

Debuten av gluten

Har tidpunkt för glutenintroduktion någon betydelse för risken att utveckla celiaki hos högriskbarn?

Sandra Hagwall Frohm och Maria Ingmar

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Mette Axelsen
2015-05-26

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Debuten av gluten – Har tidpunkt för glutenintroduktion någon betydelse för risken att utveckla celiaki hos högriskbarn?
Författare: Sandra Hagwall Frohm och Maria Ingmar
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Mette Axelsen
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2015-05-26

Bakgrund: Celiaki är en kronisk sjukdom där tarmslemhinnan skadas vid glutenexponering och den enda behandlingen är en livslång glutenfri kost. Sjukdomen drabbar ca 1 % av världens befolkning, men majoriteten är odiagnostiserade. Intag av gluten samt genotypen HLA-DQ2/8 krävs för att utveckla celiaki, men även andra genetiska och miljömässiga faktorer förmodas vara av betydelse. En hypotes är att tidpunkt för glutenintroduktion hos spädbarn påverkar sjukdomsrisk. Idag rekommenderas gradvis introduktion av gluten från 4 till 6 månaders ålder medan barnet ammas.

Syfte: Att granska det vetenskapliga underlaget för om tidpunkt för glutenintroduktion har någon betydelse för risken att utveckla celiaki hos högriskbarn.

Sökväg: Sökningar gjordes i databaserna PubMed, Cochrane Library och Scopus med sökorden *celiac disease, gluten introduction, prevention* och *feeding*.

Urvalskriterier: RCT publicerade som originalartiklar. Studiepopulationen skulle vara spädbarn med förhöjd sjukdomsrisk i form av både genetisk predisposition (HLA-DQ2/8) och minst en förstegradssläkting med celiaki. Interventionen skulle innehålla glutenexponering vid olika tidpunkter. Artiklar skrivna på annat språk än svenska eller engelska exkluderades.

Datainsamling och analys: Sökningen gav tre artiklar vars studiekvalitet bedömdes enligt granskningsmallar från SBU. En studie exkluderades p g a låg studiekvalitet. Övriga studier sammanvägdes enligt en modifierad GRADE-mall för att mäta evidensstyrkan hos det valda effektmåttet (celiaki).

Resultat: Ingen av studierna visade någon signifikant skillnad i sjukdomsrisk hos barn som introducerats till gluten tidigt jämfört med sent, även om tidig glutenexponering var relaterat till tidigare sjukdomsdebut samt tidigare immunrespons i form av förhöjda värden på celiakispecifika antikroppar.

Slutsats: Det finns måttlig evidens (+++) för att tidpunkt för glutenintroduktion *inte* påverkar risken för celiaki i småbarnsåren hos högriskbarn. Resultatet av denna systematiska litteraturöversikt stödjer således inte den nuvarande rekommendationen om glutenintroduktion till spädbarn med avseende på att minska risken för celiaki. För att fastställa om kostrekommendationen bör ändras krävs ytterligare forskning även på andra faktorer som skulle kunna påverka sjukdomsrisk.

Abstract

Title: The debut of gluten – Does timing of gluten introduction affect the risk of celiac disease in high-risk children?
Author: Sandra Hagwall Frohm and Maria Ingmar
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Mette Axelsen
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: May 26, 2015

Background: Celiac disease is a chronic disease in which the intestinal mucosa is damaged by gluten exposure, and the only treatment is a lifelong gluten-free diet. The disease affects about 1 % of the population worldwide, but the majority are undiagnosed. Ingestion of gluten and the genotype HLA-DQ2/8 are required for disease development, although additional genetic and environmental factors are believed to be of importance. One hypothesis is that timing of gluten introduction in infants affects the disease risk. Today, gradual introduction of gluten from 4 to 6 months of age during continued breast-feeding is recommended.

Objective: To evaluate the scientific evidence of whether timing of gluten introduction affects the risk of celiac disease in high-risk children.

Search strategy: Searches were performed in the databases PubMed, Cochrane Library, and Scopus, using the search terms *celiac disease, gluten introduction, prevention and feeding*.

Selection criteria: RCTs published as original articles. The study population was to be infants with an increased risk of disease caused by genetic predisposition (HLA-DQ2/8) as well as at least one first-degree relative with celiac disease. The intervention should include gluten exposure at different time points. Articles written in languages other than Swedish or English were excluded.

Data collection and analysis: The search yielded three articles and the quality of the studies was evaluated according to SBU's grading templates. One study was excluded because of its low study quality. For the remaining studies, a modified GRADE system was used in order to assess the quality of evidence for the selected outcome (celiac disease).

Main results: None of the studies detected any significant differences with respect to disease risk of early compared to late gluten introduction, although early exposure to gluten was associated with an earlier onset of disease and an earlier immune response as evidenced by elevated levels of disease specific antibodies.

Conclusions: There is moderate evidence (+++) that timing of gluten introduction does *not* affect the risk of celiac disease during childhood in high-risk children. Thus, the result of this systematic literature review does not support the current recommendation of gluten introduction for infants with respect to reducing the risk of celiac disease. Further research on additional factors that may affect the disease risk is needed in order to determine whether the dietary recommendation should be adjusted.

Förkortningar

AGA	Antigliadin-antikroppar
anti-DGP	Antikroppar mot DGP (se nedan)
anti-tTG	Antikroppar mot tTG (se nedan)
DGP	Deamiderade gliadinpeptider
EMA	Endomysie-antikroppar
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humant leukocytantigen
HR	Hasardkvot (<i>hazard ratio</i>)
IBS	Irritable Bowel Syndrome
IEL	Intraepiteliala lymfocyter
Ig	Immunoglobulin
KVAST	Kvalitets- och standardiseringskommittén
MeSH	Medical Subject Heading
MoBa	Mor och Barn-studien (<i>Mor og Barn-undersøkelsen</i>)
PREVENTCD	Prevent Coeliac Disease
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young
TG2	Transglutaminas 2
tTG	Vävnadstransglutaminas (<i>tissue transglutaminase</i>)

Termer

Allel	Genvariant
Antigen	<i>Antibody generator</i> , ämne som stimulerar immunförsvaret att bilda antikroppar
Antikropp	Proteiner som identifierar och binder till antigen
Autoantigen	Antigen som utgörs av ett kroppseget ämne
Autoantikropp	Antikropp riktad mot ett autoantigen
Förstegradssläkting	Förälder, syskon eller barn
Genotyp	Uppsättning av gener
Haplotyp	En grupp alleler som är lokaliserade nära varandra på en kromosom och nedärvs tillsammans från generation till generation, utan att någon genetisk rekombination sker under meiosen
Hasardkvot	Risken att drabbas av en viss händelse i en grupp jämfört med en annan
Histologiskt prov	Vävnadsprov som analyseras i mikroskop
Incidens	Antal nya fall av en viss sjukdom i en befolkning under en given tidsperiod (antalet nya fall per person och år)
Kumulativ incidens	Andel personer som insjuknat i en kohort av individer med risk att insjukna under en specificerad uppföljningsperiod (t ex 1 av 1 000 barn under en 5-årsperiod)
Lamina propria	Lager av bindväv under epitelcellerna i tarmslemhinnan
Prevalens	Förekomst av en viss sjukdom (andel drabbade) i en befolkning vid en viss tidpunkt
Sensitivitet	Sannolikhet för positivt resultat när detta är det sanna resultatet (t ex att korrekt fastställa sjukdom hos en drabbad person)
Serologiskt prov	Blodprov för att påvisa antikroppar eller antigen
Specificitet	Sannolikhet för negativt resultat när detta är det sanna resultatet (t ex att korrekt utesluta sjukdom hos en frisk person)

Innehåll

Introduktion	7
<i>Bakgrund</i>	7
Gluten	7
Patofysiologi	7
Symtom	8
Prevalens	8
Genetisk predisposition för celiaki	9
Diagnostik	10
Riskfaktorer för celiaki	11
Rekommendationer om glutenintroduktion	12
<i>Problemformulering</i>	12
<i>Syfte</i>	12
<i>Frågeställning</i>	12
Metod	12
<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	12
<i>Datainsamlingsmetod</i>	13
<i>Databearbetning</i>	13
<i>Granskning av relevans och kvalitet</i>	14
Resultat	14
<i>Enskilda studiers resultat och kvalitet</i>	14
Lionetti et al. 2014	14
Sellitto et al. 2012	15
Vriezinga et al. 2014	16
<i>Evidensgradering</i>	18
Diskussion	18
<i>Interventionens effekter</i>	18
Sjukdomsdebut	18
Prevalensen av celiaki	19
Celiakispecifik autoimmunitet	19
Könsskillnader	19
<i>Evidensgraderingen</i>	20
Risk för bias	20
Överensstämmelsen mellan studierna	20
Överförbarhet till svenska förhållanden	20
<i>Styrkor och begränsningar i arbetet</i>	21
Sökningsarbetet	21
Granskningsarbetet	21
<i>Jämförelse med tidigare forskning</i>	22
Resultatet av exkluderad RCT	22
Svagheter med observationsstudier	22
<i>Klinisk relevans</i>	22
Alternativa angreppssätt	23
Celiaki ur ett samhällsperspektiv	23
Dietistens roll	23
Slutsats	24
Epilog	24
Referenser	25

