

Zöliakie: Die Rolle der Ernährung

Die Zöliakie (im Englischen Celiac disease, CD) wurde erstmals vom Arzt Aretaeus im antiken Griechenland 100 Jahre vor Christi Geburt als Malabsorptionssyndrom des Erwachsenen beschrieben. Die erste komplette Beschreibung der Zöliakie erfolgte am Ende des 19. Jahrhunderts durch Samuel Gees in einer klassischen Monografie. Die Zöliakie wird zu den Autoimmunerkrankungen gerechnet. Charakteristisch für diese Erkrankung sind der Verlust der Darmzotten und eine Hyperplasie der Krypten im Dünndarm. Diese Schäden treten nur auf, wenn die Dünndarmschleimhaut gegenüber Weizengluten und ähnlichen Getreideproteinen, insbesondere aus Roggen und Gerste, exponiert ist. Es wird angenommen, dass die Zöliakie das Resultat einer inadäquaten, T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen diese aufgenommenen Proteine ist. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Bauchschmerzen, Diarrhö, Blähungen, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Anämie. Die einzige, lebenslang notwendige Therapie für diese Erkran-

kung besteht in der Vermeidung des Gliadins und der ähnlichen Proteine vieler Getreidesorten.

Isabelle Frey, Gerhard Rogler

Epidemiologie

Die manchmal gering ausgeprägte Symptomatik und die grosse Variabilität der klinischen Symptome haben zum Missverständnis beigetragen, dass es sich bei der Zöliakie um eine seltene Erkrankung handle. In den letzten Jahren hat sich durch die neuen serologischen Marker die Diagnostik verbessert. Sie wird nun als eine der häufigsten Krankheiten mit genetischer Prädisposition in Europa und Nordamerika angesehen.

Neuere Untersuchungen gehen von einer Prävalenz der Zöliakie in den genannten Regionen von bis zu 1 Prozent aus (1–6). Häufig wird postuliert, dass diese Angaben möglicherweise noch eine Unterschätzung der Prävalenz darstellen. Allerdings liefern neuere Arbeiten Hinweise, dass gelegentlich auch eine Überschätzung der Häufigkeit auftritt (7). So liegt die Prävalenz in Finnland bei etwa 0,45 Prozent, während sie in Voruntersuchungen auf 1 Prozent geschätzt wurde. In der Schweiz wird von einer Prävalenz von 0,25 bis 0,5 Prozent der Bevölkerung ausgegangen (8, 9). Bei Verwandten ersten Grades eines Patienten mit Zöliakie ist ein deutlich erhöhtes Risiko der Erkrankung vorhanden. Es steigt bis zu 1:10. Dies sollte bei der Diagnostik berücksichtigt werden.

Eine erhöhte Prävalenz tritt bei Kindern mit Dermatitis herpetiformis, Typ-1-Diabetes, Down-Syndrom, Turner-Syndrom oder erstgradigen Verwandten von Patienten mit Zöliakie auf (10). Diese Erkrankungen erhöhen die Vortestwahrscheinlichkeit jeglicher Diagnostik für Zöliakie beträchtlich.

Pathogenese

In den vergangenen Jahren wurden wichtige Einsichten zur Pathophy-

siologie der Zöliakie gewonnen (10–12). So konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Zöliakie – wie erwähnt – um eine immunvermittelte Enteropathie handelt, die durch eine Übersensitivität gegenüber Gluten in genetisch suszeptiblen Personen entsteht (10). Genetische Risikofaktoren führen zusammen mit bisher nicht eindeutig definierten Umweltfaktoren zur Krankheitsmanifestation. Die Zöliakie ist eine HLA-assoziierte Erkrankung, bei der nahezu ausschliesslich die HLA-Haplotypen HLA-DQ2 und HLA-DQ8 gefunden werden (13). Umgekehrt haben allerdings nur wenige Prozent der Menschen mit HLA-DQ2-Haplotyp eine Zöliakie. Die Übereinstimmung bei monozygoten Zwillingen (ungefähr 75%) ist höher als bei HLA-identischen Geschwistern (30–40%), sodass neben HLA-Faktoren weitere Gene eine Rolle spielen müssen.

