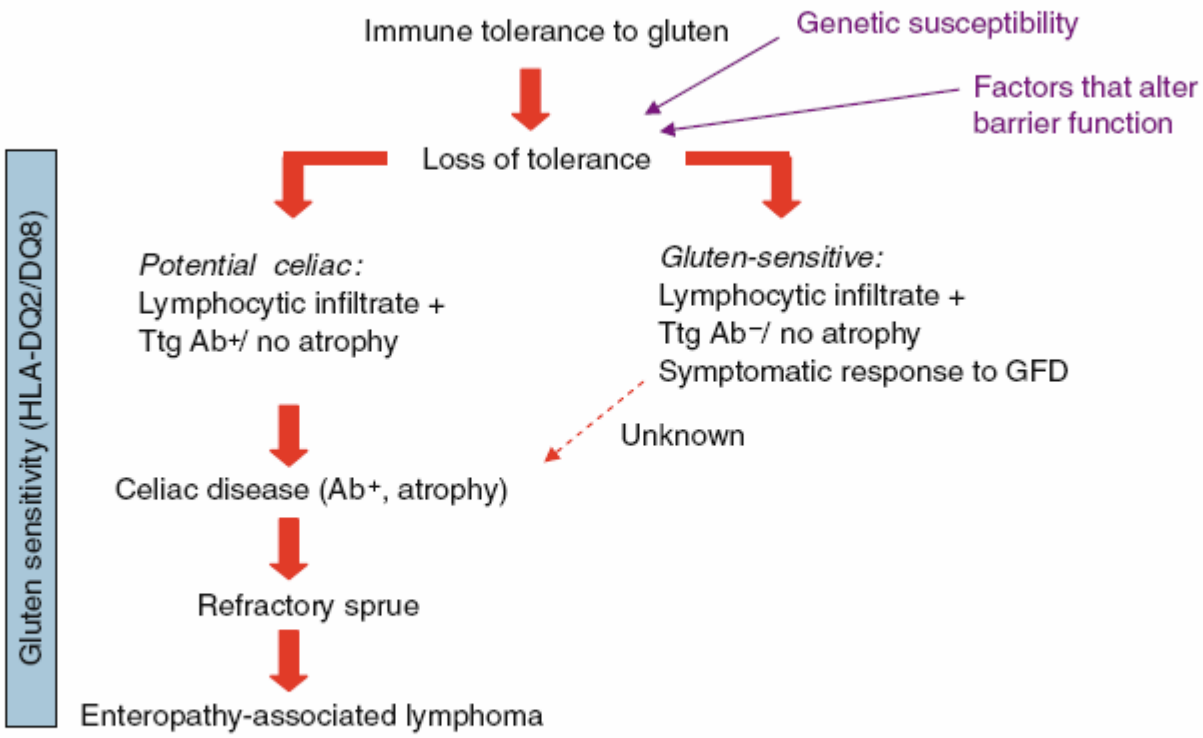


Figure 1. The spectrum of celiac disease includes subjects with genetic predisposition and sensitivity to gluten, celiac disease, and its complications. It is unknown whether a portion of gluten-sensitive subjects without celiac disease will ever progress in the severity of the spectrum or constitute a separate entity. Latent celiac disease is part of the spectrum, but differs from potential in that, with exposure to gluten, it will progress to celiac disease. GFD, gluten-free diet; Ttg Ab, tissue transglutaminase antibody.

(Verdu EF, Am J GE 2009)

Biesiekierski JR, …., Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011;106:508-14

