

01. November 2018

Einfluss der Ernährung und des Mikrobioms bei Patienten mit Glutensensitivität November 2018

Kürzlich wurden FODMAPs (Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole), neben Gluten, als Auslöser der sogenannten „Gluten- oder Weizensensitivität“ („Non-Coeliac-Gluten-Sensitivity (NCGS)“) identifiziert. Eine Studie zeigte, dass eine FODMAP-reduzierte Diät die Symptome bei NCGS verbessern kann und eine FODMAP-arme und glutenfreie Diät (GFD) im Besonderen zu einer deutlichen Reduktion von intraepithelialen Duodenal-Lymphozyten und Muzin-produzierenden Becherzellen führt. Zudem wurden zwischen NCGS- und Kontroll-Patienten signifikante mikrobielle Unterschiede festgestellt. Diesen neuen Erkenntnissen zufolge wird NCGS durch multifaktorielle Ursachen bedingt, nämlich durch FODMAPs kombiniert mit einer milden Gluten-ausgelösten Immunreaktion und einer Mikrobiom-Dysbalance.

Brot, Weizen, Gluten – die Prävalenz einer Unverträglichkeit gegenüber glutenhaltigen Lebensmitteln scheint in den letzten Jahren zu steigen. Dabei wird neben den bereits gut bekannten Krankheitsbildern, der Zöliakie und der Weizenallergie, immer öfter eine weitere Form der Gluten- bzw. Weizenunverträglichkeit beschrieben und differentialdiagnostisch in Betracht gezogen – die NCGS (1).

Anders als bei der Zöliakie und der Weizenallergie sind die Pathogenese und Auslöser dieses Krankheitsbildes noch weitgehend unklar. Die Symptome von Patienten mit NCGS, wie beispielsweise gastrointestinale (u.a. Diarrhö, Obstipation, abdominelle Schmerzen, Blähungen) und extraintestinale Beschwerden (u.a. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Depression), ähneln stark denen einer Zöliakie. Doch bei NCGS setzen diese bereits rasch nach dem Verzehr von weizen-/glutenhaltigen Lebensmitteln ein. Eine Karenz dieser Nahrungsmittel führt in der Regel zu einer schnellen Besserung der Symptome (2). Bisher liegen keine geeigneten laborchemischen und histologischen Biomarker für eine eindeutige Diagnose der NCGS vor, sodass diese derzeit eine Ausschlussdiagnose darstellt, klar abgegrenzt von einer Zöliakie oder Weizenallergie. Obwohl die Betroffenen zumeist auf weizen-/glutenhaltige Nahrungsmittel reagieren, ist unklar ob das Gluten der Auslöser für die Beschwerden ist oder ob eine Beteiligung anderer Weizenbestandteile vorliegt. Insbesondere stehen die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) im Fokus (3) eine systemische Entzündungsreaktion auszulösen und maßgeblich für die intestinalen und extraintestinalen Beschwerden verantwortlich zu sein.

Als Mitauslöser von abdominalen Beschwerden werden ferner die sogenannten FODMAPs diskutiert. Dabei handelt es sich um kurzkettige, schwer verdauliche Kohlenhydrate, u.a. Laktose, Fruktose, Sorbit, Fruktane und Galaktane, die durch ihre bakterielle Fermentation im Dickdarm sowie durch ihre osmotische Wirkung gastrointestinale Symptome, wie Blähungen, Durchfall und abdominelle Schmerzen auslösen können (4). Extraintestinale Beschwerden gehören jedoch nicht zu dem Beschwerdekomples der FODMAPs. Doch abgesehen von verschiedenen Getreidebestandteilen ist auch ein Einfluss der Darmbakterien bei einer NCGS denkbar. So wird eine Verschiebung der Darmflora, eine sogenannte Dysbiose, als wichtiger Einflussfaktor bei zahlreichen Erkrankungen, wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Krebs und Lebererkrankungen, aber v.a. auch bei gastrointestinalen Erkrankungen wie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom und Zöliakie diskutiert. Verschiedene Studien konnten in Patienten mit Zöliakie unterschiedliche Bakterienpopulation im Vergleich zu gesunden Personen nachweisen (5, 6). Auch bei Zöliakiepatienten unter einer glutenfreien Diät und mit persistierenden Symptomen wurde eine Verschiebung der Darmflora beobachtet (7). Dies umfasste nicht nur einen verminderten mikrobiellen Reichtum sondern auch ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Proteobakterien sowie ein erniedrigter Anteil an Bacteroidetes und Firmicutes im Dünndarm. Obwohl die bisherige Datenlage noch unklar ist, besteht in einigen Subgruppen der Zöliakie somit ein Hinweis für eine Dysbiose als mögliche Ursache für fortbestehende Symptome trotz glutenfreier Diät.