Introduktion

Bakgrund

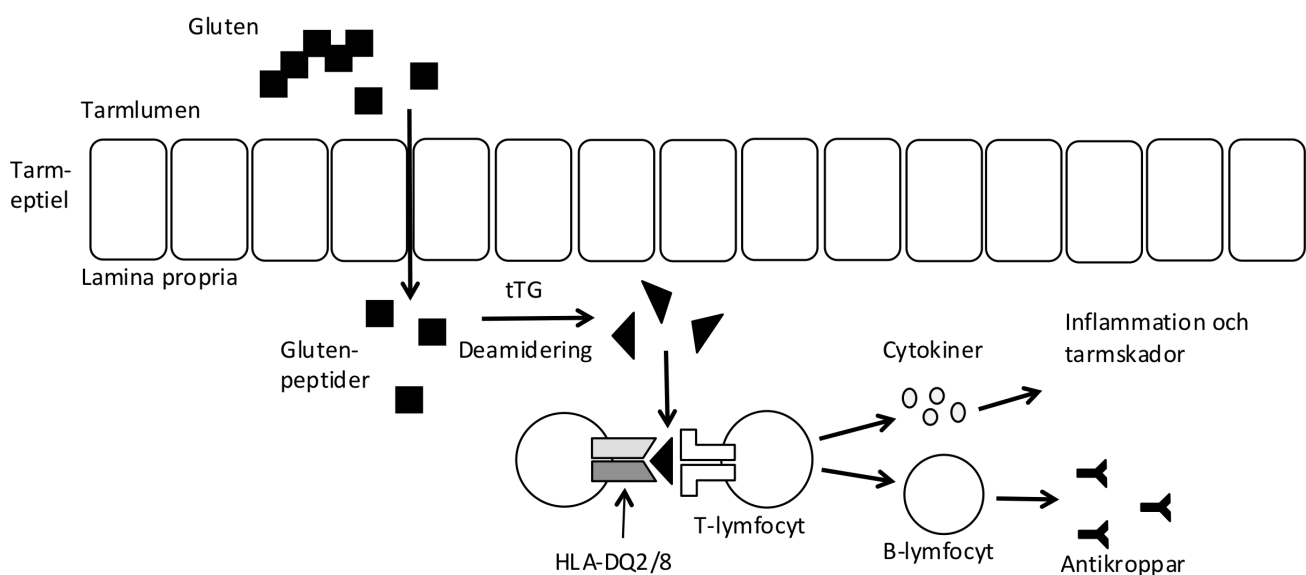
Celiaki, även kallat glutenintolerans, är en kronisk sjukdom med autoimmuna drag där tarm-slemhinnan skadas vid glutenexponering hos vissa genetiskt predisponerade individer (1, 2). Sjukdomen går inte att bota, men kan behandlas med en glutenfri kost (3). Glutenintolerans är en något missvisande benämning på sjukdomen, varför namnet celiaki (från latinets *coeliacus*, mage eller magsmärt) bör användas i klinisk verksamhet (1).

Gluten

Gluten är en benämning på det protein som är skadligt vid celiaki och som förekommer i vete, råg och korn (1). Det är en typ av lagringsprotein som finns i spannmålets kärna. Vetegluten består av två sorters proteinfractioner, gliadin och glutenin (2). Gliadin är en typ av prolamin, vilket är en polypeptid som kännetecknas av ett högt innehåll av aminosyrorna prolin och glutamin (2). Liknande prolaminer finns i råg och korn och benämns som sekalin respektive hordein (1). Även havre innehåller mindre mängder prolaminer i form av avenin, vilket dock inte orsakar någon immunologisk reaktion hos personer med celiaki (4). Havre är därmed per definition glutenfritt, men kan vara kontaminerat av gluten om det inte framställs under speciella förhållanden (4). Även majsprotein innehåller prolaminer (zein) med ett högt innehåll av prolin och glutamin, men är inte toxiskt vid celiaki (2). Prolaminernas toxicitet avgörs troligen av aminosyrasekvensen snarare än av den totala mängden prolin och glutamin (2).

Patofysiologi

Celiaki kan i vissa avseenden betraktas som en autoimmun sjukdom då den involverar produktion av autoantikroppar, d v s, antikroppar som är riktade mot kroppsegna ämnen (autoantigen) (2, 5). Autoantigenet vid celiaki utgörs av enzymet vävnadstransglutaminas (tTG), även kallat transglutaminas 2 (TG2) (6). Enzymet har en nyckelroll i kedjan av reaktioner som leder fram till den patogena immunresponser vid celiaki (Figur 1).



Figur 1. Glutenpeptider som passerar genom tarmepitelet deamideras av enzymet vävnadstransglutaminas (tTG) och binder till proteinet HLA-DQ2/8 varpå T-lymfocyter aktiveras och en patogen immunrespons initieras.

Gluten bryts inte ner fullständigt i tarmen oavsett om man har celiaki eller inte, vilket beror på det höga prolininnehållet som förhindrar enzymatisk spjälkning (2). I tarm-lumen återfinns därför relativt stora glutenpeptider. Makromolekyler som dessa kan normalt sett inte passera

genom tarmepitelet eftersom epitelcellerna är tätt sammankopplade av proteinkomplex, så kallade tight junctions. Vid obehandlad celiaki har tarmepitelet emellertid en förhöjd permeabilitet vilket gör att glutenpeptider kan släppas igenom (7). Vad som orsakar den ökade permeabiliteten från första början är inte helt klarlagt, men man har sett kopplingar mellan intag av gluten och ökad utsöndring av proteinet zonulin, som påverkar regleringen av tight junction-proteinerna (8). Det finns även teorier om att yttre faktorer som infektioner skulle kunna orsaka ökad genomsläpplighet (9). I senare stadier av sjukdomen antas den inflammatoriska processen i sig bidra till förhöjd permeabilitet och därmed möjliggöra fortsatt passage av glutenpeptider från tarmlumen in till lamina propria (7).

I lamina propria deamideras glutenpeptider i en reaktion som katalyseras av tTG (10). Detta får till följd att peptiderna blir negativt laddade och kan binda till en typ av proteiner som finns på ytan av antigenpresenterande celler och kallas för HLA (humant leukocytantigen). Det finns olika varianter av HLA, men de deamiderade glutenpeptiderna kan enbart binda till HLA-DQ2 och HLA-DQ8, hädanefter betecknat HLA-DQ2/8 (10). De känns då igen av T-lymfocyter som aktiveras och börjar utsöndra cytokiner, en sorts proinflammatoriska signalmolekyler (2). Detta är starten på en patogen immunrespons som karaktäriseras av en ökad infiltrering av T-lymfocyter i tarmepitelcellerna (IEL, intraepiteliala lymfocyter) samt olika grader av förtvinning av tarmvilli (villusatrofi) och fördjupade kryptor (krypthyperplasi) (3). Immunresponsen involverar även aktivering av B-lymfocyter som utsöndrar antikroppar riktade mot tTG och glutenpeptider (11). Tarminflammationen och de förhöjda antikropps nivåerna kvarstår så länge kosten innehåller gluten (3).

Symtom

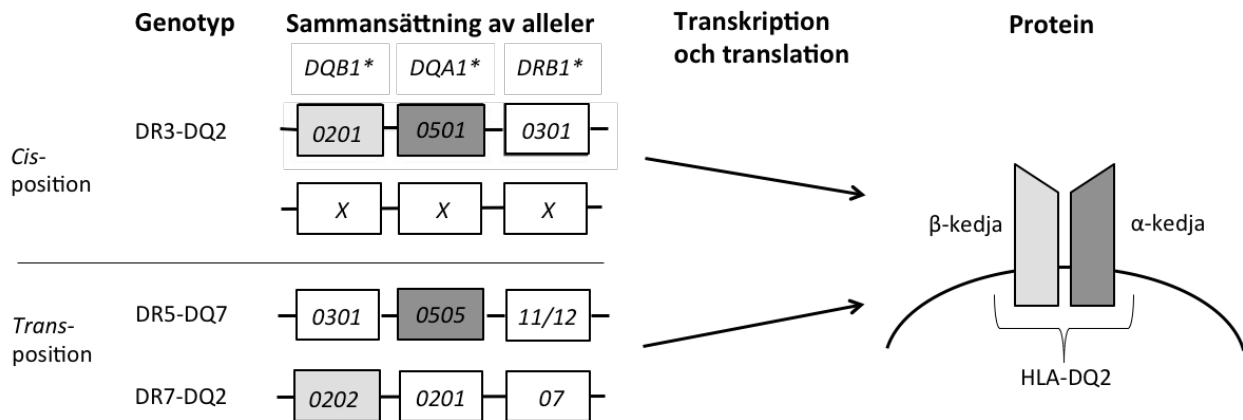
Celiaki kan troligen debutera när som helst under livet (12, 13) och yttrar sig vanligtvis på olika sätt i olika åldrar (5). Sjukdomen förknippas ofta med mag-tarmrelaterade symtom och malabsorption, men ett flertal studier har visat att ca 50 % av alla nydiagnostiserade patienter saknar gastrointestinala symtom (5). Den klassiska symtombilden med diarré, uppsvälld buk och aptitlöshet syns för det mesta hos små barn upp till 18 månaders ålder (5). I äldre åldrar är det vanligare med mer diffusa symtom, som försenad pubertet, kortväxthet, trötthet och psykisk ohälsa (5). Odiagnostiserad celiaki kan medföra näringsbrister såsom järnbristanemi och hos vuxna kan symtom som osteoporos och infertilitet uppträda (5).

Prevalens

Det är väl känt att celiaki är underdiagnostiserat (5). I västvärlden beräknas 80-90 % av alla drabbade vara odiagnostiserade, vilket har fått sjukdomen att liknas vid ett isberg (5). Den verkliga prevalensen av celiaki är således oklar, men screeningundersökningar i Europa och USA tyder på att prevalensen uppgår till ca 1 % bland vuxna och barn i den allmänna befolkningen (14, 15). Finland och Sverige förmodas vara de europeiska länder med högst andel drabbade, då prevalensen i vissa screeningstudier visat sig vara uppemot 2-3 % (15, 16). Den högsta prevalensen globalt sett, över 5 %, återfinns av ännu oklara anledningar i Saharawi-populationen i västra Sahara (17). I större delen av Afrika är celiaki annars mycket sällsynt (18). Det finns endast begränsade uppgifter om celiakiprevalensen i Asien, men liksom i västvärlden är det troligt att en stor del av alla drabbade är odiagnostiserade (5). I länder med låg konsumtion av glutenhaltiga livsmedel kan det vara svårt att ställa diagnos då kliniska fynd och symtom blir mindre tydliga vid begränsad glutenexponering (5) och celiaki kan också misstas för generell malnutrition i områden där detta är vanligt (18). De senaste decennierna har dock en stigande incidens av celiaki observerats globalt, vilket förmodas bero på ökad medvetenhet om sjukdomen i kombination med förbättrad diagnostik (18).

Genetisk predisposition för celiaki

Celiaki kräver förekomst av proteinerna HLA-DQ2/8 och gener som kodar för dessa proteiner beräknas finnas hos 30-40 % av den vita befolkningen (3). HLA-DQ2/8 är således en förutsättning, men inte det enda som krävs, för att utveckla sjukdomen. Proteinerna är uppbyggda som heterodimerer med två kedjor, β och α (Figur 2). Alleler som kodar för β -kedjan benämns som *DQB1* medan α -kedjan kodas av *DQA1*-alleler (10).



Figur 2. Två olika genotyper som kodar för samma protein (HLA-DQ2). Riskallelerna *DQB1**02 (ljusgrå) och *DQA1**05 (mörkgrå) kodar för β -kedjan respektive α -kedjan i proteinet och kan antingen sitta på samma kromosom (*cis*) som i DR3-DQ2, eller åtskilda på varsin kromosom (*trans*) som i DR5-DQ7/DR7-DQ2. Illustrerad med inspiration från Sollid 2002 (19).