Gliadin, das wichtigste Weizenprotein, regt die Produktion von Zytokinen an, wenn es T-Zellen über HLA-DQ2- und/oder HLA-DQ8-Molekülen präsentiert wird. Diese Zytokine verursachen Gewebeschäden in der Dünndarmmukosa und aktivieren Plasmazellen, die Antikörper gegen Gliadin, Gewebs-Transglutaminase (TTG) und Endomysium produzieren. Gluten ist die prädominante Proteinfraction des Weizens und kann in die alkohollöslichen Prolamine (Gliadine) und die alkoholunlöslichen Glutenine fraktioniert werden. Beide können zu einer Schädigung der Mukosa beitragen. Die entsprechenden Prolamine der Gerste beziehungsweise des Roggens heissen Hordein beziehungsweise Secalin. Vielfach wird Gluten als Oberbegriff für alle genannten Proteine verwandt.

Diagnostik

Einen wesentlichen Fortschritt für die Diagnostik der Zöliakie hat die Möglichkeit des Nachweises von Serumantikörpern gegen Gewebstransglutaminase, Endomysium und Gliadin erbracht. Dies hat sich inzwischen auch in den entsprechenden Leitlinien zur Diagnostik der Zöliakie niedergeschlagen. Die offiziellen Leitlinien der Nordamerikanischen Gesell-

schaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung zur Diagnose und Behandlung von Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen wurden zuletzt 2005 in einer aktualisierten Version publiziert (14). Darüber hinaus sind 2006 aktualisierte Richtlinien für den Erwachsenen erschienen (15).

In diesen Richtlinien wird der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen humane Tissue-Transglutaminase als initialer Screeningtest für Zöliakie empfohlen. Zwar liegen Vergleichsstudien vor, die zeigen, dass der Nachweis von Endomysium-Antikörpern genauso spezifisch und sensitiv sein kann wie der für Transglutaminase-Antikörper; diese Ergebnisse sind jedoch abhängig von lokalen Faktoren wie dem verwendeten Test und der Routine mit diesem Test, da dadurch häufiger Fehler bei der Interpretation auftreten (16). Anti-gliadin-Antikörper weisen eine deutlich geringere Spezifität und Sensitivität auf und werden deshalb nicht mehr länger empfohlen (14). Sie bringen weder zusätzlichen Nutzen noch zusätzliche diagnostische Sicherheit, auch in der Kombination mit den anderen serologischen Parametern.

Wichtig ist dabei zu beachten, dass keine IgA-Defizienz vorliegen darf, die ebenfalls zu einer Zöliakie prädestiniert (14). Bei Vorliegen einer IgA-Defizienz werden natürlich keine IgA-Antikörper gegen Transglutaminase und Endomysium nachweisbar sein, das heisst, die Antikörpertests sind bei IgA-Defizienz nicht aussagekräftig. Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass etwa 2 Prozent der Kinder mit Zöliakie gleichzeitig eine IgA-Defizienz aufweisen, was unterstreicht, dass dieser Punkt zu berücksichtigen ist (14). In solchen Fällen sollte für das Screening der IgG-Transglutaminase-Antikörper-Titer bestimmt werden; sehr hilfreich für die Diagnostik ist hier zudem der histologische Nachweis typischer Veränderungen.

Nach wie vor wird in den Diagnostikempfehlungen in allen Fällen die Bestätigung des positiven Antikörpertests durch eine Biopsieentnahme empfohlen (14). Da die histologischen Veränderungen manchmal fleckförmig sein können, werden mehrere Biopsien empfohlen (14).

Im «British Medical Journal» wurde kürzlich ein «Clinical Decision Tool» publiziert, das einerseits die serologischen Untersuchungen und andererseits klinische Daten einschliesst (17). Die Autoren definieren «Low-Risk-»

und «High-Risk-Symptome». Die Sensitivität und Spezifität sowie der positive predictive value und der negative predictive value für die Serologie allein lagen in dieser Untersuchung bei 90,9 Prozent, 90,9 Prozent, 28,6 Prozent und 99,6 Prozent (17). Mit Hilfe des Clinical Decision Tool wurden für die Sensitivität 100 Prozent, für die Spezifität 60,8 Prozent, für den positive predictive value 9,3 Prozent und für den negative predictive value 100 Prozent erzielt (17). Ganz offensichtlich besteht ein Problem bei der Spezifität und dem positive predictive value des Vorgehens. Serologie und klinische Zeichen dienen hier dazu, unnötige Gastroskopien bei Patienten zu vermeiden, bei denen eine Zöliakie unwahrscheinlich ist. Andererseits zeigen diese Werte jedoch, dass bei einem positiven serologischen Test und dem gleichzeitigen Vorliegen von Symptomen letztlich dennoch keine ausreichende diagnostische Sicherheit erreicht werden kann.

