

Juha Taavela, Kalle Kurppa ja Katri Kaukinen

## Keliakiaan liittymätön gluteeniherkkyys: mistä on kyse?

Keliakiaan liittymättömässä gluteeniherkkyudessa gluteenin syöminen aiheuttaa erilaisia suolisto- tai muita oireita, joiden koetaan helpottuvan gluteenia välttämällä. Potilaiden itse diagnosoima gluteeniherkkyys on yleistynyt nopeasti, mutta todellista esiintyvyyttä ei tunneta, koska tautispesifiset diagnostiset testit puuttuvat. Kansainvälinen konsensuslausuma suosittelee pitkää kaksoissokkoutettua gluteenialtistusta diagnoosin vahvistamiseksi, mutta tämän toteuttaminen käytännön kliinisessä työssä on vaikeaa. Uusin tutkimusnäyttö on myös ainakin osin kyseenalaistanut gluteenin yksinomaisen roolin oireilun taustalla. Vaihtoehtoisiksi syyllisiksi on ehdotettu muun muassa muita viljojen aineosia ja laajemmin ruokavalion imeytymättömiä hiilihydraatteja (niin sanotut FODMAP-yhdisteet). Tällä hetkellä myös gluteeniherkkyden patogeneesi, ennuste ja välttämisruokavalioidelta vaadittava tarkkuus ovat epäselviä.

**G**luteeni on yleisnimitys vehnän, ohran ja rukiin sisältämille valkuaisaineille (prolaamiineille), jotka aiheuttavat keliakiaa sairastaville potilaille patologisen immunologisen reaktion, ja siitä seuraavat tyypilliset histologiset muutokset ohutsuolen limakalvolla ja kliiniset oireet. Lisäksi hoitamattomien keliakiaa potevien vereen erittyviä erityisiä autovasta-aineita, tunnetuimpina diagnostiikassa tärkeät kudostransglutaminaasi- ja endomysiumvasta-aineet (1). Keliakia on yleinen ja varsin hyvin karakterisoitu sairaus, jonka diagnostiikka on yleensä suhteelliseen suoraviivaista tautiepäilyn herättyä (2).

Kuitenkin jo 1980-luvulta alkaen on ollut julkaisuja gluteenipitoisista viljoista oirehtivista potilaista, joilta keliakia ja vilja-allergia on suljettu pois silloisilla menetelmillä mahdollisuuksien mukaan (3). Aiheesta saatiin merkittävää lisätietoa vuonna 2011, jolloin australialainen tutkimusryhmä julkaisi kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun tutkimuksen, jossa gluteenin todettiin aiheuttavan vatsaoireita ärtyvän suolen diagnoosin saaneilla henkilöillä (4). Nykyään tätä potilasryhmää, joilta on suljettu pois yllä mainitut muut gluteeniin liittyvät sairaudet, kutsutaan gluteeniherkiksi.

Gluteeniton ruokavalio on yleistynyt huo-

mattavasti kuluneen vuosikymmenen aikana ja on arvioitu, että sitä noudattaisi jopa viidesosa länsimaiden aikuisväestössä, joskin tässä on huomattavaa maakohtaista vaihtelua (5). Gluteenittomien tuotteiden tarjonta on myös kasvanut merkittävästi ja tuoteryhmästä on tullut miljardibisnes, jonka yksi kohderyhmä on myös ainoastaan parempaan terveyteen pyrkivät oireettomat henkilöt (6). Gluteenittoman tai viljattoman ruokavalion pitkäaikaisvaikutukset tunnetaan kuitenkin huonosti, ja kuitupistoisten viljojen poisjättämisellä saattaa olla myös epäedullisia terveysvaikutuksia (7).

Vaikka gluteeniherkkyys on nimetty omaksi entiteetikseen, tutkijapiireissä on edelleen skeptisyyttä jopa koko oireyhtymän olemassaolosta (8). Merkittävä ongelma ovat sairaudelta puuttuvat herkat ja tarkat kajoamattomat diagnostiset testit. Lisäksi potilaiden kuvaamat oireet voivat olla hyvin laajoja, epämääräisistä suolentoiminnan muutoksista aina huomattavaan neuropsykiatriseen oireiluun saakka (**TAULUKKO 1**). Lisäksi yli kolmannes ärtyvästä suolesta kärsivistä potilaista kokee myös saavansa oireita vehnästä, ja oireyhtymän hoitona paljon käytetty FODMAP-dieetti voi helpottaa myös gluteeniherkkyden oireita (9,10).