De specifika riskallelerna för HLA-DQ2 utgörs av *DQB1**02 och *DQA1**05 och riskallelerna i HLA-DQ8 är *DQB1**0302 och *DQA1**0301 (10). Det finns ett antal olika genotyper som innehåller dessa riskalleler och därmed kodar för HLA-DQ2/8, vilket sammanfattas i Tabell 1. I haplotyperna DR3-DQ2 och DR4-DQ8 återfinns riskallelerna på en och samma kromosom, vilket betecknas som *cis*-position (Figur 2). De kan också sitta åtskilda på varsin kromosom, i *trans*-position, vilket är fallet i genotypen DR5-DQ7/DR7-DQ2. Haplotyperna DR3-DQ2 och DR4-DQ8 kan förekomma i antingen en kopia, alltså enbart på den ena kromosomen (hos heterozygota) eller i två kopior, en på vardera kromosom (hos homozygota). Majoriteten av alla med celiaki, 90-98 %, beräknas ha en genotyp som kodar för HLA-DQ2 medan resterande uttrycker HLA-DQ8, vilket är kopplat till en lägre risk för celiaki (10, 20). Högst sjukdomsrisk har personer som är homozygota för *DQB1**02-allelen, såsom vid två kopior av DR3-DQ2 eller vid kombinationen DR3-DQ2/DR7-DQ2 (10, 20). Individer med dessa högrisk-genotyper betecknas hädanefter som homozygota för HLA-DQ2.

Tabell 1. De vanligaste genotyperna som kodar för proteinerna HLA-DQ2 och HLA-DQ8. Fetmarkerade alleler utgör riskalleler för celiaki. Sammanställd efter Sollid 2000 (10) och Liu et al. 2014 (20).

Protein	Genotyp	Sammanställning av alleler	Risk för celiaki
HLA-DQ2	DR3-DQ2 (en eller två kopior)	<i>DQB1</i> *0201- <i>DQA1</i> *0501- <i>DRB1</i> *0301	Högst risk ¹
HLA-DQ2	DR5-DQ7 + DR7-DQ2	<i>DQB1</i> *0301- <i>DQA1</i> *0505- <i>DRB1</i> *11/12 + <i>DQB1</i> *0202- <i>DQA1</i> *0201- <i>DRB1</i> *07	
HLA-DQ8	DR4-DQ8 (en eller två kopior)	<i>DQB1</i> *0302- <i>DQA1</i> *0301- <i>DRB1</i> *04	Lägst risk ²

HLA = humant leukocytantigen

¹ Om två kopior, alternativt en kopia och samtidig förekomst av DR7-DQ2.

² Oavsett om en eller två kopior.

Diagnostik

Utredning av celiaki innefattar både serologisk analys av celiakispecifika antikroppar och i de allra flesta fall histologisk bedömning av tunntarmsbiopsi. Vid utredningen beaktas även symtom, glutenkonsumtion, ålder och riskfaktorer för celiaki (3, 21). Bestämning av HLA-genotyp kan vara av värde för att utesluta sjukdomen vid oklar diagnos eftersom risken för celiaki anses vara extremt låg vid avsaknad av HLA-DQ2/8 (3, 22).

Den serologiska utredningen kan involvera olika antikroppar (Tabell 2), varav antikroppar riktade mot tTG (anti-tTG och EMA) har högst specificitet och sensitivitet för sjukdomen (22). Ibland analyseras även antikroppar mot gliadin, antingen i form av AGA eller anti-DGP. Specificiteten och sensitiviteten för AGA är emellertid låg (22) och bör enligt de senaste riktlinjerna från ESPGHAN inte användas vid celiakiutredning, medan analys av anti-DGP kan vara befogat hos framförallt barn yngre än 2 år (3). Analyserna ska göras på antikroppar av IgA-klass under förutsättning att selektiv IgA-brist (total-IgA < 20 g/L) inte föreligger (3). IgA-brist är överrepresenterat hos personer med celiaki varför analys av total-IgA är viktigt (3). Vid IgA-brist ska istället antikroppar av IgG-klass analyseras (3).

Tabell 2. Celiakispecifika antikroppar och motsvarande antigen (3).

Antikropp	Antigen
Anti-tTG (antikroppar mot tTG)	Intracellulärt tTG
EMA (endomysie-antikroppar)	Extracellulärt tTG
AGA (antigliadin-antikroppar)	Gliadinpeptider
Anti-DGP (antikroppar mot DGP)	Deamiderade gliadinpeptider (DGP)

tTG = vävnadstransglutaminas

Den histologiska analysen utförs på ett flertal biopsiprover från slemhinnan i duodenum och inkluderar bedömning av villusatrofi och krypthyperplasi samt infiltrering av immunceller i tarmepitelet (3). Proverna klassificeras enligt den standardiserade Marsh-Oberhuber-skalan, eller i Sverige enligt KVASt (Tabell 3). Marsh 1-3 tyder på celiaki, men Marsh 1 har låg specificitet för sjukdomen (3). Det händer att celiakispecifik autoimmunitet inte åtföljs av någon histologisk förändring i tunntarmen (Marsh 0), vilket betecknas som potentiell celiaki och eventuellt kan utvecklas till celiaki med tarmskador senare i livet (1, 3). Det råder enighet om att celiakidiagnos hos vuxna bör föregås av tunntarmsbiopsi (21, 23), medan diagnos kan ställas utan biopsi hos barn med tydliga symtom och höga värden på antikroppar (3).

Tabell 3. Klassificering av tunntarmsbiopsi vid celiakiutredning enligt kriterier från Kvalitets- och standardiseringskommittén (KVASt) och den modifierade Marsh-skalan (Marsh-Oberhuber). Sammanställd efter Svenska Barnläkarföreningens vårdprogram 2012 (24).

KVASt	Marsh	Morfologi	IEL
I	0	Normala villi och kryptor	Normala
II	1	Normala villi och kryptor	Ökade
	2	Normala villi med fördjupade kryptor	
III	3a	Partiell villusatrofi med fördjupade kryptor	Ökade
	3b	Subtotal villusatrofi med fördjupade kryptor	
IV	3c	Total villusatrofi med fördjupade kryptor	Ökade

IEL = intraepiteliaala lymfocyter

Celiakiutredning förutsätter att vederbörande äter en kost som innehåller normala mängder gluten. Eliminering av gluten normaliserar nivåerna av antikroppar och förändringar i tunntarmen, vilket försvårar eller omöjliggör diagnostisering (3, 21). Så snart diagnosen har

ställt bör gluten däremot uteslutas från kosten (3). Det är av stor vikt att personer med celiaki följer en livslång glutenfri diet oavsett om intag av gluten leder till symtom eller inte eftersom obehandlad celiaki är förknippat med en rad komplikationer (5). Celiaki är även kopplat till ökad mortalitet, framförallt i lymfom och andra maligniteter, och risken tycks öka med graden av tarmskada och vid dålig följsamhet till glutenfri kost (25, 26).

Risikfaktorer för celiaki

Utöver exponering för gluten och genetisk predisposition i form av HLA-DQ2/8 finns det sannolikt en rad andra genetiska och miljömässiga faktorer som bidrar till uppkomsten av celiaki (20). En individ som är positiv för HLA-DQ2/8 och har någon släkting med celiaki betraktas ha en ärftlig risk för sjukdomen (1). Begreppet ”högriskbarn” definieras i denna uppsats som barn med HLA-DQ2/8 och minst en förstegradssläkting med celiaki.

Sjukdomsriskerna ökar med graden av släktskap då uppemot 20 % av alla som har någon drabbad förstegradssläkting utvecklar sjukdomen (27), medan motsvarande siffra för enäggstvillingar är ca 80 % om den ena tvillingen är drabbad (28). Flickor har högre risk att utveckla sjukdomen än pojkar och det finns också en koppling mellan celiaki och andra autoimmuna sjukdomar, exempelvis diabetes typ 1 (20, 29). En ökad sjukdomsrisk ses även hos personer med vissa kromosomavvikelser såsom Downs syndrom (30), Turners syndrom (31) och Williams syndrom (32).

Flera faktorer under tidig barndom har föreslagits påverka risken för celiaki. Upprepade magtarminfektioner såväl som andra vanliga barninfektioner har i vissa studier kopplats till ökad celiakiincidens (9, 33). Vidare tycks barn som är födda under vår och sommar löpa en högre sjukdomsrisk än barn födda under vinterhalvåret (29, 34, 35). Detta skulle kunna förklaras av låga nivåer av vitamin D och/eller hög förekomst av infektioner under vintern, då sommarfödda barn börjar introduceras till mat och därmed gluten (34, 35). Även andra faktorer kopplade till introduktionen av gluten förmodas påverka risken för celiaki, däribland amningslängd, amning vid glutenintroduktionen, barnets ålder vid den första glutenexponeringen samt mängd och typ av gluteninnehållande spannmål (36). Forskning på området visar skilda resultat då ålder för glutenintroduktion har visat sig vara kopplat till sjukdomsriskerna i vissa studier (37, 38), men inte i andra (36, 39-41). Likaså har man i några studier sett effekter av amning (36, 39, 42) medan detta inte påvisats i andra fall (37, 38, 41).

Något som tyder på att former för glutenintroduktion kan vara av betydelse är den skandinaviska celiakiepidemin som pågick under ca 10 års tid med start i mitten av 1980-talet (43). Epidemin sammanföll med ett antal förändringar i spädbarnskosten varav den första var att den rekommenderade åldern för glutenintroduktion försköts från 4 till 6 månaders ålder år 1982 (43). Detta medförde att en större andel av alla spädbarn introducerades till gluten först efter avslutad amning (43). Mellan år 1985-1987 ökade incidensen av symtomatisk celiaki kraftigt hos barn under 2 år, från 1 till 4 fall per 1 000 födda barn (43). Under samma period (1981-1983) fördubblades glutenhalten i välling då mjöl ersatte en del av mjölken i syfte att minska proteininnehållet (43, 44). Epidemin började klinga av år 1995, vilket sammanträffade med att glutenintaget från välling minskade med en tredjedel samtidigt som fler barn fortfarande amnades vid 6 månaders ålder (43). Året därpå ändrades även den nationella rekommendationen om glutenintroduktion tillbaka till den ursprungliga (43). Sammantaget tyder detta på att både tidpunkt för glutenintroduktion, mängd gluten och amning har betydelse för incidensen av symtomatisk celiaki hos småbarn (43, 45, 46).

