

حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی

محمد رستمی نژاد^۱، *فرهاد لحمی^۲، محمد رضا زالی^۳

تاریخ اعلام وصول: ۹۲/۱/۲۷

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۲/۶/۶

چکیده

برخی از افراد از علایمی که در پاسخ به مصرف گلوتن گندم در آنها ایجاد شده است و شواهد بافت شناسی و سرولوژیک به نفع بیماری سیلیاک یا و آلرژی به گندم نیست شکایت می کنند. از این میان، بیماری سیلیاک و آلرژی گندم، حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی یافته جدیدی است که در مجامع علمی دنیا به رسمیت شناخته شده است. از آنجاییکه فقط پروتئین گلوتن به عنوان تنها عامل ایجاد کننده این اختلال معرفی شده است واژه حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی برای این بیماری پیشنهاد شده است. در این مطالعه مروری اطلاعات موجود در مورد علائم، اپیدمیولوژی، ژنتیک، سرولوژی و بافت شناسی، و یافته های پاتوفیزیولوژی بررسی می شوند.

کلمات کلیدی: بیماری سیلیاک، حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی، اپیدمیولوژی

مقدمه

بیماری سیلیاک (Celiac Disease) یک بیماری خود ایمنی است که در افراد مستعد بیماری از نظر ژنتیکی و در اثر مصرف گندم و دیگر غلات حاوی پروتئین گلوتن ایجاد می شود (۱). متعاقب این واکنش التهابی در روده کوچک، آتروفی ریز پرزها، هیپرپلازی مخاط، و ارتشاح لنفوسیتی ایجاد می شود. حذف گلوتن از رژیم غذایی منجر به بهبود بالینی و بافت شناسی به طور کامل می شود (۲). بیماری سیلیاک یک اختلال multigenic است که ژن های آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) کلاس II آن در حدود ۵۰ درصد از افراد حساس از نظر ژنتیکی بروز می کند. این بیماری بیشتر با HLA از زیر گروه DQ۲ و در مرحله بعدی با DQ۸ در ارتباط است (۳). مولکول های HLA-DQ۲ و HLA-DQ۸ با ارائه پپتیدهای گلوتن به سلول های T مخصوص گلوتن در روده کوچک نقش مهمی در ایجاد حساسیت و التهاب در بیماران سیلیاکی دارند. مهمترین پاسخ

آنتی بادی در بیماری سیلیاک توسط (۱) پروتئین های گلوتن، (۲) توالی گلوتن دآمید شده و (۳) اتو آنتی ژن های ترانس گلوتامیناز ۲ (TG۲) ایجاد می شود (۴). در حال حاضر از بین این آنتی بادی ها، ایمونوگلوبولین A (IgA) ضد تیشو ترنس گلوتامیناز کلاس ۲ (Anti-tissue Transglutaminase ۲) حساسترین و اختصاصی ترین مارکر سرولوژیک برای تشخیص بیماری سیلیاک است (۴). آنتی بادی بر علیه پروتئین گلیادین در بسیاری از شرایط غیر از بیماری سیلیاک بالا می رود، لذا دارای اختصاصیت کمتری در تشخیص بیماری سیلیاک است. در برخی مطالعات در شرایطی که بیماری سیلیاک رد شده است، حضور این آنتی بادی ها نشانگر حساسیت سیستم ایمنی به گلوتن است. در حال حاضر طیف گسترده ای از تظاهرات بالینی به دو صورت روده ای و خارج روده شناخته شده است (۴). برخی افراد با اینکه از نظر یافته های سرولوژی، بافت شناسی و

۱- پژوهشگر، ایران، تهران، دکترای تخصصی ایمنی شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد

۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، فوق تخصص گوارش و کبد (*نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۲۱-۸۵۹۵۲۹۹۳ آدرس الکترونیک: fdlahmi@yahoo.com

۳- استاد، ایران، تهران، فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد

می‌دهد، ولی علائم بعد از حذف این مواد از رژیم غذایی خود بخود از بین می‌روند. علائم ممکن است با افزایش سطح آنتی بادی ضد گلوتن همراه باشد.

اکثر بیماران علائمی مانند درد شکم، سردرد، تاری دید، سوزن سوزن شدن یا بی حسی در دست‌ها و پاها، خستگی و درد عضلانی دارند. هرچند، علائم دیگری مانند راش پوستی، اسهال و همچنین مشکلات عصبی و روانی شدید از جمله اسکیزوفرنی و آتاکسی مخچه نیز گزارش شده است. جدول ۱ فهرستی از علائم شایع NCGS را در مقایسه با علائم شایع بیماری سلیاک و آلرژی گندم نشان می‌دهد.

