Runsas gluteenin saanti varhaislapsuudessa voi selittää keliakiaan sairastumista

JAMA:n julkaiseman tutkimuksen mukaan runsaasti gluteenia sisältävä ravinto lapsen ensimmäisten viiden elinvuoden aikana assosioituu kasvaneeseen keliakian, suolistotulehdusten ja ohutsuolen vaurioiden riskiin.

Vehnän ATI-proteiinit voivat aiheuttaa tulehdusreaktion

Gluteenin terveyshaitat tunnetaan hyvin. Viime vuonna tutkijat havaitsivat, että vehnän ATI-proteiinit voivat aiheuttaa tulehdusreaktion kroonisissa autoimmuunitaudeissa, kuten ms-taudissa ja reumassa. Vehnän amylaasi-trypsiini-inhibiittorit voivat pahentaa tulehduksellisten autoimmuunitautien oireita.

ATI-proteiinit selittävät myös toisen viljoihin yhdistetyn sairauden syntymekanismia: ei-keliakiaan liittyvä gluteeniyliherkkyys selittyy todennäköisesti juuri ATI-proteiineilla. ATI-proteiineista uutisoi geeni- ja bioteknologiaan keskittynyt GEN (10/2016) ja siihen liittyvä tutkimus on julkaistu United European Gastroenterology Week 2016 -julkaisussa.

Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4

Wheat Proteins Known as ATIs May Worsen Inflammation in People with MS

Your Wheat Sensitivity May Actually Have Nothing to Do With Gluten

> *According to the scientists from the Johannes Gutenberg University, for some people, eating ATIs (which make up no more than 4% of wheat proteins) can trigger powerful immune responses in the gut that can affect other parts of the body, including the lymph nodes, kidneys, spleen, and brain.*

Vehnä

Vuonna 2016 vehnää tuotettiin 749 miljoonaa tonnia hieman yli 220 miljoonan hehtaarin viljelysalalla, eli enemmän kuin kaikkia muita viljoja yhteensä. Riisin ja maissin ohella vehnä on yksi tärkeimmistä ravintokasveista ja tärkein kasvisproteiinien ravintolähde maailmassa.

Vehnä on ihanaa. Sitko eli gluteeni tekee vehnällä leipomisesta helppoa. Olen noudattanut sekä gluteenitonta että vähähiilihydraattista (myös gluteenitonta) ruokavaliota ja kokeillut ruoanlaittoa gluteenittomilla jauhoilla sekä riisi- ja maissijauhoilla ja psylliumilla, makustellut gluteenittomat pastat ja pizzapohjat, mutta eivät ne ole yhtä herkullisia kuin vehnästä tehdyt.

Vehnän ylivoimaisista leivontaominaisuuksista huolimatta vapun jälkeen edessäni on jälleen vehnätön leipä ja gluteeniton pasta. Vehnä on sokerin ohella ensimmäisiä ravintoaineita, joista kannattaa terveyden ja painonhallinnan vuoksi luopua. Uskon vehnättömyyden kohentavan yleistä hyvinvointia, ja jos ei muuta, niin se voi auttaa pudottamaan muutaman kilon.

Maissi- ja riisijauhot eivät sinänsä ole vehnää parempia vaihtoehtoja. Riisijauhoissa on korkeita arseenipitoisuuksia

ja maissijauhot on valmistettu todennäköisesti geenimuunnellusta maissista. Niillä leipominen on haastavaa. Tattari- ja kaurajauhot kelvannevat vehnäjauhojen korvaajiksi, vaikka ei niilläkään vehnää todellisuudessa korvaa.

Vehnän ravintoarvot

Vehnä koostuu hiilihydraateista (noin 71 %), rasvasta (n. 1,5 %), proteiineista (10-13 %, joista 75-80 % on gluteenia) sekä vedestä (n. 13 %). Sadassa grammassa vehnäjauhoja on energiaa 337 kcal.

Täysjyvävehnässä on enemmän kuituja ja ravinteita kuin ”valkoisissa vehnäjauhoissa”. Vehnästä saadaan mm. B-vitamiineja (tiamiinia, riboflaviinia, niasiinia ja pantoteenihappoa), E- ja K-vitamiineja, kalsiumia, rautaa, magnesiumia, sinkkiä, seleeniä, mangaania ja fosforia.

