

Matoverfølsomhet – et paradigmeskifte?

SAMMENDRAG

Uforklart, selvrappert matoverfølsomhet (matintoleranse) forekommer hos minst 10–20% av befolkningen. Tilstanden er assosiert med symptomer fra flere organsystemer og er en hyppig årsak til legebesøk. Mye tyder på at det er et økende problem. De fleste pasientene har plager fra magen i form av irriterbar tarm (irritable bowel syndrome, IBS). Over 60% av IBS-pasientene mener at mageplagene skyldes maten, men dette kan sjelden bekreftes. Når legen ikke finner noen årsak, er det lett å ty til en psykologisk forklaringsmodell. Nyere forskning tyder imidlertid på at psykologiske faktorer kan være av mindre betydning ved matoverfølsomhet enn tidligere antatt. En rekke endringer av normal fysiologi er påvist, for eksempel at mageplagene ofte kan reproduseres ved inntak av ikke-absorberbare karbohydrater som fermenteres i tykktarmen. Dette tyder på at fermenteringsproblemer i tarmen er en viktig årsak til symptomene. Det virker som om tykktarmen ikke greier jobben sin, enten på grunn av forstyrret bakterieflora, for stort tilbud av karbohydrat, eller begge deler. Økt tilbud av karbohydrat kan skyldes redusert absorpsjon som følge av enterisk dysmotilitet eller endret slimhinnefunksjon som ved cøliaki, postinfeksjons IBS, «lokal allergi» eller «atopisk tarm».

ARNOLD BERSTAD¹, JØRGEN VALEUR¹, KRISTINE LILLESTØL, RAGNA LIND, METTE HELVIK MORKEN, KINE GREGERSEN, GÜLEN ARSLAN LIED OG ERIK FLORVAAG. *Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen*

Negative funn ved vanlige undersøkelser som blod- og avføringsprøver, ultralyd og endoskopier kan til en viss grad berolige pasienten, men kan også skape frustrasjon. Mange pasienter fortsetter å lete etter en organisk årsak, men møter ofte lite kompetanse og interesse i det offentlige helsevesen, noe den alternative medisin utnytter. HelseDirektoratet arrangerte derfor et større møte om matallergi og intoleranse i Oslo i 1996 med forelesere fra inn- og utland, og det ble konkludert med at det burde opprettes kompetansesentra i alle helseregioner. Dette ble fulgt opp med to Stortingsmeldinger som sa at matoverfølsomhet skulle være prioritert forskningsområde. Ved Haukeland Universitetssjukehus etablerte vi i 2001 MAI (Mat Allergi og -Intoleranse)-gruppen, en tverrfaglig gruppe av spesialister innen allergologi, gastroenterologi, psykiatri

og klinisk ernæringsfysiologi som samarbeidet om utredning og behandling av pasienter med matoverfølsomhet etter en på forhånd avtalt algoritme («Haukelandsmodellen», FIGUR 1).

«Inngangsbilletten» var mageplager som pasienten selv mente skyldtes matintoleranse. Siden pasientene ofte mistenkte allergi, var det naturlig å starte med en allergologisk utredning, inkludert opptak av atopisk sykehistorie, måling av total og spesifikk IgE i blod, hudpricktesting med et panel av vanlige inhalasjons- og matvareallergener, samt ernæringsmessig vurdering ved klinisk ernæringsfysiolog. Pasientene ble så henvist videre, først til gastroenterologisk og deretter til psykiatrisk undersøkelse. Innholdet i den gastroenterologiske utredningen varierte over tid, avhengig av hvilke forskningsprosjekter som var aktuelle. Den psykiatriske utredningen besto av spørreskjemaer og struktu-

FIGUR 1 «Haukelandsmodellen». Ved Haukeland universitetssjukehus er det etablert en tverrfaglig gruppe av spesialister (MAI (MatAllergi og -Intoleranse)-gruppen) som samarbeidet om utredning og behandling av pasienter med matoverfølsomhet etter en på forhånd avtalt algoritme. ILLUSTRASJON: JØRGEN VALEUR