Rekommendationer om glutenintroduktion

I Sverige rekommenderar Livsmedelsverket att gluten introduceras i form av smakportioner från 4 månaders ålder, helst under samtidig amning (47). Från 6 månaders ålder förespråkas gradvis ökning av glutenmängden (47). Dessa rekommendationer är i linje med ESPGHANs råd att gluten bör introduceras successivt mellan 4 och 7 månaders ålder medan barnet ammas (48). Utöver att minska risken för celiaki anses detta även minska risken för diabetes typ 1 och veteallergi (48). Amerikanska riktlinjer förespråkar däremot introduktion av mat, inklusive glutenhaltiga livsmedel, först vid 6 månaders ålder under fortsatt amning (49).

Problemformulering

Celiaki är en kronisk sjukdom som kräver livslång behandling i form av glutenfri kost och är associerad med ett flertal komplikationer. Sjukdomen är multifaktoriell och påverkas troligen av såväl ärftlighet som miljöfaktorer och immunologiska faktorer. Det är känt att genetisk predisposition i form av HLA-DQ2/8 krävs för att utveckla sjukdomen, däremot vet man inte varför endast vissa individer med denna genuppsättning drabbas. En hypotes är att former för introduktionen av gluten hos spädbarn kan påverka risken. Både amning, tidpunkt för glutenintroduktion samt mängd och typ av gluten har visat sig vara associerat till utvecklingen av celiaki. Det vetenskapliga underlaget är emellertid bristfälligt då forskning på området visar tvetydiga resultat. Trots det ges idag specifika råd om hur gluten bör introduceras till spädbarn i syfte att minska risken för sjukdomen, men den rekommenderade tidpunkten för glutenintroduktion skiljer sig något mellan olika länder. Rekommendationen riktar sig till hela befolkningen och man skiljer inte på om barnet har någon riskfaktor för sjukdomen, såsom förstagradssläkting med celiaki. Forskningen baseras främst på observationsstudier och det finns ett behov av att sammanställa resultaten från interventionsstudier för att aktualisera kunskapsläget och utforska evidensen bakom de kostråd som ges idag. Särskilt relevant är det att undersöka huruvida celiaki kan förebyggas hos barn med förhöjd sjukdomsrisk.

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt är att granska det vetenskapliga underlaget för om tidpunkten för glutenintroduktion hos spädbarn, definierat som åldern vid den första glutenexponeringen, har betydelse för risken att utveckla celiaki hos högriskbarn.

Frågeställning

Har tidpunkt för glutenintroduktion någon betydelse för risken att utveckla celiaki hos barn med hög risk i form av genetisk predisposition (HLA-DQ2/8) och minst en förstagradssläkting med sjukdomen?

Metod

En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed, Cochrane Library och Scopus.

Inklusions- och exklusionskriterier

Studierna som inkluderades var randomiserade, kontrollerade humanstudier publicerade som originalartiklar. Inklusionskriterier för studiepopulationen var spädbarn med minst en förstagradssläkting med celiaki och genetisk predisposition i form av HLA-DQ2/8. Barnen skulle antingen ammas eller få modersmjölksersättning men inte ha introducerats till mat. Interventionen skulle bestå av glutenexponering (via livsmedel eller tillskott) vid förbestämda tidpunkter. Artiklar på annat språk än svenska eller engelska exkluderades.

Datansamlingsmetod

Sökningar genomfördes vid två tillfällen i mars 2015 (Tabell 4). Sökorden som användes var *celiac disease*, *prevention*, *gluten introduction* och *feeding*. I databaserna gjordes tre olika sökningar vardera med samma kombination av sökord i samtliga databaser, dock med olika variationer i format beroende på upplägget i databasernas sökfunktioner. I PubMed användes *celiac disease* som en MeSH-term för att även inkludera studier med andra benämningar på sjukdomen, såsom *coeliac disease*, *gluten enteropathy*, *gluten sensitive-enteropathy* och *celiac sprue*. I övriga databaser generade sökordet *celiac* även träffar på den alternativa stavningen *coeliac*. Sökningarna avgränsades till *clinical trial*, *trials* respektive *article* i de olika databaserna. I Scopus gjordes även avgränsningar med avseende på språk med anledning av det stora antalet träffar.

Tabell 4. Sammanställning av litteratursökningen.

Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (varav dubletter*)	Referenser till utvalda artiklar
PubMed	2015-03-12	"Celiac Disease"[Mesh] AND prevention	Clinical Trial	24	2	Lionetti et al. 2014 (50), Vriezinga et al. 2014 (51)
PubMed	2015-03-12	"Celiac Disease"[Mesh] AND gluten introduction	Clinical Trial	12	3 (2)	Sellitto et al. 2012 (52)
PubMed	2015-03-12	"Celiac Disease"[Mesh] AND feeding	Clinical Trial	11	3 (3)	
Cochrane Library	2015-03-12	celiac disease AND prevention	Trials	18	2 (2)	
Cochrane Library	2015-03-12	celiac disease AND gluten introduction	Trials	9	3 (3)	
Cochrane Library	2015-03-12	celiac disease AND feeding	Trials	12	3 (3)	
Scopus	2015-03-18	"celiac disease" AND prevention	Article, English	118	0	
Scopus	2015-03-18	"celiac disease" AND gluten introduction	Article, English, Swedish	210	2 (2)	
Scopus	2015-03-18	"celiac disease" AND feeding	Article, English, Swedish	270	2 (2)	
Totalt antal utvalda artiklar:					3	

* Med dubletter avses artiklar som redan valts ut vid tidigare sökningar.

Databearbetning

Litteratursökningen gav totalt 684 träffar, varav många dubletter. En första bedömning av studiernas relevans gjordes genom granskning av titel, abstrakt och i vissa fall metoddel. Majoriteten av alla studier exkluderades eftersom de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Anledningen var i flera fall att studierna inte innefattade någon intervention utan var t ex fall-kontrollstudier, prospektiva kohortstudier, retrospektiva studier eller översiktsartiklar (reviews). Av de interventionsstudier som hittades var de flesta utförda på äldre barn eller

vuxna och undersökte inte effekten av glutenintroduktion, utan innefattade interventioner såsom läkemedel eller glutenfria produkter. En studie (53) hade den eftersökta kost-interventionen men uppfyllde inte samtliga inklusionskriterier, då förekomst av förstagsläkting med celiaki inte uppgavs och några barn saknade HLA-DQ2/8. Studien exkluderades således. Sökningarna gav även träffar på helt andra typer av studier, exempelvis metoder för att diagnostisera celiaki. Vidare var det inte alla studier som handlade om celiaki, utan om relaterade sjukdomar såsom cystisk fibros och diabetes typ 1. Sökningarna genererade även träffar på studier om födoämnesallergier. Slutligen återstod tre artiklar för vidare granskning.

Granskning av relevans och kvalitet

Två oberoende granskare gjorde en enskild bedömning av varje artikel utifrån SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier (54). Studierna bedömdes utifrån risk för systematiska fel (bias), behandlingsbias, bedömningsbias (för valt utfallsmått), bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Utifrån detta gjordes en sammanvägd bedömning av artiklarnas totala risk för bias för det valda utfallsmåttet, vilket översattes till studiekvalitet för detta utfallsmått. Låg, medelhög eller hög risk för bias motsvarade hög, medelhög respektive låg studiekvalitet. Studierna kunde även tilldelas graderade omdömen såsom låg till medelhög eller medelhög till hög. Efter en gemensam diskussion mellan granskarna gjordes en slutgiltig bedömning av varje artikels relevans och studiekvalitet. En studie (52) ansågs ha låg studiekvalitet och uteslöts från vidare evidensgradering. Övriga två artiklar vägdes samman med hjälp av en modifierad mall för bedömning enligt GRADE, som tillhandahölls av Göteborgs universitet. Graderingen utgick från högsta möjliga studiekvalitet (++++) då sammanvägningen baserades på RCT. Evidensgraderingen gjordes genom att beakta risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. Beroende på om några osäkerheter eller problem förelåg kunde graderingen sänkas med ett eller flera steg. Den slutliga evidensstyrka graderades som antingen hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+), där det senaste innebar avsaknad av vetenskapligt underlag för effektmåttet.

Resultat

En sammanfattning av de granskade studiernas upplägg, resultat och studiekvalitet för utfallsmåttet celiaki redovisas i Tabell 5. Studiekvaliteten bedömdes vara låg i en av studierna och medelhög till hög i övriga två studier.

Enskilda studiers resultat och kvalitet

Lionetti et al. 2014: *Introduction of Gluten, HLA Status and the Risk of Celiac Disease in Children* (50)

Studiepopulationen bestod av 832 nyfödda barn med minst en förstagsläkting med celiaki som rekryterades från 20 olika centra i Italien mellan år 2003 och 2008. Barnen randomiserades till interventions- eller kontrollgrupp. Interventionsgruppen introducerades till gluten via vanlig mat från 6 månaders ålder, medan kontrollgruppen åt glutenfri kost från 6 månaders ålder och började äta vanlig mat innehållande gluten först vid 12 månaders ålder. När barnen var 15 månader gamla fastställdes HLA-genotyp och barn utan HLA-DQ2/8 (totalt 154 individer) exkluderades från den vidare analysen. Screening för celiakispecifika antikroppar (IgA-anti-tTG och IgA-AGA hos barn < 2 år och IgA-anti-tTG hos äldre barn, alternativt IgG-AGA vid IgA-brist) skedde vid 15 månaders ålder och därefter vid 2, 3, 5, 8 och 10 års ålder. Förhöjda antikroppar bekräftades med upprepade provtagningar och vid positivt resultat rekommenderades biopsi. För att få diagnosen celiaki krävdes Marsh 2-3 på biopsiprovet, även om ett fåtal barn fick diagnosen utan att genomgå biopsi. Barn med Marsh 0-1 fick

diagnosen potentiell celiaki och fortsatte att följas upp. För de flesta av dessa barn normaliserades nivåerna av antikroppar trots att ingen glutenfri kost påbörjades.

