

# Glutenfri kost er for nogen en nødvendighed, men for andre en livsstil

Iben Møller Jønsson<sup>1,2</sup>, Gitte Leth Møller<sup>3</sup> & Anders Pærregaard<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Børneafdelingen, Regionshospitalet Randers  
2) Forskningslaboratorium A, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital  
3) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V09160636

Tidligere var glutenfri diæt (GFD) forbeholdt personer, som havde cøliaki (CD) eller hvedeallergi (HA), men på globalt plan er antallet af mennesker, der er på GFD eller glutenreduceret kost, stærkt stigende. I USA viser undersøgelser, at 25% hvert år køber glutenfri specialvarer og 0,5-3,7% er på fuld GFD uden at have CD eller HA [1-3]. Salget af glutenfri specialvarer steg 136% fra 2013 til 2015 og vurderes til at udgøre 11,6 mia. USD [2].

De tilsvarende danske tal er ukendte, men man møder personer, som er på GFD, i mødregrupper, i børnehaver, i medierne og på internettet. På Facebook findes store netværk, hvor man deler viden, råd og opskrifter. Årsagerne til at vælge GFD er mange. Nogle opfatter det som en sund og moderne livsstil eller formoder, at GFD gør det nemmere at tabe sig. Andre opfatter sig selv som glutensensitive, idet de oplever, at indtag af gluten udløser forskellige symptomer [4]. En stor del af dem, der opfatter sig selv som glutensensitive, er enten selvdiagnosticerede eller diagnosticerede af alternative behandlere [5]. Hvorvidt gluten eller hvede kan udløse gastrointestinale og/eller ekstraintestinale symptomer hos personer uden CD eller HA er kontroversielt, men med den stigende fokus på sundhedsfremmende kostråd vil mange læger møde patienter, der enten søger råd om GFD til sig selv og deres børn eller allerede er på denne diæt.

I denne artikel gives en kort oversigt over de vel-dokumenterede glutenrelaterede tilstande cøliaki og HA, og yderligere vil den kontroversielle tilstand non-

cøliakiglutensensitivitet (NCGS) blive gennemgået (Figur 1 og Tabel 1).

## HVORFOR SPISE GLUTEN?

Gluten findes i hvede, rug og byg. Hvede eller urtyper af hvede såsom spelt har været en del af kosten i tusindvis af år og er stadig en vigtig basiskost og energikilde. Fødevarer kan være enten naturligt fri for gluten, f.eks. majs, ris, kartofler og nødder, eller være glutenfri specialvarer, f.eks. pasta og brød lavet af glutenfri hvedestivelse, dvs. mel rensset for glutenprotein. En GFD er normalt ikke skadelig, men heller ikke nødvendigvis sundere end en almindelig glutenholdig diæt [7]. GFD indeholder ofte meget fedt og sukker fra andre fødevarergrupper, og fiberindholdet er lavt [7]. Smagen af eksempelvis pasta og brød er anderledes, og konsistensen er ofte tungere og mere tør. Børn, der i forvejen er småtspisende eller kræsne, kan have svært ved at få spist nok. GFD er dyr, og udvalget og tilgængeligheden er begrænset (om end stigende) [7, 8].

Alt leve på en særlig diæt kan være besværligt. Specielt for børn kan det at være anderledes påvirke det sociale liv (fødselsdage, klassens kage etc.) og GFD kan være associeret med nedsat livskvalitet hos børn og voksne [8].