**TAULUKKO 1.** Gluteeniherkkyteen liitettyjä oireita ja löydöksiä

Suolisto-oireita	Muita oireita ja löydöksiä
Vatsakipu	Päänsärky
Närästys, röyhtäily	Ihottuma
Ilmavaivat, turvotus	”Aivosumu”
Pahoinvointi	Väsymys
Vähentyneet tai lisääntyneet ulostekerrat	Raajojen puutuneisuus
Löysä tai kova uloste	Lihaskivut
Ulostamiskiire	Pyörtyily
Tunne epätäydellisestä ulostamisesta	Suun haavaumat

**TAULUKKO 2.** Gluteeniherkkyden erotusdiagnoosiikkaa

Sairaus tai tila	Tutkimukset
Keliakia <sup>1</sup>	Autovasta-aineet <sup>2</sup> , tähytys ja biopsia
Vilja-allergia tai muu vehnäherkkyys <sup>3</sup>	Välttämältestuskoe
Ärtyvä suoli	Tyypilliset oireet, poissulku- tutkimukset
Tulehdukselliset suolistosairaudet	Ulosteen kalprotektiini, kolonoskopia
FODMAP-intoleranssi <sup>4</sup>	Poissulkudiagnoosi, ruokavalio- kokeilut

<sup>1</sup>Tutkimusten aikana tulee olla gluteenipitoisella dieetillä; <sup>2</sup>Seerumin kudostransglutaminaasi- ja endomysiumvasta-aineet; <sup>3</sup>Muut vehnän proteiinit kuin gluteeni kuten amy- laasi-tryptaasi-inhibiittorit; <sup>4</sup>Fermentoituvat oligosakkaridit, disakkaridit, monosakkaridit ja polyolit.

## Esiintyvyys

Keliakiaa on diagnosoitu Suomessa arviolta jo lähes prosentilla väestöstä, ja todellinen esiintyvyys on seulontatutkimusten perusteella noin kaksinkertainen (11). Samaan aikaan myös gluteenirajoitusta ilman keliakiadiagnoosia noudattavien henkilöiden määrä on lisääntynyt nopeasti. Esimerkiksi Yhdysvalloissa tehdyssä rekisteritutkimuksessa gluteeniherkkyysdiagnoosin saaneiden potilaiden esiintyvyys oli vain 0,5 % vuosina 2009–2010, 1,4 % vuosina 2011–2012 ja jo 1,7 % vuosina 2013–2014 (12). Suurin osa oireyhtymän yleisyyttä kuvaavista raporteista perustuu väestöpohjaisiin kyselytutkimuksiin, jolloin ylliraportoinnin riski herkästi kasvaa. Näissä tutkimuksissa glu-

teeniherkkyden esiintyvyydeksi on saatu jopa 6–15 %. (13,14)

## Patogeneesi

Gluteeniherkiltä henkilöiltä on löydetty viitteitä systeemisen immuniteetin aktivoitumisesta ja suoliston limakalvovauriosta (15). Heillä ei kuitenkaan ole todettu autovasta-aineita tai epänormaalia T- ja B-solujen aktivaatiota kuten keliakiaa sairastavilla. Mahdollisena patogeneettisenä mekanismina on epäilty suolen limakalvon lisääntynyttä läpäisevyyttä, sillä tähän vaikuttavien proteiinien, kuten zonuliinin ja klaudiinien, pitoisuuksien on raportoitu olevan suurentuneita gluteeniherkillä henkilöillä, ja zonuliinia on jopa ehdotettu diagnostiseksi merkkiaineeksi (16). Kyseisessä tutkimuksessa seerumin zonuliinipitoisuuden todettiin olevan suurempi gluteeniherkillä henkilöillä verrattuna terveisiin verrokkeihin ja ärtyvää suolta sairastaviin potilaisiin mutta pienempi kuin keliakiaa potevilla. Vastaavasti Fritscher-Ravens ym. havaitsivat suoliston läpäisevyyden lisääntyneen vehnästä oireilevilla ärtyvä suoli -potilailla, mikä voisi johtua suoliston lisääntyneestä klaudiini- ja vähentyneestä okkludiinipitoisuudesta (17). Toisaalta soluviljelmässä tehdyissä analyyseissa ohutsuolen läpäisevyys ei eronnut gluteeniherkiltä potilailta ja verrokeilta saatujen näytteiden välillä gluteenialtistuksen jälkeen (18).

