

## Cøliaki: diagnostik, behandling og kontrol

### Forfattere

Christian Lodberg Hvas, Lene Buhl Riis, Jüri Johannes Rumessen, Ane Teisner, Signe Wildt (tovholder).  
Faglig konsulent for klinisk diætetik: Klinisk diætist Mette Borre

### Korrespondance

Signe Wildt, overlæge, ph.d.  
Medicinsk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Lykkebækvej 1, 4600 Køge  
E-mail: [siwi@regionsjaelland.dk](mailto:siwi@regionsjaelland.dk)

### Status

Første udkast:	20.04.2014
Diskuteret på Hindsgavl:	06.09.2014
Korrigeret udkast:	12.10.2014
Endelig guideline:	24.11.2014
Guideline revideret:	01.11.2020
Guideline skal revideres senest:	01.11.202X

### Afgrænsning af emnet

Denne kliniske guideline beskriver diagnostik, behandling og kontrol af cøliaki hos voksne.

### Quick-guide

#### Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
  - Symptomer eller kliniske fund forenelige med klassisk cøliaki
  - Jernmangelanæmi uden kendt årsag
  - Dermatitis herpetiformis
  - Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki
- Relative indikationer
  - Diabetes mellitus type 1
  - Forhøjede levertransaminaser uden kendt årsag
  - Osteopeni/osteoporose
  - Autoimmunitet (sarcoidose, Sjögren, autoimmun leversygdom, Addisons sygdom)
  - Downs syndrom, Turners syndrom
  - Colon irritabile
  - Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
  - Uforklaret infertilitet
  - Andegradsslægtninge til patienter med cøliaki
  - Mikroskopisk colitis
  - Aftøs stomatitis, tandemaljedefekter

#### Hvordan skal der undersøges for cøliaki?

- Patienter med stærk klinisk mistanke bør undersøges med både antistofmåling og duodenalbiopsier
- Patienter med svag klinisk mistanke kan undersøges for cøliaki med antistofmåling alene
- Ved positivt antistof bør der altid suppleres med duodenalbiopsier
- IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2) kombineret med måling af total IgA i serum, eller IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP), anbefales som antistofmåling
- Antistofmålinger og vævsprøver skal udføres i en periode hvor patienten indtager glutenholdig diæt
- Der anbefales  $\geq 4$  biopsier fra duodenum samt  $\geq 1$  biopsi fra bulbus duodeni
- Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki

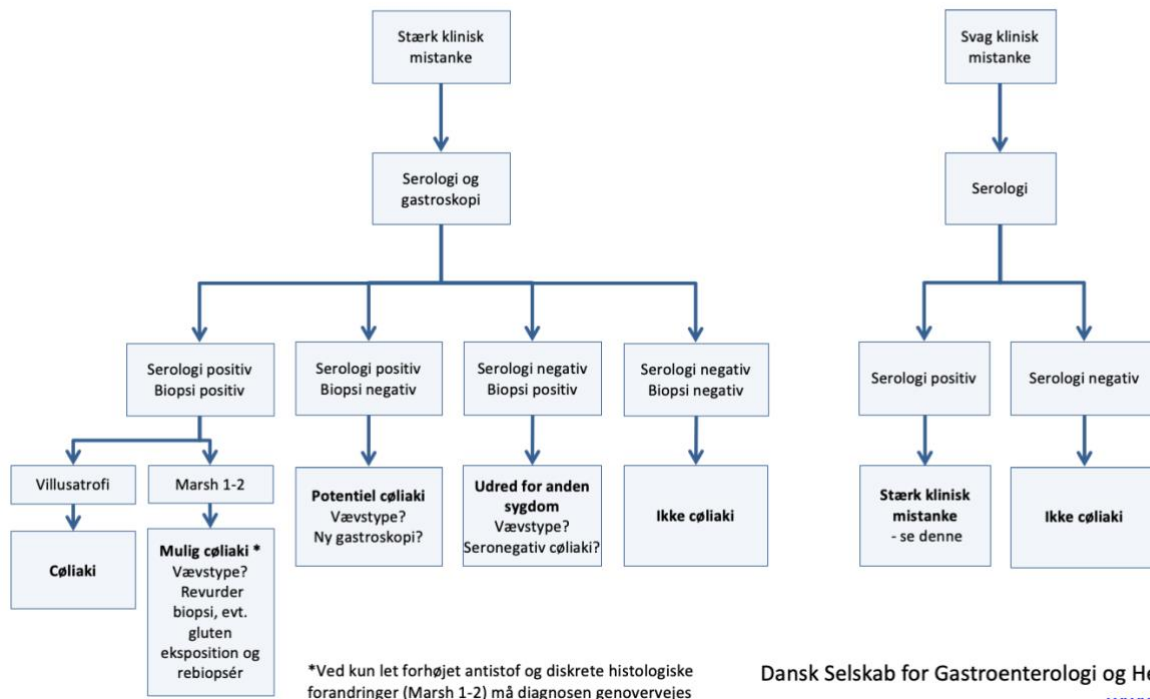
#### Hvordan skal cøliaki behandles?

- Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt
- Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diætvejledning ved klinisk diætist
- Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres

#### Hvordan skal patienter med cøliaki følges?

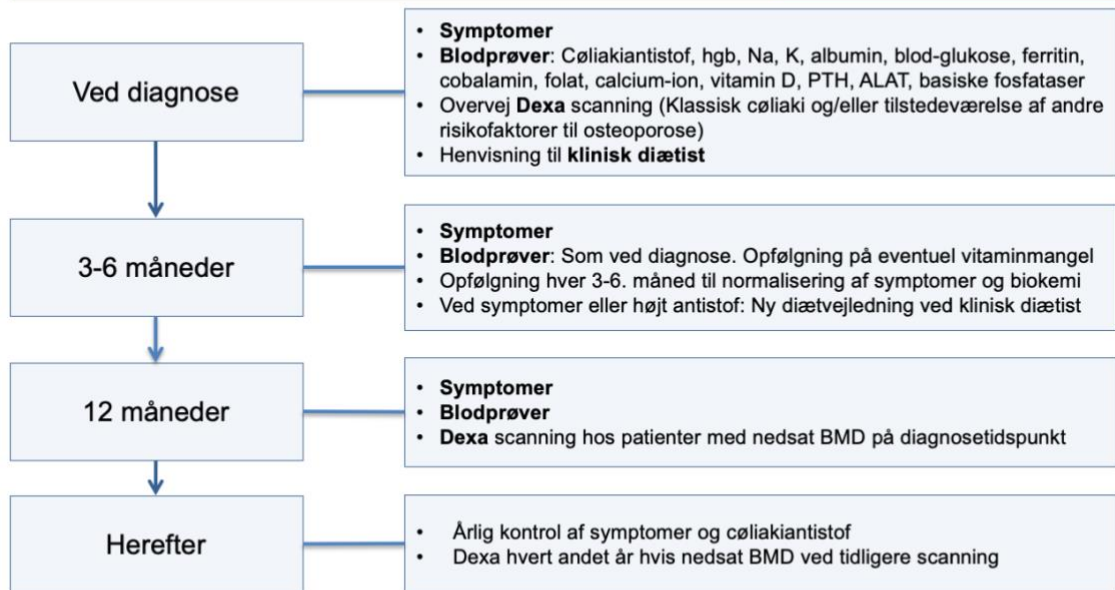
- Compliance til glutenfri kost bør monitoreres med kostanamnese og antistofmåling
- Opfølgning af patienter med cøliaki omfatter biokemisk kontrol af påvist vitamin- og mineralmangel
- Ved vedvarende forhøjet transglutaminase er den hyppigste årsag diætbrud
- Patienter med klassisk cøliaki bør tilbydes osteodensitometri (DXA) til bestemmelse af knogletæthed.