¹ NÅVERENDE ADRESSE: Unger Vetlesens Forskningsinstitutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

KONTAKTADRESSE:

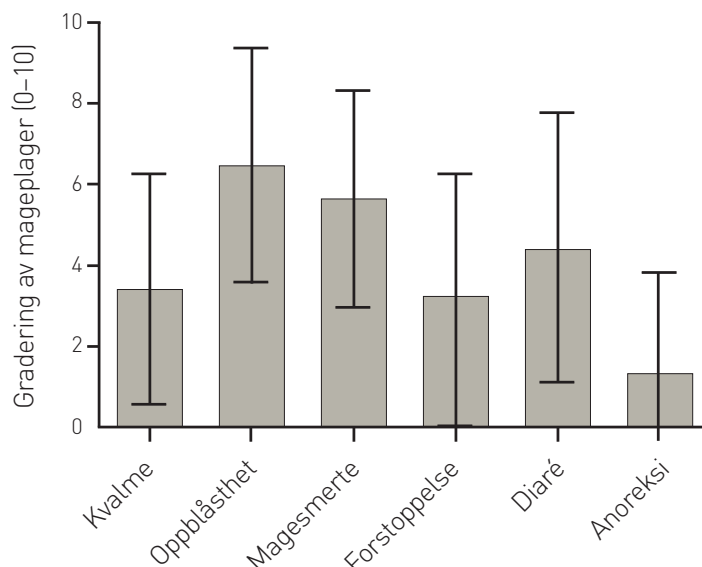
Arnold Berstad
Unger Vetlesens Forskningsinstitutt
Lovisenberg Diakonale Sykehus
Lovisenberggata 17
0440 Oslo
Arnold.Berstad@med.uib.no

rerte intervjuer. Dobbel-blindet matvareprovokasjon ble utført av ernæringsfysiolog på visse indikasjoner.

Symptomer

De vanligste mageplagene var oppblåsthet, magesmerter og avføringsforstyrrelser i form av vekslende diaré og forstoppelse, ofte med ufullstendig tømning, dvs. typiske irritable tarm (IBS)-symptomer (FIGUR 2). Dessuten hadde mange pasienter ekstra-intestinale symptomer og skåret høyt på «Subjective Health Complaints» (1). Påfallende mange anga at de hadde kronisk tretthet samt leddsmerter med morgenstivhet uten påvisbar artritt. Livskvaliteten var til dels betydelig redusert (2).

Ved mange forskjellige plager som ikke kan forklares ved somatisk patologi, tyr man ofte til en psykologisk forklaringsmodell. Den psykiatriske undersøkelsen viste da også at angst og depresjon var signifikant hyppigere enn i normalbefolkningen (3). Over 50% av pasientene tilfredsstilte kravene til en psykiatrisk diagnose. Men hvor mye av de psykologiske problemene kan være sekundære? Inntil for knapt 20 år siden ble også magesårssykdommen regnet som en psykosomatisk sykdom. De psykologiske problemene vi så hos ulcuspasientene var ganske like de vi nå finner hos de matoverfølsomme, og vi har enda friskt i minnet hvordan alle problemene hos ulcuspasientene, inkludert de psykologiske, «blåste bort» etter fjerning av magesårbakterien *Helicobacter pylori* (4). Det er derfor interessant at en rekke nye studier tyder på at tarmfloraen er av stor betydning ved matoverfølsomhet, og



FIGUR 2 Mageplager hos pasienter med uforklart, selvrapportert matoverfølsomhet (n = 100). Figuren viser alvorlighetsgrad av symptomer (gjennomsnitt med standardavvik) etter skjema utarbeidet av Kane et al. (Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309–14.). SKISSE GRAF: JØRGEN VALEUR / GRAF: 07 AURSKOG

det er godt mulig at det komplekse sykdomsbildet vi ser ved matoverfølsomhet også kan ha en mikrobiell årsak.

