

# Gluten, een gevaar voor de gezondheid?

De leek lijkt meer te weten over glutenproblemen dan de hulpverlener, want er worden veel meer glutenvrije voedingsmiddelen verkocht dan mensen met coeliakie en tarweallergie samen kunnen consumeren.<sup>7</sup> Er is dus iets aan de hand met gluten dat niet met klassieke, diagnostische middelen is te achterhalen. Het is dan ook zaak het kaf van het koren te scheiden.



Een snee brood bevat ongeveer 4,8 g gluten.

Tienduizend jaar geleden werden gluten geïntroduceerd door de opkomst van de landbouw.<sup>1</sup> In die tijd bevatte wilde tarwe ongeveer 10% van de hoeveelheid gluten die de geïndustrialiseerde tarwe bevat. In Europa wordt momenteel gemiddeld 10-20 g gluten per persoon per dag geconsumeerd, in individuele gevallen oplopend tot wel 50 g/dag<sup>2</sup>. Een snee brood bevat ongeveer 4,8 g gluten. In Azië

en Afrika neemt de tarweconsumptie sterk toe. Het is dan ook niet vreemd dat er de laatste 50 jaar sprake lijkt te zijn van een coeliakie-epidemie<sup>3,4</sup> en de opkomst van onbekendere, aan gluten gerelateerde aandoeningen, zoals de glutensensitiviteit.<sup>5,6</sup> Gluten (Latijn voor lijm) zijn samengestelde eiwitten die hoofdzakelijk bestaan uit twee fracties: gliadine en glutenine. Ze komen voor in tarwe, rogge en gerst. Gliadinen zijn monomere proteïnen en be-

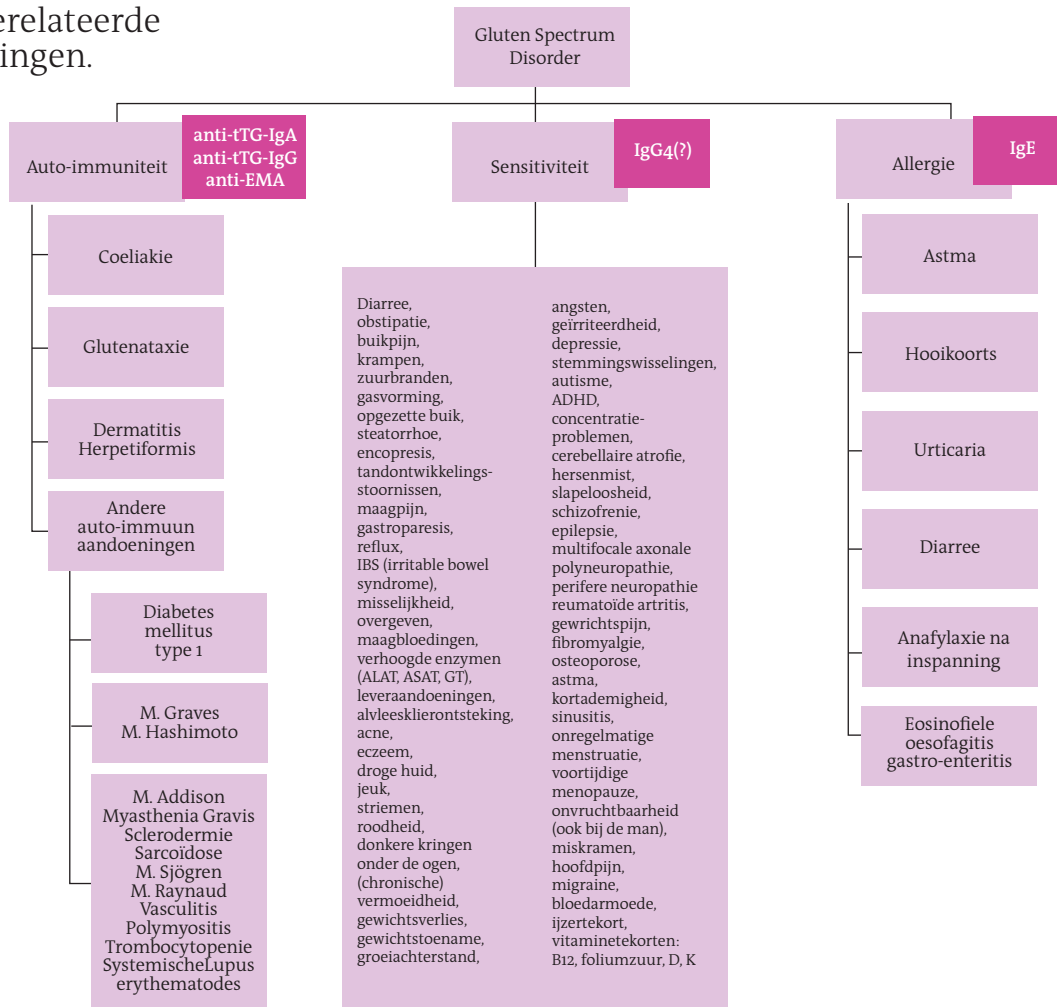
staan voor een groot deel uit prolaminen, (repeterende) units van de aminozuren L-proline en L-glutamine. Onze spijsverteringsenzymen kunnen deze verbindingen niet afbreken. Mede hierdoor hebben de gliadinen een sterk allergene capaciteit. Meerdere *in vitro*-studies hebben de cytotoxiciteit van gliadine aangetoond. Gliadine heeft een agglutinerende (samenklevende) activiteit, verlaagt de hoeveelheid F-actine, een microfilament dat een belangrijk onderdeel is van het cytoskelet, remt de celgroei, induceert apoptose van normale cellen en verandert het redox-evenwicht. Bovendien veroorzaakt gliadine verlies van tight junctions tussen de darmcellen.<sup>8-11</sup> Tight junctions reguleren de darmpermeabiliteit.