## CØLIAKI

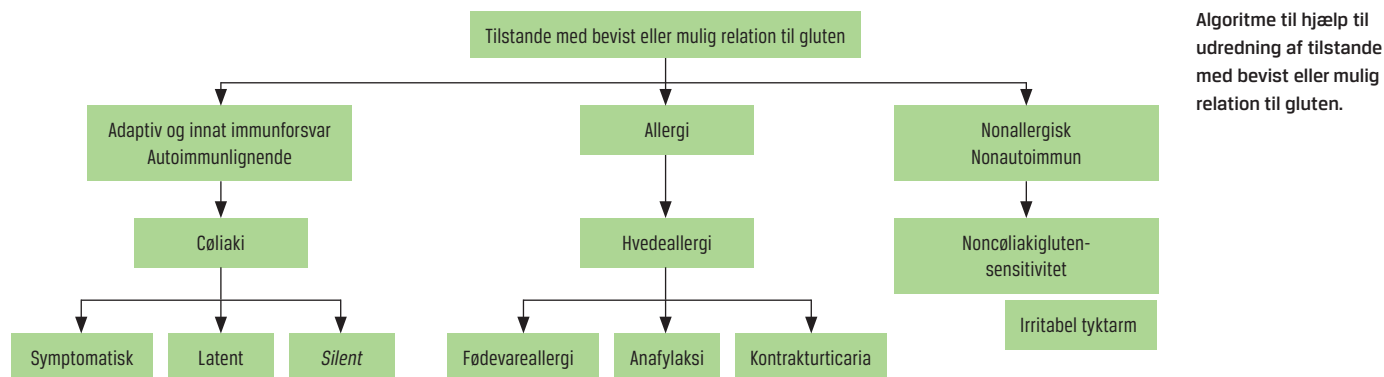
CD har en estimeret prævalens på ca. 1% [9]. Symptomdebut sker efter introduktion af gluten i kosten – ofte i småbarnsalderen, men kan ske på et hvilket som helst tidspunkt senere i livet [9]. CD er en livslang, immunmedieret, inflammatorisk sygdom, der har autoimmune ligheder og påvirker flere organsystemer, primært tyndtarmsslimhinden [10]. Patogenesen er multifaktoriel, hvor både genetiske komponenter og miljøfaktorer er af betydning [10].

Peptiddele af gluten initierer et immunrespons, som involverer både det innate og det adaptive immunsystem. Vævstransglutaminase 2 (TG2)-antistoffer (immunglobulin (Ig)A/IgG) dannes under den inflammatoriske kaskade [10]. Den inflammatoriske proces fører til de klassiske histopatologiske fund med øget forekomst af intraepitelliale lymfocytter, krypthypertrofi og villusatrofi [10].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Glutenfri kost er blevet hver mands eje og benyttes i tiltagende grad uden forudgående lægekontakt.
- ▶ De kendte glutenrelaterede tilstande er cøliaki, hvedeallergi og yderligere den kontroversielle tilstand non-cøliakiglutensensitivitet (NCGS).
- ▶ NCGS er en nyligt beskrevet, men mangelfuld defineret tilstand med mange lighedspunkter med irritabel tyktarm.
- ▶ Glutenfri kost anbefales kun til personer med påvist cøliaki, hvedeallergi eller elimination-/provokationverificeret NCGS.
- ▶ Glutenfri kost er ikke en slankediæt. Den er besværlig og dyr, og i forhold til diæt, der indeholder gluten, indeholder den en ændring i bl.a. fiber- og fedtindhold, som gør den uhenigtsmæssig til personer uden et medicinsk behov.

FIGUR 1



### Hvad er symptomerne på cøliaki, og hvordan stilles diagnosen?

CD kan optræde med og uden subjektive symptomer. De klassiske symptomer hidrører primært fra tarmen som følge af enteropati og består af afføringsforstyrrelser (hyppigst diarré), meteorisme og mavesmerter, kombineret med dårlig trivsel hos børn (vigende vægtkurve) eller vægttab hos voksne. Ekstraintestinale symptomer forekommer hyppigt: træthed, irritabilitet, anæmi pga. mangel på jern, folinsyre eller B<sub>12</sub>-vitamin, forsinket vækst hos børn, rakitis eller osteoporose pga. D-vitaminmangel, infertilitet samt neurologiske og psykiatriske problemer [6, 9, 11-15]. De fleste patienter med dermatitis herpetiformis har CD [14, 15].