Gluteeniherkkien henkilöiden verenkierron on myös todettu normaalia enemmän erilaisia bakteerimerkkiaineita kuten lipopolysakkarideja sitovaa proteiinia sekä lipopolysakkaridivasta-aineita, flagelliinivasta-aineita ja liukoista CD14-reseptorimolekyyliä, joiden katsotaan kertovan poikkeavasta systeemisestä tulehdusaktivaatiosta (15). Patogeneettisenä mekanismina voisi olla lisääntyneen limakalvoläpäisevyyden aikaansaama suolistomikrobiomin ja systeemisen verenkierron läheisempi vuorovaikutus ja siitä seuraava immunoaktivaatio. Taustalla voivat olla myös mikrobiomin poikkeavuudet sekä laadullisesti että reagoinnissa ruokavaliomuutoksiin. Dieterich ym. esimerkiksi totesivat gluteeniherkillä henkilöillä esiintyvän normaalia enemmän

*Bacteroides*- ja *Firmicutes*-ryhmän mikrobeja, joista ensimmäisen määrä lisääntyi ja jälkimmäisen vähentyi gluteenittoman ruokavalion aikana samanaikaisesti positiivisen oirevasteen kanssa (19). Toisaalta myös FODMAP-dieetillä on saatu vastaavia vaikutuksia, ja itse asiassa lähes kaikki ruokavaliomuutokset vaikuttavat suoliston mikrobikoostumukseen (20). On kuitenkin mahdollista, että gluteeniherkillä henkilöillä vaikutukset ovat poikkeuksellisen voimakkaita.

## Oireet ja diagnoosi

Yleensä potilaat tuovat omatoimisesti esiin gluteenin välttämisen ja syyn tähän. Tärkeintä tässä tilanteessa on tarkastaa, että keliakia on asianmukaisesti suljettu pois. Pitkään hoitamaton keliakia voi altistaa muun muassa osteoporoosille, hedelmättömyydelle ja jopa lymfoomalle, (2) joten oikea diagnoosi ja elinikäinen ruokavaliohoito ovat välttämättömiä. Ensi linjan seulontaan suositellaan seerumin IgA-luokan kudostransglutaminaasi-vasta-aineita (2). IgA-puutteisten henkilöiden alttius keliakialle on kuitenkin hyvä muistaa, ja tarvittaessa mitata IgG-luokan vasta-aineet, joita ei tule muuten käyttää pienemmän herkkyuden vuoksi. Ohutsuolen kudoksenäytteet tulee edelleen ottaa suurentuneiden vasta-ainetasojen ollessa suoraan diagnoosiin vaadittavaa tasoa pienemmät tai tähytyksen ollessa muuten kliinisesti indisoitu (2).

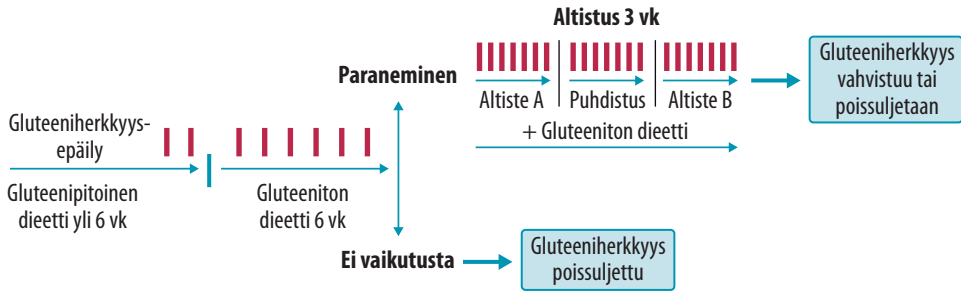
On tärkeää huomioida, että vähäisesti gluteenia sisältävä ruokavalio voi altistaa väärille negatiivisille keliakiatutkimustuloksille, ja tarvittaessa potilaalle tulee tehdä erillinen gluteenialtistus. Merkittävien serologisten ja histologisten löydösten kehittyminen vaihtelee yksilöllisesti, mutta suositus on syödä ainakin 4–8 grammaa (2–3 leipäpalaa) gluteenia vähintään kolmen kuukauden ajan (2). Epäselvissä diagnostisissa tilanteissa kannattaa konsultoida keliakiaan erikoistuneita yksiköitä, joissa voidaan harkita esimerkiksi kudospalojen jääleikkeistä tehtäviä immunohistokemiallisia erikoistutkimuksia kuten IgA-kertymien tai  $\gamma\delta$ -positiivisten T-solujen värjäystä (2).