Resultat: Vid 2 års ålder fanns det signifikanta skillnader mellan interventions- och kontrollgruppen då barnen i interventionsgruppen hade högre prevalens av såväl celiaki (12 % vs 5 %, $p = 0,01$) som celiakispecifik autoimmunitet (16 % vs 7 %, $p = 0,002$). Vid 5 års ålder fanns det inte längre några signifikanta skillnader då prevalensen av celiaki var 16 % i både interventions- och kontrollgrupp och prevalensen av celiakispecifik autoimmunitet uppgick till 21 % respektive 20 %. Slutsatsen var därför att tidpunkt för glutenintroduktion inte påverkar risken att utveckla celiaki, men att senare glutenintroduktion är kopplat till senare sjukdomsdebut. Man såg inte heller någon effekt av vare sig amningslängd, amning jämfört med modersmjölkersättning vid glutenintroduktion, antal eller typ av förstagrads släktingar med celiaki, barnets kön eller mag-tarminfektioner under tidig barndom. Däremot såg man att homozygota för HLA-DQ2 hade en signifikant högre risk för sjukdomen.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha medelhög till hög studiekvalitet. En stor svaghet var att studien inte var blindad. Vidare var bortfallet obalanserat mellan grupperna, med 10 % bortfall i kontrollgruppen (sen glutenintroduktion) jämfört med 5 % i interventionsgruppen. Det totala bortfallet (15 %) var emellertid inte så stort att det påverkade den statistiska styrkan enligt författarnas beräkningar. Studien utfördes på en stor studiepopulation och grupperna var sammansatta på ett likartat sätt. En styrka var också att uppföljningstiden var relativt lång. Man hade även tydliga definitioner för hur utfallsmåttet definierades och diagnostiserades och använde lämpliga metoder för att mäta och statistiskt analysera utfallet.

Sellitto et al. 2012: *Proof of Concept of Microbiome-Metabolome Analysis and Delayed Gluten Exposure on Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At-Risk Infants* (52)

Studiepopulationen bestod av 30 nyfödda barn med minst en förstagrads släkting med celiaki och genetisk predisposition (HLA-DQ2/8) som rekryterades från ett center i Baltimore, USA, mellan år 2005 och 2009. Studiens primära syfte var att undersöka tarmfloras inverkan på utvecklingen av celiakispecifik autoimmunitet samt hur tarmfloran påverkas av tidig jämfört med sen glutenintroduktion. Barnen randomiserades till interventions- eller kontrollgrupp. Från 6 till 12 månaders ålder åt barnen i båda grupperna en glutenfri kost med dagligt tillskott av antingen gluten (intervention) eller placebo. Från 12 månaders ålder åt barnen vanlig mat innehållande gluten. Mätningar av celiakispecifika antikroppar (IgA- och IgG-AGA, IgA- och IgG-anti-tTG, IgA-EMA) genomfördes innan interventionen påbörjades och sedan var sju till åtta månader upp till 24 månaders ålder. Barnen delades även in i två undergrupper med åtta barn i vardera grupp, som lämnade avföringsprover för analys av bakterier och metaboliter.

Resultat: Inget av barnen i kontrollgruppen hade utvecklat celiaki vid 24 månaders ålder, däremot uppgavs prevalensen av celiaki vid denna tidpunkt till 13 % (ett av åtta barn) i interventionsgruppen. Vidare var den kumulativa incidensen av förhöjda IgG-AGA högre bland barn i interventionsgruppen (56 % vs 0 % vid 24 månaders ålder). Författarna drog slutsatsen att det kan vara fördelaktigt att senarelägga glutenintroduktionen från 6 månaders ålder till minst 12 månaders ålder hos barn med genetisk risk för celiaki.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha låg studiekvalitet då det fanns många betydande svagheter. Studiepopulationen var liten och information om relevanta baslinjevariabler saknades för vissa individer. Studien uppgavs vara dubbelblindad och randomiserad, men randomiseringsprocessen fanns ej beskriven. Vidare rekryterades nya deltagare efter randomiseringen för att uppnå balanserade gruppstorlekar och dessa randomiserades rimligen

inte då bortfallet endast skedde i den ena gruppen. Den totala storleken på bortfallet är oklar eftersom inte alla individer hann följas upp innan resultatet publicerades. Ytterligare svagheter är att uppföljningen var kort och att man inte uppgav något primärt utfallsmått. Det fanns även många brister i definitioner, t ex hur man diagnostiserade utfallet. Inga statistiska tester rapporterades och ingen statistisk signifikans för effektmåttet uppgavs. Studien saknade även beräkning av statistisk styrka. Genom korrespondens med författarna kunde enstaka oklarheter redas ut, men många frågor förblev obesvarade.

Vriezinga et al. 2014: *Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease* (51)

Studiepopulationen bestod av 944 barn med minst en förstegradssläkting med celiaki och genetisk predisposition (HLA-DQ2/8) som rekryterades från åtta olika länder (se Tabell 5) mellan år 2007 och 2010. Barnen randomiserades till antingen interventions- eller kontrollgrupp. Från 4 till 6 månaders ålder fick barnen dagligt tillskott av gluten (intervention) respektive placebo samtidigt som de ammadess eller fick modersmjölksersättning. Därefter introducerades alla barn succesivt till vanlig mat innehållande gluten. Mätning av celiakispecifika antikroppar (IgA-anti-tTG och IgA-AGA, eller motsvarande antikroppar av IgG-klass vid IgA-brist) gjordes vid 4, 6, 9, 12, 18 och 24 månaders ålder och årsvis därefter. Vid upprepade förhöjda värden erbjöds biopsi. För att fastställa celiakidiagnos krävdes Marsh 2-3 på biopsiprovet. Ett fåtal barn fick diagnos utan biopsi i enlighet med ESPGHANs kriterier. Enstaka barn fick diagnosen potentiell celiaki.

Resultat: Vid 3 års ålder fanns det inga signifikanta skillnader i kumulativ incidens av celiaki mellan de två grupperna (5,2 % vs 5,9 %, $p = 0,47$) och inte heller några skillnader i celiakispecifik autoimmunitet (7,0 % vs 5,7 %, $p = 0,53$). Totalt sett var den kumulativa incidensen av celiaki högre hos flickor jämfört med pojkar ($p = 0,02$). Om flickor och pojkar analyserades separat var den kumulativa incidensen hos flickor i interventionsgruppen signifikant högre än hos flickor i kontrollgruppen (8,9 % vs 5,5 %, $p = 0,02$). Någon liknande effekt såg man inte hos pojkarna och observationen antas bero på en högre frekvens av homozygota för HLA-DQ2 bland flickorna i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Författarnas slutsats var därför att tidpunkt för glutenintroduktion inte påverkar risken för celiaki hos vare sig flickor eller pojkar. Däremot var HLA-genotyp signifikant kopplat till sjukdomsrisk då fler barn som var homozygota för HLA-DQ2 utvecklade sjukdomen ($p < 0,001$). Barn med denna genotyp fick även celiaki vid lägre ålder. Man såg ingen effekt av glutenmängd i barnens kost, amningslängd, amning jämfört med modersmjölksersättning vid glutenintroduktion, antal förstegradssläktingar med celiaki, infektioner, vaccinationer eller nationalitet.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha medelhög till hög studiekvalitet. Den största svagheten var att bortfallet var stort (25 %) vilket troligen försvagade den statistiska styrkan. Bortfallet var dock balanserat mellan grupperna. Ytterligare en svaghet var att det fanns obalanser i gruppernas baslinjevariabler, med signifikant fler homozygota för HLA-DQ2 i den ena gruppen. Detta hanterades emellertid adekvat när utfallet analyserades. Studien hade många styrkor i form av en stor studiepopulation som rekryterades från flera olika länder. En styrka var också att studien var dubbelblindad. Vidare definierades utfallsmåttet tydligt och lämpliga metoder för att mäta och statistiskt analysera utfallet användes.

Tabell 5. Sammanfattning av de granskade studiernas upplägg, resultat och studiekvalitet med avseende på utfallsmåttet celiaki.

Publikation	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Effektmått: celiaki	Studiekvalitet
Lionetti et al. 2014 (50)	RCT	832 nyfödda barn (50 % flickor) från Italien. Exklusiv amning och/eller modersmjölksersättning till 6 mån ålder.	I: Glutenexponering vid 6 mån ålder i form av vanlig mat (genomsnittligt intag av 3 g gluten/dag vid 9 mån ålder). K: Glutenexponering vid 12 mån ålder i form av vanlig mat. Dessförinnan glutenfri kost mellan 6-12 mån ålder.	Prevalens vid 5 års ålder: I = 16 % K = 16 % HR 0,9 (KI 0,6-1,4) p = 0,78	Medelhög
Sellitto et al. 2012 (52)	RCT, dubbelblind	30 nyfödda barn (50 % flickor) från USA. Exklusiv amning till 6 mån ålder.	I: Glutenexponering vid 6 mån ålder i form av dagligt tillskott av renat vetegluten (3-5 g/dag beroende på ålder) i tillägg till glutenfri kost. Vanlig mat från 12 mån ålder. K: Glutenexponering vid 12 mån ålder i form av vanlig mat. Dessförinnan glutenfri kost mellan 6-12 mån ålder med dagligt tillskott av placebo i form av renad majsstärkelse (3-5 g/dag beroende på ålder).	Prevalens vid 2 års ålder: I = 13 % K = 0 % HR ej angivet p = ej angivet	Låg
Vriezinga et al. 2014 (51)	RCT, dubbelblind	944 nyfödda barn (48 % flickor) från Israel, Italien, Kroatien, Nederländerna, Polen, Spanien, Tyskland och Ungern. Exklusiv amning och/eller modersmjölksersättning till 6 mån ålder.	I: Glutenexponering från 4 mån ålder i form av dagligt tillskott av 100 mg immunologiskt aktivt gluten (200 mg vetegluten + 1,8 g laktos) i 8 veckor. Från 6 mån ålder gradvis glutenintroduktion via vanlig mat. K: Glutenexponering vid 6 mån ålder genom gradvis glutenintroduktion via vanlig mat. Dessförinnan placebo (dagligt tillskott av 2 g laktos) under 8 veckor från 4 mån ålder.	Kumulativ incidens vid 3 års ålder: I = 5,9 % K = 4,5 % HR 1,2 (KI 0,8-1,9) p = 0,47	Medelhög

RCT = randomiserad kontrollerad studie; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; HR = hasardkvot; p = p-värde

Evidensgradering

Resultatet av den sammanvägda GRADE-bedömningen sammanfattas i Tabell 6. Effektmåttet som bedömdes var celiaki relaterat till tidig eller sen glutenintroduktion. Evidensstyrkan för effektmåttet bedömdes vara måttlig (+++) baserat på de två artiklarna med medelhög till hög studiekvalitet som vägdes samman. Det huvudsakliga skälet till att evidensen inte bedömdes som hög (++++) var att studierna ansågs ha begränsad överförbarhet till svenska förhållanden. Det fanns även vissa begränsningar i risk för bias och överensstämmelse mellan studierna, men detta ansågs inte vara tillräckligt för ytterligare nedgradering av evidensstyrkan.