Diagnosen stilles ved en kombination af serologiske (TG2-IgA-antistof og endomysieantistof (EMA) alternativt deamineret gliadin IgG-antistof, og genetiske markører (vævstyperne HLA-B2/8) samt tyndtarmsbiopsi med histologisk vurdering af tyndtarmslimhinden [11-14].

I de nyeste guidelines (2012) fra European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) anføres det, at diagnosen hos børn i visse tilfælde kan stilles uden tarmbiopsi, hvis de kliniske symptomer er klassiske, værdierne af IgA TG2 er  $> 10 \times$  øverste normalgrænse, EMA-IgA er positiv, og patienten har vævstype HLA-DQ2/813. I senere studier er det blevet bekræftet, at disse patienter kan diagnosticeres præcist uden tyndtarmsbiopsi [16], men disse guidelines er dog ikke accepteret af alle. Den væsentligste bekymring er, at de indebærer en alvorlig risiko for »glidebaneeffekt«, hvis kriterierne ikke benyttes strikt. Dette er allerede en tydelig erfaring i vores kliniske praksis, hvor vi møder en del børn, som er begyndt på GFD (via læge eller selvinitieret) på ufuldstændige ESPGHAN-kriterier. Gastroenterologiske guidelines fra Europa og Nordamerika for voksne samt nordamerikanske pædiatriske guidelines anbefaler fortsat brug af tyndtarmsbiopsi til alle patienter i diagnosticeringen [11, 12, 14].

TABEL 1

Tilstande med bevist eller mulig relation til gluten. Modificeret fra [6].

	Cøliaki	NCGS	Hvedeallergi
Tidsinterval fra gluteneksponering til symptomer	Dage-uger	Timer-dage	Minutter-timer
Patogenese	Innat og adaptiv immunrespons, autoimmunlignende	Ukendt: innat immunrepons?	Allergisk immunrespons
Vævstype-HLA	HLA DQ2/8: påkrævet	HLA DQ2/8: ikke påkrævet	HLA DQ2/8: ikke påkrævet
Enteropati	Til stede	Ikke til stede	Ikke til stede
Symptomer	Intra- og ekstraintestinale Malabsorption	Intra- og ekstraintestinale Ingen malabsorption	Intra- og ekstraintestinale Ingen malabsorption
Behandling	Glutenfri diæt	Glutenfri diæt/glutenreduceret diæt	Hvedefri diæt
Komplikationer	Langtidskomplikationer: tyndtarmslymfom, autoimmune sygdomme	Ikke kendte langtidskomplikationer	Ikke kendte langtidskomplikationer

HLA = humant leukocytantigen; NCGS = noncøliakiglutensensitivitet.

Livslang GFD er den eneste mulige behandling af CD. Det betyder i praksis en kost uden hvede, rug og byg – hvorimod ren (specialfremstillet) havre tåles [11-14]. Forskning i alternativer til GFD, såsom vaccination mod glutenpeptider, immunterapi med blokering af IL-15, epitheliale mitogener til stimulering af tarmslimhinden, eller tilsætning af orale proteaser, der fremmer nedbrydning af gluten i gastrointestinalkanalen, er i gang, men behandling er endnu ikke tilgængelig [9].

### HVEDEALLERGI

HA kan være såvel IgE- som non-IgE-medieret. Tilstanden ses hyppigt hos børn med atopisk dermatitis [15, 17]. Symptomerne kan være gastrointestinale, urticaria, kontaktallergi eller pulmonale (*baker's asthma*) [15, 17]. Udredning for HA igangsættes ved anamnese med relevante allergiske symptomer i relation til indtag af hvedeholdigt produkt. Priktest og måling af specifikke IgE-antistoffer i blod kan være positive, men er hverken særlig specifikke eller sensitive, og gentagne eliminationer og provokationer anbefales for at sikre diagnosen [15, 17]. Ved bekræftet diagnose anbefales glutenfri kost med langsom introduktion af byg, havre og rug; en form for hyposensibilisering.