Muita gluteeniherkkyyden erotusdiagnos-

tiikassa huomioitavia sairauksia ovat erityisesti vilja-allergia ja ärtyvä suoli (TAULUKKO 2). Seerumin IgE-määritykset ja ihotestaukset ennustavat huonosti kliinistä vilja-allergiaa, etenkin viivästynyttä suolioireista muotoa, ja ensisijainen tutkimus on kaksoissokkoutettu altistuskoe (21). Ärtyvässä suolessa on samantyyppisiä oireita kuin gluteeniherkkyydessä, ja sairaudet todennäköisesti esiintyvät osittain päällekkäin, mikä vaikeuttaa erotusdiagnoosi- tiikkaa. Gluteeniherkkyydessä ja ärtyvä suoli -oireyhtymässä tulee molemmissa huolellisesti sulkea pois muut orgaaniset sairaudet selvittämällä hälytysoireet, kuten laihtuminen, kuumailu, anemia ja veriulosteet, ja teettämällä tarvittaessa laboratorio- ja tähytystutkimuksia. Etenkin tulehdukselliset suolistosairaudet tulee muistaa ja hyödyntää ulosteen kalprotektiinia seulontatutkimuksena (22).

Mikäli selkeää orgaanista diagnoosia ei löydetä, ja etenkin oireiden ollessa runsaita ja epä- määräisiä (TAULUKKO 1), kansainvälisen suositus (23) ehdottaa 15 viikon kaksoissokkoaltistusta gluteeniherkkyyden poissulkemiseksi (KUVA). Altistuksessa potilas valitsee kokemistaan tilaan liitettyistä oireista 1–3 merkittävintä, joita hän seuraa ja raportoi. Yli 30 %:n muutos gluteenipitoiseen altisteen ja lumeen välillä on katsottu kliinisesti merkittäväksi. Altistuksen toteutus on varsin työlästä, eikä sen luotettavuudesta ole kunnollista tieteellistä näyttöä, joten se soveltuu huonosti rutiinimaiseen kliiniseen käyttöön.

Kuten jo mainittiin, riittävän hyvää gluteeniherkkyyden diagnostiikkaan soveltuvaa serologista tai muuta testiä ei tällä hetkellä ole saatavilla. Aiemmin keliakiassa käytettyjä ja sittemmin poisjätettyjä ”vanhanaikaisia” gliadiinivasta-aineita esiintyy ilmeisesti merkittäväällä osalla (50–60 %) potilaista, mutta testin tarkkuus on huono (24). Edellä mainittuja suolen limakalvon läpäisevyyteen ja mikrobiomiin liittyviä molekyylejä saatetaan myös käyttää gluteeniherkkyyden diagnostiikassa ja seurannassa tulevaisuudessa, (15) joskin riittämätön tarkkuus voi muodostua ongelmaksi. Zonuliinin käyttömahdollisuuksia gluteeniherkkyyden diagnostiikassa on tuotu esiin etenkin tuoreessa italialaistutkimuksessa (16). Hieman yllättäen



**KUVA.** Gluteeniherkkyuden diagnostiikkaan ehdotettu 15 viikon (vk) kaksoissokkoutettu altistuskoe (23). Alussa on yli kuuden viikon pituinen jakso, jonka aikana tulisi syödä gluteenia vähintään 8 grammaa päivässä (neljä vehnäleipäpalaa). Tämän jälkeen seuraa kuuden viikon kestoinen gluteenin välttö. Mikäli tässä todetaan positiivinen vaste niin potilas jatkaa sokkoutettuun altistukseen, jossa annetaan peräkkäin gluteenia ja lumetta (altisteet A ja B). Oirearviona käytetään 1–3 merkittävintä oiretta, jotka arvostellaan viikoittain asteikolla 1–10 alkaen gluteenipitoisen ruokavalion viikolta 4. Mikäli gluteenivältön aikana todetaan hyödyllinen vaste, niin altistuksessa oirearvio tehdään päivittäin. Kuvan punaiset pystyviivat kertovat oirearviokertojen ajankohdat.

tässä tutkimuksessa havaittiin vain keliakialle altistavan HLA-DQ2 tai HLA-DQ8 genotyypin omaavien henkilöiden reagoivan gluteeniin poistoon, vaikka ainakin sillä hetkellä keliakia oli suljettu pois. Siten on mahdollista, että kyseiset geenialleelit altistaisivat ylipäänsä gluteeniin aiheuttamalle oireilulle.

