

Kalprotektiinist: lihtne ja usaldusväärne võimalus soole limaskesta põletikuliste muutuste diagnoosimiseks

Heidi-Ingrid Maaros¹

Eesti Arst 2014;
93(9):514–519

Saabunud toimetusse:
06.06.2014
Avaldamiseks vastu võetud:
03.09.2014
Avaldatud internetis:
31.10.2014

¹ Tartu Ülikool,
emeriitprofessor

Kirjavahetajaautor:
Heidi-Ingrid Maaros
heidi-ingrid.maaros@ut.ee

Võtmesõnad:
väljaheite kalprotektiin
(*calprotectin*), ärritatud
soole sündroom,
põletikuline soolehaigus,
jämesoolekartsinoom,
peremeditsiin

Kalprotektiin (*calprotectin*) on neutrofiilidest vabanev ensüüm, mille hulga suuremine väljaheites on soole limaskesta põletikuliste muutuste tunnuseks tundlikkuse ja spetsiifilisusega üle 80%. Kalprotektiini määratakse laborites kvantitatiivsel kromatograafilisel ning ELISA meetodil. Kasutusel on ka kvantitatiivsed ning poolkvantitatiivsed kiirtestid. Mittespetsiifiliste seedetraktivaevustega patsientide hulgas on nii seedetrakti funktsioonihäiretega patsiente kui ka raskete orgaaniliste haigustega patsiente. Kalprotektiinist on sobiv mitteinvasiivne meetod, millega eristada vaevustega patsientidel seedetrakti funktsioonihäireid orgaanilisest haigusest. Väljaheite kalprotektiinist kasutatakse põletikulise soolehaiguse diagnoosimise algoritmi järgi enne koloskoopiale suunamist. Kalprotektiini hulga kasv väljaheites suurendab tõenäosust diagnoosida põletikulist soolehaigust kolm korda, normaalsed väärtused aga vähendavad diagnoosi tõenäosust kümme korda. Kalprotektiini testimine väljaheites on lisatud soolehaigusi käsitlevatesse Euroopa ravijuhenditesse, millest lähtutakse ka Eestis. Tulevikus vajab edasist arendamist kalprotektiini testimine perearstipraktistes. Eestis määratakse kalprotektiini sisaldust suuremates laborites enamasti gastroenteroloogide ja pediatrite tellimisel.

Neutrofiilides sisalduvat proteiini kalprotektiini (*calprotectin*) ja selle määramist väljaheites kirjeldati juba möödunud sajandi 90. aastatel (1, 2). Kalprotektiini hulga suuremine väljaheites on neutrofiilide migratsiooni näitaja ja osutab soole limaskesta põletikuliste muutustele (3–6). Kalprotektiini hulk väljaheites suureneb ka seedetraktikasvajate ning autoimmuunsete haiguste ja maksatsirroosi korral, samuti mõningate selliste ravimite nagu aspiriini ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel (7).

Nüüdseks on väljaheite kalprotektiini määramise testi arendatud kasutamiseks nii laboris kui ka arstikabinetis ja saadaval on mitmeid valideeritud teste. Kalprotektiini testitakse väljaheites. Analüüsimiseks on vaja umbes 5 grammi rooja proovi, testimiseks ei sobi vedel väljaheite ning proovimaterjal säilib toatemperatuuril vähemalt nädal aega, sest ensüümi aktiivsus püsib materjalil toatemperatuuril nädala jooksul. Seepärast on proove hõlbus saata laboritesse analüü-

simiseks (8). Seega on tegemist arstidele ja patsientidele mugava mitteinvasiivse testiga.

Väljaheite kalprotektiinistide täpsus on aina paranenud, kättesaadavus on suurenenud ja hinnatase vähenenud. See kõik võimaldaks kalprotektiinist kasutada igapäevases kliinilises praktikas laialdaselt. Kalprotektiinist on soovitatud kasutada põletikulise soolehaiguse Euroopa ravijuhendites (9, 10) ning kalprotektiinist kuulub ka perearstide praktikas kõhulahtisuste diferentsiaaldiagnostikasse (11). Eestis määratakse kalprotektiini sisaldust suuremates laborites ning testi tellivad enamasti gastroenteroloogid ja pediatrid. Kalprotektiinist ei kasutata Eestis perearstide praktikas veel piisavalt. Kuna kalprotektiini testimine väljaheites on ka soolehaiguste esmatasandile mõeldud ravijuhendites (11), oleks vaja pöörata testile suuremat tähelepanu esimeses diferentsiaaldiagnostikas perearstipraktistes.