بررسی مطالعات گذشته در زمینه حساسیت به گلوتن غیر سلیاک

اگرچه توجه به NCGS در طول چند سال گذشته افزایش چشمگیری یافته است اما گزارش‌های اولیه نشان می‌دهد که این اختلال از دید بالینی کاملاً متفاوت است. در اولین مطالعه در سال ۱۹۸۰، ۸

نشانه‌های ژنتیکی شواهدی بنفع سلیاک ندارد، و از طرفی پاسخ سرولوژی مرتبط با آلرژی گندم با ایمونوگلوبولین E (IgE) را ندارند، برخی از علائم وابسته به بیماری سلیاک را بروز می‌دهند. در گذشته واژه عدم تحمل گلوتن (non-Celiac Gluten intolerance) استفاده می‌شد که با توجه به مطالعات اخیر دیگر توصیه نمی‌شود (۱). به همین منظور واژه حساسیت به گلوتن غیر سلیاک (non-Celiac Gluten Sensitivity) برای اشاره به طیفی از علامت‌های گزارش شده در این بیماران پیشنهاد شده است (۱).

تعریف واژه حساسیت به گلوتن غیر سلیاک (non-Celiac Gluten Sensitivity)

هنوز تعریف دقیق و به طور گسترده‌ای مورد توافق در مورد حساسیت به گلوتن غیر سلیاک (NCGS) وجود ندارد. در حال حاضر NCGS به عنوان یک بیماری مطرح است که بیمار علی‌رغم رد آلرژی گندم و بیماری سلیاک، در پاسخ به مصرف غذاهای حاوی گندم، چاودار و جو پرک علائم مختلف را از خود بروز

جدول ۱- برخی از علائم شایع حساسیت به گلوتن غیر سلیاک در مقایسه با علائم شایع بیماری سلیاک و آلرژی گندم

علائم	بیماری سلیاک	آلرژی گندم	حساسیت به گلوتن غیر سلیاک
گوارشی	اسهال	درد شکم	اسهال
	یبوست	تهوع	یبوست
	درد شکم	استفراغ	درد شکم
			تهوع
روحي/رواني	سردرد	سردرد	سردرد
	تاری دید	سرگیجه	تاری دید
	سوزن سوزن شدن یا بی حسی در دست‌ها و پاها	سوزن سوزن شدن یا بی حسی در دست‌ها و پاها	سوزن سوزن شدن یا بی حسی در دست‌ها و پاها
	خستگی		خستگی
دیگر علائم	درد عضلانی		درد عضلانی
	آتاکسی		سایر شرایط روحی و روانی
	درماتیت هرپتی فرم	اگزما	راش پوستی
	کاهش وزن	رینیت	کاهش وزن
		آسم	تهوع
		تهوع	
		خارش	

که خودسرانه رژیم غذایی فاقد گلوتن داشتند پس از تبلیغات در روزنامه‌ها و همچنین از درمانگاه گوارش انتخاب شدند. این بیماران از بین ۱۰۰ بیمار که برای شرکت در مطالعه اعلام آمادگی کرده بودند و بر اساس تست مثبت HLA-DQ۲ انتخاب شدند. افراد با نان ساندویچی حاوی گلوتن به مدت ۳ روز به چالش کشیده شدند و در روز ششم با استفاده از گاستروسکوپی و آزمون مجدد HLA-DQ۲ مورد بررسی قرار گرفتند (۱۳). فقط در ۳ نفر از ۳۵ بیماران HLA-DQ۲ مثبت بیماری سیلیاک تشخیص داده شد. از طرفی بیماران غیر سیلیاکی علائم بیشتری نسبت به بیماران سیلیاکی داشتند (۱۴).

حساسیت به گلوتن و بیماری‌های عصبی

عمدتاً تنها بر اساس یافتن تیترا بالای آنتی بادی ضد گلیادین در بیماران مبتلا به بیماری سیلیاک ارتباط بین این بیماری و برخی از اختلالات عصبی و روانی خاص در چند دهه گذشته پیشنهاد شده است (۱۶ و ۱۵). در این میان اسکیزوفرنی، نوروپاتی محیطی، آتاکسی مخچه، و اوتیسم مهمترین موارد مورد بحث در این زمینه هستند. دو مطالعه کوهورت که اخیراً در ایالات انجام شده نشان دهنده افزایش سطوح در حال گردش آنتی بادی ضد گلوتن در حدود یک چهارم از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی است (۱۸ و ۱۷). با این حال، یافته‌های جدید نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی ضد گلوتن در این بیماران به میزان قابل توجهی از بیماران سیلیاکی متفاوت است که ظاهراً این پاسخ مستقل از آنزیم ترانس گلوتامیناز و ارائه توسط مولکول HLA-DQ۲ عمل می‌کند (۱۸). به این ترتیب، ممکن است بسیاری از این بیماران به جای قرارگیری در گروه بیماران سیلیاکی متعلق به رده NCGS باشند (۱۹). لذا با توجه به این نتایج انجام مطالعات موردی و مطالعات کوچک جهت بررسی پاسخ به رژیم غذایی فاقد گلوتن در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پیشنهاد می‌شود.