Tabell 6. Evidensgradering enligt GRADE för effektmåttet celiaki relaterat till tidig eller sen glutenintroduktion.

Bedömda aspekter	Bedömning	Evidensgradering
Ingående studier	2 st RCT	++++
Risk för bias	Vissa begränsningar ¹	Ingen nedgradering
Överensstämmelse mellan studierna	Viss heterogenitet ²	Ingen nedgradering
Överförbarhet	Osäkerhet ³	Nedgradering (-1)
Precision	Inga problem	Ingen nedgradering
Publikationsbias	Inga problem	Ingen nedgradering
Evidensstyrka	Måttlig	+++

¹ Oblindad och obalanserat bortfall (50), stort bortfall och obalanser i baslinjevariabler (51).

² Skillnader i interventionen (typ av gluten och ålder vid introduktionen), olika lång uppföljning.

³ Begränsad överförbarhet till svenska förhållanden då inga svenska barn fanns i studiepopulationerna.

Diskussion

Syftet med denna litteraturöversikt var att undersöka det vetenskapliga underlaget för om tidpunkt för glutenintroduktion har någon effekt på risken för celiaki hos högriskbarn. Tre studier granskades, men endast två ansågs ha tillräckligt hög studiekvalitet för att inkluderas i evidensgraderingen. Resultatet visar att det finns måttlig evidens (+++) för att tidpunkt för glutenintroduktion *inte* påverkar risken att utveckla celiaki hos högriskbarn.

Interventionens effekter

Ingen av studierna visade att risken för celiaki påverkades av interventionen, då man inte såg någon signifikant skillnad i prevalensen av celiaki vid tidig jämfört med sen glutenexponering (gluten vid 4 jämfört med 6 månaders ålder, alternativt vid 6 jämfört med 12 månaders ålder).

Sjukdomsdebut

En intressant observation är att Lionetti et al. (50) rapporterade en signifikant högre risk för celiaki i interventionsgruppen (tidig glutenintroduktion) vid 2 års ålder, men att skillnaderna mellan grupperna hade utjämnats vid 5 års ålder. Detta tyder på att tidpunkten för glutenintroduktion kan ha betydelse för sjukdomsdebuten, men att den totala risken på sikt inte påverkas. För att dra några slutsatser om den långsiktiga effekten av interventionen är det därmed nödvändigt att följa barnen tillräckligt länge. Uppföljningen skiljde sig åt mellan alla tre studier då Sellitto et al. (52) mätte utfallet vid 2 års ålder, Vriezinga et al. (51) vid 3 års ålder och Lionetti et al. (50) vid 5 års ålder, även om vissa barn i de två senare studierna följdes längre. Lionetti et al. (50) fann att majoriteten av barnen som utvecklade celiaki gjorde det inom 5 års ålder och att 80 % av barnen fick diagnosen innan de var 3 år gamla. Vriezinga et al. (51) redovisar däremot en betydande ökning i prevalensen av celiaki mellan 3 och 5 års ålder, då andelen drabbade i genomsnitt steg från 5,2 % till 12 % under denna tidsperiod. En uppföljning som är kortare än 5 år medför således en risk för underdiagnostisering.

Prevalensen av celiaki

Den genomsnittliga prevalensen av celiaki vid 5 års ålder i studierna av Lionetti et al. (50) och Vriezinga et al. (51) var 16 % respektive 12 %. Dessa siffror är högre än prevalensen i den allmänna befolkningen, som beräknas uppgå till ca 1 % i västvärlden (14, 15). Skillnaden i prevalens kan förklaras av att studiepopulationerna i de granskade studierna endast bestod av högriskbarn med två riskfaktorer för sjukdomen (HLA-DQ2/8 och minst en förstagrads-släktning med celiaki). Den rapporterade prevalensen är i linje med andra studier av förstagrads-släktningar till drabbade individer, där en prevalens på ca 5-20 % har uppmätts (27). Siffrorna är inte direkt jämförbara eftersom man inte tagit hänsyn till HLA-DQ2/8 i samtliga studier, men resultatet tyder ändå på att populationerna i de granskade studierna är representativa för högriskbarn.

Celiakispecifik autoimmunitet

I samtliga studier observerades skillnader i immunrespons hos barn under 2 år, med högre nivåer av celiakispecifika antikroppar hos barn som introducerats till gluten tidigt. Både Lionetti et al. (50) och Vriezinga et al. (51) rapporterar dock att skillnaderna mellan grupperna utjämnas när barnen blir äldre. Sellitto et al. (52) väljer istället att lyfta fram skillnaderna i autoimmunitet vid 2 års ålder som ett huvudsakligt fynd, trots att man inte redovisar några siffror över statistisk signifikans. Särskilt bekymmersamt är detta då man enbart redovisar IgG-AGA, som har låg specificitet och sensitivitet för celiaki (3, 22), trots att man även screenat för de mer tillförlitliga anti-tTG och IgA-AGA. Således föreligger en uppenbar risk för snedvridet resultat. Författarna hävdar visserligen inte att de höga antikropps-nivåerna direkt indikerar en ökad sjukdomsrisk, utan i likhet med Lionetti et al. (50) drar man slutsatsen att tidig glutenintroduktion leder till tidigare sjukdomsdebut. För att bekräfta detta antagande hade Sellitto et al. (52) dock behövt en större studiepopulation såväl som längre uppföljning.

Det är känt att barn med genetisk predisposition för celiaki kan ha övergående positiva eller fluktuerande nivåer av celiakispecifika antikroppar utan att utveckla sjukdomen (55). Vid potentiell celiaki, då höga nivåer av antikroppar föreligger utan att tunntarmen är skadad, kan nivåerna av antikroppar sjunka spontant utan att gluten exkluderas ur kosten. Detta skedde hos majoriteten (86 %) av alla barn som diagnostiserades med potentiell celiaki i studien av Lionetti et al. (50), vilket redovisas i en separat artikel (56). Celiakispecifik autoimmunitet i småbarnsåren är därmed inte självklart associerat till risken för celiaki.

Könsskillnader

Vriezinga et al. (51) påvisade en signifikant högre prevalens av celiaki hos flickor jämfört med pojkar, då nästan dubbelt så många flickor i studiepopulationen drabbades. Även Lionetti et al. (50) rapporterade en högre risk för celiaki hos flickor än hos pojkar, men denna skillnad var inte signifikant. Liknande könsskillnader har även observerats i flera andra studier (20, 29, 57). Det är allmänt känt att flickor löper en högre risk för autoimmuna sjukdomar och orsaken till detta är fortfarande oklar, men genetiska faktorer förmodas vara av betydelse (57).

Vid separata analyser av flickor och pojkar påvisade Vriezinga et al. (51) en signifikant högre celiakiprevalens hos flickor i interventionsgruppen (tidig glutenintroduktion) jämfört med flickor i kontrollgruppen. Man väljer dock att inte redovisa detta som något betydande fynd. I interventionsgruppen var fler flickor homozygota för HLA-DQ2, vilket enligt författarna kan vara orsak till den ökade celiakiprevalensen. Denna hypotes är rimlig då det är välkänt att homozygota för HLA-DQ2 har en ökad sjukdomsrisk (10, 20). Det låga antalet individer i de olika HLA-grupperna medförde att man inte kunde göra några statistiska analyser för att

säkerställa att den observerade effekten (högre risk för flickor i interventionsgruppen) enbart förklaras av HLA-genotyp och inte är kopplad till tidpunkt för glutenintroduktion. Lionetti et al. (50) redovisade inte några separata analyser av flickor och pojkar och det är därmed oklart om det fanns några könsskillnader i interventionens effekt.

Evidensgraderingen

Studien av Sellitto et al. (52) exkluderades från evidensgraderingen då den hade många betydande svagheter som resulterade i att studiekvaliteten bedömdes som låg. Om studien hade inkluderats i den sammanvägda evidensgraderingen skulle evidensen för utfallsmåttet blivit lägre, men slutsatserna hade varit desamma eftersom resultatet bedömdes vara i linje med övriga studier. De två studier (50, 51) som evidensgraderingen baserades på ansågs hålla god kvalitet, men det fanns vissa osäkerheter gällande risk för bias, överensstämmelse mellan studierna samt överförbarheten till svenska förhållanden.

Risk för bias

Hos båda studierna förelåg en viss risk för bortfallsbias. Lionetti et al. (50) hade ett obalanserat bortfall, med ett högre bortfall i kontrollgruppen. Majoriteten av barnen i denna grupp föll bort strax efter randomiseringen och inkluderades därför inte i den slutliga analysen, vilket medför en viss osäkerhet i utfallet. En trolig orsak till det stora bortfallet är att föräldrarna inte ville avvakta ända till 12 månader med att introducera gluten till sina barn. Eftersom studien inte var blindad var föräldrarna medvetna om vilken intervention som gavs. En oblindad studiedesign medför i sig en risk för bias, men i denna studie har det mindre betydelse då utfallet (celiakidiagnos) mäts med objektiva metoder. Studien av Vriezinga et al. (51) var blindad, men hade ett stort bortfall som troligen medförde att den statistiska styrkan blev lägre än planerat. En annan svaghet var att det fanns obalanser mellan grupperna med avseende på HLA-genotyp, med högre frekvens av homozygota för HLA-DQ2 bland flickorna i interventionsgruppen, vilket försvårar tolkningen av resultatet.

Överensstämmelsen mellan studierna

Studierna hade en viss heterogenitet då interventionerna var utformade på olika sätt och hade olika lång uppföljning. Dessutom tillämpades något skilda gränsvärden för antikroppar och IgA-brist. En annan skillnad är att utfallet redovisades som prevalensen av celiaki av Lionetti et al. (50), medan Vriezinga et al. (51) använde begreppet kumulativ incidens. I detta fall är dessa statistiska termer dock synonyma då studiepopulationerna bestod av spädbarn som ännu inte insjuknat vid interventionens start. Övriga olikheter bedömdes inte heller vara av någon större betydelse för den sammanvägda evidensen eftersom båda studierna kom fram till att interventionen inte hade någon effekt. Om det däremot hade funnits någon effekt skulle studiernas heterogenitet gjort det svårt att dra några slutsatser om exakt effektstorlek.