Ülevaateartikli eesmärk on käsitleda väljaheite kalprotektiinist kliinilise kasutamise võimalusi ning tulevikusuundi.

VÄLJAHEITE KALPROTEKTIIN

Kalprotektiin (*calprotectin*) on neutrofiilide, monotsüütide, makrofaagide ja epiteelirakkude tsütoplasmas ja tsütosoolis leiduv kaltsiumit ja tsinki siduv proteiin (S100A8/A9), mis moodustab ligi 60% tsütoplasma valkudest. Kalprotektiini peetakse oluliseks ägeda ja kroonilise põletiku mediaatoriks (1, 6). Kõige rohkem vabaneb kalprotektiin neutrofiilidest ja seepärast on selle hulga suurenemine väljaheites tunnuseks, et seedetrakti limaskestas võiks olla neutrofiilide hulga suurenemisega põletik (3–5). Seda on tõestatud radioaktiivse ¹¹¹indiumiga märgistatud soole neutrofiilide migratsiooni ja kalprotektiini võrdleva uuringuga – neutrofiilide hulga suurenemisega soole limaskestas seostub kalprotektiini hulga kasv väljaheites (3, 12). Kalprotektiini kõige sagedamini kasutatavaks piirinormiks täiskasvanutel ja lastel üle 4 eluaasta on 50 µg/g. Kalprotektiini väärtusi 50–150 µg/g peetakse n-õ halliks alaks ja väärtust üle 150 µg/g limaskesta põletikuliste muutuste kindlaks tunnuseks (11, 13–15). Samas on eri laborid esitanud ka teistsuguseid piiriväärtusi ning sel juhul peab testi hindamisel neist lähtuma. Kalprotektiini sisaldus väljaheites sõltub laste vanusest. Nii näiteks oli esimesel eluaastal kalprotektiini väljaheites 3–4 korda rohkem kui lastel alates 4. eluaastast ning seepärast on imikutel ja väikelastel rooja kalprotektiini diagnostiline väärtus tagasihoidlik (16, 17).

Kalprotektiini testimine võimaldab eristada sooletrakti põletikulistest ja kasvajaalsetest haigustest sooletrakti funktsionaalseid häireid, mille korral limaskestas muutused puuduvad. Haiguslike muutuste korral seedetraktis on kalprotektiini hulk väljaheites märkimisväärselt suurenenud (5–10 korda võrreldes piiriväärtusega). Kalprotektiini hulk väljaheites korreleerub põletikuliste muutustega soole limaskestas täiskasvanutel ja lastel alates 4. eluaastast (18–21). Tuleb arvestada, et kalprotektiini hulk väljaheites võib ületada normaalseid väärtusi veel muudel põhjustel. On leitud kalprotektiini suuremaid väärtusi, näiteks aspiriini ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamise järel ning maksatsirroosi korral (11).

Väljaheite kalprotektiinitestid jagunevad kvantitatiivseteks laboratooriumis läbi viidavateks (enamasti komatograafilised immuuntestid ja ELISA-testid), kvantita-

tiivseteks kiirtestideks ning poolkvantitatiivseteks arstikabinetis läbiviidavateks *point-of-care*-testideks (5, 11).

Suurtes laboratooriumides peetakse kõige sobivamaks ja kulutõhusamaks kalprotektiini testimist ELISA-meetodil (5, 8, 11, 13, 14). Eestis kasutatakse enamasti kvantitatiivseid kromatograafilisi immuunteste, mille referentsväärtused vastavad kasutatava testi soovitatud referentsväärtustele ning võivad eri laborites olla erinevad. Arstikabinettidesse sobivaid kiirteste ja *point-of-care*-teste on püütud arendada, kuid siiski on nende tundlikkus ja spetsiifilisus väiksem kui laboritestidel (11). Seepärast soovitatakse parema diagnostilise tulemuse saamiseks saata roojaproovid siiski laborisse.