در مطالعات مشابه، افزایش ۴۰ درصدی تیترا آنتی بادی ضد گلوتن از افراد با آتاکسی بدون علت گزارش شده است (۲۱ و ۲۰). دیگر محققان نیز افزایش تیترا آنتی بادی بر ضد گلیادین را در افراد مبتلا به عدم تعادل نشان دادند (۲۳ و ۲۲). به نظر نمی‌رسد بسیاری از این بیماران مارکرهای سرولوژیک خاص بیماری سیلیاک را داشته باشند و ممکن است در طیف بیماران NCGS قرار گیرند (۲۳). در

زن با درد شکم و اسهال مزمن بررسی شدند (۷). علایم این افراد بعد از رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن بطور قابل توجهی بهبود یافت ولی با استفاده مجدد از مواد غذایی دارای گلوتن علائم آنها مجدداً بازگشت کرد (۷). با مصرف رژیم غذایی حاوی گلوتن و فقدان آتروفی ویلوس‌ها بیماری سیلیاک رد می‌شود، اما باید توجه کرد که چالش ناشی از استفاده از گلوتن نفوذ بداخل ژنوم را به همراه خواهد داشت. تظاهرات بالینی این بیماران شبیه به بیماری‌های است که در حال حاضر در اغلب غربالگری‌های بالینی به عنوان بیمار NCGS در نظر گرفته می‌شوند.

در یک مطالعه برای بررسی بیماری سیلیاک مقداری گلوتن را از راه رکتوم به تعدادی از خواهر و برادران بیماران سیلیاکی وارد کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که حدود نیمی از آنها با ایجاد تغییر اپی تلیال و افزایش تعداد لنفوسیتها به گلوتن پاسخ دادند (۸). نکته جالب در این مطالعه این است که این پاسخ رکتال به حضور HLA-DQ۲ وابسته نبود. مشاهدات نشان داد که پاسخ ایمنی بدن به گلوتن می‌تواند در غیاب HLA-DQ۲ و حتی سلول‌های T مختص گلوتن که در مرکز توسعه بیماری سیلیاک هستند اتفاق افتد (۹). Kaukinen و همکارانش مشاهده کردند که عدم تحمل غلات فقط مربوط به شکل آشکار یا پنهان بیماری سیلیاک نمی‌شود (۱۰). در این مطالعه ۹۳ بیمار بزرگسال که در پاسخ به مصرف گلوتن علایم داشتند انتخاب شدند. فقط ۸ نفر به بیماری سیلیاک مبتلا بودند که ۷ نفر از آنها به فرم نهفته بیماری و در ۱۹ بیمار دیگر فقط آزمایش آلرژی مثبت بود. همچنین نتایج مشابهی از مطالعه کامپانلا و همکارانش گزارش شد (۱۱). صد و هشتاد نفر که بر اساس معیارهای تشخیصی نامناسب دارای رژیم غذایی بدون گلوتن بودند در ارجاع سوم مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند. در ۱۱۲ بیمار رژیم غذایی بدون گلوتن مجدداً تجویز شد و تشخیص قطعی بیماری سیلیاک در سال ۵۱ نفر از این بیماران مسجل گردید. علائم بالینی در ۷۱٪ از بیماران مبتلا به سیلیاک و ۵۴٪ از افراد غیر سیلیاکی که در معرض گلوتن قرار داشتند دیده شد. محققان نتیجه‌گیری کردند که پاسخ بالینی بدلیل حذف یا مصرف دوباره گلوتن هیچ نقشی در تشخیص یا رد بیماری سیلیاک ندارد.

مطالعات فوق با پژوهشی که توسط متخصصین این رشته که در شهر اسلو انجام شد ارتباط نزدیکی دارد (۱۲). سی و پنج بیمار

ممکن است برخی از اشکال NCGS را داشته باشند (۳۹). هرچند بعلت عدم وجود داده‌های مطمئن تخمین صحیح چنین تصویری دور از ذهن می‌باشد. بعنوان مثال در ایالات متحده مقدار مواد غذایی فاقد گلوتن در سال ۲۰۱۰، ۲/۶ میلیارد دلار تخمین زده شده است. این رقم نشان می‌دهد که بخش قابل توجهی از جمعیت ایالات متحده غذاهای فاقد گلوتن مصرف می‌کنند. تصور می‌شود که مردم شناخت بیشتری از حساسیت به گلوتن نسبت به بیماری سیلیاک دارند (۴۰). این در حالی است که بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ رژیم غذایی کم کربوهیدرات به طور گسترده‌ای در مرکز توجه مردم قرار داشت ولی از سال ۲۰۰۵ به بعد رعایت این رژیم کاهش مداوم نشان داده است. از سوی دیگر، از سال ۲۰۰۸ به بعد رژیم غذایی فاقد گلوتن بین مردم محبوبیت چشمگیری پیدا کرده و انتظار می‌رود روز به روز به این محبوبیت افزوده شود.

اگرچه شیوع بیماری سیلیاک در ایران حدود ۱٪ است، ولی بسیاری از این بیماران تشخیص داده نشده‌اند و سیلیاک‌های شناخته شده بخش نسبتاً کوچکی از مصرف کنندگان محصولات فاقد گلوتن را تشکیل می‌دهند (۴۱). تا کنون مطالعات ژنتیکی با کیفیت بالا بر روی جمعیت NCGS انجام نشده است و مطالعه‌ای که نشان دهنده ارتباط این بیماری با HLA-DQ۲/-DQ۸ مرتبط با بیماری سیلیاک باشد در هیچ جای دنیا انجام نشده است.