Gluteeniherkillä potilailla on myös havaittu lievää lymfosytaarista ja eosinofiilistä tulehdusta ohutsuolen ja peräsuolen limakalvoilla, mutta löydöksen merkitys on vielä epäselvä (25).

## Hoito

Etenkin itsekoetusta gluteeniherkkydestä kärsivälle voisi olettaa ruokavalioidon olevan tehokas, mutta tutkimusnäyttö on ristiriitaista. Jo aiemmin mainitussa kaksoissokkoutetussa australialaistutkimuksessa (4) oireita sai gluteenipitoisella dieetillä 13/19 (68 %) ja lumeryhmässä 6/15 (40 %) gluteeniherkkää henkilöä. Vaikka tutkimuksessa saatiin tilastollisesti merkitsevä ero, potilasmäärät olivat siis varsin pienet. Saman tutkimusryhmän myöhemmässä uusintatutkimuksessa gluteenilla ei ollut merkittävää vaikutusta oireisiin, kun kaikki potilaat ohjattiin alussa FODMAP-ruokavaliolle (9).

Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset hoidon hyödyistä ovat olleet vaihtelevia. Tämä voi johtua osin taustalla piilevästä keliakiasta. Australialaistutkimuksessa havaittiin keliakian olevan poissuljettu puutteellisesti yli puolella

itsekoetusta gluteeniherkkydestä kärsivistä (26). Toisessa tutkimuksessa gluteenittomalla dieetillä olevien ärtyvä suoli -potilaiden suolen kudosnäytteitä altistettiin gluteenille, ja jopa kolmanneksella havaittiin keliakiaan viittaavia endomysiumvasta-aineita (27). Toinen haaste hoitotulosten tulkinnalle on usein havaittu noseboefekti, eli oireiden merkittävä paheneminen lumevalmistetta syöville potilailla. Tämän on arveltu johtuvan mahdollisesta hoitoon liittyvästä negatiivisesta asenteesta, liian lyhyestä gluteenittomasta ”puhdistusjaksosta” ja, osassa tutkimuksia, lumeen sisältämistä FODMAP-yhdisteistä (28). Lisäksi jälkianalyyseissä gluteenialtistuksen aiheuttamat oireet on pystytty liittämään nimenomaisesti gluteeniin vain pienellä osalla potilaista. Onkin pohdittu, onko aiemmin mainittu kaksoissokkoutettu gluteenialtistus (KUVA) edes sopiva näiden potilaiden diagnosointiin (28).

On myös esitetty, että vehnän amylaasi-trypsiini-inhibiittorit (ATI) voisivat olla oireiden varsinainen aiheuttaja (29). Kyseiset proteiinit toimivat osana vehnän luonnollista hyönteispuolustusta. Ne kestävät hajoamatta ruuansulatusentsyymejä ja ainakin hiirimallissa aktivoivat tulehdusta gluteenia ja lumetta voimakkaammin (30). ATI-proteiinien lisäksi sekä gluteeniherkkien että ärtyvä suoli -potilaiden oireet voivat johtua ainakin osin aiemmin mainituista FODMAP-yhdisteistä (9). Norjalaisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa todettiin 59

gluteeniherkän henkilön oireiden pahenevan merkittävästi enemmän FODMAP-ryhmään kuuluvalla fruktaanilla kuin gluteenilla (31). Olisikin tärkeää pystyä tunnistamaan, tarvitseeko potilaan välttää gluteenia, vehnää vai FODMAP-hiilihydraatteja ja mikä on hoidolta vaadittava tarkkuus ja kesto. Pitkäaikaishaittojen välttämiseksi keliakiaa sairastavan gluteenittoman ruokavalioidon tulee olla tiukka ja elinikäinen, kun taas gluteeniherkkyyden suhteen asia on auki. Liian tiukan rajoituksen välttämiseksi poisjätettyjä ruokia kannattaakin yleensä kokeilla hiljalleen uudestaan, ja siten etsiä potilaalle sopiva optimaalinen ruokavalio (32).