Enamiku uuringute tulemustel ületab kalprotektiinitestide tundlikkus ja spetsiifilisus 80% (piiriväärtuse < 50 µg/g puhul), positiivne ennustav väärtus on 70–90% ja negatiivne ennustav väärtus 70–90% (11). Üldiselt peetakse kalprotektiini testimise tundlikkust, spetsiifilisust, positiivset ja negatiivset ennustavat väärtust kliiniliseks kasutamiseks küllaltki heaks. Samas aga pole need arvud absoluutsed, vaid olenevad uuritavate rühma valikust ning ka uurimismeetoditest, mille tulemustega kalprotektiini võrreldakse. Valepositiivseid tulemusi ei peeta ohtlikuks, sest sel juhul jätkatakse diagnoosimist ja tehakse koloskoopia, mis seni ongi olnud peamiseks diferentsiaaldiagnostiliseks uuringuks. Valenegatiivseid tulemusi ei osata sageli seletada ning diagnostilisest aspektist aeglustavad need tulemused diagnoosimist. Valenegatiivseid tulemusi saab vähendada uuritava materjali korrektse valikuga (kõhulahtisuse korral vedel väljaheide ei sobi analüüsimiseks, test peab olema tehtud enne soole ettevalmistust koloskoopiaks) ja spetsiifilisema testi valikuga. Kindlasti peab silmas pidama, et kalprotektiinitest ei ole mingil juhul sõeltest vaevusteta patsientide uurimiseks, vaid alati kasutamiseks diferentsiaaldiagnostiliseks otstarbeks seedetraktivaevustega patsientidele. Seepärast on testi tulemusi vaja hinnata kooskõlas haiguse kliiniliste nähtudega ning ka valenegatiivsete tulemuste korral jätkata diagnostiliste protseduuridega, kui kliinilised haigusnähud seda nõuavad.

Endoskoopialeidu koos limaskesta histoloogilise uuringuga peetakse nn kuldseks standardiks kalprotektiinitesti kliinilise tähen-

duse hindamisel. Burri kaasautoritega (21) analüüsis 149 ösofagogastroskoopia (63 leiuga ja 86 leiuta) ja 224 koloskoopia (49 leiuga ja 175 leiuta) tulemusi ning lisas hiljem diagnoosimise algoritmi väljaheite kalprotektiinitesti tulemused. Selgus, et ligi 60%-l patsientidest kliiniliselt olulise leiuga seedetrakti üla- või alaosas oli kalprotektiini hulk väljaheites suurenenud ja leiuta rühmas oli kalprotektiini sisaldus enamasti normaalne. Kalprotektiini määramine enne seedetrakti üla- või alaosa endoskoopilisi uuringuid teravdab tähelepanu võimalikele muutustele limaskestas ja mõjutab endoskoopilise diagnoosimise täpsust (11, 21).

Soole põletikulise haiguse diagnostikat käsitleva 13 uuringu metaanalüüsi tulemusel tõdeti, et kalprotektiini testimise tundlikkus ja spetsiifilisus ületas 90% nii täiskasvanutel kui ka lastel. Selgus ka, et testi eelne ja -järgne diagnoosi tõenäosus olenes kalprotektiini väärtustest. Kalprotektiini hulga suurenemine väljaheites suurendas põletikulise soolehaiguse diagnoosimise tõenäosust 32%-lt kuni 91%-ni. Normaalsed kalprotektiini väärtused aga vähendasid selle haiguse diagnoosi tõenäosust 3%-ni (5). Autorid soovivad väljaheite kalprotektiinitesti diagnoosi tõenäosuse suurendamiseks enne koloskoopiat. Kalprotektiiniteste on välja töötanud mitmed firmad, testid on hea kvaliteediga, kuid peab silmas pidama, et haiguse dünaamika hindamiseks ning erineva ajaetapi tulemuste võrdlemiseks peaks kasutama alati sama testi (8).