Das Mikrobiom kann durch zahlreiche exogene und endogene Einflüsse verändert werden und besonders die Ernährung spielt dabei eine wichtige Rolle. In Mausstudien konnte gezeigt werden, dass eine Diät die intestinale mikrobielle Zusammensetzung innerhalb kurzer Zeit verändern kann (8). Weitere Studien haben gezeigt, dass NCGS-Patienten vermutlich nicht nur von einer glutenfreien sondern auch von einer FODMAP-armen Diät profitieren (4, 9). Dabei scheint eine Restriktion der FODMAPs jedoch vor allem zu einer Reduktion der gastrointestinalen Symptome zu führen, während sich unter einer glutenfreien Diät der gesamte Beschwerdekomples, inklusive extraintestinalen Symptomen, zu bessern scheint. Insbesondere bei der FODMAP-armen Diät könnte die Restriktion bestimmter Nahrungsmittelgruppen zu einer Veränderung der intestinalen Bakterienzusammensetzung und deren Metabolismus führen und somit die gastrointestinalen Symptome positiv beeinflussen.

Diätetische und mikrobielle Einflüsse bei NCGS: FODMAP-arme und glutenfreie Diät verbessert klinische Beschwerden

Um mögliche Unterschiede in der bakteriellen Zusammensetzung der Darmflora sowie deren Veränderung durch eine Ernährungsumstellung zu detektieren, wurden in einer Studie 19 NCGS-Patienten ($33,8 \pm 11,9$ Jahre, 78,9% weiblich) und 10 gesunde Kontrollen ($32,8 \pm 10,9$ Jahre, 70% weiblich), angepasst an Alter und Geschlecht, in die Studie eingeschlossen (Tab. 1) (10). Studienteilnehmer mit positiven Zöliakie-spezifischen Antikörpern, unspezifischen Nahrungsmittel-abhängigen Beschwerden sowie einer positiven Allergietestung auf Weizen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

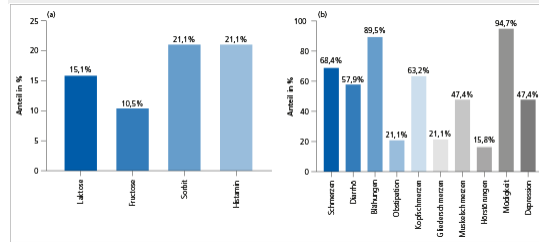
Tab. 1: Patientencharakteristik und Laborparameter
(Daten sind angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl n (%)).

Parameter	NCGS	Gesunde Kontrollen	p-Wert
Anzahl [n]	19	10	-
Alter [Jahre]	33,8 \pm 11,9	32,8 \pm 10,9	0,820
Frauenanteil	78,9 (15/4)	70,0 (7/3)	0,593
BMI [kg/m ²]	22,9 \pm 4,7	20,9 \pm 2,8	0,214

Einige der NCGS Patienten wiesen weitere Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Abb 1a), u.a. für Fruktose (n=2), Laktose (n=1), Sorbit (n=3), Laktose und Sorbit (n=2), Laktose und Fruktose (n=2), auf. Der Verdacht über das Vorliegen einer Histaminintoleranz wurde dabei signifikant häufiger von NCGS-Patienten berichtet (21,1%; $p=0,037$). Alle NCGS-Patienten berichteten über gastrointestinale sowie extraintestinale Symptome nach dem Verzehr von glutenhaltigen Mahlzeiten (Abb 1b).