Suurin osa gluteeniherkkyyspotilaista näyttää ylläpitävän ruokavalioidon pitkäaikaisena seurannassa, sillä italialaisessa tutkimuksessa 74 % noudatti tiukkaa gluteenirajoitusta keskimäärin kahdeksan vuotta hoidon aloituksesta. Lopuista 52 henkilöstä 15 söi normaalia gluteenipitoista ruokaa ongelmitta, 14 oli saanut toisen diagnoosin, 12 ei voinut noudattaa gluteenirajoitusta taloudellisista syistä ja 11 söi gluteenia, vaikka oirehti (33).

Gluteeniton ruokavalio saattaa olla sosiaalisesti rajoittava ja nostaa ruokakuluja. Lisäksi gluteenin välttö voi johtaa ravitsemuksellisiin ongelmiin, sillä vaikka sen koetaan edistävän terveyttä, korvaavat tuotteet ovat usein vähäkalorisia ja sisältävät runsaasti sokeria, rasvaa ja suolaa. Lisäksi gluteenitonta ruokavaliota noudattavilla on havaittu puutteita hivenaineiden, kuten raudan, seleenin, magnesiumin ja folaatin, saannissa (7). Ruokavalion on täten epäilty lisäävän metaboli- sen oireyhtymän ja sydän- ja verisuonisairauksien todennäköisyyttä, joskaan tämän hetkinen tutkimusnäyttö ei tätä selkeästi tue (34).

## Lopuksi

Gluteenia välttävältä potilaalta tulisi aina varmistaa, että keliakia ja vilja-allergia on asianmukaisesti suljettu pois, ja muutkin suolistosairaudet tulee pitää mielessä. Merkittävä ongelma ovat gluteeniherkkyydeltä puuttuvat tautispesifiset merkkiaineet, vaikka joitakin lupaavia molekyylejä onkin löydetty. Lisäksi gluteeniherkkyyteen ehdotettu kaksoissokkoutettu altistus-

## Ydinasiat

- ▶ Gluteeniherkkyyks on lisääntyvästi raportoitu terveysongelma, jossa potilaat kokevat erilaisten oireiden helpottuvan gluteenittomalla ruokavaliolla.
- ▶ Gluteeniherkkyyden patogeneesi on epäselvä, mutta syyksi on ajateltu muun muassa ohutsuolen limakalvon lisääntyntä läpäisevyyttä.
- ▶ Gluteenin ohella esimerkiksi viljojen muiden ainesosien ja FODMAP-hiilihydraattien epäillään olevan ainakin osin oireyhtymän taustalla.
- ▶ Tieteellinen näyttö gluteeniherkkyyden esiintyvyydestä, ennusteesta ja välttämisruokavaliolta vaadittavasta tarkkuudesta puuttuu.
- ▶ Gluteenittoman tai viljattoman ruokavali- on ravitsemukselliset haasteet tulee tiedostaa ja keskustella potilaan kanssa.

koe soveltuu huonosti kliiniseen käytäntöön. Tarvittaessa omatoiminen välttämisen-altistuskoe voi auttaa selventämään asiaa. Mikäli oireilu jatkuu gluteenittomuudesta huolimatta, kokeilu esimerkiksi FODMAP-ruokavaliolla voi olla mielekäästä, etenkin kun erotusdiagnostiikka ärtyvästä suolesta on vaikeaa. Ruokavalion rajoittamiskokeilut tulee kuitenkin tehdä suunnitelmallisesti, ja huomioida mahdolliset negatiiviset ravintosisällön muutokset. Ruokavalion laajentamista uudelleen kannattaa kokeilla muutaman vuoden päästä hoitokokeilun aloittamisesta, jottei noudatettaisi tarpeettoman pitkäkestoisia rajoituksia. Etenkin laajemmat ruokavaliomuutokset tulisi toteuttaa yhteistyössä ravitsemusterapeutin kanssa. ■

**JUHA TAAVELA, LT, sisätautien erikoistuva lääkäri**  
Keski-Suomen keskussairaala ja Tampereen yliopisto

**KALLE KURPPA, professori, lastentautien erikoislääkäri**  
Tampereen yliopisto ja TAYS sekä Seinäjoen korkeakoulukeskus ja EPSHP