## Udredning ved mistanke om cøliaki



Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi  
[www.dsgh.dk](http://www.dsgh.dk)

## Opfølgning ved nykonstateret cøliaki



Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi  
[www.dsgh.dk](http://www.dsgh.dk)

## Indledning

### Baggrund

Cøliaki er en kronisk, immunmedieret tyndtarmsenteropati, der udløses af gluten i fødevarer hos genetisk disponerede individer<sup>1, 2</sup>. Ubehandlet medfører cøliaki risiko for malabsorption med nedsat livskvalitet, jernmangel og osteoporose, og der er forhøjet risiko for lymfom. Sygdomsprævalensen er 0,5-1,0 %, men cøliaki er kraftigt underdiagnosticeret. Kendskab til klassiske og atypiske symptomer samt adgang til relevant diagnostik og rådgivning er afgørende for patienternes prognose.

Klinisk præsenterer patienter med cøliaki sig med et bredt spektrum af symptomer i forskellige sværhedsgrader, med eller uden malabsorption. Cøliaki er associeret med en række autoimmunsygdomme, vigtigst diabetes mellitus type 1.

Diagnosen cøliaki stilles ved tilstedeværelse af karakteristiske histopatologiske forandringer i duodenalbiopsier i form af krypthypertrofisk villusatrofi og klinisk remission af symptomer/histologi på glutenfri diæt (GFD). Tilstedeværelse af cøliakiantistoffer og evt. vævstype kan støtte i den kliniske vurdering<sup>3, 4</sup>. Patienter med atypiske symptomer og uoverensstemmelse mellem serologi og histologi kan være en diagnostisk udfordring.

Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt, som hos flertallet af patienter normaliserer tyndtarmsslimhinde og absorption. God compliance kræver i reglen diætvejledning fra klinisk diætist. Kontrol af antistofniveau og markører for malabsorption muliggør tidlig behandling af komplikationer.

### Terminologi

Cøliaki kan opdeles i forskellige kliniske fænotyper. Nedenstående terminologi anbefales i overensstemmelse med Ludvigsson et al.<sup>5</sup>

**Klassisk cøliaki:** Malabsorptionssyndrom med mangeltilstande er dominerende. Karakteristisk er diaré, træthed, vægttab. Ofte ses nedsat muskelkraft, muskel- og knoglesmerter, glossitis, aftøs stomatitis og tandemaljedefekter, evt. sekundær laktosemalabsorption. Blodbiokemien er oftest påvirket.

**Ikke-klassisk cøliaki:** Er karakteriseret ved ingen eller få gastrointestinale gener (fx mavesmerter, obstipation, luftdannelse og dyspepsi), men overvejende ved ekstraintestinale manifestationer (fx dermatitis herpetiformis, selektiv IgA-mangel, autoimmune leversygdomme, type 1 diabetes, autoimmune endokrine lidelser (thyroiditis), visse neuropsykiatriske lidelser, osteopeni, infertilitet).

**Symptomatisk cøliaki:** Tilstedeværelse af klinisk oplagte gastrointestinale eller ekstraintestinale symptomer pga. glutenindtagelse.

**Asymptomatisk cøliaki:** Asymptomatiske individer, eller personer med helt diskrete gener, fx træthed, der først kan identificeres efter start af glutenfri diæt (sidstnævnte gruppe kan betegnes som subklinisk cøliaki).

**Potentiel cøliaki:** Asymptomatiske individer med positiv cøliaki-serologi men normal tyndtarmshistologi. Disse individer anses for senere at kunne udvikle symptomer og/eller slimhindeforandringer. Denne gruppe kan være vanskelig at afgrænse fra den ovenstående, da slimhindeforandringer i den proksimale tyndtarm kan være pletvis udbredt, ligesom patienternes habituelle glutenindtag kan variere.

**Refraktær cøliaki:** Refraktær cøliaki defineres som persisterende eller recidiverende symptomer (typisk diarré og vægttab) og tegn på malabsorption ledsaget af villusatrofi på trods af strikt GFD i mindst 12 måneder og i fravær af andre tilstande.

Betegnelserne typisk cøliaki, latent cøliaki, gluten intolerance, glutensensitivitet og glutenallergi anbefales ikke anvendt.

## Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensniveau (EN) og anbefaling/rekommendationsgrad (RG) i følge Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford ([www.CEBM.net](http://www.CEBM.net)).

Klinisk rekommandation	EN	RG
Patienter med symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki bør undersøges for cøliaki	1b	A
Førstegradsslægtninge til cøliaki-patienter bør undersøges for cøliaki	2b	B
Patienter med dermatitis herpetiformis bør undersøges for cøliaki	2b	B
Patienter med uforklaret jernmangelanæmi bør undersøges for cøliaki	1b	A
Der anbefales $\geq 4$ biopsier fra duodenum samt $\geq 1$ biopsi fra bulbus duodeni	1b	A
Kombinationen af IgA anti-transglutaminase og IgG anti-deamideret gliadinpeptid sikrer høj sensitivitet og specificitet både hos patienter med og uden IgA mangel	1b	A
Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki (prædiktiv værdi af negativ test tæt på 100 %)	2b	B
Vævstypebestemmelse kan anvendes til at <i>udelukke</i> cøliaki hos patienter med uoverensstemmelse mellem serologi og histologi eller som har indtaget glutenfri diæt forud for diagnostisk vurdering	3b	B
Kapselendoskopi kan anvendes som alternativ diagnostisk modalitet hos patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, som ikke er i stand til at gennemføre gastroskopi med biopsi	1a	A
Hos patienter på glutenfri diæt kan negativ serologi og normal histologi ikke med sikkerhed bruges til at udelukke cøliaki	2b	B
Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt	1b	A
Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diætvejledning ved klinisk diætist	5	D
Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres	2b	B
Vurdering af om den glutenfri diæt overholdes kan baseres på anamnese og måling af IgA anti-TG2	2a	B
Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineralmangler	4	C
Patienter med klassisk cøliaki bør tilbydes osteodensitometri (DXA) til bestemmelse af knoglemineraldensiteten (BMD) på diagnosetidspunktet.	2b	B
Behandling af nedsat knogletæthed ved cøliaki er primært glutenfri diæt	2b	B
Patienter med mistanke om refraktær cøliaki bør rebiopses fra tyndtarmen mhp. fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering	1b	A
Refraktær cøliaki type 1 kan behandles med immunosuppressiva (steroid, budesonid, thiopuriner, cyclosporin, infliximab)	4	C
Ved mistanke om enteropati-associeret T-cellelymfom (EATL) hos patienter med refraktær cøliaki anbefales $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT-skanning	2b	B
Patienter med uafklaret refraktær cøliaki kan udredes med kapselendoskopi	4	C