Abb 1: Nahrungsmittelunverträglichkeiten und klinische Symptome bei NCGS-Patienten. a) Prävalenz von weiteren

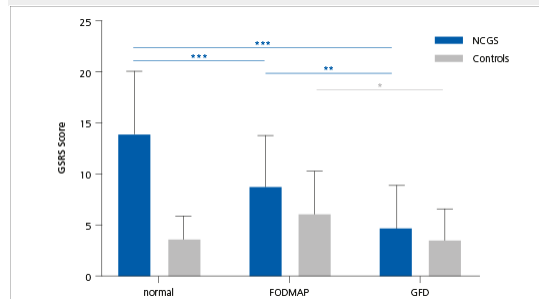
Nahrungsmittelunverträglichkeiten. b) Anteil klinischer Symptome nach dem Verzehr von glutenhaltigen Lebensmitteln.



Die im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant vermehrt auftretenden gastrointestinalen Symptome (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) der NCGS-Patienten sanken unter der FODMAP-armen und unter der glutenfreien Diät noch weiter signifikant ab und näherten sich letztendlich den gesunden Kontrollen an (Abb 2). Dies ging zusätzlich mit einer Normalisierung der Stuhlbeschaffenheit sowie einem verbesserten allgemeinen und psychischen Wohlbefinden einher. Die zweiwöchige FODMAP-arme Diät führte bei NCGS-Patienten zu einer deutlichen Linderung gastrointestinaler Symptome sowie des allgemeinen Wohlbefindens. Abgesehen von einem möglichen Placebo-Effekt, unterstreichen die Ergebnisse eine eventuelle Mitbeteiligung der FODMAPs an den klinischen Symptomen der NCGS-Patienten. Auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigte eine FODMAP-arme Diät bereits positive Effekte auf die Beschwerden (11).

Nichtsdestotrotz bewirkte eine glutenfreie Diät in den NCGS-Patienten eine noch deutlichere Besserung der gastrointestinalen Symptome sowie des allgemeinen Wohlbefindens.

Abb 2: Diät-induzierte Veränderungen der gastrointestinalen Symptome. Signifikante Abnahme des GSRS-Scores von der Normaldiät zur FODMAP-armen ($p < 0.001$) und glutenfreien Diät ($p < 0.001$), sowie von der FODMAP-armen zur glutenfreien Diät ($p = 0.004$). Gesunde Kontrollen zeigten nach leichtem Anstieg des GSRS von der Normaldiät zur FODMAP-armen Diät eine signifikante Abnahme der gastrointestinalen Symptome unter der glutenfreien Diät ($p = 0.041$).



NCGS-Patienten: Höherer Anteil an Firmicutes, niedrigerer Anteil an Bacteroidetes

Die kürzlich erstmals durgeführte Analyse der bakteriellen Zusammensetzung von Stuhlproben erbrachte signifikante Unterschiede zwischen NCGS-Patienten und gesunden Kontrollen. Die NCGS-Patienten wiesen ein deutlich hoheres Vorkommen an Firmicutes auf (NCGS $43,0 \pm 16,2\%$ vs. HC $32,2 \pm 13,6\%$; $p=0,083$) (Tab 2). Generell war der Anteil des Phylums Bacteroidetes bei beiden Studiengruppen mit rund 48% in der NCGS- und 58% in der Kontrollgruppe am hohsten. Whrend innerhalb der Kontrollgruppe die Diäten keinen Einfluss auf die bakterielle Zusammensetzung auf Phylumebene zu haben schienen, bewirkte die glutenfreie Diät im Vergleich zur FODMAP-armen Diät eine signifikante Zunahme von Bacteroidetes in der NCGS-Gruppe ($p<0,01$). Der Anteil von Firmicutes nahm hingegen nach einer Zunahme unter FODMAP-armer Diät ($47,0 \pm 17,1\%$) nach der glutenfreien Diät bis auf das Level der gesunden Kontrollen ab (NCGS: $39,0 \pm 16,3\%$; Kontrollen: $38,7 \pm 14,9\%$).