Behandlung der Zöliakie: glutenfreie Diät

Die einzig wirksame Behandlung der Zöliakie besteht in einer lebenslangen strikt glutenfreien Ernährung. Gluten ist wie erwähnt der Oberbegriff für die Speicherproteine von Weizen, Roggen und Gerste und von verwandten Getreiden wie Dinkel/Grünkern, Kamut, Emmer und Einkorn. Gluten kann auch in den Verarbeitungsprodukten dieser Getreidesorten wie Stärke oder Malz enthalten sein, sodass in industriell verarbeiteten Lebensmitteln oder in der «Ausser-Haus-Verpflegung» die Vermeidung von Gluten sehr schwierig ist.

Die Einhaltung der glutenfreien Diät ist für den neu diagnostizierten Patienten daher nicht einfach, sodass er zur Ernährungsberatung vermittelt werden und ihm die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe (siehe *Kasten* zu Schweizer Zöliakie-Patientenorganisationen) dringend empfohlen werden sollte.

Diätetische, als «glutenfrei» deklarierte Lebensmittel auf Basis natürlicherweise glutenfreier Zutaten sollen gemäss Codex alimentarius maximal 20 ppm Gluten (= 20 mg Gluten pro kg Nahrungsmittel Trockengewicht) enthalten, während glutenfreie Lebensmittel auf Basis von Weizenstärke bis zu 200 ppm Gluten enthalten dürfen. Allerdings wird derzeit ein niedrigerer

Grenzwert für glutenfreie Lebensmittel auf Stärkebasis diskutiert. Während eine glutenfreie Diät mit Lebensmitteln auf Basis von Weizenstärke in Europa üblich ist, wird in den USA eine Diät auf Basis natürlicherweise glutenfreier Lebensmittel empfohlen. Daraus wird ersichtlich, dass auch eine sogenannte «glutenfreie» Ernährung selten vollständig frei von Gluten ist. Bis zu welchem Grenzwert Gluten in einer Diät toleriert werden kann, ist umstritten. Diskutiert werden Werte zwischen < 10 mg und < 50 mg Gluten pro Tag (18–20). Beim Konsum glutenfreier Lebensmittel auf Stärkebasis werden derzeit etwa bis zu 30 mg Gluten/Tag verzehrt (21).

Ist Hafer in einer glutenfreien Diät akzeptabel?

Es ist nach wie vor umstritten, inwieweit Hafer Bestandteil einer glutenfreien Diät sein kann. Ursprünglich ging man davon aus, dass das Speicherprotein des Hafers, Avenin, gleichermaßen immunstimulierend und damit mukosaschädigend ist wie die Prolamine aus Weizen, Roggen und Gerste. Ausgehend von der Feststellung, dass sich die Avenin-Aminosäuresequenz trotz einer gewissen Homologie von den Prolaminen des Weizens, Roggens und der Gerste deutlich unterscheidet und der Prolamingehalt im Hafer deutlich niedriger ist (5–15% des Proteinanteils im Vergleich zu 50% des Proteinanteils bei Weizen), wurden Studien zur Frage durchgeführt, inwieweit Hafer von Zöliakiepatienten toleriert wird. Eine Reihe von Untersuchungen, bei denen die Patienten über mehrere Jahre eine glutenfreie Diät mit Haferprodukten verzehrten, zeigte, dass Hafer von den meisten Patienten gut vertragen wurde und nur vereinzelt zu einer Verschlechterung der Mukosahistologie und/oder der gastrointestinalen Symptome, also zu einer Immunreaktion, führte (22–25).

Um die wenigen Patienten, die sensitiv auf Hafer reagieren, ermitteln zu können, wurde vorgeschlagen, dass Hafer bei neu diagnostizierten Zöliakiepatienten erst nach erfolgreicher Umstellung auf eine glutenfreie Diät eingeführt werden sollte (22). Neuere In-vitro-Studien zeigen, dass Avenine verschiedener Hafersorten unterschiedliche Immunogenität aufweisen (26). Inwieweit die Ergebnisse dieser In-vitro-Studien für die Toleranz gegenüber Hafer bei Zöliakiepatienten rele-

vant sind, ist derzeit offen. Darüber hinaus wurden immer wieder Bedenken geäußert, dass Anbau, Verarbeitung und Vertrieb von Hafer und anderen Getreiden oft in enger räumlicher Nähe stattfinden, sodass es leicht zu Verunreinigung des Hafers und dadurch zu einer höheren Glutenbelastung kommen kann. Im deutschsprachigen Raum wird derzeit von Hafer im Rahmen einer glutenfreien Diät abgeraten, während in Skandinavien und den USA Hafer als Bestandteil einer solchen Diät als sicher angesehen wird. Eine glutenfreie Diät mit Hafer wird von Patienten als positiv, da abwechslungsreicher, bewertet (27), ist reicher an Nahrungsfasern und kann zu einer besseren Versorgung mit Eisen, Zink und Thiamin beitragen (28).

