

**EVALUACIÓN DEL GRADO DE ADHERENCIA A LA DIETA LIBRE DE GLUTEN POR CUATRO SEMANAS BASADA EN LA DETERMINACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOGENÉTICOS DE GLUTEN EN MATERIA FECAL Y ORINA. ESTUDIO EXPLORATORIO, PROSPECTIVO Y OBSERVACIONAL**

*EVALUATION OF THE DEGREE OF ADHERENCE TO THE GLUTEN FREE DIET FOR FOUR WEEKS, BASED ON THE DETERMINATION OF THE EXCRETION OF IMMUNOGENIC GLUTEN PEPTIDES IN FECAL SAMPLES AND URINE. EXPLORATORY, PROSPECTIVE AND OBSERVATIONAL STUDY*

Investigador USAL:

Bai, Julio César (cesar.bai@usal.edu.ar)

Investigadores Externos:

Niveloni, Sonia<sup>1</sup>; Costa, Ana Florencia<sup>1</sup> (Investigadora Adjunta Externa); Stefanolo, Juan Pablo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Gastroenterología.

**Palabras clave:** Dieta libre de gluten; Excreción de péptidos; Gluten en materia fecal y orina.

**Keywords:** *Gluten-free diet; Peptide excretion; Gluten in urine and fecal samples.*

## **Resumen**

Los pacientes celíacos en dieta libre de gluten (DLG) están frecuentemente expuestos a la ingesta voluntaria o involuntaria. Sin embargo, se desconoce la frecuencia en que se producen transgresiones en la vida real de los pacientes celíacos tratados. Recientes desarrollos permiten la determinación de la presencia de péptidos inmunogénicos de gluten (GIP) en materia fecal y orina, y estos constituyen herramientas útiles para evaluar la excreción de péptidos, un fenómeno específico indicativo de transgresiones a la DLG.

Exploramos los patrones de excreción de GIP en materia fecal y orina por 4 semanas en una serie de pacientes celíacos tratados con DLG estudio descriptivo y prospectivo en pacientes en DLG por más de dos años. Al ingreso, los pacientes completaron un índice de síntomas celíacos (CSI) para determinar su estado clínico. Todos los pacientes recolectaron muestras de materia fecal y orina por 4 semanas, de acuerdo con el siguiente protocolo: una última deposición fecal de los viernes (indicativo de consumo de gluten durante días de semana) y muestras de orina el domingo a la mañana y a la noche (recolección representativa de consumo en fines de semana). Se adoptó este esquema considerando que representa una cobertura completa de posibles transgresiones en la semana. El esquema se repitió 4 semanas consecutivas. La detección de GIP se efectuó por la prueba de ELISA (iVYLISA GIPS®, Biomedal S. L. Spain), y la de orina por pruebas rápidas (GlutenDetect®, Biomedal S. L. Spain). A la tasa de excreción de GIP se la comparó con los niveles basales de anticuerpos DGP IgA y tTG IgA.

Enrolamos 57 pacientes, de los que se excluyeron 4 por transgresiones voluntarias. Evaluamos 53 pacientes en DLG por un tiempo mediano de 8 años (RIQ 5 a 12). De ellos, 47 pacientes (88.7 %) excretaron GIP al menos una vez en 4 semanas. La excreción de GIP en fines de semana (muestras de orina) fue positiva en 37/53 pacientes (69.8 %), en tanto que en heces (días de semana) se detectó en 33/53 (62.3 %) (pNS). La mediana transgresiones para la población general fue de 3 veces/4 semanas (RIQ: 1-5), 2 veces/4 semanas (RIQ 1-4) para pacientes asintomáticos, y 3 veces/semana (RIQ 2-4) para sintomáticos. La frecuencia de excreción de GIP en heces se incrementó significativamente con el progreso del estudio (1ª vs. 4ª semanas;  $p < 0.05$ ). Se observó una correlación significativa entre la frecuencia de transgresiones en 4 semanas y la concentración de anticuerpos DGP IgA ( $\rho$  0.49;  $p < 0.0001$ ).