Gluten zijn de oorzaak van coeliakie, maar ze lijken tevens met een scala aan andere aandoeningen en symptomen geassocieerd te zijn. Daarmee is coeliakie slechts het topje van de ijsberg van aan gluten gerelateerde aandoeningen.<sup>12,13</sup> De diversiteit van deze aandoeningen komt overeen met de bevinding dat het immuunsysteem op verschillende manieren reageert tegen het aanwezige gliadine (zie FIGUUR 1). Achtereenvolgens komen hier de door gluten veroorzaakte auto-immuunaandoeningen, de klassiek allergische reactie en de glutensensitiviteit aan de orde.

## Coeliakie

Coeliakie is de bekendste door gluten veroorzaakte aandoening, waaraan naar

**FIGUUR 1:**  
Glutengerelateerde aandoeningen.



schatting 1% van de Nederlandse bevolking lijdt. Bij coeliakie reageert het adaptieve immuunsysteem op de door het enzym transglutaminase gedeamineerde glutenpeptiden, die zich binden aan het gen HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8. Hierdoor worden Th1- en Th17-cellen geactiveerd met hun geassocieerde cytokinen, zoals IFN- $\gamma$  en IL-17A, die de darmbarrière doorbreken en weefschade initiëren.<sup>14-19</sup> Bij coeliakie is sprake van een verhoogde intestinale permeabiliteit; deze correleert met de ernst van de slijmvliesatrofie.<sup>20</sup> Gliadine veroorzaakt disfunctie van de intercellulaire tight junctions door het vrijzetten van het eiwit zonuline. Zonuline vergroot de darmpermeabiliteit bij coeliakie, maar niet in gezond darmepitheel.<sup>21</sup> Peritoneale macrofagen geven TNF- $\alpha$  af na stimulatie door gliadine, maar niet in reactie op andere voedingseiwitten.<sup>22</sup> Mensen met het HLA-DQ2- of -DQ8-ge-