### NONCØLIAKIGLUTENSENSITIVITET

NCGS er et nyt og stadigvæk kontroversielt begreb. NCGS defineres som en tilstand, hvor glutenindtag udløser intestinale og/eller ekstraintestinale symptomer hos personer, som ikke har CD eller HA [18]. NCGS er kendetegnet ved at mangle biokemiske markører, patologiske fund i tarmbiopsierne eller andre objektive fund [18, 19].

Hyppigheden af NCGS angives at være op til ca. 1% blandt voksne (sjældnere hos børn), men tallene er ganske usikre, og der mangler pålidelige studier [20]. Tilstanden forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd [20, 21]. Patologien bag NCGS er uafklaret. Der er ikke tale om et adaptivt immunmedieret respons med antistoffer mod dele af gluten som ved CD, men måske spiller det innate immunsystem en rolle [9]. På det seneste er der kommet fokus på, at det måske ikke er gluten, der udløser symptomer hos personer med NCGS, men derimod andre bestanddele i kornsorterne hvede, byg og rug. Her er specielt fokus på amylase-trypsininhibitorer [9, 22].

Mange anbefaler dobbeltblindet placebokontrolleret glutenprovokation for at stille diagnosen, men der er ikke generel konsensus om de diagnostiske kriterier

**TABEL 2**

Oversigt over dobbeltblindede, randomiserede placebo kontrollerede studier omhandlende noncøliakiglutensensitivitet.

Reference	Studiedesign	Population, n	Intervention	Placebo	Resultater	p-værdi
<i>Biesiekierski et al</i> , Australien, 2011 [21]	DBRPCT	34 (30 F) patienter med IBS: Rome III Mistænkt sensitive for gluten GFD i mindst 6 uger CD udelukket	Glutenfri muffin med hvedeprotein, 3 uger	Glutenfri muffin, 3 uger	Primært endepunkt: kontrolleres symptomerne? Placebo 68% Glutenholdig diæt 40%	0,001
<i>Biesiekierski et al</i> , Australien, 2013 [24]	Overkrydsning DBRPCT	37 (31 F) patienter med IBS: Rome III Mistænkt sensitive for gluten CD udelukket	Højt glutenniveau, 1 uge + FODMAP Lavt glutenniveau, 1 uge + FODMAP	Placebo: valle, 1 uge + FODMAP	Primært endepunkt: forværring i total symptomscore Meget glutenholdig diæt 16% (n = 6) Placebo 8% (n = 3)	-
<i>Zanini et al</i> , Italien, 2015 [25]	Overkrydsning DBRPCT	35 patienter (31 F) med mistænkt NCGS jf. Sarreno-klassifikation Alle GFD i 6 mdr. Symptomer ved brud af GFD CD udelukket IgE-hvedenegativ	Glutenholdig diæt, 10 dage	Placebo: stivelse, 10 dage	Primært endepunkt: i stand til at identificere glutenholdig diæt 12 (34%) korrekt vurdering 49% forkert vurdering 17% ingen forskel på diæter	-
<i>Di Sabatino et al</i> , Italien, 2015 [26]	Overkrydsning DBRPCT	61 patienter (53 F) med mistænkt NCGS GFD i 2 mdr. med symptomer ved brud på diæt CD udelukket IgE-hvedenegativ	Glutenholdig diæt, 7 dage	Placebo: risstivelse, 7 dage	Primært endepunkt: forværring af score bestående af intra- og ekstraintestinale symptomer 3 patienter (5%) over skæringsniveau og diagnosticeret som NCGS	0,034
<i>Elli et al</i> , Italien, 2016 [27]	Overkrydsning DBRPCT	101 patienter (91 F) med mistænkt NCGS jf. Sarreno-klassifikation Alle effekt af kendt GFD CD udelukket IgE-hvedenegativ	Glutenholdig diæt, 7 dage	Placebo: risstivelse, 7 dage	Primært endepunkt: forværring af total symptomscore 28 patienter (28%) på glutenholdig diæt 14 patienter (14%) på placebo	-

CD = cøliaki; DBRPCT = dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie; F = kvinder; FODMAP = fermenterbare oligo-, di- og monosakkarider samt polyoler; GFD = glutenfri diæt; IBS = irriteret tyktarm; NCGS = noncøliakiglutensensitivitet.