VÄLJAHEITE KALPROTEKTIINI TESTIMISE PEAMISED NÄIDUSTUSED

Põletikuline soolehaigus – ultseroosne koliit ja Crohni tõbi

Maaailmas on 10–20 ultseroosse koliidi esmasjuhtu 100 000 inimese kohta, levimus on 100–200 juhtu 100 000 inimese kohta, Crohni tõve korral on esmasjuhte ja levimust poole vähem (9, 21, 22). Eestis on üle-eestilise epidemioloogilise uuringu andmetel põletikulise soolehaiguse esmasjuhtude arv aastas kümne aastaga kasvanud üle viie korra ning on 5,2 juhtu 10 000 inimese kohta ultseroosse koliidi ja 5,2 juhtu 100 000 inimese kohta Crohni tõve puhul ning see ei erine enam esinemissagedusest mujal maailmas (22, 23). Eestis on sagenenud eriti Crohni tõve esinemine ning ultse-

roosse koliidi ja Crohni tõve esmasjuhtude sama sagedus on erandlik võrreldes teiste riikidega (23).

Arvestades, et põletikulise soolehaiguse sagedus maailmas ja ka Eestis aina kasvab, on oluline haiguse varajane avastamine. Kalprotektiini testimine võimaldab diagnoosida põletikulisi soolehaigusi – Crohni tõbe ja ultserooset koliiti – nii täiskasvanutel kui ka lastel varem, sest kalprotektiini hulga suurenemine väljaheites on spetsiifilisem põletikumarker kui C-reaktiivne valk või erütrotsüütide settereaktsioon (11, 24, 25). Diagnostikumina on kalprotektiin võrreldav radioaktiivse ¹¹¹indiumiga neutrofiilide skaneerimisega, viimane on aga patsiendile riskantsem (24). Põletikulise soolehaiguse korral on kalprotektiini hulk väljaheites 2–10 korda suurem normi piirist (6). Kalprotektiinitesti diagnostiline väärtus võimaldab põletikulise soolehaiguse varajast esmast diagnoosimist ning ravitulemuste ja haiguse dünaamika hindamist.

Tõhusa ravi tulemusena kalprotektiini hulk väljaheites väheneb ja kalprotektiini väärtused haiguse remissiooniperioodil on väiksed. Kalprotektiini taseme tõus viitab haiguse ägenemise suurenenud riskile, Crohni tõve korral on risk 4kordne ja ultseroosse koliidi korral 12kordne. Samal ajal ei saa laboratoorsete näitajate CRV ja SRi põhjal retsidiivi ennustada (26). Jälgides kalprotektiini väärtusi põletikulise soolehaigusega patsientidel remissiooni ajal, saab varakult ennustada retsidiivi tekkimist, sest kalprotektiini väärtused suurenevad varem, kui tekivad kliinilised nähud. Sellega säästetakse patsiente, eriti lapsi, korduvatest koloskoopiast (6, 24, 27).

Ärritatud soole sündroom

Ärritatud soole sündroom on sagedane haigusseisund, mida esineb üldrahvastikus erinevate autorite andmeil 6–20%-l (11, 14). Tavaliselt diagnoositakse ärritatud soole sündroomi orgaaniliste haiguste välis- tamise abil ja selleks peab patsiendile üldjuhul tegema ka koloskoopia. Invasiivsed uuringud on aga patsiendile koormavad, võivad esineda tüsistused ning enamikul juhtudest on uuring tehtud asjata, sest jämesoole limaskestas muutusi ei leita. Soovitav on enne koloskoopiale suunamist määrata väljaheites kalprotektiini. Kalprotektiini normaalne < 50 µg/g sisaldus väljaheites võimaldaks koos kliiniliste

sümptomitega koloskoopiat tegemata diagnoosida ärritatud soole sündroomi. Sellise taktikaga välditakse patsientidel vanuses kuni 50 eluaastat mittevajalikke invasiivseid seedetraktiuringuid (11, 13, 19). Kui noorematel koloskoopiate arvu vähendada, siis saaks teha rohkem uuringuid suurema vähiriskiga earühmas, sest üle 50aastastele patsientidele on kolorektaalvähi skriininguprogrammis Euroopas ette nähtud koloskoopia (28).