تشخیص حساسیت به گلوتن غیر سیلیاک

دلایل مختلفی برای شروع رژیم غذایی بدون گلوتن وجود دارد. مثلاً برخی به پیشنهاد اعضای خانواده و بستگان‌شان بدلیل شک به بیماری سیلیاک و یا با نظر متخصص تغذیه و پزشک متخصص، رژیم غذایی بدون گلوتن را شروع می‌کنند. در بسیاری از موارد این رژیم سبب از بین رفتن علائم آنها می‌شود و در سایر موارد با وجود رعایت این رژیم علامت‌های آنها همچنان پا برجا باقی می‌ماند. بر اساس تجربیات ما، بیماران NCGS حتی اگر مشاوره حرفه‌ای دریافت نکرده باشند معمولاً رژیم غذایی فاقد گلوتن سخت را حفظ می‌کنند. علاوه بر این، تعداد بالایی از این بیماران در بین بیماران سیلیاک به علت عدم تشخیص از دست می‌روند (۴۲). بررسی بالینی برای تشخیص NCGS معمولاً پس از رد آزرژی گندم و بیماری سیلیاک آغاز می‌شود. برای این منظور ابتدا باید

یک مطالعه هم گروهی پاسخ مثبت به رژیم غذایی فاقد گلوتن در برخی از بیماران مبتلا به عدم تعادل و افزایش آنتی بادی ضد گلیادین دیده شد (۲۴). هرچند، ارتباط پاتوژنیک افزایش پاسخ آنتی بادی ضد گلیادین در اشکال مختلف عدم تعادل و اثر بالقوه رژیم غذایی فاقد گلوتن در بیماری بدون پاسخ باقی می‌ماند (۲۶ و ۲۵). ۴۰ سال پیش ارتباط احتمالی بین اوتیسم و بیماری سیلیاک برای اولین بار توسط Dohan مورد توجه قرار گرفت (۲۷). مطالعات مختلف پیشنهاد کردند که رژیم غذایی حاوی گلوتن یا مستقیماً به عنوان پپتیدهای هضم شده گردشی و یا از طریق پاسخ ایمنی بدن به وجود آنها نقش مهمی در اتیوپاتوژنز اوتیسم بازی می‌کند (۳۱-۲۸). این در حالی است که برخی از مطالعات به افزایش شیوع بیماری سیلیاک، سابقه خانوادگی بیماری یا آنتی بادی ضد گلوتن در میان کودکان مبتلا به اوتیسم اشاره کرده‌اند (۳۳ و ۳۲). از طرفی برخی از مطالعات هر گونه رابطه بین این دو را رد می‌کنند (۳۶-۳۴). تناقض در نتایج به تفاوت در روش مطالعه، تفاوت در روش تشخیص بیمار و عدم یا نبودن گروه شاهد نسبت داده شده است. علاوه بر این، امروزه تاثیر رژیم غذایی فاقد گلوتن در بهبود اختلالات اوتیسم مورد توجه قرار گرفته است. رژیم‌های غذایی که گلوتن از آنها حذف شده اگر چه اثر خود را در مطالعات کنترل نشان نداده است، ولی به طور فزاینده‌ای در حال تبدیل شدن به رژیمی محبوب در بین بیماران اوتیسم است (۳۷). داده‌های مطالعه مروری نظام مند کوکران در سال ۲۰۰۸ نشان داد که شواهد به نفع استفاده از رژیم غذای فاقد گلوتن و کازئین در بیماران اوتیسم بسیار ضعیف است و بررسی تاثیر این رژیم‌ها مستلزم انجام مطالعات در مقیاس بزرگ و بصورت کارآزمایی تصادفی شاهد دار و با کیفیت بالا است (۳۸). روشن است که برخی اختلالات عصبی و روانی که قبلاً تصور می‌شد که با بیماری سیلیاک همراه است، ممکن است با NCGS در ارتباط باشد. لذا انجام مطالعات مختلف در جهت درک رابطه گلوتن و پاتوژنز برخی اختلالات عصبی مورد نیاز است.

اپیدمیولوژی و ژنتیک

تا کنون مطالعات اپیدمیولوژیک قابل اعتمادی در زمینه NCGS منتشر نشده است. با توجه به مقاله‌ای که در مجله وال استریت بجاپ رسیده برخی از کارشناسان تصور می‌کنند یک نفر از ۲۰ آمریکایی

سیلیاکی وجود ندارد. Wahnschaffe و همکارانش گزارش کردند که در تعداد زیادی از بیماران NCGS سطوح آنتی بادی IgG گلیادین افزایش یافته است (۴۹). اخیراً، ولتا و همکارانش ۷۸ بیمار NCGS و ۸۰ بیمار مبتلا به سیلیاک درمان نشده را مورد مطالعه قرار دادند (۵۰). معیار آنها برای ورود به گروه NCGS شامل حذف بیماری سیلیاک با مشاهده مخاط طبیعی روده و سرولوژی منفی، حذف آلرژی گندم با انجام آزمون IgE اختصاصی و آزمون پوستی، ۶ تا ۱۲ ماه رژیم غذایی فاقد گلوتن تا ناپدید شدن نشانه و علائم و در نهایت عود علائم با چالش گلوتن به مدت ۱ ماه بود.