Överförbarhet till svenska förhållanden

Den huvudsakliga anledningen till att det sammanvägda effektmåttet nedgraderades från hög till måttlig evidensstyrka, var att överförbarheten till svenska förhållanden bedömdes som osäker. Ingen av studiepopulationerna inkluderade barn som rekryterats i Sverige och interventionerna skiljde sig från svenska rekommendationer om glutenintroduktion. I Sverige rekommenderas introduktion av gluten i små mängder från 4 månaders ålder, vilket var den tidpunkt då Vriezinga et al. (51) introducerade gluten till interventionsgruppen. Mängden gluten var emellertid låg, endast 200 mg, vilket enligt Vriezinga et al. (51) motsvarar ca 2 % av den mängd som spädbarn normalt får i sig under tillvänjningsperioden. Man hävdar dock att denna mängd är tillräcklig för att orsaka tarmskador vid celiaki. Lionetti et al. (50) hade en intervention som är mer överförbar till verkligheten, inklusive svenska förhållanden, eftersom

gluten introducerades via vanlig mat. Överförbarheten till Sverige blir ändå begränsad då studien genomfördes i Italien. Olika matkulturer kan medföra att mängden och typen av glutenhaltiga livsmedel skiljer sig åt och dessutom kan det finnas skillnader i amningsvanor. I Sverige är det vanligt att spädbarnkosten innehåller glutenhaltiga livsmedel såsom bröd, gröt och välling (40). Vidare undersökte Lionetti et al. (50) glutenintroduktion vid senare tidpunkter än vad som rekommenderas i Sverige, då kontrollgruppen exponerades för gluten först vid 12 månaders ålder. Studien är trots det relevant för svenska förhållanden då resultatet skulle kunna indikera om det vore befogat att rekommendera en senare glutenintroduktion.

Ytterligare en orsak till att överförbarheten till svenska förhållanden bedöms som osäker är att Sverige skiljer sig från andra länder med avseende på risken för celiaki, då prevalensen av celiaki hos barn och ungdomar beräknas vara två till tre gånger högre än i de flesta andra europeiska länder och USA (14-16). En bidragande orsak till den höga sjukdomsrisk kan vara att 50 % av den svenska befolkningen bär på HLA-DQ2/8, jämfört med 30-40 % i andra länder (58). Dock utvecklar inte alla med HLA-DQ2/8 celiaki och den höga prevalensen i Sverige antas bero på ett komplext samspel mellan miljörelaterade och genetiska faktorer (20). Kanske hade utfallet blivit annorlunda om interventionen genomförts på en svensk kohort.

Styrkor och begränsningar i arbetet

En begränsning med denna systematiska litteraturöversikt är att frågeställningen handlar om en riskbedömning men att arbetet baseras på RCT, vilka oftast har kort uppföljning som gör det svårt att uttala sig om långsiktiga risker (54). Studierna som granskades gav därför bara en uppfattning om risken för celiaki i småbarnsåren. En annan svaghet är att arbetet grundas på få studier. Totalt var det bara fyra RCT som föll ut i litteratursökningen, varav tre uppfyllde inklusionskriterierna. Detta tyder på att det inte finns så många interventionsstudier inom området. Ett alternativ hade varit att även inkludera observationsstudier för att få ett större vetenskapligt underlag och för att kunna dra slutsatser om risker på sikt (54), men detta skulle ha försvårat sammanvägningen av studierna. Ytterligare en nackdel med observationsstudier jämfört med RCT är att evidensgraderingen utgår från en lägre evidensstyrka (54).

Sökningsarbetet

En styrka med litteratursökningen är att den genomfördes i tre olika databaser. Sökningen gjordes dock av ovana granskare och för att säkerställa en god kvalitet på sökningsarbetet hade det varit bättre att överlåta detta moment till en erfaren bibliotekarie. I PubMed användes MeSH-termer för att även hitta studier med alternativa benämningar på celiaki. Nackdelen med denna sökstrategi är att nypublicerade artiklar som inte blivit indexerade än kan missas och det hade därför varit motiverat att göra kompletterande sökningar på fritexttermer (54). Vidare avgränsades sökningarna med avseende på artikeltyp samt i en av databaserna med avseende på språk, vilket också kan medföra en risk att missa nya artiklar som ännu inte etiketterats (54). Anledningen till att avgränsningar tillämpades var att varje sökning annars genererade hundratals träffar, vilket i sig medför en risk att missa relevanta studier vid den preliminära granskningen av abstrakts. Sökorden var däremot inte särskilt begränsande och om det funnits fler RCT som uppfyllde inklusionskriterierna hade de sannolikt fallit ut och uppmärksammats.

Granskningsarbetet

En fördel är att granskningen av artiklarna utfördes av två opartiska granskare och att den initiala bedömningen av studiekvalitet gjordes enskilt, vilket minskar risken för att granskarna påverkade varandra. Vid granskningsarbetet fanns dock en risk för subjektiv bedömning och frågorna i mallarna kan också ha misstolkats då granskarna var mindre erfarna.

Jämförelse med tidigare forskning

Betydelsen av tidpunkt för glutenintroduktion i relation till risken för celiaki har värderats i flera andra studier och slutsatserna är inte entydiga. I en systematisk översiktsartikel från 2012 (59) konstateras att de flesta observationsstudier tyder på att både tidig (< 3 månader) och sen (> 7 månader) glutenintroduktion kan medföra en ökad sjukdomsrisk. De senaste åren har det vetenskapliga underlaget utökats med resultat från omfattande prospektiva kohortstudier, såsom den norska Mor och Barn-studien (MoBa) och den multinationella TEDDY-studien. I MoBa såg man att barn som introducerats till gluten efter 6 månaders ålder hade en ökad sjukdomsrisk (38), medan TEDDY-studien visade att tidpunkt för glutenintroduktion inte är någon enskild riskfaktor för celiaki (40). Resultatet från TEDDY-studien, som förövrigt inkluderar svenska barn, överensstämmer således med resultatet av denna översikt.

Resultatet av exkluderad RCT

Vid litteratursökningen hittades ytterligare en RCT (53) med den eftersökta kostinterventionen, men studien exkluderades då inte alla inklusionskriterier uppfylldes. Det är inte troligt att slutsatsen av denna översikt hade ändrats även om artikeln hade inkluderats. Studien visade i likhet med de granskade artiklarna att tidig glutenintroduktion är associerad med tidigare immunrespons, även om skillnaderna mellan grupperna inte var signifikanta. Endast sex individer utvecklade celiaki under den tre år långa uppföljningsperioden och i motsats till de granskade studierna var prevalensen av celiaki högre hos barnen som introducerats till gluten sent. Det går dock inte att dra några säkra slutsatser från detta då ingen statistisk signifikans rapporterades och studien hade många svagheter, såsom en liten studiepopulation och dålig följsamhet. Glutenintroduktionen skedde inom ett tidsintervall på tre månader (vid 4,5-7,5 månaders ålder respektive 10,5-13,5 månaders ålder) och ca 30 % av barnen i vardera grupp exponerades för gluten utanför det tilldelade tidsintervallet. Därmed introducerades flera barn till gluten vid samma tidpunkt oavsett grupp. Eftersom det inte finns några uppgifter om tidpunkten för glutenintroduktion hos barnen som utvecklade celiaki, går det inte att dra några slutsatser om interventionens effekt på sjukdomsrisken.

Svagheter med observationsstudier

Forskning på risken för celiaki baseras till stor del på retrospektiva studier och andra observationsstudier där man inte aktivt screenat för sjukdomen. Detta medför en risk för falskt låg prevalens på grund av underdiagnostisering. Faktorer som bidrar till tydliga symtom snarare än att öka sjukdomens verkliga prevalens kan misstolkas som riskfaktorer för celiaki, då tydligare symtom ökar sannolikheten för att sjukdomen upptäcks. På samma sätt kan faktorer som leder till mer diffusa sjukdomstecken tolkas ha en skyddande effekt. Detta skulle kunna vara fallet med amning, som i vissa studier har associerats till en lägre celiakiprevalens (36, 39, 42). Den effekt av amning som påvisats i dessa studier är därmed inte självklart positiv, då amning kanske bidrar till underdiagnostisering (42). Även den svenska celiakiepidemin skulle kunna förklaras av att ändringarna i spädbarnskosten ledde till en förändrad symtombild, i detta fall tydligare symtom och/eller tidigare sjukdomsdebut och därmed ökad chans för diagnostisering av drabbade (43, 46). Detta motsägs emellertid av studier som visar att barn födda under epidemin har en bestående ökad risk för celiaki (16, 44). Sammanfattningsvis är det svårt att dra säkra slutsatser från observationsstudier, vilket är viktigt att ha i åtanke eftersom observationsstudier ligger till grund för de rådande europeiska och amerikanska rekommendationerna om glutenintroduktion till spädbarn (48, 49).

Klinisk relevans

I Sverige rekommenderas idag gradvis glutenintroduktion från tidigast 4 och senast 6 månaders ålder, helst medan barnet ammas (47). Denna litteraturgranskning visar att det finns

måttlig evidens (++++) för att tidpunkten för glutenintroduktion *inte* påverkar risken för celiaki, varför man kan ifrågasätta om det finns grund till att ge så specifika kostråd. Småbarnsföräldrar är lyhörda för rekommendationer och det är viktigt att de råd som ges verkligen är relevanta. Påståenden om att celiaki kan förebyggas via kosten leder troligen till skuld känslor hos föräldrar till drabbade barn. Detta skulle kunna motivera till en revidering av dagens kostråd då det finns evidens för att sjukdomsrisken inte påverkas av om glutenintroduktionen sker vid 4, 6 eller först vid 12 månaders ålder. Det kan även ifrågasättas varför rekommendationen ges till hela befolkningen trots att bara hälften av alla svenska barn bär på HLA-DQ2/8 och därmed kan utveckla celiaki. Något som talar för att kostrekommendationen bör kvarstå i sin nuvarande form är att den förutom att minska risken för celiaki, även antas skydda mot diabetes typ 1 och veteallergi (3, 48). Då glutenintroduktion vid de rekommenderade tidpunkterna inte heller tycks öka risken för celiaki bör dagens råd inte vara till nackdel för barnet, oavsett HLA-genotyp. Dessutom inkluderar rekommendationen även råd om glutenmängd och amning, och evidensen för detta har inte undersökts i denna översikt.

