



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Klinische und epidemiologische Aspekte der Zöliakie

Braegger, C P ; Rogler, G

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-42823>

Journal Article

Originally published at:

Braegger, C P; Rogler, G (2010). Klinische und epidemiologische Aspekte der Zöliakie. Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE), 3:7-10.

Klinische und epidemiologische Aspekte der Zöliakie

CHRISTIAN BRAEGGER*, **GERHARD ROGLER**

Die Zöliakie ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Dünndarms mit den typischen Schleimhautveränderungen der Zottenatrophie. Sie wird bei genetisch prädisponierten Individuen durch die Einnahme von glutenhaltigen Lebensmitteln (Weizen, Roggen, Gerste) ausgelöst. Die Zöliakie manifestiert sich klinisch sehr variabel, was die Diagnosestellung erschwert. Durch die Entwicklung von serologischen Tests wurde die Beurteilung von Inzidenz und Prävalenz der Krankheit in den letzten Jahren stark verbessert. Studien aus verschiedenen europäischen Ländern sowie aus den USA zeigen eine Prävalenz von zirka 1 Prozent. In Asien und Afrika scheint die Krankheit jedoch selten zu sein. Die Zöliakie ist mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Dazu gehören Dermatitis herpetiformis, Typ-1-Diabetes und andere Autoimmunkrankheiten (rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom u.a.), Trisomie 21, Turner-Syndrom, IgA-Mangel sowie gewisse Formen der Epilepsie und andere neurologische Erkrankungen. Die Therapie der Zöliakie besteht in einer lebenslangen glutenfreien Diät. Damit lassen sich die Dünndarmveränderungen, die klinischen Symptome sowie die Langzeitfolgen der Erkrankung verhindern.

Über ein zöliakieähnliches Malabsorptionssyndrom wurde erstmals vom Arzt Aretaeus im antiken Griechenland 100 Jahre A.D. berichtet. Die Zöliakie (Englisch: coeliac disease) als Krankheitsbild, wie wir es kennen, wurde erstmals im Jahr 1888 vom englischen Kinderarzt Samuel Gee in einer klassischen Monografie beschrieben. Lange Zeit war der Zusammenhang zwischen der Einnahme von glutenhaltigen Getreideprodukten und dem Ausbruch der Erkrankung unbekannt. Erst 1950 publizierte der holländische Arzt Willem Dicke in seiner Doktorarbeit die Beobachtungen, die er am Ende des Zweiten Weltkriegs gemacht hatte: Er stellte fest, dass es Kindern mit Zöliakie während der Hungersnot im Winter 1944/1945, als in Holland keine Weizenprodukte erhältlich waren, viel besser ging als in den Zeiten vor- und nachher,

und postulierte richtig, dass die Krankheit durch diese Nahrungsmittel ausgelöst wird (1). In dieser Übersicht wird der aktuelle Stand der Epidemiologie, der Ätiologie und Pathogenese sowie der Diagnostik und Therapie beschrieben.

Epidemiologie

Die grosse Variabilität der klinischen Präsentation und die oft nur gering ausgeprägte Symptomatik haben dazu geführt, dass die Zöliakie lange Zeit deutlich unterdiagnostiziert wurde. Durch die Entwicklung von serologischen Tests wurde die Beurteilung von Inzidenz und Prävalenz der Krankheit in den letzten Jahren stark verbessert. Diese Tests ermöglichen das Screening von grossen Bevölkerungsgruppen. Damit konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Zöliakie bei finnischen Schulkindern 1:99 beträgt (2). Bei italienischen Kindern ist die Prävalenz ähnlich hoch (1:106) (3). Eine Studie aus der Schweiz zeigte eine Prävalenz von 1:132 bei gesunden Jugendlichen aus der Ostschweiz (4).

Auch bei Erwachsenen wurde über vergleichbare Prävalenzdaten berichtet, sowohl aus europäischen Ländern wie auch aus den USA (5–8). In vielen asiatischen und afrikanischen Regionen scheint die Krankheit dagegen selten zu sein. Erstaunlicherweise findet sich jedoch bei arabischen Kindern aus der westlichen Sahara die weltweit höchste Rate der zöliakiespezifischen Antikörper gegen Endomysium (9). Eine Erklärung für diese überraschende Beobachtung konnte bisher nicht gefunden werden.

In Risikopopulationen ist die Prävalenz der Zöliakie höher. Bei Typ-1-Diabetes zum Beispiel beträgt die Zöliakieprävalenz 3 bis 6 Prozent; deshalb ist bei diesen Patienten ein Zöliakiescreening empfohlen (5, 6).