IgG ضد آنتی گلیادین در ۵۶/۴٪ از بیماران NCGS و ۸۱/۲٪ از بیماران مبتلا به CD آنتی بادی مثبت شد. در این مطالعه گروه شاهد بررسی نشد، اما محققان به نتایج بدست آمده را با شیوع ۲٪ تا ۸٪ در جمعیت عمومی و افراد سالم دهنده خون مقایسه کردند. مطالعه دیگری که اخیراً توسط Ruuskanen و همکاران منتشر شده نشان داد که بیماران مثبت از نظر آنتی بادی ضد گلیادین و نشانگرهای HLA (DQ۲ و DQ۸) خاص سیلیاک، علائم گوارشی بیشتری نسبت به افراد آنتی بادی منفی داشتند (۵۱). علائم گوارشی این افراد از خفیف تا شدید و شامل نفخ شکم، اسهال، یبوست و درد شکم است.

پاسخ آنتی بادی به آنتی ژن خاص گلوتن در بیماران NCGS در مقایسه با بیماران سیلیاکی بخوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، لگوی قابل ملاحظه‌ای از تفاوت پاسخ آنتی بادی به گلوتن در مقایسه با بیماری سیلیاک مشاهده شده است این اختلاف احتمالاً بدلیل تفاوت در مکانیسم‌های پاسخ ایمنی به گلوتن در دو بیماری است (۵۲). به عنوان مثال، خصوصیات مولکولی دقیق پاسخ آنتی بادی ضد گلوتن در NCGSها ممکن است بیومارکرهای مربوط به شناسایی زیر مجموعه خاص از بیماران را نشان دهد.

همپوشانی با سندرم روده تحریک پذیر

سندرم روده تحریک پذیر (IBS) به عنوان یک اختلال عملکردی دستگاه گوارش در نظر گرفته می‌شود. متأسفانه شکایات بیمار را نمی‌توان با انجام آزمون‌های آزمایشگاهی و یا نمونه برداری توضیح داد. با این حال، بر اساس معیارهای رم (Rome criteria) درد به عنوان

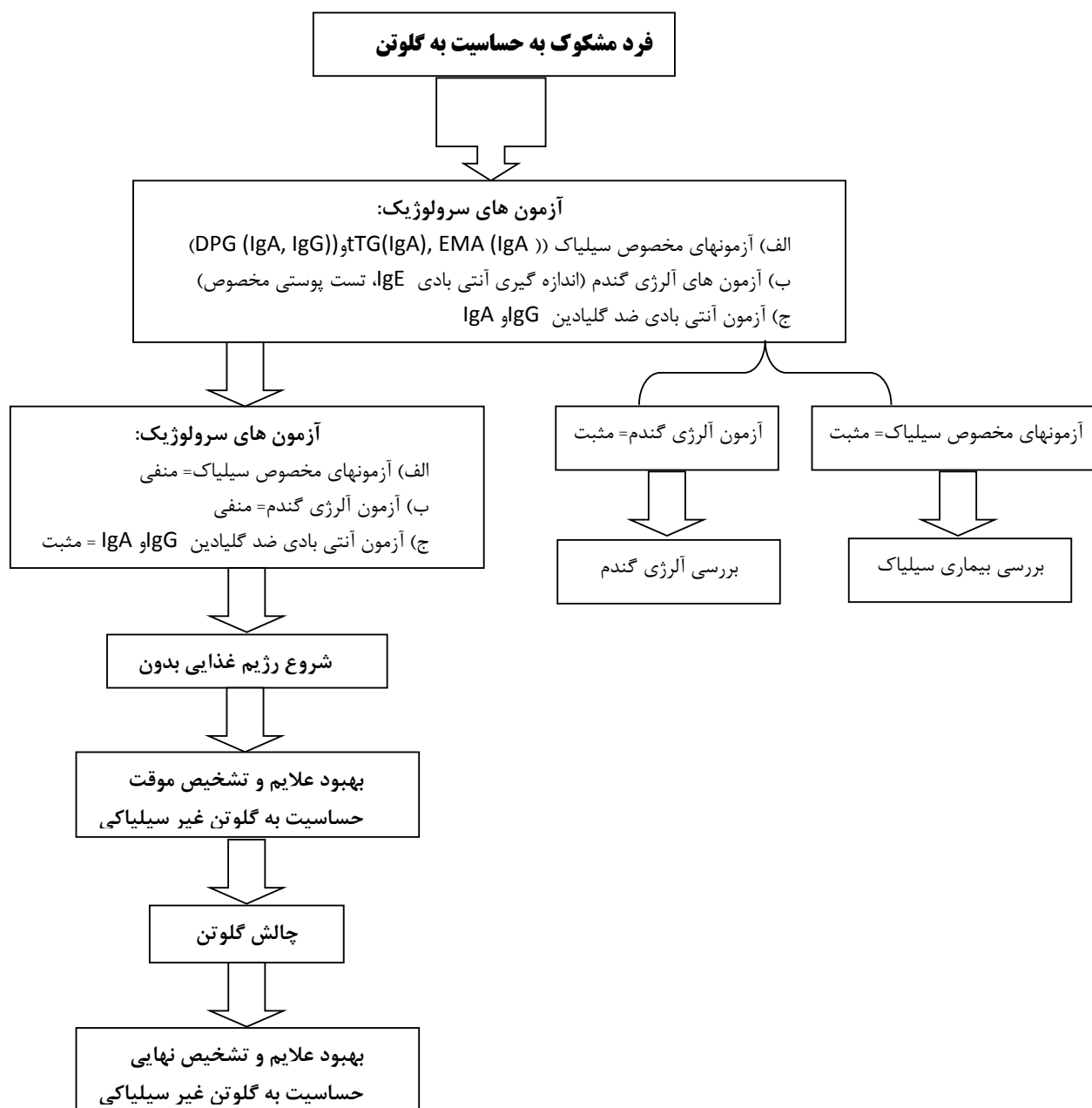
آزمون‌های سرولوژی از جمله تست آنتی بادی IgA ضد TG۲، و همچنین آنتی بادی‌های IgG و IgA گلیادین دآمید شده برای رد بیماری سیلیاک و IgE برای رد آلرژی گندم انجام شود. انجام HLA تایپینگ نیز ممکن است مفید باشد. زیرا منفی بودن HLA-DQ۲ و HLA-DQ۸ در رد کردن بیماری سیلیاک ارزشمند است (۴۳). از طرفی آزمون‌های پوستی ابزاری مناسب در رد یا تایید آلرژی به گندم است. ولی با تمام این مسائل انجام این آزمون‌ها در بیماری که در حال حاضر تحت رژیم غذایی فاقد گلوتن باشد، دشوار است. در یک بیمار سیلیاکی، با رژیم غذایی فاقد گلوتن ممکن است مخاط بهبود یافته و سرولوژی نیز منفی شود. با این حال، در بسیاری از موارد برای تشخیص قطعی آسیب مخاط باید بیوپسی روده کوچک اخذ شود و آزمون‌های سرولوژیکی نیز انجام شود، حتی اگر بیمار در حال حاضر تحت رژیم غذایی فاقد گلوتن است (۱۲). در موارد دیگر، یک چالش کوتاه مدت گلوتن ممکن است کمک کننده باشد.

