

# Pasienten tåler ikke mat – hva skal vi tro?

■ ARNOLD BERSTAD<sup>\*</sup>, JØRGEN VALEUR<sup>\*</sup>, KRISTINE LILLESTØL, RAGNA LIND, METTE HELVIK MORKEN, KINE GREGERSEN, GÜLEN ARSLAN LIED, TONE TANGEN OG ERIK FLORVAAG *Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, Bergen*

## RED. ANM.:

Arnold Berstad og kollegene ved Institutt for indremedisin i Bergen har de siste 10 årene utredet pasienter med matrelaterte plager etter en tverrfaglig modell. De publiserte nylig en artikkel om dette arbeidet i tidsskriftet *Allergi i praksis*. Artikkelen er nå videre bearbeidet for Utpostens lesere.

**Mange mener at de blir syke av forskjellige typer mat. I tillegg til mageplager har de gjerne også leddsmerter og kronisk tretthet. Organisk sykdom som kan forklare plagene finner vi ikke. Hva skal vi da tro?**

## Haukelandsmodellen

Ved Haukeland universitetssjukehus har vi siden 2001 utredet pasienter med matrelaterte plager etter en tverrfaglig modell (Haukelandsmodellen, se figur). «Inngangsbilletten» for utredningen var mageplager som pasienten selv mente skyldtes inntak av mat (her kalt matoverfølsomhet), og spørsmålet fra både pasient og henvisende lege var ofte: Kan det være allergi? Vi startet derfor med en grundig allergologisk utredning inkludert detaljert sykehistorie, spesielt angående atopisk sykdom, måling av total og allergenspesifikk IgE i blod, hudpricktesting med et panel av inhalasjons- og matvareallergener, samt ernæringsmessig vurdering ved klinisk ernæringsfysiolog. Dobbelt-blindet matvareprovokasjon ble utført på visse indikasjoner. Pasientene ble deretter undersøkt gastroenterologisk og psykiatrisk. Innholdet i den gastroenterologiske utredningen varierte over tid, avhengig av hvilke forskningsprosjekter som var aktuelle. Den psykiatriske utredningen besto av spørreskjemaer som pasientene fylte ut, og strukturerte intervjuer.

## Resultater

De fleste pasientene hadde plager i form av oppblåsthet, magesmerter og avføringsforstyrrelser med vekslende diaré og forstoppelse, ofte med ufullstendig tømning, det vil si symptomer som ved irritable tarm (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Dessuten hadde mange ekstra-intestinale symptomer og skåret høyt på «Subjective Health Complaints» (1). Påfallende mange av pasientene anga at de hadde kronisk tretthet og leddsmerter, ofte med morgenstivhet uten påvisbar artritt.

Livskvaliteten var til dels betydelig redusert (2).

Vi kunne sjelden bekrefte mistanken om allergi som direkte årsak til plagene. Men selv om pasientene sjelden hadde klassiske tegn til IgE-mediert matallergi, fant vi interessante sammenhenger knyttet til atopisk sykdom og nivået av total IgE i serum. Over 60 prosent av pasientene hadde tegn til atopisk sykdom og serum total IgE var ofte høyt. Pasienter med høyt total IgE hadde også ofte høyt antall mastceller med adherent IgE i biopsier fra tynntarmslimhinnen. Der var således en høygradig signifikant korrelasjon mellom serum total IgE og antall «armede» mastceller (3).

Den psykiatriske undersøkelsen viste at angst og depresjon var signifikant hyppigere enn i normalbefolkningen (4). Over 50 prosent av pasientene tilfredsstilte kravene til en

eller flere psykiatriske diagnoser. Tegn til kronisk stress, «moderne helsebekymringer» eller dårlig mestringsstrategi fant vi imidlertid ikke (5).

## Diskusjon Allergi

Høyt total IgE i serum kan bety at pasienten er sensibilisert for ett eller annet, men sier ikke noe om mot hva. IgE kan til og med være rettet mot egne intestinale bakterier (6). Det er kun antigenspesifikke IgE-antistoffer som indikerer allergi og total IgE har tidligere vært neglisjert som årsak til mageplager. Vi kjenner ikke årsaken til det økte antallet IgE-bekledde mastceller i tarmslimhinnen hos våre pasienter og vi vet heller ikke om funnet er av klinisk betydning. Det er velkjent at pasienter



Haukelandsmodellen for tverrfaglig utredning av matoverfølsomhet.