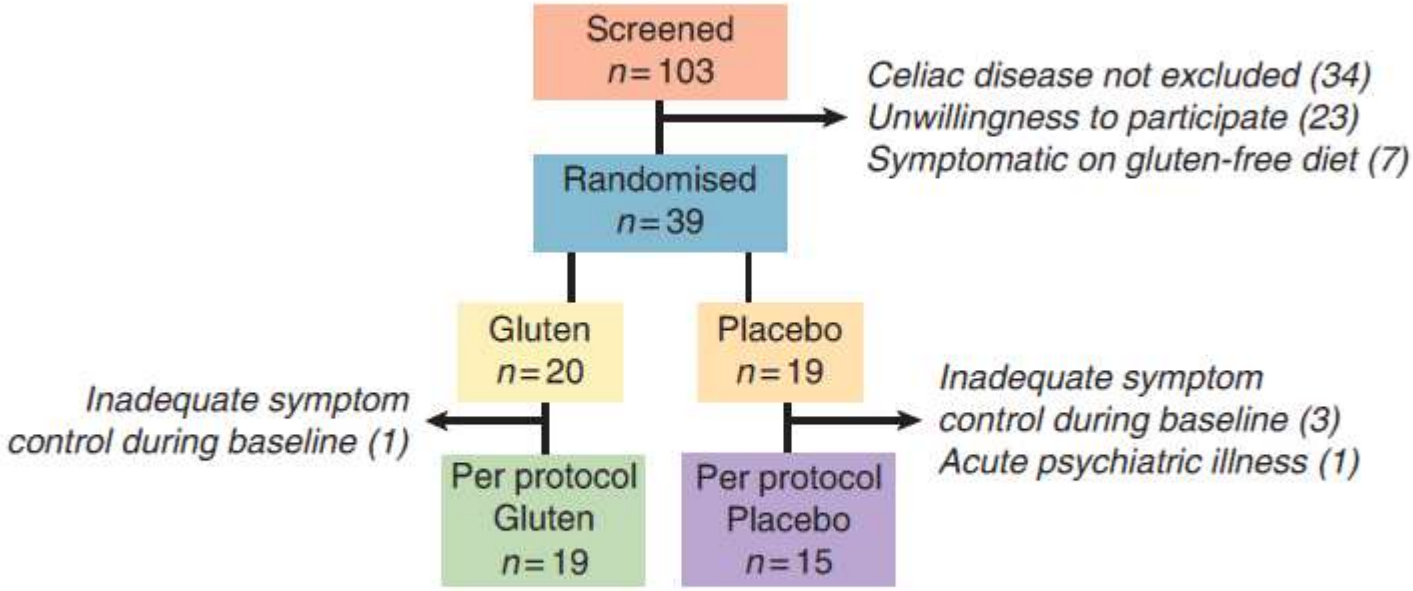
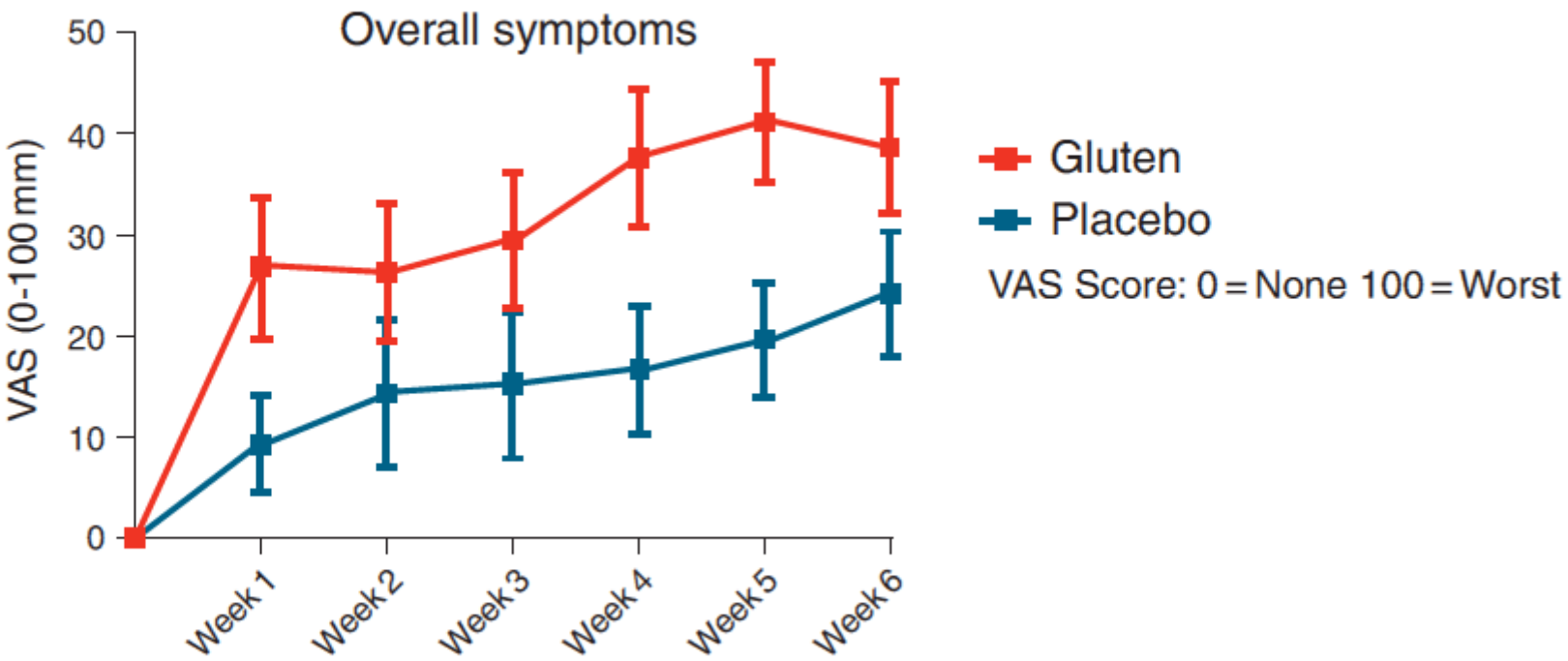