در حال حاضر تنها تشخیص قطعی بیماران حساس به گلوتن غیر سیلیاکی براساس چالش گلوتن است. بهتر است قبل از شروع رژیم غذایی بدن گلوتن علائم بیمار تحت کنترل باشند. پاسخ بالینی به دست آمده پس از چالش گلوتن ممکن است متغیر باشد اما معمولاً تا حد زیادی با علائم سیلیاک هم پوشانی دارد. نیاز به انجام مطالعات دو سو کور کنترل شده با چالش غذایی پلاسبو، یک مسئله بحث برانگیز است. اگرچه این مطالعات بعثت وجود محدودیت‌ها و غیر عملی بودن قابلیت انجام در کارآزمای‌های بالینی پیشنهاد نمی‌شود (۴۴-۴۶).

تقریباً محققین در هیچ کدام از این مقالات منتشر شده با NCGS به عنوان یک معضل بالینی مواجه نشده‌اند و هیچ کدام از پرسشنامه‌های معتبر و مخصوص بیماری سیلیاک برای بررسی حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی استفاده نشده‌است (۴۷ و ۴۸). لذا طراحی یک پرسشنامه جامع و قابل قبول در میان پزشکان در مورد چگونگی تشخیص NCGS لازم و ضروری به نظر می‌رسد. شکل ۱ الگوریتم پیشنهادی برای تشخیص NCGS را نشان می‌دهد.

سرولوژی

در حال حاضر آزمون سرولوژی خاص حساسیت به گلوتن غیر



شکل ۱- الگوریتم پیشنهادی تشخیص حساسیت به گلوتن غیر سیلیاک. از آنجاکه منفی شدن HLA-DQ۲ و DQ۸ در رد بیماری سیلیاک بسیار مفید است لذا انجام HLA تایپینگ نیز ممکن است در زمان تشخیص موقت حساسیت به گلوتن غیر سیلیاک کمک کننده باشد.

کامل را تجربه کرده اند این سوال را بوجود می آورد که: آیا آنها از عدم تحمل غذایی با علائم مشابه IBS رنج می برند و یا IBS آنها ناشی از مصرف مواد غذایی حاوی گلوتن است؟ این احتمال وجود دارد که انجام تحقیقات دقیق، بیماری NCGS را در هر دو زیر گروه با و بدون سندرم روده تحریک پذیر را نشان دهد. در مطالعه Biesiekierski و همکاران کلیه معیارهای IBS در همه شرکت کنندگان برای بررسی حساسیت به گلوتن غیر سیلیاک

یکی از ویژگی های غالب و ضروری سندرم روده تحریک پذیر محسوب می شود (۵۳). با این حال تجربه تامسون و همکاران با بیماران حساس به گلوتن غیر سیلیاکی نشان می دهد که در برخی از این بیماران ممکن است درد بسیار برجسته تر از نفخ، ورم شکم، و اسهال باشد. بنابراین تشخیص این بیماران بعنوان بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر دشوار است. علاوه بر این، تشخیص IBS در بیمارانی که پس از حذف گلوتن از رژیم غذایی خود بهبودی