Das Verhhltnis von Firmicutes zu Bacteroidetes war in der NCGS-Gruppe deutlich erhht. Neben Patienten mit RDS wurde dies auch in Patienten mit chronisch-entzndlichen Darmerkrankungen und bergewicht beobachtet (12, 13). Viele Vertreter der Firmicutes sind in der Lage, die fr den Menschen sonst unverdaulichen langkettigen Kohlenhydrate zu spalten, welche somit dem Wirt in Form von Monosacchariden oder kurzkettigen Fettsuren, wie z.B. Butyrat, als zusatzliche Energiequelle zur Verfugung stehen. Obwohl Butyrat vornehmlich positive Effekte, u.a. auf den oxidativen Stress oder inflammatorische Prozesse hat, wurden erhhte Butyrat-Level auch in Patienten mit selbst-berichteter Nahrungsmittelunvertrglichkeit beobachtet und fhrten im Tiermodell zu einer erhhten viszeralen Hypersensitivitt (14, 15). Inwieweit sich diese Beobachtungen u.a. auf gastrointestinale Symptome auswirken, ist jedoch noch nicht geklart.

Tab. 2: Relative Hufigkeit der Bakterienphyla unter Normalkost, FODMAP-armer Diät und glutenfreier Diät

Phylum	Normalkost		FODMAP		GFD	
	NCGS	Kontrollen	NCGS	Kontrollen	NCGS	Kontrollen
Bacteroidetes	48,0 $\pm 17,3$	58,7 \pm 14,0	44,6 $\pm 19,0$	53,3 \pm 11,18	54,0 $\pm 14,5$	52,6 \pm 15,7
Firmicutes	43,0 $\pm 16,2$	32,2 \pm 13,6	47,0 $\pm 17,1$	39,4 \pm 11,2	39,0 $\pm 16,3$	38,7 \pm 14,9
Proteobacteria	7,4 \pm 4,5	7,5 \pm 3,4	6,6 \pm 4,5	5,7 \pm 2,8	6,1 \pm 4,5	7,7 \pm 5,6
Actinobacteria	0,7 \pm 0,6	1,0 \pm 1,3	0,3 \pm 0,3	0,9 \pm 1,4	0,4 \pm 0,7	0,4 \pm 0,4
Verrucomicrobia	0,6 \pm 1,1	0,2 \pm 0,3	1,3 \pm 2,7	0,6 \pm 1,4	0,2 \pm 0,6	0,3 \pm 0,3
Acidobacteria	0,3 \pm 1,1	0,4 \pm 1,0	0,0 \pm 0,7	0,1 \pm 0,2	0,2 \pm 0,6	0,1 \pm 0,4

Besonders das signifikant erniedrigte Vorkommen von Bifidobacteriaceae nach der FODMAP-armen und glutenfreien Diät ist dabei hervorzuheben. Dieser Effekt wurde auch schon in anderen Studien nachgewiesen (16). Bifidobakterien werden gesundheitsfdrdernde Eigenschaften nachgesagt, insbesondere in Form von Probiotika bei gastrointestinalen Beschwerden (17). So konnten verminderte Anteile in Patienten mit Zliakie oder RDS

nachgewiesen werden (18, 19). Unser beobachteter Effekt scheint daher zunächst nachteilig zu sein. Dennoch zeigten neuere Studien, dass auch die Gabe von Probiotika keinen erheblichen Einfluss auf die intestinale Bakterienzusammensetzung per se hat, sondern vielmehr die Aktivität der ansässigen Bakterien sowie deren Interaktion mit dem Wirtsorganismus verändert wird (20).