Figure 1. Recruitment pathway and reasons for screen failure and withdrawals.

Biesiekierski JR, …., Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011;106:508-14



Maar: vervolg….

Gluten sensitiviteit?
Of graan sensitiviteit?

- “is it in the gluten or the grain”? (Nijeboer)

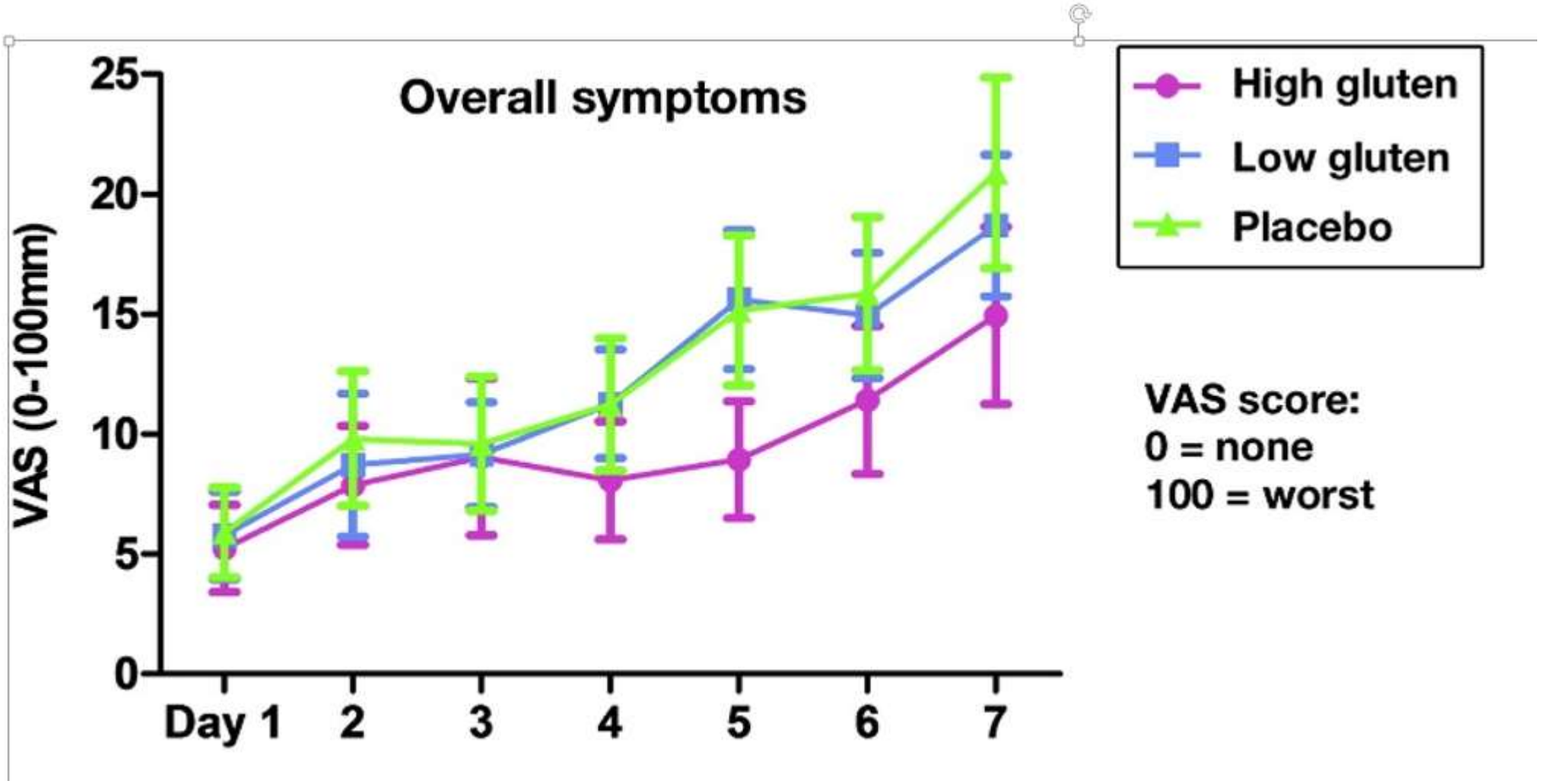
- Want graan bevat -naast gluten- ook nog andere componenten die mogelijks last kunnen geven:
  - FODMAPS?
  - Andere eiwitten (amylase-trypsin inhibitoren (ATI)