Spelttivehnä on ravintoarvoiltaan leipävehnää parempi ja se sisältää runsaasti B-vitamiineja sekä kivennäisaineita, kuten magnesiumia, kaliumia, fosforia, kalsiumia, rautaa ja mangaania. Siitä löytyy myös kaikki elimistön tarvitsemat aminohapot. Sata grammaa spelttivehnää sisältää 13-18 g proteiineja, noin 3 grammaa rasvoja (mm. linolihappo ja öljyhappo) ja 75 g hiilihydraatteja, josta 8,2 g kuituja. Speltti sisältää kuitenkin myös gluteenia, joten se ei sovi keliakiaa sairastaville.

Vehnän lyhyt historia

Arkeologisen aineiston perusteella (emmer)vehnää on viljelty ravinnoksi jo n. 9600 eaa. Lähi-idässä ja Turkissa sekä hieman myöhemmin Kiinassa. Spelttivehnä on noin 10 000 vuotta vanha jalostamaton alkuvehnälajike, jota viljellään yhä jonkin verran.

Maanviljely levisi Lähi-idästä Välimeren alueelle, Balkanille

ja Eurooppan viimeistään pronssikaudella ja mahdollisti suurempien ihmisyhteisöjen, erilaisten ammattikuntien sekä järjestelmällisempien kulttuurien kehittymisen.

Vehnä oli rahvaan ravintoa, mutta myös armeijoiden polttoainetta ja sellaisena se mahdollisti suurten valtakuntien kehittymisen. Vehnä ravitsi sekä Aleksanteri Suuren, että roomalaisten voitokkaat sotajoukot. Tyypillinen roomalainen sotilas söi päivässä kilon vehnäleipää.

Miksi viljat aiheuttavat terveysongelmia?

Viljat voivat aiheuttaa monenlaisia oireita vatsanväänteistä keliakiaan. Usein syynä on gluteeni ja viljojen sisältämät proteiinit.

Gluteenin sisältämät prolamiinit (gliadiini, sekaliini ja hordeiini) aiheuttavat keliakiaa sairastavilla taudinkuvaan liittyviä oireita. Viime vuonna julkaistun tutkimuksen mukaan myös vehnän amylaasi-trypsiini-inhibiittorit (ATIt) voivat aiheuttaa terveysongelmia ja pahentaa tulehduksellisten autoimmuunitautien ja allergioiden oireita.

Gliadiini on glykoproteiini

Glykoproteiineja esiintyy suurimmalla osalla organismeista. Myös monet virukset sisältävät glykoproteiinia. Eräät hormonit, jotkut veriryhmätekijät ja melkein kaikki plasman proteiinit albumiinia lukuun ottamatta ovat glykoproteiineja. Solukalvon glykoproteiinin tarkoituksena on tunnistaa soluun saapuvia komponentteja ja samalla suojata solua. Verenkiertoon päästessään gliadiini voi aiheuttaa autoimmuunireaktion gliadiinin ja elimistön omien glykoproteiinien samankaltaisuusilmiön vuoksi.

Keliakia

Gluteenin sisältämien proteiinien vaikutukset ruoansulatuskanavan terveydelle ovat olleet tutkijoiden mielenkiinnon kohteina pitkään. Gliadiini on prolamiineista tunnetuin, ja sen merkitys keliakian synnyssä on kiistattomasti osoitettu. Sekaliinin ja hordeiinin vaikutusmekanismit ovat vähemmän tunnettuja, mutta myös ne aiheuttavat oireita keliakiaa sairastavilla.

Keliakian esiintyvyys on kasvussa. Suomessa keliakiaa sairastavia on arvioiden mukaan 1-2 % väestöstä. Diagnoosi saadaan verikokeella (endomysiini- tai transglutaminaasivasta-aineet) ja se varmistetaan ohutsuolinäytteellä. Varmistettu keliakia-diagnoosi on noin 30 000 suomalaisella.

Jos viljat aiheuttavat selviä oireita, mutta tutkimuksissa keliakiaa ei voida todentaa, voi kyseessä olla vilja-allergia tai ei-keliakiaan liittyvä gluteeniyliherkkyys.