حال حاضر بهترین تعریف حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی شامل بهبود با رعایت رژیم غذایی بدون گلوتن است. در بیماران با این شرایط ابتدا باید بیماری سیلیاک رد شود. به نظر می‌رسد تعداد افرادی که خودشان حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی را گزارش کرده اند به مراتب بیشتر از تعداد کسانی است که بیماری سیلیاک در آنها دیده شده است. به علت فقدان معیارهای تشخیصی مشخص و عدم وجود نشانگرهای زیستی خاص درک درستی از این اختلال وجود ندارد. از طرفی بار مالی تحمیل شده بر بیماران قابل توجه است و در کشورهایی که بازپرداخت و یا نسخه‌ای برای جبران هزینه مالی خرید محصولات غذایی فاقد گلوتن وجود داشته باشد، پزشکان باید از این وضعیت آگاه باشد و با دقت جنبه‌های اقتصادی سلامت را در نظر داشته باشند. به نظر می‌رسد رویکرد رژیم غذایی برای درمان بیماران با علائم گوارشی دیگر دست نیافتنی نمی‌باشد.

ارزیابی شد. دلایل متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد ممکن است رژیم غذایی فاقد گلوتن اثر مثبتی روی سندرم روده تحریک پذیر داشته باشد. این ممکن است تا حدودی به دلیل کمبود فیبر در رژیم غذایی فاقد گلوتن باشد که هضم آنرا حتی در بیماران بدون هیچ گونه حساسیت به گلوتن راحت تر می‌کند (۵۴). علاوه بر این، زیر مجموعه افراد حساس به گلوتن غیر سیلیاکی و بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر می‌تواند اختلالات و شکایت جسمانی مشترکی داشته باشند و دیده شده که مبتلایان به IBS از مشکلات روانی قابل توجهی رنج می‌برند (۵۵).

نتیجه‌گیری

باید پذیرفت که حساسیت به گلوتن غیر سیلیاکی یک اختلالی گوارشی است که اخیراً وارد حیطه مطالعات بالینی شده است. در

References

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62 (1): 43-52. PMID: PMC3440559.
- Rostami Nejad M, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Habibi M, Dabiri H, et al. Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18 (3): 285-91. PMID: 19795021.
- Rostami Nejad M, Rostami K, Emami MH, Zali MR, Malekzadeh R. Epidemiology of Celiac disease in Iran; A Review. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 2011; 3 (1): 74-77.
- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated Celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94. PMID: 10201452
- Rostami Nejad M, Karkhane M, Marzban A, Nazemalhosseini Mojarad E, Rostami K. Gluten related disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5 (Suppl. 1): S1-S7.
- Alaadini A, Green PH. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 2008; 41 (1): 19-26. PMID: 18176861.
- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980 Nov; 79 (5 Pt 1): 801-6. PMID: 7419003.
- Troncone R, Greco L, Mayer M, Mazzarella G, Maiuri L, Congia M, Frau F, De Virgiliis S, Auricchio S. In siblings of celiac children, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA. *Gastroenterology* 1996; 111 (2): 318-24. PMID: 8690196.
- Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2 (1): 3-7. doi: 10. 1038/mi. 2008. 74. Epub 2008 Oct 29. PMID: 19079329.
- Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, Partanen J, Venäläinen R, Reunala T, Collin P. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (9): 942-6. PMID: 11063153.
- Campanella J, Biagi F, Bianchi PI, Zanellati G, Marchese A, Corazza GR. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (11): 1311-4. PMID: 18609173.
- Brottveit M, Ráki M, Bergseng E, Fallang LE, Simonsen B, Løvik A, Larsen S, Løberg EM, Jahnsen FL, Sollid LM, Lundin KE. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (7): 1318-24. PMID: 21364548
- Ráki M, Fallang LE, Brottveit M, Bergseng E, Quarsten H, Lundin KE, Sollid LM. Tetramer visualization of gut-homing gluten-specific T cells in the peripheral blood of celiac disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (8): 2831-6. PMID: PMC1800789.
- Brottveit M, Vandvik PO, Wojniesz S, Løvik A, Lundin KE, Boye B. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47 (7): 770-7.