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning er foretaget i Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) og The Cochrane Library ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)). I Pubmed er følgende MeSH termer anvendt; "celiac disease" and "diet, gluten-free", "enteropathy-associated T-cell lymphoma", "transglutaminases", "osteoporosis", "bone mineral density", "dermatitis herpetiformis", "quality of life", "autoimmune diseases", "family", "diabetes mellitus", "hepa-titis, autoimmune", "aphtous stomatitis", "dental enamel", "pathology", "classification", "mortality", "complications", "therapy", "lymphoma/diagnosis", "lymphoma/epidemiology", "lymphoma/mortality", "capsule endoscopy", "sensitivity and specificity", "HLA antigens" "follow-up studies", "diagnosis". Ved fritekstsøgning er følgende termer anvendt: celiac disease and iron deficiency anemia, histology, biopsy, lymphoma, mortality, malignancy, cancer, HLA-DQ2, HLA-DQ8, transglutaminase IgA, deamidated gliadin antibody. Følgende filtre er anvendt efter initial litteratursøgning: Human, Clinical trial, Adult, English. Litteratursøgning er afsluttet 10.3.2014. Fokuserede søgninger er gentaget ved revision af guideline 2020.

## Emneopdelt gennemgang

### Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
  - Symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki (RG – A)
  - Jernmangelanæmi uden kendt årsag (RG – A)
  - Dermatitis herpetiformis (RG – B)
  - Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki (RG – B)
- Relative indikationer (RG – B)
  - Diabetes mellitus type 1
  - Forhøjede transaminaser uden kendt årsag
  - Osteopeni/osteoporose
  - Autoimmune tilstande (sarcoidose, Sjøgrens syndrom, autoimmune leversygdomme, Addisons sygdom)
  - Downs syndrom, Turners syndrom
  - Colon irritabile
  - Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
  - Uforklaret infertilitet
  - Andengradsslægtninge til patienter med cøliaki
  - Mikroskopisk colitis
  - Aftøs stomatit, tandemaljedefekter

#### *Kommentar – absolutte indikationer*

Der er enighed i internationale guidelines og reviews om, at alle patienter med symptomer eller fund foreneligt med klassisk cøliaki bør undersøges<sup>2, 4, 6, 7</sup>.

Uforklaret jernmangelanæmi er associeret med cøliaki uanset tilstedeværelse af gastrointestinale symptomer<sup>8-10</sup>. Patienter med uafklaret jernmangelanæmi, udredt med både øvre og nedre endoskopi, er rapporteret med cøliaki prævalenser mellem 8,7 % og 14,6 %<sup>8-10</sup>. Cøliaki skal overvejes hos alle patienter med uafklaret anæmi, og det anbefales at der tages duodenalbiopsier hos alle, der som led i udredningen af deres anæmi får foretaget gastroskopi<sup>6, 9</sup>.

Dermatitis herpetiformis er en kutan manifestation af cøliaki, hvorfor patienter med dermatitis herpetiformis bør undersøges for cøliaki<sup>11, 12</sup>. Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki har en væsentlig øget risiko for cøliaki, med prævalenser mellem 4,5 % og 11 % og bør undersøges for cøliaki<sup>13, 14</sup>. Prævalensen af cøliaki er lavere (2,5 %) hos andengradsslægtninge. Et negativt testudfald kan hos disse individer være en falsk tryghed, da det ikke udelukker udvikling af cøliaki senere i livet.

#### *Kommentar – relative indikationer*

Patienter med ikke-klassisk cøliaki er ofte monosymptomatiske men kan præsentere sig med flere forskellige symptomer af både gastrointestinale og ikke-gastrointestinale karakter. Fra at være en forholdsvis sjælden præsentationsform er andelen af patienter som præsenterer sig uden diarré, vægttab og malabsorption stigende, og ikke-klassisk cøliaki er blevet en hyppig præsentationsform<sup>15</sup>. Tærsklen for screening ved ikke-klassiske symptomer bør være lav<sup>13, 16</sup>.

Cøliaki er associeret med øget forekomst af autoimmune sygdomme, primært diabetes mellitus type 1, hvor der er rapporteret om prævalens for cøliaki på mellem 2,5 % og 7 %<sup>13, 17, 18</sup>. Der ses ligeledes øget forekomst af autoimmune leversygdomme<sup>19</sup>. Forhøjede levertransaminaser ses hos mere end 20 % af patienter med nydiagnosticeret ubehandlet cøliaki, uden tegn på betydende leversygdom iøvrigt. Årsagen til denne leverpåvirkning er ukendt, men de forhøjede transaminaser normaliseres hos flertallet af patienter på

GFD<sup>20</sup>. Patienter med isoleret og uforklaret hypertransaminasæmi er i en meta-analyse fundet at have en 4 gange øget risiko for at have underliggende cøliaki<sup>20</sup>.

Ved flere andre tilstande af både autoimmun, genetisk og neurologisk karakter ses cøliaki med øget hyppighed (prævalens 2-6 %), og udredning for cøliaki kan hos denne population bør overvejes<sup>1, 13, 21</sup>.

### Hvordan skal der undersøges for cøliaki?

- Patienter med stærk klinisk mistanke bør undersøges med både antistofmåling og duodenalbiopsier, patienter med svag klinisk mistanke kan undersøges for cøliaki med antistofmåling alene (RG – **A**)
- Ved positivt antistof bør der altid suppleres med duodenalbiopsier (RG – **A**)
- IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), kombineret med måling af total IgA i serum eller IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP) anbefales som antistofmåling (RG - **A**)
- Antistofmålinger skal udføres inden patienten starter på glutenfri diæt (RG - **B**)
- Der anbefales ≥ 4 biopsier fra duodenum samt ≥ 1 biopsi fra bulbus duodeni (RG - **A**)
- Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki (RG - **B**)
- Kapselendoskopi kan anvendes som alternativ diagnostisk modalitet hos udvalgte patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, hvor gastroskopi ikke kan gennemføres (RG - **A**)

#### *Kommentar – klinisk mistanke*

Da antistofbestemmelse ikke er 100 % sensitiv, bør patienter med stærk klinisk mistanke om cøliaki, dvs. i daglig praksis patienter med symptomer foreneligt med klassisk cøliaki, altid undersøges med duodenalbiopsier, uanset resultatet af antistofbestemmelsen<sup>1-4, 22</sup>. Patienter med svag klinisk mistanke kan derimod screenes for cøliaki med antistofbestemmelse alene. Ved positive antistoffer anbefales altid at gå videre med duodenalbiopsier<sup>1-4, 22</sup>.