T-solujen vaikutus keliakiassa

Keliakia on T-soluvälitteinen autoimmuunitauti, jossa gliadiini aktivoi ohutsuolen limakalvon efektori-CD4+T-soluja. Ulkoisilta taudinaiheuttajilta normaalisti suojaavat sytoksiset T-solut hyökkäävät keliakiassa elimistön omia kudoksia vastaan.

Terveillä sytoksinen T-solu tunnistaa vieraan antigeenin kohdesolunsa pinnalla. TC-reseptorien kasautuminen yhdessä muiden avustavien reseptorien, adheesiomolekyylien ja signaalivälitysproteiinien kanssa muodostaa immunologisen yhteyden vieraaseen antigeeniin. Tämän yhteyden kautta sytoksinen T-solu kohdistaa aktivaationsa taudinaiheuttajaan joko perforiinivälitteisesti vapauttamalla kohdesoluun apoptoosiin (solukuolemaan) johtavaa perforiinia tai Fas-välitteisesti, jolloin T-solun Fas-ligandi sitoutuu kohdesolun

pinnan Fas-reseptoriproteiiniin; Fas-proteiinin aktivoituminen johtaa myös solun apoptoosiin eli ohjattuun solukuolemaan.

Muun muassa näin terve elimistö taistelee verenkiertoon päässeitä vieraita taudinaiheuttajia vastaan, mutta autoimmuunitaudeissa immunologinen järjestelmä on villiintynyt ja tuhoaa tuntemattomasta syystä myös kehon omia soluja.

Keliakian etiologia

Keliakiaa on tutkittu paljon ja sen etiologia tunnetaan varsin hyvin. Sairastuvuuteen vaikuttaa monitekijäinen perinnöllinen alttius, joka liittyy vahvimmin kromosomissa 6 sijaitseviin antigeenin esittelyä säätelevien HLA-geenien DQ2- ja DQ8-alleeleihin.

HLA-geenit selittävät kuitenkin vain osan keliakian perinnöllisyydestä. Uusimmissa tutkimuksissa keliakiaan liittyvää geenialuetta on löydetty myös kromosomeista 2. ja 10. Sairastumisen laukaisee viljojen sisältämä **prolamiineista** ja **gluteniineista** muodostuva **gluteeni**.

Sairastumisalttiilla gluteenin prolamiiniosa, eli vehnän **gliadiini**, rukiin **sekaliini** ja ohran **hordeiini** aiheuttavat immunologisen vasta-ainereaktion, jossa prolamiini kiinnittyy ohutsuolen limakalvossa sitä vastaan muodostuneeseen vasta-aineeseen. Tämä aiheuttaa ohutsuolen limakalvolla suolinukkaa vaurioittavan tulehdusreaktion, mikä häiritsee ravintoaineiden imeytymistä.

Gluteeni ja prolamiinit: gliadiini, sekaliini ja hordeiini

- *Vehnän gluteeni koostuu gliadiinista ja gluteniinista*
- *Rukiin gluteeni koostuu sekaliinista ja gluteniinista*

- *Ohran gluteeni koostuu hordeiinista ja gluteniinista*

Prolamiinit ovat prolamiini-aminohappoa sisältäviä peptidimolekyylejä. Prolamiineista gliadiini vaikuttaa mm. tsonuliiniproteiiniin, joka säätelee ohutsuolen limakalvon tiiviiden liitosten läpäisevyyttä.

Sytokiinit

Gliadiini aktivoi ohutsuolen limakalvon efektori-CD4+T-soluja. Aktivoinnin seurauksena vapautuu Th-1-yhteensopivia sytokiinejä, eli solujen välisen viestinnän välittäjäaineita, joilla on keskeinen merkitys keliakian patogeneesissä. Sytokiinejä kutsutaan usein tulehduksen välittäjäaineiksi, sillä osa sytokiineistä aiheuttaa tulehduksia ja allergioita ja osa vaimentaa niitä.