Ätiologie und Pathogenese

In den vergangenen Jahren konnten wichtige Einsichten zur Ätiologie und Pathogenese der Zöliakie gewonnen werden. Die Zöliakie entsteht in genetisch prädisponierten Individuen durch den

*Präsident der Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der IG Zöliakie der deutschen Schweiz

Kontakt mit glutenhaltigen Lebensmitteln und eine dadurch ausgelöste Fehlregulation des mukosalen Immunsystems. Zu den glutenhaltigen Nahrungsmitteln gehören Produkte mit Bestandteilen der Getreidesorten Weizen (inkl. Dinkel), Roggen und Gerste. Gluten ist in Weizen, Roggen und Gerste das prädominante Protein. Es kann in die alkohollöslichen Prolamine (Gliadine) und alkoholunlösliche Glutenine fraktioniert werden. Beide können zu einer Schädigung der Mukosa beitragen.

Die resultierende charakteristische Enteropathie besteht aus einer subtotalen bis totalen Zottenatrophie der Dünndarmmukosa, einer Kryptenhyperplasie sowie einem lymphoplasmazellulären Infiltrat der Lamina propria. Zudem kann eine Vermehrung der intraepithelialen CD8-positiven T-Lymphozyten beobachtet werden. Genetische Faktoren sind entscheidend. Die Zöliakie tritt familiär gehäuft auf (10). Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen beträgt 85 Prozent (11). Genetische Studien zeigen eine sehr hohe Assoziation mit gewissen HLA-DQ-Genen (12, 13). Die meisten Betroffenen haben entweder eine Variante von DQ2 (Allele DQA1*05/DQB1*02) oder DQ8 (Allele DQA1*03/DQB1*0302). Umgekehrt entwickeln allerdings nur wenige Prozent der Menschen mit HLA-DQ2-Haplotyp eine Zöliakie. Die Konkordanz der Zöliakie bei HLA-identischen Geschwistern ist mit 20 bis 30 Prozent deutlich tiefer als bei eineiigen Zwillingen, sodass noch andere Gene involviert sein müssen. Grosse Genom-Screening-Untersuchungen konnten jedoch bisher keine einzelnen zusätzlichen Gene identifizieren, die einen bedeutenden Effekt auf die Entstehung der Zöliakie haben (14). Wir gehen heute davon aus, dass bei Zöliakiepatienten und betroffenen Familien ganze Serien von genetischen Charakteristika vorhanden sind, die einzeln keinen grossen Einfluss haben, zusammen jedoch signifikant zur Pathogenese der Erkrankung beitragen können (15, 16). Das Weizenprotein Gliadin regt – wenn es von HLA-DQ2- und/oder HLA-DQ8-Molekülen den T-Zellen präsentiert wird – die Produktion von Zytokinen an. Diese Zytokine verur-

sachen Gewebeschäden in der Dünndarmmukosa und aktivieren Plasmazellen, die Antikörper gegen Gliadin, Gewebetransglutaminase (TTG) und Endomysium produzieren. Diese Antikörper spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung und können für Screeninguntersuchungen und Diagnostik verwendet werden.

Oft wird die Krankheit erst nach Jahren regelmässigen Konsums glutenhaltiger Speisen ausgelöst. Es wird deshalb postuliert, dass zusätzlich Umweltfaktoren wie zum Beispiel virale oder bakterielle gastrointestinale Infektionen eine Rolle spielen (17, 18). Auch gewisse Medikamente können offenbar zur Auslösung der Zöliakie beitragen (19).

Eine weitere ganz wichtige Rolle spielt die Ernährung im ersten Lebensjahr. Eine Fall-Kontroll-Studie aus Schweden zeigt, dass die Einführung von Gluten in die Nahrung von Säuglingen einen protektiven Effekt hat, wenn dies geschieht, so lange die Säuglinge noch gestillt werden (20). Die Studie zeigte zudem, dass das anfängliche Einführen von nur kleinen Mengen an Gluten unabhängig vom Zeitpunkt der Einführung ebenfalls protektiv wirkt, was allerdings durch eine andere Untersuchung nicht bestätigt werden konnte (21).

Klinische Präsentation

Die klassische Symptomatik der Zöliakie besteht aus einer Gedeihstörung und aus Durchfällen, die sich im Säuglings- und Kleinkindesalter nach dem Einführen von glutenhaltigen Nahrungsmitteln entwickeln können (22). Oft haben die betroffenen Kinder ein auffällig vorgewölbtes Abdomen. Diese klassische Präsentation ist jedoch die Ausnahme. Erste Symptome können gelegentlich auch erst im Erwachsenenalter auftreten.