**KATRI KAUKINEN, sisätautiopin professori, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri**  
Tampereen yliopisto ja TAYS

**KIRJALLISUUTTA**

1. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, ym. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:3.
2. Keliakia. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Duodecim 1997 [päivitetty 18.12.2018]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
3. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, ym. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801–6.
4. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, ym. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508–14.
5. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of nonceliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:516–26.
6. Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B. Going against the grains: gluten-free diets in patients without celiac disease—worthwhile or not? *Dig Dis Sci* 2019;64:1740–7.
7. Potter MDE, Brienesse SC, Walker MM, ym. Effect of the gluten-free diet on cardiovascular risk factors in patients with coeliac disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:781–91.
8. Gibson PR. Editorial: nonceliac gluten sensitivity – the controversy rages on. *Aliment Pharmacol Ther*, julkaistu verkossa 1.11.2015. DOI:10.1111/apt.13401.
9. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, ym. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320–8.
10. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, ym. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634–41.
11. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, ym. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25.
12. Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, ym. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the national health and nutrition examination surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin*, julkaistu verkossa 5.12.2016. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.10.012.
13. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, ym. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:33–9.
14. Potter MDE, Walker MM, Jones MP, ym. Wheat intolerance and chronic gastrointestinal symptoms in an Australian population-based study: association between wheat sensitivity, celiac disease and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1036–44.
15. Uhde M, Ajamian M, Cao G, ym. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;65:1930–7.
16. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, ym. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut* 2020;69:1966–74.
17. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mösinger M, ym. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. *Gastroenterology*, julkaistu verkossa 1.7.2019. DOI:10.1053/j.gastro.2019.03.046.
18. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, ym. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015;7:1565–76.
19. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, ym. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr* 2019;38:697–707.
20. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, ym. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med* 2016;8:45.
21. Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, ym. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:433–9.
22. Markku Hillilä. Ärtävän suolen oireyhtymä. Kirjassa: Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, ym toim. *Gastroenterologia ja hepatologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018.
23. Volta U, Tovoli F, Cicola R, ym. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012;46:680–5.
24. Catassi C, Elli L, Bonaz B, ym. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts’ criteria. *Nutrients* 2015;7:4966–77.
25. Carroccio A, Giannone G, Mansueto P, ym. Duodenal and rectal mucosa inflammation in patients with non-celiac wheat sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, julkaistu verkossa 21.9.2018. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.043.
26. Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ, ym. Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014;29:504–9.
27. Molina-Infante J, Santolaria S, Fernandez-Banaras F, ym. Lymphocytic enteropathy, HLA-DQ2/DQ8 genotype and wheat-dependent symptoms: non-celiac wheat sensitivity or Marsh I celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108:451.
28. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:339–48.
29. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015;33:260–3.
30. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, ym. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology* 2017;152:1100–13.
31. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, ym. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154:529–39.
32. Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;18:1913–22.
33. Carroccio A, D’Alcamo A, Iacono G, ym. Persistence of nonceliac wheat sensitivity, based on long-term follow-up. *Gastroenterology*, julkaistu verkossa 30.3.2017. DOI:10.1053/j.gastro.2017.03.034.
34. Lebwohl B, Cao Y, Zong G, ym. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j1892.

**SIDONNAISUOJET**

**Juha Taavela:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Tillotts Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tillotts Pharma, Ferring, Janssen), luottamustoimet (Keliakialiiton asiantuntijaneuvoston jäsen)

**Kalle Kurppa:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Thermo Fisher), luottamustoimet (Keliakialiitto asiantuntijaneuvoston jäsen, STM Valtakunnallisen terveyden tutkimuksen arviointiryhmän varajäsen, Keliakian Käypä hoito-työryhmän kokoava kirjoittaja), hankkeet (STM Valtakunnallisen terveyden tutkimuksen arviointiryhmän varajäsen)

**Katri Kaukinen:** Luottamustoimet (Suomen Keliakialiiton tieteellisen asiantuntijaneuvoston puheenjohtaja, TAYS Sydänsairaala Oy hallituksen jäsen, Tampereen Lääkäripäivien järjestelytoimikunnan puheenjohtaja, Suomen Sisätautilääkäriyhdistyksen hallituksen puheenjohtaja, Suomen Gastroenterologiyhdistyksen Koulutusvaliokunnan jäsen, Keliakian Käypä hoito-työryhmän puheenjohtaja)

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Merja Laine