Mikroskooppiset sytokiinit toimivat sitoutumalla kohdesolun pinnalla oleviin reseptoreihin. Ne aktivoituvat ja käynnistävät reaktiosarjan solun sisällä. Reaktiot toimivat signaaleina, jotka lopulta välittyvät solun tumaan ja siellä sijaitseviin kohdegeeneihin. Sytokiinit vaikuttavat siis geenien luentaan.

Suoliston läpäisevyys

Gliadiini voi myös lisätä ohutsuolen läpäisevyyttä tsonuliinin välityksellä, jolloin verenkiertoon kulkeutuu ohutsuolesta erilaisia tulehduksia aiheuttavia patogeenejä ja osittain sulaneita proteiineja. Tsonuliini on monien solujen tuottama säätelyproteiini, jonka tehtävä suolistossa on säädellä solujen välisten tiiviiden liitoskohtien läpäisevyyttä.

Vuotava suoli voi aiheuttaa mm. vatsakipua, kaasunmuodostusta, rintakipua, lihassärkyä, nivelkipua, kroonista väsymystä, mielialojen vaihtelua, muistihäiriöitä, atooppista ihottumaa,

heikentynyttä vastustuskykyä, ja virtsatietulehduksia.

> *”Gliadin (a component of gluten) can free itself when gluten is digested and stimulate a receptor on enterocytes which then leads to the transcription of zonulin. After transcription, the zonulin becomes extracellular and binds to its receptor, which leads to the disassembly of the tight junction between enterocytes. This is an issue because the cells will separate lead to leaky gut syndrome. This mechanism occurs in 100 percent of humans and, while only 1.6-1.8 percent will go on to develop celiac disease, another 18-30 percent will become gluten sensitive. Even more compelling still is the fact that once that junction has become disruptive, proteins from the digestion of gluten and all other foods can gain access to the bloodstream and stimulate the immune system’s macrophages and T-cells, thereby up-regulating inflammation.”*

Gluteeni-tsonuliini inflammaatio häiritsee myös veriaivoesteen toimintaa. Tutkimuksissa on havaittu, että vuotavan suolen lisäksi myös aivoja suojaava veriaivoeste voi ”vuotaa”. Itse asiassa Tri Marios Hadjivassilioun tutkimus (2010) osoitti, että pelkästään gluteeniyliherkkyys voi lisätä veriaivoesteen läpäisevyyttä niin, että aivojen valkoisessa aineessa voidaan havaita veriaivoesteen lisääntyneen läpäisevyyden aiheuttamia näkyviä muutoksia.

Tiiviit liitokset ja vuotava suoli

Suolen limakalvon epiteelikerroksen solujen välissä on tiiviitä liitoksia, joita okludiini-, klaudiini yms. proteiinit pitävät koossa. Kun liitos pettää, alkaa suoli vuotaa ja päästää verenkieroon molekyylejä, joiden ei pitäisi verenkiertoon päästä. Ohutsuolen limakalvon läpi verenkiertoon kulkeutuu vieraiden aineiden antigeenejä sekä osittain pilkkoutuneita proteiineja.

Lisääntynyt läpäisevyys johtuu siitä, että suolen epiteeliin syntyy suoliston vahingoittumisen ja/tai lisääntyneen tsonuliinineritykseen vuoksi vuotavia rakoja.

Terveen limakalvon epiteelisolujen välillä on tiivis proteiinien muodostama saumarakenne. Sen tarkoitus on estää liuenneiden aineiden kulkeutuminen solujen välistä. Tiiviit liitokset muodostavat terveessä suolistossa esteen, jonka läpi molekyylit eivät pääse kulkeutumaan. Ne estävät myös molekyylien kulkeutumisen solujen välistä, jolloin aineiden on kuljettava solujen läpi ja solut voivat säädellä niiden kulkua.

Kun ohutsuolen limakalvon tsonuliinireseptoreita omaavat IEC6- ja Caco2-solut altistuvat vehnän sisältämälle gliadiinille, solut vapauttavat tsonuliinia, joka säätelee ohutsuolen läpäisevyyttä.