GASTROENTEROLOGY 2013;145:320–328

No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates

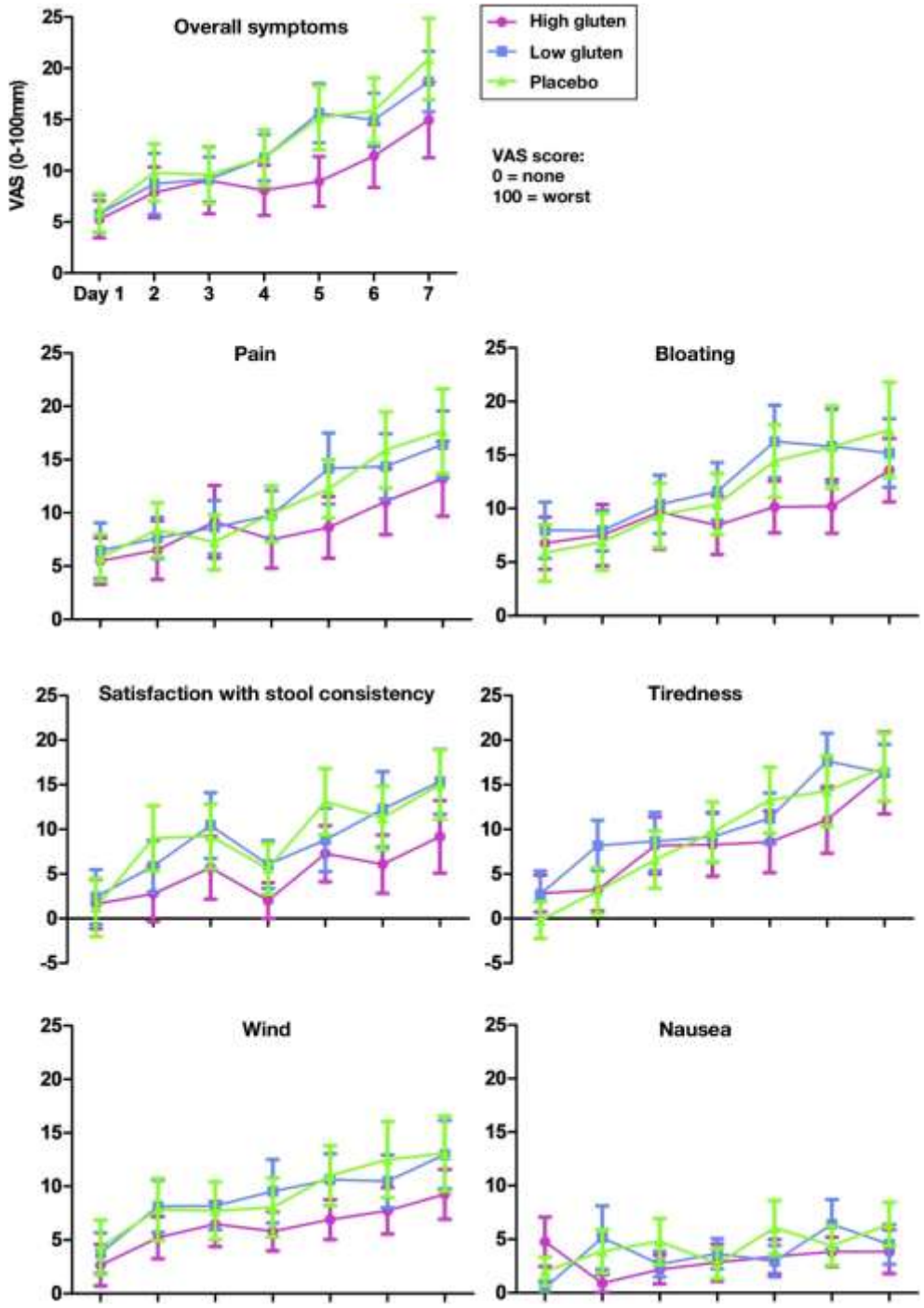
JESSICA R. BIESIEKIERSKI,[1,2] SIMONE L. PETERS,[2] EVAN D. NEWNHAM,[1] OURANIA ROSELLA,[2] JANE G. MUIR,[2] and PETER R. GIBSON[2]