notype zijn gevoeliger voor gluten omdat deze genen voor een bepaalde conformatie (ruimtelijke ordening van atomen in een scheikundige verbinding) zorgen die sterker bindt aan het enzym transglutaminase. De T-cellen beschouwen deze verbinding als lichaamsvreemd, en activeren het immuunsysteem. De glutenpeptiden worden via endocytose (transcellulair) en via transport langs het beschadigde zonuline (paracellulair) geabsorbeerd. Zonuline is een regulator van de tight junctions tussen de epitheelcellen.<sup>23</sup> Er zijn meer cytokinen betrokken bij de slijmvliesontsteking. Allereerst wordt IL-15 door gluten geïnduceerd,<sup>24, 25</sup> wat cyclo-oxygenase-2 activeert. Daarnaast worden van NF $\kappa$ B afhankelijke ontstekingsmediatoren gevormd (zie FIGUUR 2). Deze zijn cruciaal voor de versterking van de pro-inflammatoire DNA-expressie.<sup>26</sup> Dit alles maakt ook matrix-metalloproteinasen vrij die

de weefsels verder beschadigen. Ten slotte produceert het induceerbare stikstofoxide synthase (iNOS) meer stikstofoxide in een poging de microbiële invasie te verwijderen.<sup>27, 28</sup> Overigens vertoont de gist *Candida albicans* veel overeenkomsten met gliadine qua aminozuurvolgorde en het activeren van T-celreceptoren.<sup>29</sup> Ook omgevingsinvloeden spelen ook een rol, want de aandoening is niet volledig genetisch te verklaren.

Coeliakie is geen eenduidige aandoening. Daardoor kan de diagnostiek niet in rigide algoritmes worden gegoten. Daarom werd de 'vier uit vijf'-regel opgesteld, waarbij coeliakie vaststaat als aan vier van de vijf onderstaande criteria is voldaan:<sup>30</sup>

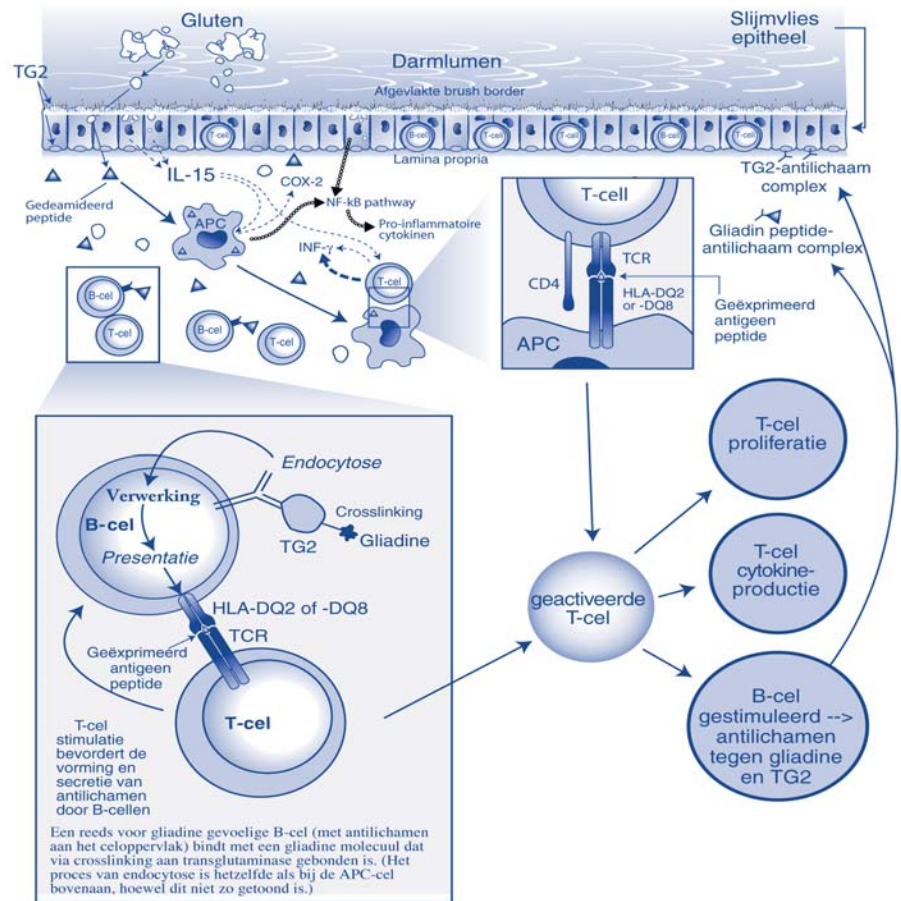
- Typische klachten: buikpijn, gewichtsverlies, slecht riekende, volumineuze, plakkerige ontlasting, opgezette buik;
- Bepaling van anti-transglutaminase-IgA