Eespool öeldut arvestades püütakse kalprotektiinitesti juurutada perearsti igapäevatoos, sest just perearstid kohtavad patsiente, kellel on sagedasteks vaevusteks kroonilised difuussed kõhuvalud, kõhukinnisus või kõhulahtisus ning meteorism – seega väga ebamäärased ja ebatüüpilised vaevused. Samasuguste sümptomitega aga avaldub just noortel põletikuline soolehaigus – ultseroosne koliit ja Chroni tõbi – ning vanematel inimestel soolevähk. Seepärast oleks juba haiguse esimeste sümptomite korral kohe perearsti vastuvõtul oluline eristada loetletud haigusi ning soole funktsionaalseid häireid ning suunata patsiente edasistele uuringutele ning gastroenteroloogide juurde kindlatel näidustustel. Normaalse kalprotektiini eritumine sooletegevuse häirete korral osutab seedetrakti funktsionaalsetele häiretele ning siis ei ole vaja patsienti edasi suunata gastroenteroloogi vastuvõtule ega teha lisauuringuid (14). Kalprotektiini suurenemine eritumine aga on märgiks, et patsienti tuleks täiendavalt uurida ja teha näiteks koloskoopia või suunata gastroenteroloogi juurde konsultatsioonile.

Takistuseks kalprotektiinitestide kasutamisele perearstipraksises on seni olnud testide vähenenud tundlikkus ja kõrge hind selekteerimata patsientide jaoks (11). Tegelikult on aga kalprotektiini määramine esmatasandil kulutõhus, sest säästetakse muude uuringute ja konsultatsioonide arvelt. Seni on sellist taktikat tõestavaid uuringuid tehtud vaid mõned (29–31).

Seedetraktikasvajad

Kalprotektiini hulga suurenemine väljaheites juhib tähelepanu kasvajate võimalusele nii sooletraktis kui ka maos. Jämesoolevähi varajaseks avastamiseks kasutatakse traditsiooniliselt peitvere uuringut. Kalprotektiinitesti tulemuste võrdlemisel peitvere uuringu tulemustega selgus, et

väljaheite kalprotektiini tundlikkus oli jämesoolevähi ja adenomatoosse polüübiga patsientide korral 79% ja spetsiifilisus 72%, peitverel aga vastavalt 43% ja 92%. Seega avastatakse kalprotektiiniga sagedamini jämesoolekasvajaid, kuid ka valenegatiivsete tulemuste arv on suurem (32).

Kalprotektiini hulk väljaheites suureneb ka maovähi korral, kuid testi tundlikkus ja spetsiifilisus on erinevad: kui kalprotektiinitesti tundlikkus käärsoolekartsinoomi puhul on 80% ja spetsiifilisus 84%, siis maovähi korral on mõlemad vastavad näitajad 62%. Järeldatakse, et kalprotektiini määramisel on siiski suurem diagnostiline väärtus jämesoolehaiguste riski hindamisel võrreldes teiste seedetraktihaigustega (33). Itaalias korraldatud uuringus oli kõikidel jämesoolevähiga patsientidel kalprotektiini hulk väljaheites suurenenud ja see korreleerus vähihaiguse T3 ja T4 staadiumiga, mitte aga vähi histoloogilise tüübiga. Pärast käärsoolekartsinoomi operatsiooni kalprotektiini hulk väljaheites vähenes. Autorid seostavad kalprotektiini hulga suurenemist neutrofiilidega vähikoldes, seost vähirakkudega ei peeta tõenäoseks (34).

Kuigi kalprotektiini hulk roojas on jämesoolekasvajate korral suurenenud ning võib eeldada, et seda testi võiks kasutada ka jämesoolevähi riskiga patsientide sõelumiseks, see selleks siiski ei sobi. Kalprotektiini hulk on jämesooleadenoomide korral suurenenud vaid erandjuhtudel ja väljaheite kalprotektiinitesti jämesoolevähi riskiga patsientide sõelumiseks ei soovitata (7, 32).