Mangelercheinungen bei Zöliakiepatienten

Bei Diagnose einer Zöliakie (vor Aufnahme einer glutenfreien Diät) ist aufgrund von Malabsorption eine höhere Prävalenz von Eisenmangel, Eisenmangel-Anämie, Folsäuremangel, Mangel an fettlöslichen Vitaminen sowie an Vitamin B₁₂, Kalzium, Magnesium und Kalium zu beobachten, sodass alle Patienten bei Diagnosestellung hinsichtlich eines potenziellen Mangels an Spurenelementen und Vitaminen untersucht werden sollten. Gegebenenfalls muss eine Substitution durchgeführt werden (29–34).

Die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte oder Osteoporose ist in dieser Population ebenfalls deutlich erhöht (35). Bei Aufnahme einer glutenfreien Diät normalisiert sich die Mukosa im Allgemeinen innerhalb von zwölf Monaten, sodass sich auf Malabsorption beruhende Nährstoffmängel spontan ausgleichen (31, 36).

In manchen Fällen kann eine glutenfreie Diät aber auch zu einer unausgewogenen Ernährung führen (insbesondere wenn keine sinnvolle Ernährungsberatung stattgefunden hat), sodass auch während einer glutenfreien Diät auf Mangelercheinungen geachtet und bei Kindern Wachstum und Entwicklung genau beobachtet werden sollten (37–39). Die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte oder Osteoporose ist zwar bei Zöliakiepatienten, die eine Diät konsequent einhalten, niedriger als bei unbehandelten Patienten, liegt aber dennoch höher als in der gesunden Vergleichsbevölkerung (40).

Ist eine lebenslange Einhaltung der glutenfreien Diät erforderlich?

In Einzelfällen, insbesondere wenn die Zöliakie früh im Kindesalter diagnostiziert und im Anschluss eine strikt glutenfreie Diät eingehalten wird, kann sich im Verlauf mehrerer Jahre eine Glutentoleranz entwickeln, die als latente Zöliakie (keine Symptome, keine Veränderung der Mukosa bei normaler Ernährung) bezeichnet wird (41). Allerdings kann es bei diesen Patienten auch nach Jahren mit normaler Ernährung wieder zu einem Auftreten der Zöliakie kommen.

Da die Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät für die Patienten eine bedeutende Einschränkung bedeutet und mit höheren Kosten für glutenfreie Lebensmittel verbunden ist, liegt die Compliance oder Adherence selbst bei Patienten mit symptomatischer Zöliakie nur bei etwa 50 bis 70 Prozent (42, 43).

Weitaus schwieriger ist die Einhaltung einer strikt glutenfreien Ernährung zu erreichen bei Patienten mit silenärer Zöliakie, die zwar durch die Abwesenheit von Symptomen, aber eine geschädigte Mukosa gekennzeichnet ist (42, 44). Es wird daher kontrovers diskutiert, inwieweit die Forderung nach einer strikt glutenfreien Diät in dieser Patientengruppe sinnvoll ist (34). Die Nicht-Einhaltung einer solchen Ernährung geht allerdings mit einem erhöhten Osteopenie-/Osteoporoserisiko sowie einem erhöhten Malabsorptionsrisiko und möglichen nachfolgenden Mangelercheinungen einher (45).

Inwieweit kann eine Diät bei Kindern mit genetischer Prädisposition eine Zöliakie verhindern?

Bei Kindern, insbesondere bei Kindern mit genetischer Prädisposition (HLA-DQ8- oder HLA-DQ2-Genotyp, s.o.), stellt sich die Frage, inwieweit einer Zöliakie vorgebeugt werden kann. Untersucht wurde unter anderem, ob Stillen einen protektiven Effekt hat und zu welchem Zeitpunkt glutenhaltige Beikost eingeführt werden sollte. Interessante Daten gibt es dazu aus Schweden. Dort stieg die Zahl der Zöliakie-Fälle nach 1982 deutlich an, nachdem in diesem Jahr die Empfehlungen dahingehend geändert worden waren, dass glu-

tenhaltige Beikost erst nach dem 6. Monat eingeführt werden sollte (46). 1996 wurden die Empfehlungen daraufhin erneut geändert. Es wurde nun empfohlen, glutenhaltige Beikost bereits ab dem 4. Monat einzuführen und diese langsam, in kleinen Portionen zu verabreichen, während das Kind noch gestillt wird. In der Folge ging die Zöliakieprävalenz interessanterweise wieder zurück.