Die Variabilität der Symptomatik ist ausserordentlich gross und umfasst gastrointestinale Beschwerden wie Durchfälle, jedoch auch Obstipation, Steatorrhö, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen und Analprolaps. Eine sekundäre Laktoseintoleranz kann die Durchfälle noch verstärken. Extraintestinale Symptome sind unter anderem Kleinwuchs, Unterge-

wicht, verzögerte Pubertätsentwicklung, Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, rezidivierende Aphthen der Mundhöhle, Blässe, Ödeme, Amenorrhö und Infertilität. Auch psychische Auffälligkeiten wie Irritabilität und vermehrtes Weinen bei Säuglingen sowie Verhaltensstörungen und Depressionen bei Jugendlichen können im Zusammenhang mit einer unbehandelten Zöliakie auftreten. Bei Erwachsenen muss auch bei erhöhten Transaminasen oder bei unklaren abdominalen Lymphknotenvergrösserungen an eine Zöliakie gedacht werden. An Allgemeinsymptomen sind Müdigkeit, Erschöpfung, Anämie, Eisenmangel, andere Mangelzustände oder diffuse Bauch- und Knochenschmerzen zu nennen. Bei Frauen kann es aufgrund einer unbehandelten Zöliakie zu Infertilität, zu Frühgeburten oder zu einem reduzierten Geburtsgewicht der Neugeborenen kommen.

Die vielfältige und variable Symptomatik macht klar, weshalb die Zöliakie sehr häufig in die Differenzialdiagnose einbezogen werden muss.

Aus grossen Screeninguntersuchungen haben wir gelernt, dass eine Mehrheit der Patienten mit Zöliakie klinisch oligo- oder asymptomatisch ist. In diesem Zusammenhang wird der Begriff stille Zöliakie verwendet (silent coeliac disease). Auch bei dieser stillen Zöliakie finden sich neben den positiven Antikörpern gegen Gliadin, Gewebetransglutaminase und Endomysium die charakteristischen Veränderungen der Dünndarmmukosa. Es besteht also kein klarer Zusammenhang zwischen den endoskopischen und histopathologischen Befunden und der klinischen Symptomatik.

Bei der latenten Zöliakie (latent coeliac disease) können positive Antikörper gegen Gliadin, Gewebetransglutaminase und Endomysium nachgewiesen werden. Klinische Symptome fehlen jedoch, und die Dünndarmmukosa ist noch normal. Viele dieser Patienten entwickeln später eine stille oder eine klinisch manifeste Zöliakie.

Die Erfassung der oligo- und asymptomatischen Patienten ist sehr wichtig, um Langzeitfolgen der unbehandelten Zölia-

kie zu vermeiden. Zu diesen Langzeitfolgen gehören unter anderem Wachstumsretardierung, Zahnschmelzdefekte, Osteoporose, Fertilitätsprobleme, Lebererkrankungen und psychische Störungen (Depression). Es besteht ausserdem eine Assoziation zu malignen Tumoren. Insbesondere T-Zell-Lymphome des Darms treten bei Patienten mit unbehandelter Zöliakie gehäuft auf.

Unspezifische bei der Zöliakie beobachtete Laborbefunde sind Eisenmangel, Folsäuremangel, mikrozytäre und makrozytäre Anämie, Hypokalzämie, Zinkmangel, Mangel an fettlöslichen Vitaminen, verlängerte Prothrombinzeit sowie erhöhte Transaminasen.

Autoimmunerkrankungen treten bei Patienten mit Zöliakie signifikant häufiger auf als bei der Normalbevölkerung. Eine Studie bei Kindern und Jugendlichen zeigte eine zunehmende Prävalenz dieser Erkrankungen bei zunehmendem Alter der Diagnosestellung der Zöliakie (23). Die Dauer der Glutenexposition bei Erwachsenen korreliert jedoch nicht mit dem Risiko von Autoimmunerkrankungen (24).

Die Zöliakie ist mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Dazu gehören Dermatitis herpetiformis, Typ-1-Diabetes und andere Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, u.a.), Trisomie 21, Turner-Syndrom, IgA-Mangel sowie gewisse Formen der Epilepsie und andere neurologische Erkrankungen. Zu den Komplikationen der Zöliakie beim erwachsenen Patienten gehört auch das erhöhte Risiko von intestinalen T-Zell Lymphomen (5).