## FIGUUR 2: Immuunreactiviteit op gluten.

Gebruikte afkortingen:

APC (Antigeen Presenterende Cel);  
HLA (Humaan Leukocyt Antigeen);  
INF- $\gamma$  (Interferon-gamma);  
TCR (T-cel Antigeen Receptor);  
TG2 (Tissue Transglutaminase).

Gluten veroorzaken een reactiecascade waarvan de schade afhangt van genetica, immuunreactiviteit (cytokinen) en omgevingsfactoren. T-cellen worden door APC-cellen geactiveerd, die daarop weer andere immuuncellen aanzetten, zoals B-cellen die antilichamen vormen, en andere APC-cellen die antigenen neutraliseren. Zodra antilichaam en antigeen aan elkaar binden, worden ze afgebroken door het complementsysteem en/of fagocytose. Alle cellen produceren verscheidene cytokinen die als immuun-endocriene communicatiesystemen fungeren. Interferon-gamma, het belangrijkste cytokine van geactiveerde T-cellen, activeert andere T-cellen en versterkt de werking van macrofagen.



en anti-transglutaminase-IgG. De combinatie van beide antilichamen heeft een sensitiviteit van 95%;<sup>31</sup>

- HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 genotypering;
- Bevindingen uit een biopst: van de twaalfvingerige darm intra-epitheliale lymfocyten, darmvlokkenatrofie;
- Goede reactie op een glutenvrij dieet.

### Symptomen buiten de darm

Coeliakie kan ook gepaard gaan met extra-intestinale symptomen. Zo heeft 10% van de patiënten neurologische verschijnselen<sup>32, 33</sup> en bij de helft treedt perifere neuropathie op.<sup>35, 36, 37</sup> Voortijdige hersenatrofie en dementie zijn gevonden bij voorheen onopgemerkte gevallen van coeliakie.<sup>34</sup> Bij coeliakie zijn IgA-antilichamen aangetoond die met hersenbloedvaten reageren en ook een sterke affiniteit hebben met de bloed-hersenbarrière.<sup>38</sup> Dit resulteert in een verhoogde permeabiliteit die we 'leaky brain syndrome' zouden kunnen noemen. Ischemie, witte plekken en calcificaties in

de hersenen kunnen secundaire gevolgen zijn.<sup>37</sup> Gluten zijn ook met epilepsie in verband gebracht.<sup>39, 40</sup>

Ook depressie en andere psychiatrische symptomen komen veelvuldig voor.<sup>41</sup> Onbehandeld hebben patiënten verlaagde waarden van tryptofaan, serotonine en dopamine.<sup>42, 43</sup> Depressieve klachten verbeteren vaak snel met een glutenvrij dieet<sup>44, 45</sup> en na vitamine B<sub>6</sub>-suppletie.<sup>46</sup> Coeliakie wordt tevens met andere (auto-immun) aandoeningen geassocieerd. De ziekte van Addison, type I-diabetes, de ziekte van Sjögren en auto-immun thyreoiditis komen veel vaker voor bij coeliakie.<sup>47, 48, 49</sup> Bij reumatoïde artritis wordt het enzym tissue-transglutaminase in verhoogde mate gevonden in het synoviaalvocht<sup>50</sup> en gluteneliminatie verbetert de symptomatologie significant.<sup>51, 52</sup> Er is een direct verband tussen het tissue-transglutaminase en de ernst van osteoporose: hoe hoger de titer, des te ernstiger de osteoporose.<sup>53</sup>

### Dermatitis herpetiformis

De ziekte van Duhring (dermatitis herpetiformis) is een door gluten veroorzaakte blaasjesvormende huidziekte waarbij IgA-antilichamen in de huid worden afgezet.<sup>54</sup> Kenmerkend is de symmetrische verdeling, vooral op de ellebogen en bovenarmen.