Weitere Studien konnten bestätigen, dass eine Einführung glutenhaltiger Beikost zwischen dem 4. und 6. Monat mit dem geringsten Risiko verbunden ist, eine Zöliakie zu entwickeln (47), und dass glutenhaltige Beikost in kleinen Portionen während der Stillzeit eingeführt werden sollte (48, 49).

Zusammenfassung

Trotz grosser Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Zöliakie und trotz besserer Diagnostikmöglichkeiten bleibt die Basis der Therapie nach wie vor die glutenfreie Diät. Für offene Fragen hinsichtlich dieser Diät konnten in den letzten Jahren wichtige Antworten gefunden werden. Nur etwa jede 20. Erkrankung bleibt therapierefraktär. Diese Einzelfälle sollten von Spezialisten betreut werden. ■

Korrespondenzadresse:

Professor Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Literatur:

1. Jones RB, Robins GG, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 117–123.
2. Leffler DA, Kelly CP. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 191–196.
3. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002.
4. Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New strategies for diagnosis

Wichtige Adressen:

IG Zöliakie der Deutschen Schweiz:
www.zoeliakie.ch
Association Romande de la Coeliakie:
www.coeliakie.ch
Gruppo Celiachia della Svizzera Italiana:
www.celiachia.ch

- and management of celiac disease. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106: 145–151.
5. Harrison MS, Wehbi M, Obideen K. Celiac disease: more common than you think. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 209–215.
 6. Röss K, Harro M, Maarsoo HJ, Harro J, Uibo R, Uibo O. High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 136–139.
 7. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 152–156.
 8. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 43–47.
 9. Daum S, Zeitz M. [Native sprue]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 1983–1986.
 10. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180–188.
 11. Medeiros L. Celiac disease. A condition with multiple faces. *Adv Nurse Pract* 2006; 14: 49–50, 52–54, 73.
 12. Jackson Allen PL. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children. *Pediatr Nurs* 2004; 30: 473–476.
 13. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J Clin Invest* 2001; 108: 1261–1266.
 14. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–19.
 15. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1977–1980.
 16. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47–54.
 17. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, Sloan ME, Dixon S, Sanders DS. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *Bmj* 2007; 334: 729.
 18. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Maki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 559–575.
 19. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet—what is toxic? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 359–371.
 20. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 0.
 21. Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Maki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1277–1283.
 22. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 171–178.
 23. Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma VM, Uusitupa MI, Maki M, Julkunen RJ. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000; 46: 327–331.
 24. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Maki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 332–335.
 25. Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, Ascher H, Browaldh L, Hammarsjo JA, Lindberg E, Myrdal U, Stenhammar L. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut* 2004; 53: 649–654.
 26. Silano M, Dessi M, De Vincenzi M, Cornell H. In vitro tests indicate that certain varieties of oats may be harmful to patients with coeliac disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 528–531.
 27. Peraaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Maki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1148–1150.
 28. Storsrud S, Hulthen LR, Lenner RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003; 90: 101–107.
 29. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 60–65.
 30. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Pajananen L, Laurila K, Maki M, Mykkanen H, Kokkonen J. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 566–570.
 31. Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet-association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 482–487.
 32. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82: 996–1000.
 33. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 93–108, vi.
 34. Holtmeier W. [Treatment and management of celiac disease]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 1167–1175.
 35. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249–255.
 36. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, Iannoni C, Manarca B, Delle Fave G. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132–137.
 37. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S121–127.
 38. Hallert C, Grant C, Grehn S, Granno C, Hulthen S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1333–1339.
 39. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-Term Follow-Up of Celiac Adults on Gluten-Free Diet: Prevalence and Correlates of Intestinal Damage. *Digestion* 2002; 66: 178–185.
 40. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112–119.
 41. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, Grosdidier E, Segquier S, Brousse N, Caillat-Zucman S, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Cellier C. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56: 1379–1386.
 42. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128: S128–134.
 43. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128: S135–141.
 44. Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr*. 2000 Jun; 136 (6): 841–843.
 45. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 806.
 46. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 553–558.
 47. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. 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.
 48. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914–921.
 49. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99–110.