- 40 patiënten met “gluten sensitiviteit” (klachten van prikkelbare darm syndroom waarvan ze zelf verband maken met gluten, bij wie coeliakie was uitgesloten, maar die glutenvrij dieet volgen
- Inloopperiode: 2 weken “FODMAP” dieet (arm aan fermenteerbare koolhydraten
- Nadien verder FODMAP, met toevoeging van (ged 3 X 1 week (met 2 weken interval)):
  - 16 gram gluteneiwit
  - 2 gram gluten - 14 gram melkeiwit (laag gluten)
  - 16 gram melkeiwit (geen gluten, placebo)



Gastroenterology 2013; 145:320-328.e3

Terms and Conditions



Gastroenterology 2013; 145:320-328.e3

Terms and Conditions

Annals of Internal Medicine

Nonceliac Gluten Sensitivity: Sense or Sensibility?

Antonio Di Sabatino, MD, and Gino Roberto Corazza, MD

Table 1. **Main Characteristics Distinguishing Celiac Disease From Nonceliac Gluten Sensitivity**

Characteristic	Celiac Disease	Nonceliac Gluten Sensitivity
Synonyms	Celiac sprue, gluten-sensitive enteropathy	Nonceliac gluten intolerance, nonceliac wheat intolerance, gluten sensitivity, gluten hypersensitivity
Prevalence	About 1% of the general population	Unknown, but suspected to be higher than that of celiac disease
Genetics	Related to *HLA-DQ2* or *HLA-DQ8*	Unrelated to a specific HLA haplotype
Mechanisms	Predominant adaptive immune reaction to gluten peptides restricted by *HLA-DQ2* or *HLA-DQ8*	Unknown but multiple mechanisms are suspected, including innate immune reaction to gluten; IgE-mediated wheat allergy; starch carbohydrate malabsorption; opioid-like activity of gluten; gluten-induced, low-grade inflammation; and nocebo effect of gluten-containing food
Serum antibodies	Positive results on TTA, EMA, or AGA testing	Negative results on TTA and anti-EMA testing, sometimes positive results on IgG AGA testing
Villous flattening	Present	Absent
Symptoms	Intestinal and extraintestinal	Intestinal and extraintestinal
Morbidity	Increased	No data
Mortality	Increased	No data

Box 1 | Diagnostic criteria for gluten sensitivity*

FROM THE FOLLOWING ARTICLE:

New understanding of gluten sensitivity

Umberto Volta & Roberto De Giorgio

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology advance online publication Published online 28 February 2012

doi:10.1038/nrgastro.2012.15

‹ Back to article | Next Box ›

- Gluten ingestion elicits the rapid occurrence of intestinal and extraintestinal symptoms
- Symptoms disappear rapidly after gluten withdrawal
- Reintroduction of gluten causes symptoms
- Specific IgE to gluten and wheat and skin prick tests results are negative
- Celiac disease serology (IgA endomysial antibodies, IgA tissue transglutaminase antibodies, IgG deamidated gliadin antibodies) results are negative
- Antigliadin antibodies (mainly of IgG class) are positive in about 50% of patients
- Normal mucosa or mild increase in the number of intraepithelial lymphocytes at histopathology
- HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 possibly positive in ~40% of patients

*Criteria proposed by the authors.

Gluten sensitiviteit: wat zal het worden?