Diagnose

Einen wesentlichen Fortschritt für die Diagnostik der Zöliakie hat die Möglichkeit des Nachweises von Serumantikörpern gegen Gewebetransglutaminase, Endomysium und Gliadin gebracht. Dies hat sich inzwischen auch in den entsprechenden Leitlinien zur Diagnostik der Zöliakie niedergeschlagen. In diesen Richtlinien wird der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen Endomysium und/oder gegen Gewebetransglutaminase als initialer Screeningtest für Zöliakie emp-

fohlen. Antikörper gegen Gliadin weisen eine deutlich geringere Spezifität und Sensitivität auf und spielen deshalb in der Diagnostik keine grosse Rolle mehr.

Epidemiologische Studien zeigen, dass etwa 2 Prozent der Kinder mit Zöliakie gleichzeitig einen IgA-Mangel aufweisen. Bei Vorliegen eines IgA-Mangels sind oft auch keine IgA-Antikörper gegen Gewebetransglutaminase und Endomysium nachweisbar. In diesem Fall können für das Screening IgG-Gewebe-Transglutaminase-Antikörper bestimmt werden.

Das serologische Screening ist indiziert bei klinischem Verdacht auf Zöliakie, zur Abklärung von erstgradigen Familienangehörigen von Zöliakiepatienten sowie beim Auftreten von assoziierten Erkrankungen. Klinisch bedeutsam in diesem Zusammenhang sind neben der Dermatitis herpetiformis in erster Linie Typ-1-Diabetes und Trisomie 21. Beim Vorliegen dieser Krankheiten erhöht sich die Inzidenz der Zöliakie auf bis zu 10 Prozent.

Nach wie vor wird in den Diagnostikempfehlungen die Bestätigung des positiven Antikörpertests durch eine Biopsie der Dünndarmmukosa empfohlen. Da die histologischen Veränderungen manchmal inhomogen verteilt sind, wird die Entnahme mehrerer Biopsien empfohlen. Die charakteristischen Veränderungen der Dünndarmmukosa bestehen in einer Zottenatrophie, einer Kryptenhyperplasie sowie einem lymphoplasmazellulären Infiltrat der Lamina propria. Ebenfalls typisch ist die Vermehrung der intraepithelialen CD8-positiven T-Lymphozyten (22, 25).

Indikationen für die endoskopische und biopsische Suche der charakteristischen Mukosaveränderungen sind klinische Symptome, die auf eine Zöliakie hinweisen, sowie der Nachweis von Antikörpern gegen Gewebetransglutaminase, Endomysium sowie Gliadin. Antikörper gegen Gewebetransglutaminase und Endomysium sind Autoantikörper gegen Bestandteile der Dünndarmmukosa und bilden sehr sensitive und spezifische Marker für die Zöliakie. Antikörper gegen Gliadin sind ebenfalls typisch, jedoch – im Vergleich zu den Autoantikörpern – weniger

sensitiv und weniger spezifisch. Die Entwicklung der serologischen Diagnostik ermöglicht Screeninguntersuchungen bei Zöliakieverdacht und hilft bei der Identifikation von Patienten, die endoskopisch abgeklärt werden müssen.

Wegen der oben erwähnten ausgeprägten Variabilität der klinischen Symptomatik gibt es viele Fälle von nicht diagnostizierter Zöliakie. Trotz der Entwicklung der serologischen Screeningmöglichkeiten vermuten Schätzungen, ausgehend von einer Prävalenz von 0,5 Prozent und einem Verhältnis diagnostiziert zu nicht diagnostizierter Zöliakiefälle in Europa (25).

Prävention und Behandlung

Das Zöliakierisiko hängt von genetischen und immunologischen Faktoren und Umwelteinflüssen ab. Bei Kindern mit genetischer Prädisposition (HLA-DQ8- oder HLA-DQ2-Genotyp) stellt sich die Frage, ob einer Zöliakie vorgebeugt werden kann. Wie oben bereits erwähnt, wurden unter anderem die Fragen untersucht, ob Stillen einen protektiven Effekt hat und zu welchem Zeitpunkt glutenhaltige Beikost idealerweise eingeführt werden sollte. Interessante Daten gibt es dazu aus Schweden. Dort stieg die Zahl der Zöliakiefälle nach 1982 deutlich an, nachdem in diesem Jahr die Empfehlungen dahingehend geändert worden waren, dass glutenhaltige Beikost erst nach dem 6. Monat eingeführt werden sollte. 1996 wurden die Empfehlungen daraufhin erneut geändert. Es wurde nun empfohlen, glutenhaltige Beikost ab dem 4. Monat einzuführen und diese anfänglich nur in kleinen Mengen zu verabreichen, während das Kind noch gestillt wird. In der Folge ging die Zöliakieprävalenz wieder zurück. Weitere Untersuchungen und Metaanalysen zeigen, dass die Einführung von kleinen Mengen Gluten während der Stillzeit sowie eine lange Stillperiode das Zöliakierisiko reduzieren können, wobei noch nicht ganz klar ist, ob diese Massnahmen nur eine Verzögerung der Symptome oder einen permanenten Schutz bewirken (26). Die Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie empfiehlt deshalb die Einfüh-