TULEVIKUSUUNAD

Kuna kalprotektiini testimine parandab krooniliste põletikuliste soolehaiguste diagnoosimist ja patsientide haigus leitakse üles varem ning põletikulise soolehaigusega patsientide ravi alustatakse õigemal ajal, peaks tulevikus kalprotektiini testimine olema lisatud põletikulise soolehaiguse ja ärritatud soole sündroomiga patsientide uurimise algoritmi. Sellise taktikaga säästetaks paljusid patsiente mittevajalikest endoskoopilistest uuringutest. Kalprotektiini testimise uuringud peaksid olema edaspidi suunatud kabinetis tehtavate kiirtestide, ELISA ja endoskoopia tulemuste võrdlemisele, et luua paremad võimalused kalprotektiini testimiseks esmatasandil ja tunnustada tulevikus seda sõeltestina. Rohkem oleks vaja eelnevalt selekteerimata

patsientide uuringuid, et saada täpne teave, kuivõrd kalprotektiinitest võimaldaks vähendada patsientide edasisuunamist ja endoskoopiate tegemist ning hinnata kalprotektiinittesti kulutõhusust.

KOKKUVÕTE

Kalprotektiini määramine väljaheites on osutunud sobivaks mitteinvasiivseks testiks põletikulise soolehaiguse ja ärritatud soole sündroomi diferentsiaaldiagnostikas. Seedetraktikasvajate puhul kalprotektiini diagnostiline väärtus pole veel tõestatud, kuid positiivne test juhib tähelepanu võimalikule orgaanilisele haigusele seedetraktis. Peamiselt kasutavad kalprotektiinittesti maailmas ja ka Eestis gastroenteroloogid ning pediaatrid. Üha enam soovitakse kalprotektiinittesti kasutada ka perearsti-praksistes seedetraktivaevustega patsientide haiguste diferentsiaaldiagnostikas, sest just esmasandil on võimalik avastada varajase üha sagedamini esinevaid raskeid põletikulisi soolehaigusi õigel ajal ning samas vältida ka patsientide asjatuid endoskoopilisi uuringuid. Praegu ollakse ühisel arvamusel, et rooja kalprotektiinittest ei sobi kasutamiseks sõltestina seedetraktikasvajate riski selgitamiseks.

SUMMARY

Faecal calprotectin: a simple method for assessing intestinal inflammation

Heidi-Ingrid Maaros¹

Calprotectin is a protein found in the cytosol of neutrophils. Faecal calprotectin is a marker for inflammation in the mucosa of the digestive tract. Abdominal complaints are often nonspecific and can be similar to those of functional and organic diseases. Faecal calprotectin helps to distinguish chronic inflammatory bowel disease (IBD) from irritable bowel syndrome (IBS). Faecal calprotectin is a simple noninvasive method for differential diagnosis. It is included in the guidelines for IBD and IBS in Europe and it helps to diagnose inflammatory bowel diseases in the early stage. Tests for faecal calprotectin are performed in laboratories using the chromatographic and ELISA methods. Faecal calprotectin tests have >80%

sensitivity and specificity for detection of mucosal inflammation in the digestive tract. The use of faecal calprotectin increases the post-test probability of IBD from the pre-test 32% to 91% while normal test result reduces the post-test probability to 3%. Although the faecal calprotectin test is not suitable for screening the risk of colorectal cancer in population, it remains a diagnostic tool for patients with abdominal complaints. Future trends include studies of faecal calprotectin to analyse its diagnostic efficiency and the cost efficacy of faecal calprotectin testing in primary health care.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793–8.
- Røseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1073–6.
- Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506–13.
- Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Faecal calprotectin: validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Paediatr Gastroenterol Nut* 2001;33:14–22.
- Van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of faecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524–34.
- Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut* 2001;49:402–8.
- Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United Europ Gastroenterol J* 2014;2:30–7.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2012;6:965–90.
- van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:7–27.
- Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory disease of the bowel. NICE diagnostics guidance 11. www.nice.org.uk/dg11.
- Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50–4.
- Rogler G, Aldeguer X, Krus W, et al. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013;1:670–7.
- Centre for Evidence-based Purchasing. Evidence review. Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome. London: NHS Purchasing and Supply Agency, 2009.
- Hestvik E, Tumwine JK, Tylleskar T, et al. Faecal calprotectin concentrations in apparently healthy children aged 0–12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based survey. *BMC Pediatrics* 2011;11:9.
- Oord T, Hornung N. Faecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest* 2014;74:254–8.
- Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–43.
- Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642–7.
- Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861–7.