#### *Kommentar – patologi*

De histologiske forandringer ved cøliaki er uspecifikke og med mange differentialdiagnoser, men biopsier af tyndtarmsslimhinden er stadig centrale ved diagnostisering af cøliaki hos voksne. Forandringerne i tyndtarmsmucosa kan variere fra et let øget antal intraepiteliale lymfocytter til krypthypertrofi og total villusatrofi. De histologiske forandringer kan klassificeres i henhold til den modificerede Marsh klassifikation (Marsh Oberhuber)<sup>23</sup>, som er den mest anvendte blandt danske patologer (Appendiks 1)<sup>24</sup>.

De histologiske forandringer kan være fokale<sup>25, 26</sup>. For at øge den diagnostiske sikkerhed anbefales, at der tages minimum 4 biopsier fra duodenum, hvis der er mistanke om cøliaki<sup>27, 28</sup>. Flere studier har vist, at hos børn og voksne med positiv CD-serologi kan supplerende biopsier fra bulbus duodeni øge den diagnostiske sikkerhed, specielt hos patienter med fokale forandringer<sup>25, 29-36</sup>. Disse studier har vist, at op til 13 % har villusatrofi udelukkende i bulbus. Der er endnu ikke evidens for at biopsier fra bulbus øger den diagnostiske sikkerhed hos patienter med negativ serologi. Biopsier fra bulbus duodeni indeholder ofte mange Brunner kirtler, villi er kortere og der er hyppigt peptiske forandringer, hvilket kan resultere i histopatologiske forandringer, som har et vist overlap med cøliaki. Det anbefales derfor, at det fremgår af de kliniske oplysninger såfremt der også er taget biopsier fra bulbus.

Intraepitelial lymfocytose og villus atrofi er ikke specifikt for cøliaki. Marsh I forandringer (intraepitelial lymfocytose men normal villusarkitektur) kan også ses ved *Helicobacter pylori* infektion, giardiasis, peptisk duodenitis, bakteriel overvækst, tropisk sprue, forbrug af non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID), Crohn's sygdom og autoimmune sygdomme (fx rheumatoid arthritis, immunglobulin A mangel, chronic variable immunodeficiency syndrome). De samme tilstande kan medføre villusatrofi<sup>37</sup>. Det fremgår af ovenstående, at det histologiske billede ikke kan stå alene, men altid skal sammenholdes med serologi og øvrige kliniske fund. Ved uoverensstemmelse mellem serologi og histologi, herunder tilstedeværelse af lette histologiske forandringer (Marsh 1-2) i duodenalbiopsierne, skal andre årsager end cøliaki altid udelukkes.

#### *Kommentar – antistofbestemmelse:*

Cøliakispecifik antistofmåling omfatter primært IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), som kombineres med måling af total IgA i serum eller IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP). Måling af endomysiumantistof (EMA) udføres i specielle tilfælde på nogle laboratorier. Sensitivitet og specificitet er sammenlignelig med ovenstående analyser men anbefales ikke længere anvendt i daglig klinik, da den er dyr og semikvantitativ.

**IgA anti-TG2:** Den diagnostiske sensitivitet og specificitet anses for at være 90-95 %<sup>38-40</sup>. Titeren afspejler ikke nødvendigvis graden af histologiske forandringer. Dog forekommer høj IgA anti-TG2 titer (over 5 gange referenceværdien) hovedsagelig hos patienter med Marsh 3 histopatologi i biopsierne<sup>41, 42</sup>.

**IgG anti-DGP:** Den diagnostiske værdi er sammenlignelig med IgA anti-TG2<sup>39, 43</sup>.

Positive og negative prædiktive værdier af de serologiske undersøgelser varierer afhængig af hvilken patientgruppe der undersøges. I patientgrupper med lav prævalens af cøliaki er den positive prædiktive værdi lav. Det er derfor vigtigt, at diagnosen kombineres med kliniske data og histologi.

Serologisk diagnose alene hos voksne er fortsat kontroversielt og kan endnu ikke rekommanderes.

#### *Kommentar – vævstype*

Cøliaki er stærkt associeret til vævstyperne HLA-DQ2 og HLA-DQ8. Det anslås at > 95 % af patienter med cøliaki har en disse vævstyper (HLA-DQ2 90 % og HLA-DQ8 5 %)44-46. HLA-DQ2 og HLA-DQ-8 forekommer imidlertid også hos 30-40 % af baggrundsbefolkningen, hvorfor et positivt testresultat ikke er diagnostisk for cøliaki (lav specificitet)46-48. Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker derimod med stor sikkerhed cøliaki. I et prospektivt studie af 463 patienter, der blev gastroskoperet på mistanke om cøliaki, havde DQ2/DQ8 vævstypebestemmelse en sensitivitet og negativ prædiktiv værdi på 100 % (prævalens 3,5 %)47. Vævstypebestemmelse øgede ikke testperformance i forhold til serologisk testning alene.

HLA-DQ2/DQ8 vævstypebestemmelse kan anvendes som supplerende undersøgelse i situationer hvor der er tvivl om diagnosen, fx hos patienter hvor der er uoverensstemmelse mellem serologi og histologi eller som er startet på glutenfri diæt forud for diagnostisk vurdering.

#### *Kommentar - kostrekommandationer før udredning*

Hvis patienten allerede er på glutenfri diæt inden udredning, kan negativ serologi og normal histologi ikke sikkert udelukke cøliaki49, 50, hvorfor fornyet serologisk og histologisk undersøgelse efter glutenprovokation må overvejes. Inden glutenprovokation anbefales vævstypebestemmelse, idet en negativ vævstype overflødig gør yderligere udredning for cøliaki.

Der findes stort set ingen data om den optimale dosis gluten og provokationslængde, der er nødvendig for med sikkerhed at kunne udelukke diagnosen. Traditionelt har 10 g gluten dagligt i 6-8 uger været anbefalet før fornyet undersøgelse4 (10 g gluten svarer ca. til 3 skiver hvidt brød, idet 1 skive hvidt brød (50 g) indeholder omkring 30 g mel som indeholder ca. 10 % = 3 g gluten). I et nyere studie fandt man, at selv en mindre dosis gluten på  $\geq 3$  g/dag medførte histologiske ændringer og/eller stigende antistoftitre hos 85 % efter 2 uger og 90 % efter 4 uger51. Det er uvist, om sensitiviteten øges yderligere ved at fortsætte glutenprovokationen.

#### *Kommentar - kapselendoskopi*

Reduceret eller manglende villisering, nodulær slimhinde, scalloping (nodulært relief sv.t. toppen af slimhindefolderne), fissurer, mosaikmønstre, tab af slimhindefolder og synlige kar er karakteristiske endoskopiske fund ved cøliaki52.

Kapselendoskopi har høj sensitivitet for diagnostik af villusatrofi. I en metaanalyse af 6 studier med i alt 166 patienter undersøgt for cøliaki havde kapselendoskopi en sensitivitet på 89 % og en specificitet på 95 %53. Der er moderat til høj overensstemmelse mellem observatører ( $\kappa$  0,49-1,0). Kapselendoskopi kan således anvendes som alternativt diagnostisk modalitet hos udvalgte patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, hvor gastroskopi ikke kan gennemføres.