### Glutenataxie

Vroeger werd dit idiopathische, sporadische ataxie genoemd. Glutenataxie is, net als coeliakie, een auto-immun-aandoening die schade toebrengt aan het cerebellum, waardoor bewegingen onregelmatig en onhandig worden. Er bestaat kruisreactiviteit tussen antigenen op Purkinje-cellen en die van gluten.<sup>55, 56, 57</sup> Rondom de bloedvaten van deze patiënten worden afzettingen van transglutaminase-antilichamen gevonden. De respons op een glutenvrij dieet hangt af van de ziekteduur voorafgaand aan het stellen van de diagnose.



## Tarweallergie

Een andere aandoening die door de adaptieve T-celrespons wordt gemedieerd is de 'echte' klassieke allergie. Bepaalde glutenpeptiden die repeterend voorkomen, veroorzaken het crosslinken van IgE op basofiele granulocyten en mestcellen, waardoor chemokinen, zoals histamine, vrijkomen. Afhankelijk van de route van de blootstelling kan een tarweallergie zich openbaren als urticaria, atopische dermatitis, bakkersastma, voedselallergie of door inspanning geïnduceerde anafylaxie.

## Glutensensitiviteit

Naast bovengenoemde aandoeningen zijn er veel mensen met zeer uiteenlopende aandoeningen en/of symptomen die gunstig reageren op een glutenvrij dieet, maar bij wie geen auto-antilichamen of allergische mechanismen (IgE) kunnen worden gevonden. De beste parameters voor coeliakie (IgG-DGP, IgA-tTG, IgG-tTG en IgA-EMA) zijn (per definitie) negatief bij glutensensitiviteit.

De afwezigheid van auto-antilichamen of darmafwijkingen sluit de toxiciteit van gluten echter niet uit.<sup>58,59</sup> Glutensensitiviteit werd al in de jaren tachtig van de vorige eeuw beschreven als een syndroom dat zich kenmerkt door darmklachten en niet-intestinale symptomen na consumptie van glutenhoudende voeding bij mensen die niet lijden aan coeliakie of tarwe-allergie.<sup>60</sup> Glutensensitieve personen vormen 10% van de totale bevolking.<sup>61</sup> Bij 48% van de glutensensitieve mensen worden anti-gliadine antilichamen gevonden en 57% is HLA-DQ2- of HLA-DQ8-positief. Dat laatste percentage is hoger dan gemeten op de gehele bevolking (30%), maar beduidend lager dan bij coeliakie-patiënten (95%). Veel symptomen komen overeen met die bij coeliakie, maar bij glutensensitieve mensen prevaleren juist de niet-intestinale klachten, zoals gedragsveranderingen, spierpijnen, gewrichtspijnen, vermoeidheid en vele andere klachten<sup>61</sup> (zie FIGUUR 1). Zelfs neuropsychiatrische aandoeningen zijn geassocieerd met glutensensitiviteit. Schizofrene patiënten hebben een hogere titer van antilichamen tegen gliadine.<sup>62</sup> In een dubbelblind onderzoek werd de hypothese getest dat maag-darmklachten kunnen worden veroorzaakt door gluten zonder dat de patiënt coeliakie ontwikkelt. Patiënten met het prikkelbare darmsyndroom die voldeden aan de Rome-III-criteria (criteria voor functionele gastro-intestinale aandoeningen) en bij wie coeliakie



In de eerste drie levensmaanden geeft een vier keer hoger risico op het ontwikkelen van auto-antilichamen.