Alternativa angreppssätt

Om celiaki inte kan förebyggas kanske det vore gynnsamt att provocera fram sjukdomen hos individer som ändå skulle insjukna förr eller senare. En av de studier som granskats i detta arbete (50) tyder på att tidig glutenintroduktion leder till tidigare sjukdomsdebut, men att det inte ökar risken för celiaki på sikt. En fördel med tidig sjukdomsdebut skulle kunna vara en tydligare och mer klassisk symtombild, då detta är vanligare hos små än hos äldre barn (5). Tidig introduktion av gluten skulle därmed kunna vara att föredra då tydliga symtom ökar chanserna till att uppmärksamma och diagnostisera sjukdomen. Lionetti et al. (50) hävdar å andra sidan att en senare sjukdomsdebut kan vara gynnsamt då det medför mindre skador på organ under en känslig tid av barnets utveckling. Således finns fler aspekter än den långsiktiga sjukdomsrisken att ta hänsyn till vid utformandet av råd om glutenintroduktion.

Celiaki ur ett samhällsperspektiv

Celiaki är en kraftigt underdiagnostiserad sjukdom då det beräknas att 80-90 % av alla drabbade inte har fått diagnos (5). Detta missgynnar inte bara den enskilda individen utan även samhället. Obehandlad celiaki medför upprepade vårdkontakter och är associerad med överdriven förskrivning av antibiotika (60) och ökad diagnostisering kan således gynna en hållbar utveckling genom bättre utnyttjande av samhällsresurser och minskad antibiotikaanvändning. Det är därmed viktigt att hitta metoder för att identifiera drabbade individer. Ett alternativ skulle kunna vara antikroppsscreening av hela befolkningen, istället för att som idag enbart screena vissa riskgrupper (61, 62). En farhåga med mass-screening är dock att vissa asymtomatiska patienter kan få nedsatt livskvalitet, eftersom bundenhet till glutenfri kost medför sociala begränsningar och kan upplevas som stigmatiserande (62). Ett annat argument mot screening är att det vetenskapliga underlaget för kostnadseffektivitet är bristfälligt (61).

Dietistens roll

Kunskapen om celiaki har visat sig vara dålig inom många vårdprofessioner (42) och det krävs således ökad medvetenhet, speciellt vad gäller icke-klassiska sjukdomssymtom såsom trötthet och nedstämdhet. Dietister har med sin unika kompetens en viktig roll för att sprida kunskap om sjukdomen samt att identifiera drabbade individer bland sina egna patienter. Hos flera patientgrupper som dietister träffar skulle en celiakidiagnos kunna maskeras av andra symtom eller misstas för andra sjukdomar. Ett exempel är ätstörningsproblematik där viktförlust och amenorré kan förekomma, vilket även kan vara symtom på celiaki (63). Likaså är det viktigt att utesluta celiaki hos patienter med IBS och andra mag-tarmrelaterade besvär. Självklart har dietisten även en nyckelroll i själva celiakibehandlingen genom att skapa

förutsättningar för en varierad och näringsmässigt fullvärdig kost strikt fri från gluten. Celiaki medför en risk för ensidigt ätande då många livsmedel måste uteslutas ur kosten, varför det är nödvändigt med god kännedom om glutenfria alternativ. Likaså är det viktigt att patienten har gedigen kunskap om vilka livsmedel som innehåller eller kan innehålla gluten, dels för att säkerställa att kosten blir garanterat glutenfri, men även för att inte undvika något i onödan. En välinformerad patient känner sig förmodligen tryggare och mindre begränsad i sitt sociala liv samtidigt som förutsättningarna för ett adekvat näringsintag ökar. Dietisten bidrar därmed till god hälsa såväl som hög livskvalitet för den enskilda patienten.

Slutsats

Det finns måttlig evidens (+++) för att tidpunkt för glutenintroduktion *inte* påverkar risken att utveckla celiaki i småbarnsåren hos högriskbarn. Tidigare glutenexponering verkar vara associerad till tidigare immunrespons i form av förhöjda värden på celiakispecifika antikroppar och i en av studierna fanns även en koppling till tidigare sjukdomsdebut, vilket emellertid inte tycks påverka den långsiktiga sjukdomsrisk. Resultatet av denna systematiska litteraturöversikt stödjer således inte den nuvarande rekommendationen om glutenintroduktion till spädbarn med avseende på att minska risken för celiaki. Tidpunkt för introduktionen av gluten är dock bara en av flera samverkade faktorer som antas påverka sjukdomsrisk. Även amning och glutenmängd skulle kunna vara av betydelse och för att fastställa om dagens kostråd bör ändras krävs mer forskning inom detta komplexa område.

Epilog

Under arbetes gång utkom en uppdaterad version av en systematisk översiktsartikel av Szajewska et al. (64) som undersöker hur olika aspekter av glutenintroduktion påverkar risken för celiaki (publicerad online 2015-03-26; i skrift juni 2015). Granskarna valde i samråd med handledaren att inte läsa artikeln förrän hela uppsatsen var färdigskriven, i syfte att inte låta sig påverkas. Det vetenskapliga underlaget i den nya artikeln utgörs av både observations- och interventionsstudier och inkluderar alla tre studier som granskats i detta arbete (50-52) samt den exkluderade RCT:n (53). Den bedömda studiekvaliteten skiljer sig något från denna uppsats, framförallt för artikeln av Lionetti et al. (50) som bedömdes ha allvarlig risk för bias enligt Szajewska et al., medan omdömet i denna uppsats var låg till medelhög risk för bias. Szajewska et al. motiverar sitt omdöme med förekomst av metodologiska brister i form av oklarheter i urvalsprocessen, oblindad studiedesign och risk för selektiv rapportering av utfallet. Granskarna i denna uppsats uppfattade inte detta som lika allvarliga brister och en bidragande orsak kan vara att olika granskningsmallar använts. Skillnaderna i bedömd studiekvalitet tyder på att kvalitetsgranskning innefattar ett visst mått av egna tolkningar och subjektiva värderingar. Ett observandum är att Szajewska et al. skulle kunna betraktas som partiska då de medverkar i det forskningsprojekt som artikeln av Vriezinga et al. (51) baseras på (*Prevent Coeliac Disease*, PREVENTCD), varför det föreligger en risk för vinklad bedömning. Resultatet av evidensgraderingen är däremot likartad i den nya artikeln och i denna uppsats, även om Szajewska et al. inte gjort någon sammanvägd bedömning utan istället graderat artiklarna separat enligt GRADE. Även slutsatsen överensstämmer med denna uppsats, då Szajewska et al. konstaterar att tidpunkt för glutenintroduktion *inte* påverkar risken för celiaki hos småbarn, men att tidig glutenintroduktion kan leda till tidigare immunrespons och sjukdomsdebut. Szajewska et al. har även undersökt effekten av amning och fastslår att inte heller detta påverkar sjukdomsrisk. Därmed anser man att de europeiska råden om glutenintroduktion bör revideras, men uppger inte på vilket sätt. Det gäller därför att vara uppmärksam på nya råd om glutendebut, även om denna uppsats nu nått sitt slut.

Referenser

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
2. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev*. 2005;206:219-31.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
4. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson LA, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(1):163-9.
5. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
6. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801.
7. Rauhavirta T, Lindfors K, Koskinen O, Laurila K, Kurppa K, Saavalainen P, et al. Impaired epithelial integrity in the duodenal mucosa in early stages of celiac disease. *Transl Res*. 2014;164(3):223-31.
8. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408-19.
9. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333-40.
10. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53-81.
11. Mesin L, Sollid LM, Di Niro R. The intestinal B-cell response in celiac disease. *Front Immunol*. 2012;3:313.
12. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42(7):530-8.
13. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekela I, Patrikainen H, Valve R, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:49.
14. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, 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(3):286-92.
15. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587-95.
16. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Hogberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013;131(3):e687-94.
17. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354(9179):647-8.
18. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:S7-9.
19. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(9):647-55.
20. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42-9.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
22. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S25-32.
23. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014.
24. Svenska Barnläkarföreningen: arbetsgruppen för celiaki. Celiaki hos barn och ungdomar. Aktuell översikt och vårdprogram 2012; cited 2015-04-09. Available from: <http://www.blf.net/gastro/vardprogram/Vardprogram%20CD%20131017.pdf>.
25. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9279):356-61.
26. Lebowitz B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):169-75.
27. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
28. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
29. Adlercreutz EH, Wingren CJ, Vincente RP, Merlo J, Agardh D. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(2):178-84.
30. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr*. 1996;128(4):555-7.
31. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr (Oslo, Norway : 1992)*. 1999;88(9):933-6.
32. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001;38(11):767-8.

33. Myleus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarstrom ML, Persson LA, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012;12:194.
34. Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson L. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(1):36-9.
35. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J Pediatr.* 2013;162(3):501-4.
36. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab.* 2001;45(4):135-42.
37. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, 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(19):2343-51.
38. Stordal K, White RA, Eggesbo M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1202-9.
39. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):914-21.
40. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics.* 2015;135(2):239-45.
41. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):113-7.
42. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(3):249-58.
43. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr (Oslo, Norway : 1992).* 2000;89(2):165-71.
44. Olsson C, Hernell O, Hornell A, Lonnberg G, Ivarsson A. Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention. *Pediatrics.* 2008;122(3):528-34.
45. Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Results of a national study. *Acta Paediatr (Oslo, Norway : 1992).* 1992;81(8):589-92.
46. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):375-80.
47. Livsmedelsverket. Spädbarn 2015 [updated 2015-02-13; cited 2015-04-11]. Available from: <http://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/barn-och-ungdomar/spadbarn/>.
48. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99-110.
49. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827-41.
50. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-303.
51. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-15.
52. Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PloS One.* 2012;7(3):e33387.
53. Hummel S, Pfluger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1301-5.
54. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 ed. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
55. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Stahlberg MR, Viander M, et al. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2026-35.
56. Lionetti E, Castellana S, Pulvirenti A, Tonutti E, Francavilla R, Fasano A, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. *J Pediatr.* 2012;161(5):908-14.
57. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):347-69.
58. Sandstrom O, Rosen A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Hogberg L, et al. Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):472-6.
59. Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):607-18.
60. Mattila E, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Forma L, et al. Burden of illness and use of health care services before and after celiac disease diagnosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):53-6.
61. Norstrom F, Lindholm L, Sandstrom O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:118.
62. Rosen A, Ivarsson A, Nordyke K, Karlsson E, Carlsson A, Danielsson L, et al. Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life. *BMC Pediatr.* 2011;11:32.
63. Yucel B, Ozbey N, Demir K, Polat A, Yager J. Eating disorders and celiac disease: a case report. *Int J Eat Disord.* 2006;39(6):530-2.
64. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease - update 2015. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1038-54.