Hvorvidt kapselendoskopi kan bidrage diagnostisk hos patienter med uoverensstemmelse mellem serologi og histologi er utilstrækkeligt belyst. Hos patienter med klinisk mistanke om cøliaki uden villusatrofi (Marsh 0-2), er det diagnostiske udbytte af kapselendoskopi lavt (0-7 %)54, 55. Derimod synes kapselendoskopi at tilføre væsentlig diagnostisk information hos en andel af patienter med klinisk mistanke om cøliaki og antistof negativ villusatrofi55.

### **Hvordan skal cøliaki behandles?**

- Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt (RG - **A**)
- Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diætvejledning ved klinisk diætist (RG - **D**)
- Havre tåles af de fleste patienter med cøliaki (RG - **B**)
- Havreprodukter kan være kontamineret med hvede. Ren havre anbefales (RG - **B**)
- Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres (RG - **B**)

#### *Kommentar - glutenfri diæt*

Behandlingen af cøliaki er livslang GFD, hvorpå symptomer remitterer, livskvaliteten bedres og ernærings- og kropssammensætning normaliseres hos langt hovedparten56-60. Samtidig ses bedring i både serologiske og histologiske forandringer57. GFD har ligeledes dokumenteret effekt på flere parakliniske fund, bl.a. bedres jernabsorptionen og hæmoglobin normaliseres8, 10, transglutaminase-niveau normaliseres20, BMD stiger61-63, og hos den fertile kvindelige cøliakipatient reduceres den øgede risiko for infertilitet, intrauterin væksthæmning, lav fødselsvægt samt præterm fødsel64-66.

Alle patienter med nykonstateret cøliaki bør henvises til kostanamnese og diætvejledning hos klinisk diætist med erfaring i rådgivning af cøliakipatienter. Dette skal dels øge compliance til GFD og dels sikre tilstrækkeligt indtag af fuldkorn, fibre, jern, øvrige vitaminer og mineraler samt protein.

De immunogene glutenfraktioner i gluten (prolaminer) findes i hvede (gliadin), rug (secalin) og byg (hordein), med de højeste koncentrationer i hvede. Spelt, en Korn, urhvede, kamut, durum og andre hvedesorter indeholder alle gluten. Grænserne for deklareret glutenfri diæt er fastsat i Codex Alimentarius



under WHO ([www.codexalimentarius.org](http://www.codexalimentarius.org)). Fødevarer mærket glutenfri må indeholde højst 20 mg gluten/kg. Fødevarer mærket meget lavt indhold af gluten må indeholde op til 100 mg gluten/kg. Generelt er mærkningen af glutenfri fødevarer i Europa valid<sup>67</sup>. Den nedre grænse for immunogen gluteneksponering er ikke sikkert defineret og varierer fra person til person, men et dagligt indtag under 10 mg gluten anses for sikkert<sup>68</sup>.

Havre er en væsentlig kilde til fuldkorn, fibre, vitamin B, magnesium og jern<sup>69</sup> og bør ikke begrænses ved cøliaki. Havre indeholder prolaminet avenin, men dette er ikke immunogent hos langt de fleste cøliakipatienter<sup>70</sup>. Havreprodukter kan derimod være kontamineret med hvede<sup>71</sup>, og cøliakipatienter bør alene indtage certificeret glutenfri havre (ren havre). Det frarådes dog at lade havre indgå i kosten, indtil sygdommen er under kontrol, dvs. klart i bedring.

Øl har varierende indhold af gluten, højst i hvedeøl<sup>72, 73</sup>. Øl uden deklaration af glutenindhold må generelt frarådes. Certificeret glutenfri øl kan indtages, men da målemetoderne til analyse af glutenindholdet i øl fx baseret på byg er usikre anbefales glutenfri øl baseret på fx hirse og majs.

#### *Kommentar - vitamintilskud*

Vitaminmangel forekommer med øget frekvens hos patienter med ubehandlet cøliaki<sup>74, 75</sup>. Glutenfri diæt i sig selv medfører risiko for lavt indtag af navnlig fuldkorn, kostfibre og B-vitaminer<sup>74, 76, 77</sup>. Plasmaniveauer bør måles for 25-hydroxy vitamin D2+D3, ferritin, folat, cobalamin. Mangeltilstande behandles *lege artis*, og normalisering af plasmaniveauer bør sikres. Normaliseres plasmaniveauet ikke ved peroral behandling, bør anden administrationsform overvejes. Øvrige mangeltilstande, som kan forekomme ved cøliaki, omfatter retinol (vitamin A), K-vitamin, magnesium, kobber og zink<sup>74</sup>.

#### *Kommentar - enzymtilskud:*

Ved sekundær laktosemalabsorption kan laktasetilskud eller laktosereducerede/laktosefri produkter anbefales.

#### *Kommentar - medicinsk behandling*

Supplerende medicinsk behandling af tidlig cøliaki er forsøgt med kortikosteroid, herunder budesonid<sup>78-80</sup>. Larazotid acetat hæmmer glutenabsorption og kan muligvis begrænse immunogeniciteten ved kendt cøliaki<sup>81, 82</sup>. Evidensen for behandlingsgevinst er sparsom, og der kan aktuelt ikke anbefales supplerende medicinsk behandling af cøliaki.

#### **Osteopeni/osteoporose:**

- Patienter med klassisk cøliaki bør tilbydes undersøgelse med osteodensitometri (DXA) til bestemmelse af knoglemineraldensiteten (BMD) på diagnosetidspunktet (RG - **B**). Samtidig bør værdier af ioniseret calcium, 25(OH)D2+3 og PTH-niveauet bestemmes
- Behandling af osteopeni/osteoporose ved cøliaki er glutenfri diæt (RG - **A**) og adækvat supplement af kalk og D-vitamin. Ved tilstedeværelse af osteoporose på baggrund af cøliaki og uden andre risikofaktorer kan evt. behandling med antiresorptive medikamenter afventes. Hos patienter med flere risikofaktorer må det overvejes at iværksætte umiddelbar antiresorptiv behandling (Jvf.: Dansk Knoglemedicinsk Selskab: Vejledning til udredning og behandling af osteoporose).
- Patienter med nedsat BMD på diagnosetidspunktet, bør tilbydes kontrol DXA efter 1 års behandling med glutenfri diæt (RG - **B**).