was uitgesloten, werden gerandomiseerd over een glutenhoudend en een placebo-dieet. De pijnscore, tevredenheid over de fecesconsistentie en klachten van vermoeidheid waren significant slechter bij de groep die het glutenhoudende dieet kreeg. Er werden geen tekenen van darmontstekingen gevonden die de verergering van de klachten konden verklaren.<sup>63</sup> Deze studie ondersteunt de bevinding dat glutensensitiviteit een onderdeel is in het spectrum van glutengerelateerde aandoeningen. Glutensensitiviteit wordt nu gedefinieerd als klachten die ontstaan na het eten van glutenhoudende producten en die verbeteren na onthouding van gluten, bij mensen bij wie coeliakie, tarweallergie, inflammatoire darmziekten en *Helicobacter pylori*-infectie zijn uitgesloten.<sup>6</sup> Zijn er naast uitsluitingscriteria ook diagnostische mogelijkheden om glutensensitiviteit aannemelijker te maken? Talrijke

## Een dieet met minder gluten kan in geval van overgevoeligheid de darmklachten verminderen

studies berichten over door voeding verergerende klachten bij chronische darmklachten die verbeteren na eliminatie van die voeding.<sup>64-67</sup> IgG4-antilichamen tegen tarwe worden gevonden bij 60% van de mensen met darmklachten; onder gezonde mensen bedraagt dit percentage 27%.<sup>68</sup> In een andere studie werden circulerende

## GLUTEN IN VOEDING BABY

Moeders doen er verstandig aan niet te vroeg te starten met glutenhoudende voeding voor hun baby. Introductie van gluten in de eerste drie levensmaanden geeft namelijk een vier keer hoger risico op het ontwikkelen van auto-antilichamen tegen de eilandjes van Langerhans in vergelijking tot het uitsluitend geven van borstvoeding. Als gluten pas na zes maanden worden geïntroduceerd, ontbreekt deze associatie.<sup>95</sup>

IgG-antistoffen tegen voedingsmiddelen bepaald. De behandelgroep kreeg een dieet zonder voedingsmiddelen waartegen IgG-antilichamen waren gevonden. In de andere groep werden evenveel voedingsmiddelen weggelaten, maar juist niet die waartegen IgG-antilichamen werden gevormd. De behandelgroep ervoer minder klachten en de herintroductie van de weggelaten voedingsmiddelen verergerde de symptomen bij 83%, terwijl dat in de andere groep 31% was.<sup>69</sup>

Het vinden van IgG-antilichamen tegen voedselantigenen wordt gezien als een indirect bewijs van toegenomen intestinale permeabiliteit.<sup>70</sup> Autistische kinderen hebben significant hogere waarden van anti-gliadine IgG, vooral de groep met darmklachten.<sup>71</sup> Andere studies die dit bevestigen, hebben ook antilichamen tegen andere voedselantigenen gevonden, zoals caseïne uit koemelk.<sup>72</sup> Het gedrag van autisten verbeterde significant door een glutenvrij en caseïnevrij dieet.<sup>73</sup>

In onze praktijk hebben we IgG4-antilichamen laten bepalen bij 20 nieuwe patiënten met chronische klachten. Bij 18 van de 20 werd een verhoogde titer gevonden tegen gluten, de helft daarvan (9) had een sterk verhoogde titer (categorie 3 of 4). De andere helft had categorie 1 of 2. Er werden ook nog tal van antilichamen tegen andere voedingsmiddelen gevonden. Alle patiënten hebben het advies gekregen om deze voedingsmiddelen te vermijden. Bij nagenoeg iedereen trad vervolgens een beduidende

klachtenvermindering op met betrekking tot vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, hoofdpijn, eczeem, astma, depressieve stemming, darmklachten et cetera.