[18]. Der er dog konsensus om, at CD skal udelukkes ved serologisk screening, inden GFD påbegyndes, og ved mistanke om HA foretages der måling af IgE mod hvede [15, 18, 19].

Symptomerne er de samme, som ses ved irritable tyktarm (IBS): meteorisme, diarré og/eller forstoppelse og mavesmerter [10, 18]. Der forekommer ikke mangeltilstande, da der ikke er enteropati. Mange forfattere beretter om uspecifikke ekstraintestinale symptomer som træthed, koncentrationsbesvær og manglende velbefindende, men sammenhængen mellem disse særdeles uspecifikke symptomer og NCGS er uafklaret [8, 10, 18, 19]. Herudover har der været rejst mistanke om sammenhæng mellem autisme og gluteneksponering hos børn [23]. Det er ikke lykkedes at påvise effekt af GFD på børnenes autismerelaterede symptomer, og de foreliggende studier er små og heterogene i design [23].

### Er noncøliakiglutensensitivitet en selvstændig tilstand/sygdom?

Der er fem publicerede, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier (DBRPCT) af god kvalitet med voksne (Tabel 2) [21, 24-27] og kun et enkelt med børn (abstract) [28], hvor man har undersøgt, om elimination af eller provokation med gluten kan forbedre eller forværre symptomerne hos personer med mulig NCGS og dermed indirekte bekræfte denne diagnose [28].

Alt i alt er studierne selekterede, heterogene i design og har forskellige effektmål. Samlet peger de i retning af, at nogle af de personer, som opfatter sig selv som værende glutensensitive, har genuin effekt af at eliminere gluten fra kosten (og dermed NCGS). Nærlæses studierne, er der dog kun tale om en mindre gruppe af patienterne (5-34%), hvor forbedring i symptomerne skyldes elimination af gluten, efter at der er korrigeret for placeboeffekt [21, 24-26]. Hvorvidt disse personer behøver GFD eller blot glutenreduceret diæt for at kontrollere deres symptomer, er uafklaret.

Op mod 16% af befolkningen har IBS [29], og mave-tarm-symptomer forekommer meget hyppigt [30]. Et ofte stillet spørgsmål er netop, om NCGS er en undergruppe af IBS, ikke mindst fordi mange af symptomerne er de samme.

I et australsk DBRPCT med 37 patienter, som havde IBS og identificerede sig som glutensensitive, blev patienterne sat på en diæt, hvor man eliminerede fermenterbare oligosakkarider [24]. Denne diæt forbedrede symptomerne hos alle deltagere. Herefter blev de eksponeret for placebo eller gluten i høj og lav dosis. Kun 8% af kohorten oplevede en reel forbedring efter elimination af gluten alene, når der blev indkalkuleret en placeboeffekt [24]. Således er det kun hos en meget lille del af personerne med IBS, at glutenelimination alene har en effekt.

Eksistensen af NCGS er stadig kontroversiel, og den foreliggende litteratur efterlader mange uafklarede spørgsmål.

### KONKLUSION

Der er stor fokus på sundhed og kost, specielt glutenfri kost. Patienter med CD og HA har en dokumenteret sundhedsgevinst af GFD. Nyere forskning peger henimod, at en lille gruppe patienter uden CD eller HA har NCGS, dvs. får symptomer ved eksponering for gluten, og de har dermed også udbytte af glutenfri/reduceret diæt. Denne gruppe synes dog kun at udgøre en ganske beskedent del af de personer, som umiddelbart opfatter sig selv som glutensensitive. Begrebet NCGS er dog stadig kontroversielt, og tilstanden er formentligt overdiagnosticeret, og afgrænsningen over for IBS er uklar. Der mangler guidelines for, hvorledes man skal udrede og behandle denne gruppe/disse tilstande.