¹ University of Tartu, Tartu, Estonia

Corresponding author: Heidi-Ingrid Maaros heidi-ingrid.maaros@ut.ee

Keywords: faecal calprotectin (*calprotectin*), irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, large intestine carcinoma, primary health care

20. Burri E, Manz M, Schroeder P, et al. Diagnostic yield of endoscopy in patients with abdominal complaints: incremental value of faecal calprotectin on guidelines of appropriateness. *BMC Gastroenterol* 2014;14:57.
21. Gismera CS, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: A disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008;14:5491–8.
22. Salupere R. Inflammatory bowel disease in Estonia: a prospective epidemiologic study 1993–1998. *World J Gastroenterol* 2001;7:387–8.
23. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588–97.
24. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemihael A. The role of Calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:542363.
25. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Amer J Gastroenterol* 2014;109:637–45.
26. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364–8.
27. Gaya DR, Mackenzi JF. Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *Q J Med* 2002;95:557–8.
28. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009;15:5907–15.
29. Point of care calprotectin tests. *Horizon Scan Report* 0034. February 2014. National Institute for Health Research. Diagnostic evidence co-operative Oxford.
30. Holtman GA, van Leeuwen YL, Kollen BJ, et al. Challenges in diagnostic accuracy studies in primary care: the fecal calprotectin example. *BMC Fam Pract* 2013;14:179.
31. Manz M, Burri E, Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology* 2012;12:5.
32. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, et al. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004;53:1329–33.
33. Khoshbaten M, Pishahang P, Nouri M, et al. Diagnostic value of fecal calprotectin as a screening biomarker for gastrointestinal malignancies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1667–70.
34. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:4994–9.

LÜHIDALT

Ka mõõdukas puu- ja juurviljade tarbimine vähendab riski surra südame-veresoonkonnahaigustesse

Krooniliste haiguste ennetamiseks on kõikides dieedisoovitustes rõhutatud puu- ja juurviljade rohke tarbimise vajadust. Vähe on uuringuid selle kohta, millistes kogustes peaks neid tarbima.

Kuna südame-veresoonkonnahaigused ja vähk on peamised surmapõhjused kogu maailmas, on nende ennetusmeetmed rahvastiku tervise parandamisel äärmiselt olulised.

Hiina teadlased korraldasid ulatusliku metaanalüüsi Medline

Embase'i ja Cochrane'i andmebaasides avaldatud artiklite põhjal, et selgitada puu- ja juurviljade tarbimise mõju üldisele suremusele. Analüüs tehti kuni aastani 2013 avaldatud 16 prospektiivse uurimuse põhjal kokku ligi 500 000 vaatlusalusega. Jälgimisperiood ulatus 4–26 aastani. Andmed juur- ja puuviljade tarbimise kohta saadi vaatlusaluste täidetud küsimustikest. Kokku oli registreeritud 12 000 surmajuhtu südame-veresoonkonnahaigustesse ja 16 500 surmajuhtu pahaloomulistesse kasvajatesse.

Analüüsil ilmnes, et vähemalt 80 grammi puu- või juurviljade tarbimine päevas vähendas üldist sure-

must 5% võrra võrreldes nendega, kes tarbisid neid toiduaineid vähem. Edasi nende toiduainete tarbimise suurendamine 5% võrra vähendas üldist suremust samuti 5% võrra. Kui puu- või juurviljade tarbimine ületas 400 g päevas, ei olnud sellel olulist mõju suremusele. Registreeritud suremusest vähenes eelkõige kardiovaskulaarne suremus, suremust pahaloomulistesse kasvajatesse puu- ega juurviljade tarbimine ei mõjutanud.

REFEREERITUD

Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.