#### *Kommentar – osteopeni/osteoporose*

To store studier, et nationalt registerstudie og et systematisk review har fundet to gange øget risiko for fraktur hos patienter med cøliaki<sup>83, 84</sup>. Samstemmende hermed er BMD signifikant nedsat hos patienter med cøliaki sammenlignet med raske<sup>62, 85</sup>. Nedsat BMD ses hyppigere hos patienter med cøliaki og andre risikofaktorer for osteoporose, fx høj alder, rygning, lav BMI og tidlig menopause<sup>62, 85</sup>, ligesom patienter med klassisk cøliaki har signifikant lavere BMD og flere frakturer end patienter med ikke-klassisk eller asymptomatisk cøliaki<sup>85, 86</sup>. Prævalensen af reel osteoporose er imidlertid mere usikker og varierer fra 14-35 %<sup>63, 85, 87</sup>. BMD er i flere studier fundet at stige signifikant efter start på GFD<sup>61-63</sup>, hvor den største stigning ses inden for det første år<sup>61</sup>. Den dokumenterede gevinst af DXA er størst hos patienter med klassisk cøliaki og/eller tilstedeværelse af andre risikofaktorer til osteoporose, hvorfor arbejdsgruppen anbefaler at disse patienter på diagnosetidspunktet tilbydes undersøgelse med DXA mhp. knoglestatus, fremadrettet behandling og opfølgning – se flowchart "Opfølgning af nykonstateret cøliaki".

#### **Hvordan skal patienter med cøliaki følges?**

- Compliance til glutenfri kost bør monitoreres med kostanamnese og/eller kostregistrering og anti-stofmåling (RG - **B**)

- Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineral-mangler (RG - C)
- Ved vedvarende forhøjet transglutaminase-niveau hos patienter med cøliaki er den hyppigste årsag diætbrud (RG - B)

#### *Kommentar – opfølgning*

Patienter med cøliaki bør følges for at vurdere effekten af GFD på eventuelle symptomer og malabsorption<sup>57, 88, 89</sup>, for at facilitere at GFD overholdes og for at forebygge eller diagnosticere komplikationer. Compliance til GFD ses hos 40-90 % af cøliakipatienter<sup>90, 91</sup> og er relateret til bl.a. socioøkonomiske faktorer<sup>90, 92</sup>. Nedsat compliance øger risiko for komplikationer og er associeret til nedsat livskvalitet<sup>93</sup>. Diætbrud er den hyppigste årsag til vedvarende forhøjet transglutaminase og bør derfor mistænkes før refraktær cøliaki<sup>94</sup>. Specifikke patientuddannelsesprogrammer kan muligvis øge compliance<sup>95, 96</sup>, men klare anbefalinger om arten af disse kan endnu ikke gives.

Antistofmåling bruges også til at måle effekten af glutenfri diæt<sup>57, 89, 97, 98</sup>. Efter påbegyndelse af GFD falder antistof-titeren stejlt og forventes normaliseret hos halvdelen af patienterne efter ca. tre måneder og hos 80-90 % efter et år<sup>99, 100</sup>. Positiv titer efter to år tyder på at GFD ikke overholdes. De serologiske forandringer sker ikke parallelt med den histologiske ophealing, som er langsommere. Normal antistoftiter kan ses ved mindre grader af glutenkontaminering, ligesom normal antistoftiter heller ikke kan tages som udtryk for histologisk ophealing<sup>101-103</sup>.

Biopsier fra duodenum som led i monitorering, kontrol af compliance og effekt af GFD kan ikke anbefales som rutine<sup>4, 6</sup>, men kan hos udvalgte patienter med vedvarende eller recidiverende symptomer være relevant (se refraktær cøliaki).

Der findes ikke systematisk indsamlede data, som understøtter en bestemt kontrolhyppighed af patienter med cøliaki; generelt anbefales årlige kontroller<sup>4, 57</sup>. I guideline-gruppen er der konsensus om, at stabile patienter bør tilbydes klinisk og biokemisk kontrol hos en dedikeret behandler en gang årligt (se flow-chart).

#### **Refraktær cøliaki**

- Ved mistanke om refraktær cøliaki bør patienterne regastroskoperes med duodenal biopsier mhp fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering (RG – A)
- Ved refraktær cøliaki Type I kan forsøges behandling med steroid, budesonid, mesalamin thiopuriner, cyclosporin eller infliximab) (RG – C)
- Patienter med uafklarede refraktær cøliaki kan udredes med kapselendoskopi (RG – C)

#### *Kommentar – refraktær cøliaki*

Refraktær cøliaki (RC) defineres som persisterende eller recidiverende symptomer (typisk diaré og vægttab) og tegn på malabsorption ledsaget af villusatrofi på trods af strikt GFD i mindst 12 måneder og i fravær af andre tilstande, og er således i praksis en udelukkelsesdiagnose.

RC menes at afficere fra under 1 % til 4 % af patienter med cøliaki og diagnosticeres især hos patienter over 50 år, hyppigst hos mænd<sup>2, 4, 104, 105</sup>. RC opdeles i Type I med normale intraepiteliale lymfocytter (som ved ubehandlet cøliaki) og Type II med 20 % eller flere abberante monoklonale intraepiteliale lymfocytter med manglende ekspression af overfladeantigener for T-celle-markørerne CD3, CD4, CD8 og T-celle receptoren<sup>2, 106</sup>. I et finsk materiale udgjorde RC 0,3 % af patienter med diagnosticeret cøliaki, heraf havde under en fjerdedel RC type II<sup>105</sup>. Begge RC-typer er forbundet med øget risiko for udvikling af lymfom. 5-års overlevelsen for patienter med RC Type II er væsentligt lavere (under 50 %) end for RC Type I, overvejende på grund af lymfomudvikling, som ses hos op mod halvdelen af patienterne med RC Type II efter 5 år<sup>2, 107</sup>.

Ved mistanke om RC bør diagnosen cøliaki genovervejes og især lymfom og diætbrud udelukkes. Patienten bør regastroskoperes med duodenalbiopsier mhp fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering, verificering af diagnosen, typeinddeling samt prognosticering<sup>4</sup>. Ved mistanke om lymfom udføres <sup>18</sup>F-FDG PET CT-skanning (se nedenfor). Hos fortsat uafklarede patienter kan kapselendoskopi eller MR tyndtarm evt. kombineret med enteroskopi være nyttig. Undersøgelserne kan visualisere udbredningen og graden af villusatrofi, ulcerativ jejunitis (der understøtter mistanken om RC Type-II) og afsløre læsioner suspekter for enteropati-associeret T-celle lymfom. Udbyttet af kapselendoskopi synes højere hos patienter med RC Type II end ved RC type I<sup>108, 109</sup>.

Der foreligger ikke randomiserede kliniske studier for behandling af hverken RC Type I eller Type II. Anekdotisk er fundet varierende positiv effekt på RC Type I af steroider, thiopuriner, kombinationer heraf samt cyclosporin, infliximab, budesonid og mesalamin<sup>2, 4, 7</sup>. I en retrospektivt opgjort open label behandlingsserie fandt man god effekt af budesonid ved både type I og type II RC<sup>110</sup>. RC Type II bør håndteres i samarbejde med hæmatolog/onkolog. Der findes ikke systematisk indsamlede data, der kan understøtte en bestemt monitoreringsstrategi. Behandlingen for begge RC-typer i øvrigt er symptomatisk og ernæringsunderstøttende.