Pasienter med matoverfølsomhet skåret spesielt høyt på «sykdomsspesifikk angst» («Visceral Sensitivity Index, VSI»). Interessant nok kunne vi vise at høy VSI-skår var sterkt korrelert til forventninger om plager etter inntak av mat. I en multippel regresjonanalyse kunne vi vise at angst og depresjon ikke var korrelert til graden av somatiske plager (5). Kun sykdomsspesifikk angst eller forventninger om plager var signifikante uavhengige prediktorer. Disse prediktorene forklarte dog til sammen ikke mer enn 10% av variansen i mageplagene, og alder var eneste signifikante prediktor av ekstra-intestinale plager. Det vil si at 90%

av variansen i grad av somatiske plager ikke kunne forklares av psykologiske faktorer. Vi tror derfor nå at mange av de psykologiske problemene ved matoverfølsomhet er sekundære og at betydningen av psykologiske faktorer som årsak til matoverfølsomhet kan være betydelig overdrevet.

Kan skyldes maten

Karbohydratrike matvarer som brød, melk og frukt var de matvarene pasientene hyppigst klaget over at de ikke tålte. Fordøyeligheten av karbohydrater varierer betydelig. Opp til 20% blir ikke absorbert i tynntarmen, men går videre til tykktarmen hvor en del blir fermentert (gjæret) av bakterier til gass (hydrogen, metan, karbondioksid), laktat og korte

Utredning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet viste at mageplagene først og fremst ble trigget av tungt fordøyelige karbohydrater som fermenteres i tykktarmen.

fettsyrer (eddik-, propion- og smør-syre), som absorberes raskt og kan bidra med om lag 10% av de kaloriene kroppen trenger. Vi kunne vise at et tungt fordøyelig, men fermenterbart karbohydrat, som laktulose, ofte reproduserte pasientens plager (6). Tester på klassisk IgE-sensitivisering mot spesifikke kostproteiner, derimot, var sjeldent positive. Det virker som om mageplagene først og fremst trigges av tungt fordøyelige karbohydrater og ikke spesielt av proteiner i kosten. Dessuten, at plagene kunne reproduseres av mat, viser at pasienten har rett – plagene kan skyldes maten! Det passer med at pasientene ikke har plager om natta, når de faster, etter tarm-skylling eller når de får tømt seg fullstendig. Ufullstendig tømning («incomplete evacuation») er et kardinalsymptom, selv ved «diaré».

Vi lærte mye av pasientene som fikk IBS etter giardiaepidemien i Bergen i 2004. Selv om disse pasientene hadde relativt lite ekstra-intestinale plager, fikk noen leddplager og kronisk tretthet i tillegg til mageplagene (7). Det er velkjent at pasienter med aktiv giardia-infeksjon kan ha intestinal malabsorpsjon, men at dette også gjelder mange med postgiardiasis IBS, er nytt (8). Også hos disse pasientene kunne plagene reproduseres av tungt fordøyelige, men fermenterbare karbohydrater (9). Selv om årsaken til problemene sitter høyt i tynntarmen (Giardia lamblia holder seg fortrinnsvis i duodenum), ser det ut til at det er tykktarmen som er symptomgeneratoren. Kanskje gjelder det generelt ved matoverfølsomhet. Det virker som om tykktarmen til disse pasientene, dvs. den fermenterende floraen, ikke greier jobben sin (10, 11). Ved forstyrret motilitet og/eller absorpsjon i tynntarmen, leveres det økt mengde fermenterbare karbohydrater til tykktarmen. Dette kan bli for mye til at bakteriene greier ta unna (12, 13). Om det skyldes for lite bakterier, feil bakterier (dysbiose) eller malabsorpsjonen alene, er vanskelig å si. I alle fall er det nå økt fokus på den rolle den intestinale

mikro-floraen (mikrobiomet) spiller, både fermenteringsmessig og immunologisk, ved matoverfølsomhet.