El estudio demostró, por primera vez en la literatura internacional, que existe una muy alta frecuencia de exposición al gluten en pacientes celíacos tratados con dieta libre de gluten por largo plazo, a pesar de que ellos consideraban que cumplían estrictamente la exclusión de gluten. El fenómeno ocurre independientemente de la presencia de síntomas. El 90 % de los pacientes realizan al menos una transgresión por semana en el período de cuatro semanas, y el promedio es de 3 semanas por mes. La frecuencia de indiscreciones alimentarias es mayor durante los fines de semana que durante los días de la semana.

Además, nuestra investigación demostró que las herramientas convencionales empleadas para evaluar la adherencia a la dieta libre de gluten tienen una *performance* pobre cuando se las compara con la absolutamente específica determinación de la excreción fecal de GIP (método marcador específico y sensible de la exposición al gluten). Nuestro estudio nos permite sugerir que la excreción de GIP en heces determinada dos veces a la semana por cuatro semanas es una estrategia apropiada para explorar las indiscreciones dietarias y mejorar la adherencia a la dieta libre de gluten.

### **Abstract**

*Celiac patients on a gluten-free diet (GFD) are frequently exposed to voluntary or involuntary ingestion. However, the frequency with which real-life transgressions occur in treated celiac patients is unknown. Recent developments allow the determination of the presence of gluten immunogenic peptides (GIP) in fecal matter and urine, and these constitute useful tools to evaluate the excretion of peptides, a specific phenomenon indicative of transgressions to the GFD.*

*We explored the excretion of GIP patterns in fecal matter and urine for 4 weeks in a series of celiac patients treated with a descriptive and prospective DLG study in patients who have been on DLG for more than two years. Upon admission, patients completed a Celiac Symptom Index (CSI) to determine their clinical status. All patients collected stool and urine samples for 4 weeks, according to the following protocol: their last stool on Fridays (indicative of gluten consumption on weekdays) and urine samples on Sunday mornings and at nights (representative collection of consumption on weekends). This scheme was adopted considering that it represents a full coverage of possible transgressions throughout the week. The scheme was repeated for 4 consecutive weeks. The detection of GIP was carried out by the ELISA test (iVYLISA GIPS®, Biomedal S. L. Spain), and the urine test by rapid tests (GlutenDetect®; Biomedal S. L. Spain). The GIP excretion rate was compared with the baseline levels of DGP IgA and tTG IgA antibodies.*

*We enrolled 57 patients, of which 4 were excluded due to voluntary transgressions. We evaluated 53 patients on DLG for a median time of 8 years (IQR 5 to 12). Of these, 47 patients (88.7%) excreted GIP at least once in 4 weeks. GIP excretion on weekends (urine samples) was positive in 37/53 patients (69.8%), while in feces (weekdays), it was detected in 33/53 (62.3%) (pNS). The median number of transgressions for the general population was 3 times / 4 weeks (IQR: 1-5), 2 times / 4*

*weeks (IQR 1-4) for asymptomatic patients, and 3 times / week (IQR 2-4) for symptomatic patients. The frequency of excretion of GIP in feces was increased significantly with the progression of the study (1st vs. 4th week;  $p < 0.05$ ). A significant correlation was observed between the frequency of transgressions in 4 weeks and the concentration of DGP IgA antibodies ( $\rho 0.49$ ;  $p < 0.0001$ ).*

*The study showed, for the first time in the international literature, that there is a very high frequency of gluten exposure in celiac patients treated with a long-term gluten-free diet, despite the fact that they considered that they complied strictly with the gluten exclusion. The phenomenon occurs regardless of the presence of symptoms. 90% of patients committed at least one violation per week in the four-week period, the average being 3 weeks per month. The frequency of eating indiscretions is higher on weekends than on weekdays.*

*Furthermore, our research proved that the conventional tools used to assess adherence to a gluten-free diet perform poorly when compared to the absolutely specific determination of fecal excretion of GIP (specific and sensitive marker method of gluten exposure). Our study allows us to suggest that GIP excretion in feces determined twice a week for four weeks is an appropriate strategy to explore dietary indiscretions and improve adherence to a gluten-free diet.*