Tab. 3: Signifikante Unterschiede der Bakterienanteile zwischen NCGS-Patienten und gesunden Kontrollen unter den Diäten.

Diät	NCGS vs. gesunde Kontrollen	
Normalkost	Firmicutes ?	} Phylum
	Ruminococcaceae ?	} Familie
	Peptostreptococcaceae ?	
	Porphyromonadaceae ?	
FODMAP	Peptococcaceae ?	} Familie
	Rikenellaceae ?	
	Sutterellaceae ?	
GFD	Eubacteriaceae ?	} Familie
	Porphyromonadaceae ?	
	Acidaminococcaceae ?	

Dennoch wurden bereits nach einer 2-wöchigen Ernährungsumstellung in Form der FODMAP-armen und der glutenfreien Diät, einige signifikante Änderungen in der bakteriellen Zusammensetzung des Stuhls sowohl von NCGS-Patienten als auch bei gesunden Personen beobachtet. So führte die FODMAP-arme Diät in der NCGS-Gruppe im Vergleich zur Normalkost zu einer signifikanten Abnahme der Bifidobacteriaceae ($0,44 \pm 0,60\%$ vs. $0,12 \pm 0,18\%$; $p=0,018$). Eine glutenfreie Diät führte hingegen in diesen Patienten zu einem signifikant erhöhten Anteil an Bacteroidaceae ($37,12 \pm 18,47\%$) im Vergleich zur Normalkost ($29,81 \pm 18,93\%$; $p=0,034$) und zur FODMAP-armen Diät ($28,52 \pm 16,31\%$; $p=0,002$).

Bei den gesunden Kontrollen wurde der größte Effekt nach der glutenfreien Diät sichtbar. Der Anteil an Clostridiaceae ($p=0,022$) war signifikant erniedrigt und der Anteil an Enterobacteriaceae ($p=0,047$) signifikant erhöht.

Gluten ist nicht der einzige Auslöser von NCGS

Trotz des Fehlens geeigneter Biomarker wird in der Pathogenese der NCGS eine Beteiligung des angeborenen Immunsystems vermutet (21). Die erhöhte Anzahl an CD3-positiven intraepithelialen Lymphozyten (IEL) im Duodenum der NCGS-Patienten unter glutenhaltiger Normalkost sowie ein Rückgang dieser IEL nach der glutenfreien Ernährung bekräftigen diese Annahme.

Die Rolle des Glutens in der Ätiologie der NCGS ist zunehmend unklar. In einer aktuellen verblindeten Studie von Dale et al. konnten nur 20% der Patienten mit NCGS, nach Gluten- bzw. Placebogabe die Glutene als Auslöser der Symptome identifizieren (22). Auch in einer weiteren Untersuchung entwickelten nur 16% der Patienten mit einer vermuteten NCGS klinische Symptome nach einer Glutenprovokation (23). Ausschlaggebend hierfür könnten zwar u.a. die verschiedenen Methoden der Provokation und Placebosubstanzen bzw. Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven der verschiedenen Studien gewesen sein, dennoch scheint Gluten nicht der alleinige Auslöser für die Symptome nach dem Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel zu sein. Biesiekierski et al. stellten bereits nach einer FODMAP-armen Diät bei Patienten mit einer vermuteten NCGS eine deutliche Besserung der Symptome dar (4). Möglicherweise sind somit andere Weizenbestandteile als Gluten ebenfalls an der Entstehung einer NCGS beteiligt. Zusätzlich können andere Weizenproteine, wie die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs), zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen und somit die Symptomatik verstärken (24).