> *”When exposed to gliadin, zonulin receptor-positive IEC6 and Caco2 cells released zonulin in the cell medium with subsequent zonulin binding to the cell surface, rearrangement of the cell cytoskeleton, loss of occludin-ZO1 protein-protein interaction, and increased monolayer permeability. Pretreatment with the zonulin antagonist FZI/0 blocked these changes without affecting zonulin release. When exposed to luminal gliadin, intestinal biopsies from celiac patients in remission expressed a sustained luminal zonulin release and increase in intestinal permeability that was blocked by FZI/0 pretreatment. Conversely, biopsies from non-celiac patients demonstrated a limited, transient zonulin release which was paralleled by an increase in intestinal permeability that never reached the level of permeability seen in celiac disease (CD) tissues. Chronic gliadin exposure caused down-regulation of both ZO-1 and occludin gene expression. Based on our results, we concluded that gliadin activates zonulin signaling irrespective of the genetic expression of autoimmunity, leading to increased intestinal permeability to macromolecules.” Lähde:* PubMed

Molecular mimicry ja autoimmuunitaudit

Vehnän gliadiini voi altistaa vuotavan suolen oireyhtymälle, minkä seurauksena verenkiertoon päätyneet vieraat antigeenit ja osittain sulaneet proteiinit voivat tunnetun autoimmuunitautien patogeneesiä selittävän hypoteesin (Molecular mimicry) mukaan aiheuttaa autoimmuunireaktion verenkiertoon imeytyneiden antigeenien ja kehon omien antigeenien samankaltaisuuden vuoksi.

Hypoteesin mukaan on mahdollista, että kehon omien ja vieraiden antigeenien sekvenssien samankaltaisuus ristiinaktivoi autoreaktiiviset T- ja B-solut hyökkäämään sekä vieraita antigeenejä, että niitä muistuttavia kehon kudoksia vastaan. Immuunijärjestelmä oppii tunnistamaan taudinaiheuttajia, mutta autoimmuunitaudeissa immuunijärjestelmä erehtyy pitämään myös kehon omia kudoksia vieraina taudinaiheuttajina niiden samankaltaisuuden vuoksi.

> *”Immune cells of the adaptive immune response are specifically activated, but the hallmark of autoimmunity is the dysregulation of the immune system, especially T and B cells recognizing self-antigens as foreign. The ability of T cells to evade central (thymic selection) and peripheral (Tregs) mechanisms of tolerance is evident by the large number of T cell mediated human autoimmune diseases, such as type-1 diabetes, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis (MS). Molecular mimicry has been implicated in the pathogenesis of many of these autoimmune diseases including MS, spondyloarthropathies, Graves’ disease, and diabetes mellitus. In the case of MS, it has been hypothesized that certain viruses, such as Epstein-Barr virus (EBV), share sequence homology with antigenic structures in the CNS.”*

Arvostettu keliakiatutkija Alessio Fasano on esittänyt hypoteesin siitä, kuinka ohutsuolen vaurioituminen ja läpäisevyyden lisääntyminen ovat merkittävässä roolissa autoimmuunitautien, kuten tyypin 1 diabeteksen, keliakian, reuman ja ms-taudin patogeneesissä.

Vehnän ATI-proteiinit & autoimmuunitaudit

United European Gastroenterology Week (2016) julkaisi tutkimuksen vehnän ATI-proteiinien terveysvaikutuksista. Tutkimus osoitti, että **amylaasi–trypsiini–inhibiittorit** (ATI) aiheuttavat tulehdusreaktioita myös suoliston ulkopuolisissa kudoksissa, kuten imusolmukkeissa, munuaisissa, pernassa ja aivoissa.

Vehnän amylaasi-trypsiini-inhibiittorit voivat pahentaa reuman, ms-taudin, astman, lupuksen, alkoholista riippumattoman rasvamaksan sekä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) oireita.

Mitä amylaasi-trypsiini-inhibiittorilla tarkoitetaan?

Trypsiini on proteaasi-entsyymi eli proteiineja (erityisesti arginiinia ja lysiinia) peptideiksi pilkkova entsyymi. Amylaasi on entsyymi, joka pilkkoo ruoansulatuskanavassa tärkkelystä mm. maltoosiksi. Ihmisen elimistö tuottaa sekä trypsiiniä että amylaasia, joita tarvitaan ruoansulatuksessa. Inhibiittorit ovat aineita, jotka estävät entsyymin toiminnan joko osittain tai kokonaan.