\* NÅVÆRENDE ADRESSE: Unger Vetlesens Forskningsinstitutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo



KORHMOJDI: SODJENSKVALITET

med IBS har en overfølsom tarm (visceral hypersensitivitet) og grunnen til dette har vært en gåte. Mastcellene har reseptorer som fanger opp IgE fra blodet, sannsynligvis uansett primært stimulus for IgE produksjonen, og kanskje kan slike IgE-bekleddede mastceller være en årsak til visceral hypersensitivitet? Histamin som frigjøres ved degranulering av mastceller øker sympatisk og reduserer parasymptatisk (vagale) tonus (7, 8). Slik endret autonom aktivitet er typisk for pasienter med IBS og visceral hypersensitivitet og kan altså være et resultat av histaminfrigjøring fra lokalt sensibiliserte mastceller (9). Forenlig med dette har flere studier vist gunstig effekt av matcellestabilisatorer hos pasienter med IBS (10). Vi tror at betegnelsen «atopisk tarm» kan være spesielt berettiget hos pasienter med høyt nivå av total IgE i blod.

### Psykologiske faktorer

Ved plager som ikke kan forklares ved somatisk patologi, tyr man ofte til en psykologisk forklaringsmodell, spesielt dersom pasientene samtidig har plager fra flere organsystemer og viser tegn til angst og nevrottisme. Men de psykologiske problemene kan like gjerne være sekundære, det vil si være en følge av langvarige somatiske plager. Inntil for knapt 20 år siden ble også ulcussykdommen regnet som en psykosomatisk sykdom. De psykologiske problemene vi fant hos ulcuspasientene var ganske like de vi nå ser hos pasienter med matoverfølsomhet, og vi har enda friskt i minnet hvordan alle ulcusproblemene, inkludert de psykologiske, «blåste bort» etter fjerning av magesårbakterien *Helicobacter pylori* (11). Det er derfor interessant at en rekke nye studier tyder på at tarmfloraen er av stor betydning også ved matoverfølsomhet, og det er godt mulig at det komplekse sykdomsbildet vi ser ved matoverfølsomhet kan ha en mikrobiell årsak.

Pasienter med matoverfølsomhet skåret unormalt høyt på «sykdomspesifikk angst» (Visceral Sensitivity Index, VSI). Interessant nok kunne vi vise at høy VSI-skår var sterkt korrelert til forventninger om plager, og i en multippel regresjonsanalyse kunne vi vise at sykdomspesifikk angst eller forventninger om plager var signifikante uavhengige prediktorer for mageplager (12). Men til sammen forklarte psykologiske faktorer kun 10 prosent av variansen i mageplagene. Verken generell angst eller depresjon var signifikant korrelert til graden av somatiske plager, og kun alder predikerte ekstra-intestinale plager. Det vil si at 90 prosent av variansen i grad av somatiske plager ikke kunne forklares av psykologiske faktorer. Vi tror derfor at mye av de psykologiske problemene ved matoverfølsomhet kan være sekundære – på samme måten som hos ulcuspasientene. Akutt stress kan nok forsterke plagene, men er trolig ikke en hovedårsak.

### Stress

Hans Selye (1907–1982), grunnlegger av moderne stressforskning, mente at stress spesielt påvirket mage-tarmsystemet samt de hormonproduserende og immunologiske systemene (13). Han fant at det ved stresspåvirkning kom nye (basofile) celler i hypofysen og at hormonproduksjonen både i hypofysen og i kroppen ellers endret seg. Han mente at de systemiske symptomene etter stresspåvirkning kunne skyldes frigjøring av store mengder histamin eller liknende substanser. Senere forskning, ikke minst ved Yvette Taché, har vist at den systemiske effekten av både akutt og kronisk stress i stor grad skyldes frigjøring, ikke av histamin, men av «corticotropin releasing factor» (CRF, også kalt CRH) fra hypothalamus (14). CRF stimulerer hypofysebinyrebark-aksen og det autonome nervesystemet slik at sympatikusaktiviteten øker sam-

tidig som parasympatikusaktiviteten hemmes. Magetarmkanalens funksjoner styres i stor grad av det parasympatiske nervesystemet via vagusnerven («syrenerven»). For eksempel hemmes tømmingen av magesekken ved stresspåvirkning nesten på samme måten som når vagusnerven blir skåret over under operasjon. I overensstemmelse med dette har vi tidligere vist at pasienter uten magesår, men med tilsvarende symptomer (det vil si, funksjonell dyspepsi), ofte har lav vagustonus og stressrelaterte mageplager (15). Det finnes spesifikke reseptorer for CRF både sentralt og perifert, og medikamenter som hemmer disse reseptorene er tilgjengelige. Men effekten av slik behandling har dessverre ikke stått i forhold til forventningene, verken ved funksjonell dyspepsi eller ved andre antatt stressrelaterte tilstander (16).