Sammenheng mellom høyt total IgE i serum og IBS

Selv om pasientene sjelden hadde tegn til klassisk IgE-mediert matalergi, fant vi interessante sammenhenger knyttet til nivået av total IgE i serum. Dette var ofte høyt hos pasientene og pasienter med høyt



FIGUR 3 IgE-armerte mastceller kan være en mulig årsak til overfølsomhet i tarmen (visceral hypersensitivitet).

ILLUSTRASJON: JØRGEN VALEUR

total IgE hadde også ofte høyt antall mastceller med adherent IgE i biopsier fra tynntarmslimhinnen. Der var således en høygradig signifikant korrelasjon mellom serum total IgE og antall «armerte» mastceller (14). Høyt total IgE kan bety at pasienten er sensibilisert for ett eller annet, men sier ikke noe om mot hva. Over 60% av pasientene hadde indikasjon på atopisk sykdom (atopisk sykehistorie, forhøyet total IgE, funn av spesifikk IgE i serum og/eller positiv prikktest), men flere tilstander kan gi forhøyet total IgE i serum. Nyere funn tyder på at IgE-antistoff kan være rettet mot, ikke bare intestinale parasitter, men også mot intestinale bakterier (15). Mastcellene har reseptorer som fanger opp IgE fra blodet, sannsynligvis uansett primært stimulus for IgE-produksjon. Vi kjenner ikke årsaken til det økte antallet IgE-beklede mastceller i

tarmslimhinnen og vi vet heller ikke om funnet er av klinisk betydning. Pasienter med IBS har en overfølsom tarm (dvs. har visceral hypersensitivitet). Årsaken til dette har vært en gåte, men IgE-beklede mastceller kan være syndebukk (FIGUR 3). Histamin øker sympatisk og redusert parasympatisk (vagal) tonus, som også er karakteristisk for pasienter med funksjonelle mageplager (16, 17). Slik endret autonom aktivitet kan være et resultat av IgE-mediert histaminfrigjøring fra lokalt sensibiliserte mastceller (18). For pasienter med allergiske manifestasjoner i tillegg til IBS, foreslo Tobin og medarbeidere betegnelsen

«atopisk IBS» (19). De mente at fokus på atopiske mekanismer kunne ha både patogenetiske og terapeutiske implikasjoner. Forenlig med dette har en rekke studier vist at mange pasienter med IBS reagerer gunstig på mastcellestabilisatorer (20).

Vi tror at betegnelsen «atopisk tarm» kan være spesielt berettiget hos pasienter med høyt total IgE i serum og IBS som lar seg reprodusere av spesielle karbohydrater.

Systemiske symptomer som kronisk tretthet og leddsmerter hos pasienter med IBS har tidligere ofte blitt forklart som somatisering av psykologiske problemer, men det finnes andre muligheter. For eksempel er det nylig rapportert at symptomer ved kronisk tretthetssyndrom kan behandles med en B-celle-antagonist (rituximab) (21). I likhet med de matoverfølsomme, har pasienter med kronisk tretthetssyndrom ofte IBS og endret mikroflora som kan være av betydning for immunaktivering hos disse pasientene (22). Hos matoverfølsomme med IBS har vi nylig påvist økt nivå av B-celle aktiverende faktor (BAFF) i blod og tarmskyllevæske (23). BAFF er relatert til autoimmunitet og lokal immunaktivering i tarmen («lokal allergi») (24). I tråd med dette har vi også vist at selolje, som virker immunmodulerende, lindret så vel mageplager som leddsmerter hos pasienter med IBS og matoverfølsomhet (25). Glykotoksiner som metylglykosal produseres av mikrober i

tarmen, av blant annet fruktose som substrat. Slike toksiner er en annen mulig forklaring på systemiske symptomer etter inntak av karbohydrater (26). Et komplekst symptom-bilde med plager fra flere organsystemer trenger derfor ikke automatisk bety psykiatiske problemer. Det kan like gjerne være mikrobielle eller immunologiske, inkludert atopiske, forstyrrelser som ligger bak.