Inhibiittori voi kiinnittyä entsyymin aktiiviseen kohtaan, jolloin substraatti ei pääse kiinnittymään. Esimerkiksi antibiootit kiinnittyvät bakteerien aineenvaihdunnassa toimivien entsyymien aktiiviseen kohtaan, jolloin bakteerit kuolevat. Jotkin inhibiittorit muuttavat entsyymimolekyylin muotoa, jolloin substraatti ei pysty kiinnittymään sen

aktiiviseen kohtaan. Esimerkiksi syanidi, tietyt hermokaasut ja arsenikki estävät tällä tavalla joidenkin elämän kannalta välttämättömien reaktioiden tapahtumisen soluissa. Soluissa on myös luonnollisia inhibiittoreita, jotka ylläpitävät soluissa tapahtuvien kemiallisten reaktioiden tasapainoa estämällä entsyymin tuotannon, kun entsyymireaktion lopputuotetta on riittävästi. ATIt siis estävät amylaasin ja trypsiinin toimintaa ruoansulatuskanavassa.

Amylaasi-trypsiini-inhibiittorit

Vehnän proteiineista korkeintaan 4 % on amylaasi-trypsiini-inhibiittoreita, mutta vaikka niitä on hyvin vähän, ne voivat laukaista suolistossa voimakkaan immuunireaktion, joka voi edelleen laajeta kehon muihin kudoksiin sytokiinien välityksellä.

Saksalaisen Johannes Gutenberg yliopiston professori Detlef Schuppan kertoi, että ATIt altistavat ohutsuolen tulehdusten ohella myös suoliston ulkopuolisille tulehduksille. Ei-keliakiaan liittyvän gluteeniyliherkkyyden aiheuttama tulehdustila eroaa Schuppanin mukaan keliakian aiheuttamasta tulehdustilasta siinä määrin, että sen todennäköisesti aiheuttaa jokin muu faktori, kuin gluteenin proteiinit. Tutkimuksessa voitiin osoittaa, että vehnän amylaasi-trypsiini-inhibiittorit (ATIt) aktivoivat ohutsuolen immuunisoluja sekä ja kudoksia sekä pahentavat näin mahdollisesti olemassa olevaa tulehdussairautta.

Kliiniset tutkimukset

Tutkimus on edennyt vaiheeseen, jossa kliinisiä tutkimuksia valmistellaan. Näin pyritään tutkimaan tarkemmin ATIen vaikutusta kroonisissa tulehdussairauksissa. Schuppanin mukaan lähitulevaisuudessa voidaan ehkä suositella ATI-vapaata ruokavaliota eräiden kroonisten tulehdussairauksien oireiden hoidossa.

Ei-keliakiaan liittyvä gluteeniyliherkkyys

Sen lisäksi, että ATIt pahentavat tulehduksellisten autoimmuunitautien oireita suoliston ulkopuolella, ne voivat selittää ei-keliakiaan liittyvän gluteeni yliherkkyyden syntyprosessia. Tämä on tutkimusten myötä lääketieteellisesti hyväksytty diagnoosi potilailla, jotka eivät sairasta keliakiaa, mutta saavat oireita gluteenista ja hyötyvät gluteenittomasta ruokavaliosta.

> *”Intestinal symptoms, such as abdominal pain and irregular bowel movements, are frequently reported, which can make it difficult to distinguish from irritable bowel syndrome.”*

Suoliston ulkopuoliset oireet, kuten päänsärky, nivelkipu ja ihottuma voivat johtaa ei-keliakiasta riippuvan gluteeniyliherkkyyden diagnoosiin, jos potilas oireilee selvästi gluteenia sisältävän ravinnon jälkeen, ja jos oireet helpottavat nopeasti gluteenittomalla ruokavaliolla. Guteeni ei kuitenkaan ilmeisesti aiheuta näitä oireita.

> *”Professor Schuppan hopes that the research will also help to redefine nonceliac gluten sensitivity to a more appropriate term. He explains, ”Rather than nonceliac gluten sensitivity, which implies that gluten solitarily causes the inflammation, a more precise name for the disease should be considered.”*