### Funksjonell dyspepsi

Funksjonell dyspepsi er karakterisert ved stinnhet i midtlinjen høyt i epigastriet, tidlig metthet og forsinket tømning av magesekken. Ved uttalte plager kan en bli kvalm og kaste opp. Årsaken er trolig at avslappingen av magesekken svikter. Normalt slapper magesekken av under et måltid slik at den kan ta i mot 300–400 ml uten at trykket øker. Denne normale vago-vagale «akkommodasjonsrefleksjonen» gir behagelig metthet. Ved stress, derimot, svekkes refleksjonen og magesekken blir stivere og rommer mindre. Det gir ubehagelig metthet og dyspepsi. Funksjonell dyspepsi som nå regnes som en psykosomatisk tilstand ble tidligere forståelig nok ofte forvekslet med magesår.

### Irritabel tarm (IBS)

Plagene ved IBS sitter litt lenger nede i magen enn ved funksjonell dyspepsi og er ikke så klart relatert til mat. Men også IBS er matrelatert. Plagene forsvinner under faste og



KOBMOTOD: ©GASNUFV6A15111

30% av pasientene med IBS kan relaterte symptomdebuten til en episode med akutt gastroenteritt.

kan ofte reproduseres av tungtfordøyelige fermenterbare karbohydrater. Pasientene har ikke diaré om natta slik pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ofte har. Også oppblåsthet (meteorismen), som øker ut over dagen, forsvinner om natta. Pasientene føler gjerne betydelig lette ved fullstendig tømning. Tarmgassen er for det meste bakterieprodusert og meteorismen reduseres betydelig under antibiotikabehandling. Men det er forbigående: Nettoeffekten av antibiotika er ofte at tilstanden forverres.

### Fermentering i tarmen

Bakteriene i tykktarmen lever av mat som verten ikke klarer å bryte ned selv. Det bidrar til at energien i tungt fordøyelige næringsemner ikke går fullstendig tapt for verten. Fordøyeligheten av karbohydrater varierer betydelig. Opp til 20 prosent blir ikke absorbert i tynntarmen, men går videre til tykktarmen hvor en del blir fermentert (gjæret) av anaerobe bakterier til gass (spesielt hydrogen, metan og karbondioksid), laktat og kortkjedede fettsyrer (spesielt eddik-, propion- og smørsyre),

som absorberes og bidrar med om lag ti prosent av de kaloriene kroppen trenger. De kortkjedede fettsyrene tilfører ikke bare næring til tarmslimhinnen og resten av kroppen, men motvirker også diaré og beskytter mot betennelse og kreft i tykktarmen. Gassene bidrar sannsynligvis til å opprettholde viktige likevekter i tarmen, som normal tarmtømming, men det er forbausende lite vi egentlig vet om gassenes normalfysiologi. I tillegg lagrer tarmbakteriene essensielle næringsstoffer, som vitamin K, og hjelper oss å ta opp blant annet kalsium, magnesium og jern. Den normale tarmfloraen utgjør en effektiv barriere mot invasjon av skadelige bakterier. Bakterier som danner melkesyre (hovedsakelig laktobasiller og bifidobakterier) er her av spesiell betydning, først og fremst fordi syren senker pH-verdien inne i tarmen og derved hemmer uønsket bakterievekst. Denne mekanismen kan på mange måter sammenliknes med «syrelåsene» i skjeden og i magesekken. Hvis den normale beskyttende bakteriefloraen svekkes, oftest på grunn av antibiotikabruk, kan en få problemer med soppevekst i skjeden og alvorlig kolitt forårsaket av overvekst av toksinproduserende *Clostridium difficile*.

Det virker som om den fermenterende floraen i tykktarmen ikke greier jobben sin hos pasientene med matoverfølsomhet (17, 18). Ved forstyrret motilitet og/eller absorpsjon i tynntarmen, leveres det økt mengde fermenterbare karbohydrater over i tykktarmen, kanskje for mye til at bakteriene der greier ta unna (19, 20). Om det skyldes for lite bakterier, feil bakterier (dysbiose) eller malabsorpsjonen alene, er vanskelig å si. I alle fall er det nå økt fokus på den rolle den intestinale mikrofloraen (mikrobiomet) spiller, både fermenteringsmessig og immunologisk, ved matoverfølsomhet.