### Suppletie

Als blijkt dat gluten mede een rol spelen in de casuïstiek, dan dienen deficiënties opgespoord en gecorrigeerd te worden. Er treden veelvuldig deficiënties op van ijzer<sup>74</sup>, foliumzuur<sup>75</sup>, vitamine B<sub>12</sub><sup>76</sup>, vitamine E<sup>77</sup>, carnitine<sup>78</sup>, selenium<sup>79</sup> en zink<sup>80</sup>. Sinds kort kunnen deficiënties van mineralen en spoorelementen intracellulair worden bepaald met fotospectrometrie, een niet belastende test die binnen 1 minuut resultaten laat zien. In onze patiëntenpopulatie zien we vooral deficiënties van magnesium (76%), zink (34%) en selenium (42%). Na een langdurig glutenvrij dieet worden vaak nog tekorten gezien.<sup>81</sup> Suppletie alleen is dan ook geen garantie dat deficiënties worden gecorrigeerd. Niet alleen de darmopname kan beperkt zijn, maar ook de intracellulaire opname.

Het herstellen van de microbiële omgeving die vaak jarenlang is geteisterd, is therapeutisch van groot belang. Lactobacillen bevorderen dit, mede door de verhoogde secretie van IgA, die juist vaak verlaagd is bij deze patiënten. *Saccharomyces boulardii* bevordert IgA sterk<sup>82, 83</sup>, terwijl dit probioticum ook veel infectieuze microben, zoals *Clostridium difficile*, remt.<sup>84</sup>

L-glutamine wordt bij voorkeur door de cellen van de dunne darm gebruikt voor het

herstel van de structurele integriteit.<sup>85, 86, 87</sup> De dosering bedraagt 2–5 g verdeeld over de dag. Suppletie met N-acetylglucosamine voorziet in mucineproductie en is een bouwstof voor bekerzellen in de darm.<sup>88</sup>

Spijsverteringsenzymen kunnen zeer behulpzaam zijn bij de afbraak van peptiden. Pancreasinsufficiëntie wordt gezien bij 30% van de coeliakiepatiënten<sup>89</sup>. Een tekort aan zoutzuur wordt geassocieerd met dermatitis herpetiformis<sup>90</sup>.

Tegenwoordig bestaan er enzympreparaten met proteasen die DPP-IV-(Dipeptidyl Peptidase IV)activiteit bezitten. Hiermee worden vooral peptideverbindingen met het aminozuur L-proline afgebroken.<sup>91</sup>

<sup>92</sup> Gluten bestaan uit talloze prolinerijke peptiden en de mens heeft problemen deze te verteren. Studies hebben aangetoond dat DPP-IV helpt bij de afbraak van gluten en gliadine-oligopeptiden die resistent zijn tegen de vertering door maagzuur en alvleesklierenzymen. Deze enzymen kunnen coeliakie niet genezen; het is immers een auto-immuunaandoening. Ook tarweallergie (IgE) zal hiermee niet behandeld kunnen worden, maar ze kunnen wel worden ingezet bij glutensensitiviteit.

### Conclusie

Deze bevindingen rondom de verschillende uitingen van het glutenspectrum-disorder wijzen erop dat de discussie over het al dan niet eten van gluten en de gezondheidseffecten een ingewikkelde is, waar nog geen harde conclusies uit voortkomen. Niet alleen de leek, maar ook gezondheidsprofessionals en wetenschappers, zijn nog lang niet uitgeleerd wat betreft de effecten van gluten op het lichaam. Adviezen worden gebaseerd op de kennis die er tot nu toe is. Een voedingspatroon dat minder gluten bevat kan in geval van overgevoeligheid de darmklachten wel degeïlijk verminderen, maar het verbetert niet de ontregeling van het immuunsysteem. Dagelijks 2,5–5 g gluten kan voldoende zijn om een constante immuunrespons te onderhouden.<sup>93</sup> Herintroductie van granen wordt op zijn vroegst pas na 6 maanden glutenvrij eten geadviseerd, en met één graansoort per keer, eerst gierst, dan kafferkoren en dan pas maïs en vervolgens haver, omdat deze laatste twee de geheugencellen van het immuunsysteem mogelijk nog sterk kunnen prikkelen.<sup>94</sup>

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online).



Na een glutenvrij dieet luidt het advies om pas na 6 maanden weer te beginnen met granen, waaronder maïs.