zung von glutenhaltiger Beikost frühestens im 5. und spätestens im 7. Lebensmonat, zu Beginn nur in kleinen Mengen und idealerweise noch während der Stillzeit (27).

Die Behandlung der Zöliakie besteht in einer lebenslangen strikt glutenfreien Diät. Lebensmittel, die die Getreidesorten Weizen, Gerste oder Roggen enthalten, müssen gemieden werden. Da glutenhaltige Zutaten in vielen industriell hergestellten Produkten verwendet werden, sind die Patienten auf eine Unterstützung durch eine erfahrene Ernährungsberatung angewiesen. Gluten kann auch in Stärke oder Malz enthalten sein, sodass in industriell verarbeiteten Lebensmitteln oder bei der Ausser-Haus-Verpflegung die Vermeidung von Gluten schwierig sein kann. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Compliance, die vor allem bei Adoleszenten, Erwachsenen und beschwerdefreien Patienten, die durch Screeninguntersuchungen diagnostiziert worden sind, ungenügend sein kann (28). Da die Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät für die Patienten eine starke Einschränkung bedeutet und mit höheren Kosten für glutenfreie Lebensmittel verbunden ist, liegt die Compliance selbst bei Patienten mit symptomatischer Zöliakie nur im Bereich von 50 bis 70 Prozent. Unter einer strikt glutenfreien Diät normalisieren sich die Antikörpertiter gegen Gliadin, Endomysium und Gewebetransglutaminase üblicherweise innert weniger Monate. Regelmässige klinische Kontrollen sowie die Kontrolle der Antikörpertiter sind empfohlen. Nur etwa jede 20. Erkrankung spricht ungenügend auf glutenfreie Diät an.

In einzelnen Fällen, insbesondere wenn die Zöliakie früh im Kindesalter diagnostiziert und über lange Zeit eine strikt glutenfreie Diät eingehalten wird, kann sich im Verlauf mehrerer Jahre eine transiente

Glutentoleranz entwickeln. Allerdings wird es bei den meisten Patienten bei normaler glutenhaltiger Ernährung nach kürzerer oder längerer Latenz wieder zu einem Auftreten der Zöliakie kommen.

Zöliakieselbsthilfegruppen (z.B. die Interessengemeinschaft Zöliakie der Schweiz, www.zoeliakie.ch) bieten hilfreiche Unterstützung und wertvolle Informationen über Nahrungsmittelzusammensetzung und versteckte Glutenquellen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christian P. Braegger
Abteilung Gastroenterologie und Ernährung
Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich

Literatur:

1. Dicke WK. Coeliakie: Een onderzoek naarde nadelige invloed van sommige graansorten op de lijder aan coeliakie. Utrecht: University of Utrecht, 1950.
2. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–2524.
3. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512–515.
4. Rutz R, Ritzler E, Fierz W et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 43–47.
5. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480–1493.
6. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The Prevalence of Celiac Disease Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2005; 128: S57–S67.
7. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960–965.
8. Fasano A, Berti 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: 286–292.
9. Catassi C, Rätsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647–648.
10. Corazza GR, Valentini RA, Frisoni M, et al. Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterology* 1992; 103: 1517–1522.
11. Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803–808.

12. 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: 345–350.
13. Bevan S, Popat S, Braegger CP, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999; 36: 687–690.
14. Popat S, Bevan S, Braegger CP, et al. Genome screen of coeliac disease. *J Med Genet* 2002; 39: 328–331.
15. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007; 39: 827–829.
16. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008; 40: 395–402.
17. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333–2340.
18. Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 894–904.
19. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, et al. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000; 356: 1494–1545.
20. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914–921.
21. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343–2351.
22. Shamila Zawahir, Anca Safta, Alessio Fasano. Pediatric celiac disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 655–660.
23. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999; 117: 297–303.
24. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49: 502–505.
25. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
26. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39–43.
27. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie. Empfehlungen für die Säuglingsernährung 2009. *Paediatrica* 2009; 20 (5): 13–18.
28. O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2437–2441.