- De nieuwe Helicobacter pylori? (waarvan half de jaren 1980 ook velen dachten dat het een “kwakkel” was)
- lets als “drapetomania” in de 19de eeuw?
  (‘= Drang tot vluchten'. Een door de 19de-eeuwse Amerikaanse arts Samuel A. Cartwright beschreven 'ziekte' die vooral onder negerslaven zou voorkomen en waarbij het slachtoffer voortdurend de aandrang voelt zijn eigenaar te ontvluchten)

Alleszins nog veel vragen

- Hoe de diagnose stellen (niet alle prikkelbare darmsyndroom, CVS, ….)
- Wat is het mechanisme?
- Is het gluten? Iets anders in graan?
- Hoe strikt moet een eventueel dieet zijn?

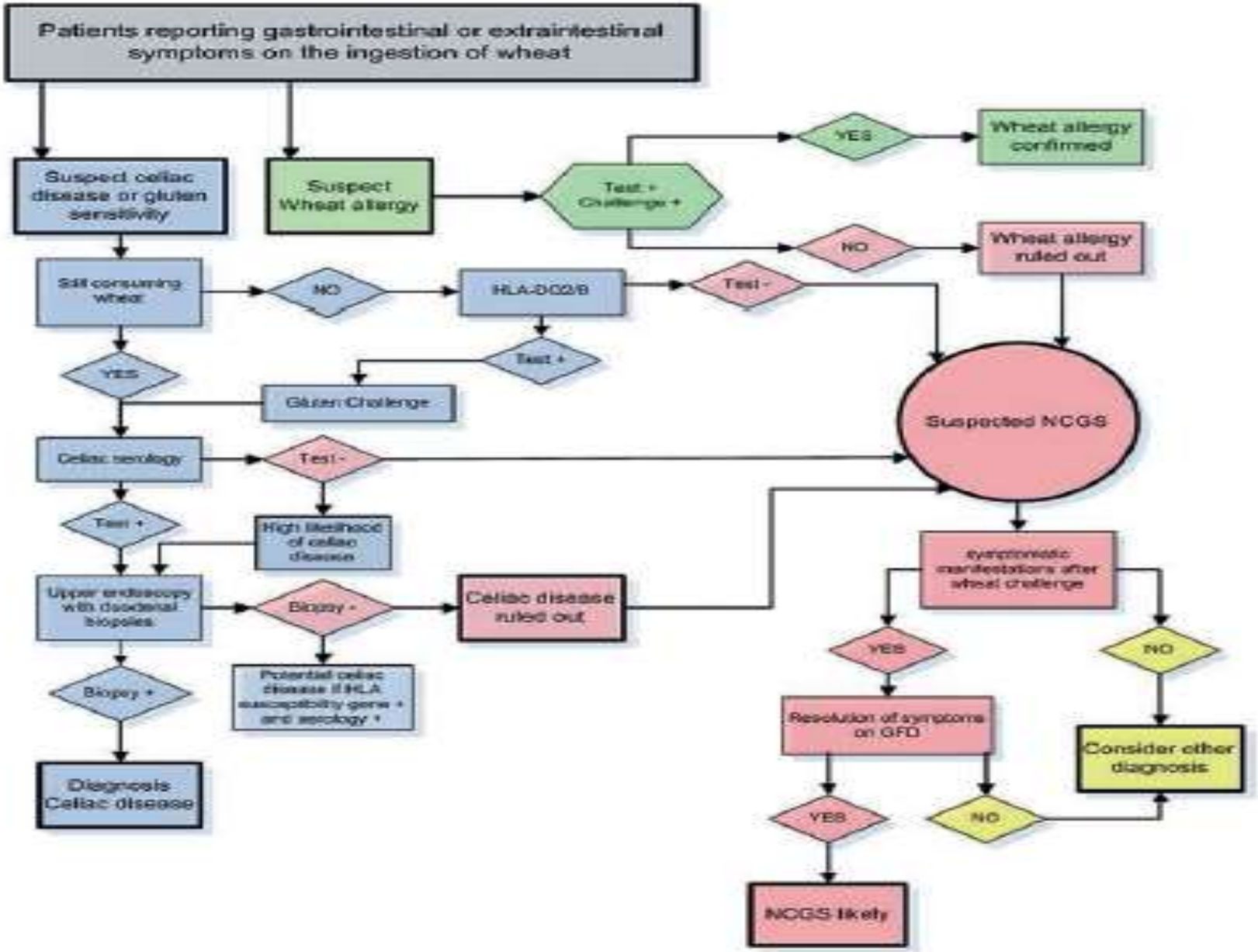


Fig. 1. Proposed algorithm for the differential diagnosis of gluten-related disorders [adapted from Boettcher E, Crowe SE: Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol 2013].

Nijeboer, 2013