## **Cøliaki og intestinalt lymfom (enteropati-associeret T-celle lymfom, EATL):**

- <sup>18</sup>F-FDG PET CT-skanning anbefales ved undersøgelse for EATL hos patienter med refraktær cøliaki (RG - **B**)

### *Kommentar - EATL*

Cøliaki er forbundet med en 2-6 gange øget risiko for non-Hodgkin lymfom (NHL), især af typen EATL (8-32 gange øget hyppighed). EATL opstår hyppigst i proximale jejunum, evt. multifokalt og ulcererende i tyndtarmen<sup>111-115</sup>. Incidensen af EATL i vestlige lande svarer til 3-6 tilfælde årligt i Danmark. EATL diagnosticeres hyppigst hos 60+ - årige. Mænd rammes hyppigere end kvinder<sup>116</sup>. Sygdommen har et aggressivt forløb med 5-årsoverlevelser på 8-20 %<sup>117</sup>. I lidt ældre materialer er risikoen for EATL angivet at være på baggrundsniveau efter 5 års GFD<sup>118</sup>, mens relationen mellem kompliance til GFD og risiko for EATL ikke er fundet signifikant i nyere studier, hvorimod risikoen for B-celle lymfom synes øget ved non-kompliance<sup>119</sup>. Patienter med cøliaki og fortsat villusatrofi 0,5-5 år efter diagnosen synes at have størst risiko for lymfomudvikling<sup>120</sup>. Mistanke om EATL opstår ved tilstedeværelse af refraktær cøliaki eller alarmsymptomer hos tidligere stabile patienter. Ved screening for EATL hos patienter med refraktær cøliaki er <sup>18</sup>F-FDG PET CT-skanning fundet mere sensitiv og specifik end CT-skanning med kontrast<sup>121</sup>. Der er ikke publiceret protokoller eller anbefalinger til screening for EATL i øvrigt. Behandlingen er kirurgisk og onkologisk.

## **Malignitet**

Mange af de studier, der omhandler cøliaki og malignitet, er udført på små centre eller inkluderer kun et mindre antal cancers, hvilket medfører store konfidensintervaller og usikre risikoestimer. Den forhøjede risiko for NHL er veldokumenteret som anført ovenfor, og flere studier har vist en øget risiko for udvikling af andre cancers, specielt i gastrointestinal (GI) kanalen. Den relative risiko synes dog at være relateret til patientgrundlaget, sygdomsvarighed og sygdommens sværhedsgrad<sup>122</sup>. En del studier har vist en øget risiko for GI malignitet særligt det første år efter diagnosen<sup>123-127</sup>, men dette kan ikke genfindes i studier med længere follow-up og kan være udtryk for surveillance bias<sup>125</sup>. To store studier og en metaanalyse har imidlertid undersøgt den samlede cancer-risiko inkl. risikoen for lymfomudvikling<sup>115, 125, 127</sup>. Både det svenske og det britiske studie fandt en relativ risiko omkring 1,3. Metaanalysen inkluderer i alt 3 studier (inkl. det britiske) og fandt ingen sammenhæng mellem cøliaki og malignitet (OR 1,07 (95 % CI 0,89-1,29)). Hvorfor den samlede risiko for malignitet (inkl. NHL) ikke er væsentligt forøget når der samtidig er en klar øget risiko for NHL, vides endnu ikke. Flere studier har vist en reduceret risiko for brystkræft<sup>123, 124, 127-129</sup>, men dette kan formentlig ikke alene forklare den lavere samlede relative risiko.

Der er ingen evidens for, at glutenfri diæt beskytter mod kræftudvikling. Studierne er små og resultaterne ikke entydige.

## **Mortalitet**

Flere studier har vist øget mortalitet hos patienter med cøliaki, men data er ikke entydige. Studierne er vanskelige at sammenligne idet både studiedesign og patientpopulation varierer betydeligt. Tidligere studier viste en tofold øget risiko for død, især hos patienter med et svært klinisk forløb<sup>130, 131</sup>. Nyere populationsbaserede studier har imidlertid fundet let øget risiko (HR omkring 1,3)<sup>127, 132-134</sup>. En metaanalyse af 5 studier fandt en tilsvarende øget mortalitet med en pooled OR på 1,24 (95 % CI 1,19-1,30)<sup>115</sup>. I metaanalysen var risikoen lavest i studier med kort follow-up hvilket kan føre til en underestimering af den sande risiko. Den øgede mortalitet skyldes først og fremmest dødsfald som følge af maligne sygdomme og kardiovaskulære sygdomme<sup>131, 132, 135-138</sup>.

## **Hyposplenisme**

Øget infektionstilbøjelighed og nedsat immunitet overfor visse bakteriegrupper (såkaldt hyposplenisme) er beskrevet hos patienter med cøliaki. Især synes der at være en øget hyppighed af pneumokokinfektioner<sup>139</sup>. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at datagrundlaget ikke tillader en generel anbefaling af pneumokokvaccination til patienter med cøliaki.

## **Venøs tromboemboli**

Hyperkoagulopati med forhøjede niveauer af homocystein og lave niveauer af vitamin K-afhængige anti-koagulerende proteiner (protein C og S) er velbeskrevet hos patienter med cøliaki<sup>140, 141</sup>. Dette sammenholdt med sygdommens natur med kronisk inflammation og autoimmunitet har ledt til en formodning om øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Denne association synes bekræftet i en metaanalyse af 3 større observationelle studier og et case-control studie, som samlet fandt en 25 % øget risiko for venøs tromboemboli ved cøliaki (risiko ratio 1,25 (95 % CI 1,02-1,53)<sup>142</sup>.

## **Non-cøliaki glutensensitivitet**

I de senere år er der beskrevet en eller flere tilstande, som ikke er cøliaki eller klassisk (IgE-medieret) hvedeallergi, men som er associeret med symptomer efter indtagelse af glutenholdige produkter, især hvede (non-cøliaki gluten/hvedesensitivitet). Gluten og hvede kan hos subgrupper af patienter med colon irritabile-lignende symptomer, hvor cøliaki er udelukket, udløse mave-tarmsymptomer og træthed, der atter svinder på gluten/hvedefri diæt. Glutenprovokation af raske personer uden mave-tarmgener forårsager ikke symptomer<sup>143</sup>. Eksistensen af non-cøliaki glutensensitivitet som nosologisk enhed er fortsat kontroversiel og mekanismerne er under udforskning. Relationerne til fx andre fødevareproteiner og kulhydratintolerans er ikke afklarede<sup>144, 145</sup>.

## Taksigelser

Tak til medlemmerne af arbejdsgruppen bag den første udgave af denne kliniske guideline, udgivet i 2014: Michael Dam Jensen, Maria Christina Reimer, Hanne Skovbjerg.