Avslutning

Det er ennå for tidlig å slå fast at matoverfølsomhet har en «organisk» årsak, men nye studier svekker den relative betydningen av psykologiske faktorer og styrker betydningen av mikrobielle og immunologiske forhold. At karbohydrater kan reproducere mageplagene hos pasienter med IBS og matoverfølsomhet, er verdt å merke seg, og mye tyder på at dette allerede nå bør få terapeutiske konsekvenser (27). Vi ser med andre ord for oss et paradigmeskifte når det gjelder utredning og behandling av pasienter med IBS og matoverfølsomhet.

REFERANSER

1. Lind R, Arslan G, Eriksen HR et al. Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci* 2005; 50(7): 1245-51.
2. Arslan G, Lind R, Olafsson S et al. Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index. *Dig Dis Sci* 2004; 49(4): 680-7.
3. Lillestol K, Berstad A, Lind R et al. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32(1): 42-8.
4. Wilhelmsen I, Berstad A. Reduced relapse rate in duodenal ulcer disease leads to normalization of psychological distress: twelve-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(8): 717-21.
5. Lind R, Lied GA, Lillestol K et al. Do psychological factors predict symptom severity in patients with subjective food hypersensitivity? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(7-8): 835-43.
6. Valeur J, Morken MH, Norin E et al. Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(12): 1416-23.
7. Morken MH, Lind RA, Valeur J et al. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(3): 08-13.
8. Morken MH, Valeur J, Norin E et al. Antibiotic- or bacterio-therapy for patients with post-giardiasis irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(12): 1296-303.
9. Morken MH, Nysaeter G, Strand EA et al. Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following *Giardia lamblia* infection. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(2): 141-5.
10. Valeur J, Norin E, Midtvedt T et al. Assessment of microbial fermentation products in fecal samples. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(10): 1147.
11. Read NW. Diarrhoea: the failure of colonic salvage. *Lancet* 1982; 2(8296): 481-3.
12. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(8): 874-82.
13. Halmos EP, Muir JG, Barrett JS et al. Diarrhoea during enteral nutrition is predicted by the poorly absorbed short-chain carbohydrate (FODMAP) content of the formula. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(7): 925-33.
14. Lillestol K, Helgeland L, Arslan LG et al. Indications of 'atopic bowel' in patients with self-reported food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(10): 1112-22.
15. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2010.
16. Lunding JA, Tefera S, Bayati A et al. Pressure-induced gastric accommodation studied with a new distension paradigm. Abnormally low accommodation rate in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(5): 544-52.
17. Lunding JA, Tefera S, Helge GO et al. Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(9): 1028-36.
18. Hattori T, Watanabe S, Kano M et al. Differential responding of autonomic function to histamine H antagonism in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(12): 1284-91, e335.
19. Tobin MC, Moparty B, Farhadi A et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1): 49-53.
20. Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59(9): 1213-21.
21. Fluge O, Mella O. Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol* 2009; 9: 28.
22. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 79.
23. Lied GA, Lillestol K, Valeur J et al. Intestinal B cell-activating factor: an indicator of non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to food? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1): 66-73.
24. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol* 2011; 73(1): 1-7.
25. Gregersen K, Lind RA, Valeur J et al. Duodenal administration of seal oil for patients with subjective food hypersensitivity: an explorative open pilot study. *Int J Gen Med* 2010; 3: 383-92.
26. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology* 2010; 278(3): 268-76.
27. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(2): 252-8.