CD behandles med livslang GFD, hvorimod personer med NCGS evt. kan lade diæten være styret af symptomer og stile mod en kost uden restriktioner. Ved ukritisk brug af GFD risikerer man, at en stor gruppe mennesker unødigt fastholdes på en dyr og krævendende diæt.

Det er vigtigt at udrede for CD og HA inden man begynder på GFD, og man bør genintroducere gluten, hvis der ikke er tale om CD eller HA. Specielt bør børn kun sættes på GFD efter vurdering af en pædiater og under vejledning af en diætist for at undgå mangeltilstande som følge af GFD.

En voksende gruppe i befolkningen reducerer glutenindholdet i deres kost som led i en ændret livsstil, men dette er der ingen sundhedsfaglig dokumentation for. Størstedelen af befolkningen tåler og har glæde af glutenholdig mad. De fleste danskere behøver således ikke at snyde sig selv for at sætte tænderne i et friskbagt, knasende sprødt fransk hvedebaguette.

### SUMMARY

Iben Møller Jønsson, Gitte Leth Møller & Anders Pærregaard: Gluten-free diet is for some a necessity, for others a lifestyle Ugeskr Læger 2017;179:V09160636

This review provides a brief overview of the gluten-related conditions coeliac disease (CD), wheat allergy (WA), and non-coeliac gluten sensitivity (NCGS). NCGS is a new entity which includes individuals who report symptoms when exposed to gluten and benefit from gluten-free diet, but do not have CD or WA. The concept NCGS is still controversial and a subject of considerable overdiagnosis, and consensus regarding diagnostic criteria is lacking. Furthermore, the overlap with irritable bowel syndrome is unsettled.

**KORRESPONDANCE:** Iben Møller Jønsson. E-mail: iben.jonsson@clin.au.dk  
**ANTAGET:** 3. april 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. maj 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol* 2015;110:455-61.
- Mintel Group Gluten-free Foods US 2015. [www.mintel.com/press-centre/food-and-drink/half-of-americans-think-gluten-free-diets-are-a-fad-while-25-eat-gluten-free-foods](http://www.mintel.com/press-centre/food-and-drink/half-of-americans-think-gluten-free-diets-are-a-fad-while-25-eat-gluten-free-foods) (9. maj 2017).
- Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M et al. 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.
- The Hartman Group's Health & Wellness 2015 and Organic Natural 2014 Reports. [www.hartman-group.com/acumenPdfs/gluten-free-2015-09-03.pdf](http://www.hartman-group.com/acumenPdfs/gluten-free-2015-09-03.pdf) (12. dec 2016).
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ et al. Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014;29:504-9.
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
- Kulai T, Rashid M. Assessment of nutritional adequacy of packaged gluten-free food products. *Can J Diet Pract Res* 2014;75:186-90.
- See JA, Kaukinen K, Makharia GK et al. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:580-91.
- Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015;351:h4347.
- Escudero-Hernandez C, Pena AS, Bernardo D. Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:36.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-28.
- Hill ID, Fasano A, Guandalini S et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:156-65.
- Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL et al. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2015;110:760-7.
- Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;9:13-25.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
- Husby S, Murray J. Non-celiac gluten hypersensitivity: what is all the fuss about? *F1000Prime Rep* 2015;7:54.
- Volta U, Bardella MT, Calabro A et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
- Junker Y, Zeissig S, Kim SJ et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012;209:2395-408.
- Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2015;104:e500-5.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. 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.
- Zanini B, Basche R, Ferraresi A et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:968-76.
- Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604-12.
- Elli L, Tomba C, Branchi F et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
- Gentile A, Christofori F, Verzillo L et al. Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity: first double blind placebo controlled cross over trial in pediatrics. *Digestive Liver Disease* 2015;47(suppl 4):e269.
- Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:523-9.
- Elnegaard S, Andersen RS, Pedersen AF et al. Self-reported symptoms and healthcare seeking in the general population – exploring "the symptom iceberg". *BMC Public Health* 2015;15:685.