## Appendix

**Appendiks 1.** Marsh modificeret (Oberhuber) klassifikation af cøliaki<sup>4, 23</sup>.

**Table 4.** Summary of histologic classifications frequently used for celiac disease

Marsh modified (Oberhuber)	Histologic criterion		
	Increased intraepithelial lymphocytes <sup>a</sup>	Crypt hyperplasia	Villous atrophy
Type 0	No	No	No
Type 1	Yes	No	No
Type 2	Yes	Yes	No
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)

## Referencer

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
2. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
3. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *BMJ* 2014;348:g1561.
4. 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; quiz 677.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
6. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7:583-613.
8. Annibale B, Severi C, Chistolini A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:132-7.
9. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:756-60.
10. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
11. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS, 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910-9.
12. Krishnareddy S, Lewis SK, Green PH. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:51-6.
13. Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
14. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:983-7.
15. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e9-14.
16. Mooney PD, Leeds JS, Libzo N, et al. Case-finding for coeliac disease in secondary care: a prospective multicentre UK study. *Dig Liver Dis* 2014;46:32-5.
17. Buysschaert M, Tomasi JP, Hermans MP. Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in Belgian subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:889-92.
18. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1429-34.
19. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010;42:620-3.
20. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:33-40.
21. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:S74-8.
22. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007;334:729.
23. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.
24. Robert ME, Crowe SE, Burgart L, et al. Statement on Best Practices in the Use of Pathology as a Diagnostic Tool for Celiac Disease: A Guide for Clinicians and Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2018;42:e44-e58.
25. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008;40:219-24.
26. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2103-10.
27. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:103-9.
28. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67:1082-7.

29. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:204-7.
30. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:618-22.
31. Brocchi E, Tomassetti P, Volta U, et al. Adult coeliac disease diagnosed by endoscopic biopsies in the duodenal bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1413-5.
32. Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1837-742.
33. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010;72:758-65.
34. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012;75:1190-6.
35. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, et al. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:307-11.
36. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, et al. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001;33:336-40.
37. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:647-53.
38. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:47-54.
39. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73-81.
40. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *Jama* 2010;303:1738-46.
41. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, et al. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:256-60.
42. Zanini B, Magni A, Caselani F, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:280-5.
43. Vermeersch P, Geboes K, Marien G, et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010;411:931-5.
44. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
45. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1092-7.
46. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
47. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294-302.
48. Polvi A, Eland C, Koskimies S, et al. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996;23:221-34.
49. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:735-45.
50. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:661-77.
51. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013;62:996-1004.
52. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:47-56.
53. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:303-8.
54. Lidums I, Cummins AG, Teo E. The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology. *Dig Dis Sci* 2011;56:499-505.
55. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2013;77:227-32.
56. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000;72:937-9.

57. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042-66.
58. Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1281-6.
59. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:186-93; quiz 125.
60. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:639-43.
61. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355-60.
62. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996;39:180-4.
63. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35-43.
64. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010;25:528-34.
65. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:454-63.
66. Zugna D, Richiardi L, Akre O, et al. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010;59:1471-5.
67. Gibert A, Kruijzinga AG, Neuhold S, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr* 2013;97:109-16.
68. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1044-52.
69. Kempainen TA, Heikkinen MT, Ristikankare MK, et al. Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:62-7.
70. Pinto-Sanchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology* 2017;153:395-409.e3.
71. Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the United States. *N Engl J Med* 2004;351:2021-2.
72. Dostalek P, Hochel I, Mendez E, et al. Immunochemical determination of gluten in malts and beers. *Food Addit Contam* 2006;23:1074-8.
73. Tanner GJ, Colgrave ML, Blundell MJ, et al. Measuring hordein (gluten) in beer--a comparison of ELISA and mass spectrometry. *PLoS One* 2013;8:e56452.
74. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S121-7.
75. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:574-80.
76. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, et al. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:811-6.
77. Storsrud S, Hulthen LR, Lenner RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003;90:101-7.
78. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:1170-6.
79. Latorre M, Green PH. The role of corticosteroids in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:3039-41.
80. Shalimar, Das P, Sreenivas V, et al. Effect of addition of short course of prednisolone to gluten-free diet on mucosal epithelial cell regeneration and apoptosis in celiac disease: a pilot randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2012;57:3116-25.
81. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:252-62.
82. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1554-62.
83. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, et al. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.

84. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:46-53.
85. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, et al. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol* 2012;26:819-29.
86. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:127-34.
87. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1065-70.
88. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, et al. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009-14.
89. Nachman F, Sugai E, Vazquez H, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:473-80.
90. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315-30.
91. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Complications in celiac disease under gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2009;54:2175-82.
92. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:1573-81.
93. Nachman F, del Campo MP, Gonzalez A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010;42:685-91.
94. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
95. Jacobsson LR, Friedrichsen M, Goransson A, et al. Impact of an active patient education program on gastrointestinal symptoms in women with celiac disease following a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs* 2012;35:200-6.
96. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. A randomized controlled trial of an online intervention to improve gluten-free diet adherence in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:811-7.
97. Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:54-60.
98. Sugai E, Nachman F, Vazquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42:352-8.
99. Midhagen G, Aberg AK, Olcen P, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med* 2004;256:519-24.
100. Martin-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, et al. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity* 2007;40:117-21.
101. Kaukinen K, Sulkanen S, Maki M, et al. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:311-5.
102. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1299-308.
103. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1412-20.
104. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol* 2011;106:923-8.
105. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:418-25.
106. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8.
107. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90.
108. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007;39:455-8.
109. Barret M, Malamut G, Rahmi G, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1546-53.
110. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112:959-967.
111. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-86.
112. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91-8.



113. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:436-44.
114. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:730-9.
115. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:540-51.
116. Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, et al. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1322-8.
117. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373-8.
118. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
119. Olen O, Askling J, Ludvigsson JF, et al. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis* 2011;43:862-8.
120. Lebowitz B, Granath F, Ekbom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:169-75.
121. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, et al. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006;47:1622-7.
122. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:705-22.
123. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
124. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:769-75.
125. Elfstrom P, Granath F, Ye W, et al. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:30-6.
126. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-5.
127. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-9.
128. Ludvigsson JF, West J, Ekbom A, et al. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int J Cancer* 2012;131:E244-50.
129. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374-80.
130. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.
131. Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
132. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *Jama* 2009;302:1171-8.
133. Grainge MJ, West J, Card TR, et al. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: a population-based cohort study from Derby, UK. *Am J Gastroenterol* 2011;106:933-9.
134. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut* 2015;64:1220-6.
135. Wei L, Spiers E, Reynolds N, et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:514-9.
136. Ludvigsson JF, James S, Askling J, et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011;123:483-90.
137. Ludvigsson JF, West J, Card T, et al. Risk of stroke in 28,000 patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:860-7.
138. West J, Logan RF, Card TR, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:73-9.
139. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, et al. Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2018;131:83-89.
140. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
141. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1401-11.

142. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1240-5.
143. Croall ID, Aziz I, Trott N, et al. Gluten does not induce gastrointestinal symptoms in healthy volunteers: a double-blind randomized placebo trial. *Gastroenterology* 2019;157:881-883.
144. 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.e1-3.
145. Halmos EP, Gibson PR. Will Science Sway Beliefs About Gluten? *Gastroenterology* 2019;157:607-609.