- PubMed PMID: 22519894.
- 15- Green PH, Alaedini A, Sander HW, Brannagan TH 3rd, Latov N, Chin RL. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62 (7-8): 791-9. PubMed PMID: 15868404.
 - 16- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S92-7. PubMed PMID: 15825133.
 - 17- Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, Fasano A, Eaton WW. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull* 2011; 37 (1): 94-100. PubMed Central PMCID: PMC3004201.
 - 18- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, Yang S, Krivogorsky B, Alaedini A, Yolken R. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010; 68 (1): 100-4. PubMed PMID: 20471632
 - 19- Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113 (2): 82-90. PubMed PMID: 16423158.
 - 20- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352 (9140): 1582-5. PubMed PMID: 9843103.
 - 21- Abele M, Schöls L, Schwartz S, Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology* 2003; 60 (10): 1674-5. PubMed PMID: 12771263.
 - 22- Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49 (4): 540-3. PubMed PMID: 11310636.
 - 23- Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (9): 1221-4. PubMed PMID: 12933922.
 - 24- Wills AJ, Unsworth DJ. Gluten ataxia 'in perspective'. *Brain* 2003; 126 (Pt 9): E4; author reply E5. PubMed PMID: 12937069.
 - 25- Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. *Altern Med Rev* 2005; 10 (3): 172-92. Review. PubMed PMID: 16164373.
 - 26- Dohan FC. Coeliac disease and schizophrenia. *Lancet* 1970; 1 (7652): 897-8. PubMed PMID: 4191543.
 - 27- Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002; 5 (4): 251-61. PubMed PMID: 12168688.
 - 28- Ashkenazi A, Levin S, Krasilowsky D. Gluten and autism. *Lancet* 1980; 1 (8160): 157. PubMed PMID: 6101497.
 - 29- Vojdani A, O'Bryan T, Green JA, Mccandless J, Woeller KN, Vojdani E, Nourian AA, Cooper EL. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci* 2004; 7 (3): 151-61. PubMed PMID: 15526989.
 - 30- Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 76-84. PMID: 12378124
 - 31- Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and coeliac disease. *J Autism Dev Disord* 2008; 38 (2): 407-8. PubMed PMID: 17985220.
 - 32- Valicenti-McDermott MD, McVicar K, Cohen HJ, Wershil BK, Shinnar S. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. *Pediatr Neurol* 2008; 39 (6): 392-8. PubMed PMID: 19027584.
 - 33- Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997; 42 (1): 72-5. PubMed PMID: 9193744.
 - 34- McCarthy DM, Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet* 1979; 2 (8148): 877-8. PubMed PMID: 90968.
 - 35- Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK, Almeida RC, Almeida LM, Campos Junior D, Pratesi R. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70 (1): 28-33. PubMed PMID: 22218470.
 - 36- Elder JH. The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications. *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (6): 583-8. PubMed PMID: 19033217.
 - 37- Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD003498. PubMed PMID: 18425890.
 - 38- Beck M. Clues to gluten sensitivity. *The Wall Street Journal*; Available at: <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704893604576200393522456636>. Accessed August 8, 2012.
 - 39- Simpson S, Lebowitz B, Sanders DSI. Awareness of gluten-related disorders: a survey of the general public, chefs and patients. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 2011; 6: e227-e231.
 - 40- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92. PubMed PMID: 12578508.
 - 41- Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, Zanellati G, Corazza GR. The impact of misdiagnosing celiac disease at a referral

- centre. *Can J Gastroenterol* 2009; 23 (8): 543-5. PubMed PMID: 19668797.
- 42- Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (9): 843-51. PubMed PMID: 16234020.
- 43- Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 2001; 120 (4): 1026-40. PubMed PMID: 11231958.
- 44- Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11 (1): 58-64. PubMed PMID: 20922509.
- 45- Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (4): 379-85. PubMed PMID: 19483616.
- 46- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (3): 508-14; quiz 515. PubMed PMID: 21224837.
- 47- Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, Peacock RA, Wilson IK, Naesdal J. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (9): 947-54. PubMed PMID: 14531531.
- 48- 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 (7): 844-50. PubMed PMID: 17553753.
- 49- Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (8): 680-5. PubMed PMID: 22138844.
- 50- Ruuskanen A, Luostarinen L, Collin P, Krekelä I, Patrikainen H, Tillonen J, Laurila K, Haimila K, Partanen J, Mäki M, Valve R, Kaukinen K. Persistently positive gliadin antibodies without transglutaminase antibodies in the elderly: gluten intolerance beyond coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (10): 772-8. PubMed PMID: 21641886.
- 51- Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PH, Briani C, Yolken RH, Alaedini A. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 118 (1-3): 248-55. PubMed PMID: 19748229.
- 52- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-7. PubMed PMID: 10457044.
- 53- Iemate G, Giacco R, Lasorella G, Coppola S, Trapanese E, Torre P, Greco L. Homemade gluten-free pasta is as well or better digested than gluten-containing pasta. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (1): 110-3. PubMed PMID: 11176341.
- 54- Ladabaum U, Boyd E, Zhao WK, Mannalithara A, Sharabidze A, Singh G, Chung E, Levin TR. Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (1): 37-45. PubMed PMID: 21871250.

Non-Celiac Gluten Sensitivity

Mohammad Rostami Nejad¹, *Farhad Lahmi², Mohammad Reza Zali³

Received: 16 Apr 2013

Accepted: 28 Aug 2013

Abstract

Some patients are complaining in the responds to gluten containing foods and histological/ serological findings are compatible with celiac disease or wheat allergy. In this occasion, celiac disease and wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is a new finding that has been recognized in the scientific world. Since only gluten as the sole cause of this disorder, the term of non-celiac gluten sensitivity is suggested for this disease. In this study, available information about the symptoms, epidemiology, genetic, serology, histology and pathophysiology findings are reviewed.

Keywords: Celiac disease, Non-celiac gluten sensitivity, Epidemiology

1- Researcher, Celiac Disease Department, Gastroenterology and Liver Diseases, Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran Iran

2- (*Corresponding Author) Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Tel: +98 21 85952993 E-mail: fdlahmi@yahoo.com

3- Professor, Celiac Disease Department, Gastroenterology and Liver Diseases, Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran Iran