### Postinfeksiøs IBS

Om lag 30 prosent av pasientene med IBS kan relatere symptomdebuten til en episode med akutt gastroenteritt. Etter *Giardia lamblia*-epidemien forårsaket av forurenset drikkevann i Bergen i 2004 fikk ti prosent av pasientene langvarige IBS-plager, noen også med muskel-/skjelettplager og kronisk tretthet (21). Det er velkjent at pasienter med aktiv giardia-infeksjon kan ha intestinal malabsorpsjon, men at dette også gjelder mange med postgiardiasis IBS, er nytt (22). Interessant nok kunne vi reprodusere mageplagene hos disse pasientene ved å gi dem laktulose, et ikke-absorberbart, men fermenterbart karbohydrat (23). Sikre tegn til bakteriell overvekst i tynntarmen kunne vi ikke påvise (23). Det betyr at selv om årsaken til problemene sitter høyt i tynntarmen (*Giardia lamblia* holder seg

fortrinnsvis i tolvfingertarmen), er det tykkertarmen som er symptomgeneratoren.

### Fibromyalgi og kronisk tretthetssyndrom

Fibromyalgi er karakterisert ved kronisk utbredt smerte, tretthet, søvnproblemer, angst og depresjon. En rekke studier har vist høy forekomst av IBS hos pasienter med fibromyalgi (24–27). Mens norske oversikter ikke nevner slike plager (28), mener andre at mageplager er en vesentlig del av sykdomsbildet. Således fant Kurland og medarbeidere at hele 81 prosent av pasientene med fibromyalgi hadde IBS; klart oftere enn hos pasienter med giktssykdommer (26). Årsaken til symptomene ved fibromyalgi er ikke kjent. Samtidig forekomst av flere typer kroppslige plager (komorbiditet) kan tyde på en felles årsak. Flere påpeker at stress og stressende livshendelser er med på å forme symptomene både ved fibromyalgi og IBS. Det nye er at hele det komplekse sykdomsbildet kan ha med forstyrrelser i tarmfloraen å gjøre.

### Immunologiske forhold

En rekke studier viser tegn til lavgradig inflammasjon i tarmslimhinnen hos pasienter med IBS (29). Økt permeabilitet (lekkasje) av store molekyler fra tarmlumen til blodet ser en spesielt hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt og Crohn sykdom) og en tenker seg at dette kan være en mekanisme for økt kontakt mellom kroppens immunforsvar og lumenale (mat- og mikrobe-) antigener. Imidlertid er våre metoder for diagnostikk av «lekk tarm» lite sensitive og det er kun ved inflammatorisk tarmsykdom vi med sikkerhet kan påvise dette (30). Derfor blir det mest spekulasjoner og lite fakta omkring problemene med «lekk tarm».

### Systemiske symptomer – psykiatri eller immunologi?

Systemiske symptomer ved IBS, kronisk tretthetssyndrom og muskel-/skjelettsmerter (fibromyalgi) blir ofte forklart som somatisering av psykologiske problemer. Men det fin-

nes andre muligheter. For eksempel er det nylig rapportert at symptomer ved kronisk tretthetssyndrom kan behandles med et B-celle-hemmende antistoff (rituximab) (31). I likhet med IBS-pasientene har pasienter med kronisk tretthetssyndrom endret mikroflora i tarmen og tegn til lavgradig betennelse relatert til immunaktivering (32). Hos matoverfølsomme med IBS har vi nylig påvist økt nivå av B-celle aktiverende faktor (BAFF) i blod og tarmskyllevæske (33). BAFF er relatert til autoimmunitet og lokal immunaktivering i tarmen («lokal allergi») (34). Også de dentritiske cellene i blodet viste tegn til immunaktivering hos disse pasientene (35).

Lange polyumettede fettsyrer virker immunmodulerende og antiinflammatorisk. Vi har tidligere vist at selolje, som er rik på omega-3 polyumettede fettsyrer, lindret så vel mageplagene som leddsmertene hos pasienter med IBS og matoverfølsomhet (36). Glykotoxiner produseres av mikrober i tarmen, spesielt fra fruktose som substrat, og bakterieproduserte toksiner som metylglyoksal og lipopolysakkarid er en annen mulig årsak til karbohydratinduserte systemiske symptomer (37, 38). Et komplekst symptombylle med plager fra flere organsystemer trenger derfor ikke automatisk bety psykologiske problemer. Det kan like gjerne være mikrobielle eller immunologiske, inkludert atopiske, forstyrrelser som ligger bak.