Zusammenfassend konnte unsere Studie einen positiven Effekt einer FODMAP-armen und insbesondere einer glutenfreien Diät auf die gastrointestinalen Symptome sowie das allgemeine Wohlbefinden bei NCGS Patienten zeigen. Die Reduktion der IEL nach der glutenfreien Diät unterstreicht dabei eine Beteiligung des angeborenen Immunsystems. Unterschiede in der intestinalen bakteriellen Zusammensetzung zwischen den NCGS Patienten und den gesunden Kontrollen weisen auf eine mögliche bakterielle Dysbalance in diesen Patienten hin. Diese bakterielle Verschiebung könnte mit ursächlich für die abdominellen Beschwerden der Patienten verantwortlich sein und den positiven Einfluss einer FODMAP reduzierten Ernährung erklären. Dies muss zukünftig durch weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden.

Prof. Dr. med. Yurdagül Zopf



Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie
Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport

Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 85 - 45 218
Fax: +49 9131 85 - 35 228
E-Mail: Yurdaguel.Zopf@uk-erlangen.de

PD Dr. rer. nat. Walburga Dieterich



Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie
Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport

Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 85 - 35128
Fax: +49 9131 85 - 35 228
E-Mail: Walburga.Dieterich@uk-erlangen.de

Dipl. troph. Monic Schink



Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie
Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport

Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 85 - 45 036
Fax: +49 9131 85 - 35 228
E-Mail: Monic.Schink@uk-erlangen.de

Literatur:

- 1) Felber J, Aust D, Baas S et al. [Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity]. *Z Gastroenterol*, 2014; 52(7): p. 711-43.
- 2) 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: p. 85.
- 3) Zevallos VF, Raker V, Tenzer S et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*, 2016.
- 4) 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(2): p. 320-8 e1-3.
- 5) Nistal E, Caminero A, Vivas S et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*, 2012; 94(8): p. 1724-9.

- 6) Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 19(5): p. 934-41.
- 7) Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109(12): p. 1933-41.
- 8) Ooi JH, Waddell A, Lin YD et al. Dominant effects of the diet on the microbiome and the local and systemic immune response in mice. *PLoS One*, 2014; 9(1): p. e86366.
- 9) 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(3): p. 508-14; quiz 515.
- 10) Dieterich W, Schuppan D, Schink M et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr*, 2018.
- 11) Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2014; 146(1): p. 67-75 e5.
- 12) Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012; 61(7): p. 997-1006.
- 13) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006; 444(7122): p. 1027-31.
- 14) Lied GA, Lillestol K, Lind R et al. Perceived food hypersensitivity: a review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center. *Scand J Gastroenterol*, 2011; 46(10): p. 1169-1178.
- 15) Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E et al. Rectal Instillation of Butyrate Provides a Novel Clinically Relevant Model of Noninflammatory Colonic Hypersensitivity in Rats. *Gastroenterology*, 2005; 128(7): p. 1996-2008.
- 16) Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*, 2012; 142(8): p. 1510-8.
- 17) Smecuol E HH, Sugai E, Corso L, Cherňavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H, Lozano G, Niveloni S, Mazure R, Meddings J, Mauriño E, Bai JC. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2013; 47: p. 139-147.
- 18) Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME et al. Lower *Bifidobacteria* counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(23): p. 2887-2892.
- 19) Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C et al. *Bifidobacterium* strains suppress *in vitro* the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *J Inflamm (Lond)*, 2008; 5: p. 19.
- 20) Eloë-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. *MBio*, 2015; 6(2).
- 21) Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 2015; 7(6): p. 4966-77.
- 22) Dale HF, Hatlebakk JG, Hovdenak N et al. The effect of a controlled gluten challenge in a group of patients with suspected non-coeliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. *Neurogastroenterol Motil*, 2018.
- 23) Molina-Infante J and Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017; 15(3): p. 339-348.
- 24) 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(13): p. 2395-408.