### Konklusjon

Pasienter med matoverfølsomhet har ofte irriterbar tarm som trigges av tungtfordøyelige fermenterbare karbohydrater. En betydelig andel av disse pasientene har også muskel/skjelettsmerter og kronisk tretthet. Og kanskje er det slik at de fleste pasientene med fibromyalgi og kronisk tretthetssyndrom har irriterbar tarm. Våre studier svekker den relative betydningen av psykologiske faktorer og styrker betydningen av mikrobielle og immunologiske forhold ved matoverfølsomhet. Forstyrrelser i tarmfloraen kan være det som starter det hele.

### REFERANSER

- Lind R, Arslan G, Eriksen HR et al. Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci* 2005;50(7): 1245–51.
- Arslan G, Lind R, Olafsson S et al. Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index. *Dig Dis Sci* 2004;49(4): 680–7.
- Lillestol K, Helgeland L, Arslan LG et al. Indications of 'atopic bowel' in patients with self-reported food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10): 1112–22.
- Lillestol K, Berstad A, Lind R et al. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(1): 42–8.
- Lind R, Lillestol K, Valeur J et al. Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity. *Scand J Psychol* 2010;51(2): 179–84.
- Reginald K, Westritschnig K, Werfel T et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2010.
- Lunding JA, Tefera S, Bayati A et al. Pressure-induced gastric accommodation studied with a new distension paradigm. Abnormally low accommodation rate in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(5): 544–52.
- Lunding JA, Tefera S, Helge GO et al. Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(9): 1028–36.
- Hattori T, Watanabe S, Kano M et al. Differential responding of autonomic function to histamine H antagonism in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(12): 1284–91, e335.
- Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010;59(9): 1213–21.
- Wilhelmsen I, Berstad A. Reduced relapse rate in duodenal ulcer disease leads to normalization of psychological distress: twelve-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(8): 717–21.
- Lind R, Lied GA, Lillestol K et al. Do psychological factors predict symptom severity in patients with subjective food hypersensitivity? *Scand J Gastroenterol* 2010;45(7-8): 835–43.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(2): 230–1.
- Tache Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of

Pasienter med matoverfølsomhet har ofte irriterbar tarm som trigges av karbohydrater. ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX



- corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148: 29–41.
15. Berstad A, Hauksen T, Gilja OH et al. Gastric accommodation in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(3): 193–7.
  16. Martinez V, Tache Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2006;12(31): 4071–88.
  17. Valeur J, Norin E, Midtvedt T et al. Assessment of microbial fermentation products in fecal samples. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(10): 1147.
  18. Read NW. Diarrhoea: the failure of colonic salvage. *Lancet* 1982;2(8296): 481–3.
  19. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(8): 874–82.
  20. Halmos EP, Muir JG, Barrett JS et al. Diarrhoea during enteral nutrition is predicted by the poorly absorbed short-chain carbohydrate (FODMAP) content of the formula. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(7): 925–33.
  21. Hanevik K, Hausken T, Morken MH et al. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection. *J Infect* 2007;55(6): 524–30.
  22. Morken MH, Valeur J, Norin E et al. Antibiotic- or bacterio-therapy for patients with post-giardiasis irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol* 2009;44(12): 1296–303.
  23. Morken MH, Nysaeter G, Strand EA et al. Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(2): 141–5.
  24. Triadafilopoulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36(1): 59–64.
  25. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12): 3541–6.
  26. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 2006;51(3): 454–60.
  27. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000;160(2): 221–7.
  28. Wigers SH. [Fibromyalgia--an update]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(13): 1300–4.
  29. Rijniere A, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Mast cells and nerves tickle in the tummy: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Pharmacol Ther* 2007;116(2): 207–35.
  30. Berstad A, Arslan G, Folvik G. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(1): 64–9.
  31. Fluge O, Mella O. Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol* 2009;9: 28.
  32. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7: 79.
  33. Lied GA, Lillestol K, Valeur J et al. Intestinal B cell-activating factor: an indicator of non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to food? *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(1): 66–73.
  34. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol* 2011;73(1): 1–7.
  35. Lied, G. A., Vogelsang, P., Berstad, A., and Appel, S. Dendritic cell populations in patients with self-reported food hypersensitivity. *Int J Gen Med* 2011;4: 389–396.
  36. Gregersen K, Lind RA, Valeur J et al. Duodenal administration of seal oil for patients with subjective food hypersensitivity: an explorative open pilot study. *Int J Gen Med* 2010;3: 383–92.
  37. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology* 2010;278(3): 268–76.
  38. Sun L, Yu Z, Ye X et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care* 2010;33(9): 1925–32.