

# Bacheloroppgave

## Forebygging av cøliaki hos spedbarn

av

101985 og 102168

28.04.17

VF202 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 12442

April, 2017

Institutt for helsefag - Høgskolen Kristiania



”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

## Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med avslutning av bachelorprogrammet i ernæring ved Høyskolen Kristiania.

Cøliaki er en livslang og belastende sykdom som rammer mange mennesker. Vi ønsket å se om det var mulig å forebygge sykdommen ved enkle kosttiltak. Litteraturstudien har vært en lærerik og spennende prosess, hvor vi har tilegnet oss kunnskap om analyse og tolkning av vitenskapelig litteratur og forskningsmateriell. I tillegg har vi fordypet oss og oppnådd kunnskap innen det aktuelle forskningsområdet.

Vi ønsker å takke Ane Cecilie Westerberg og Hege Ulveland som har veiledet oss gjennom prosessen.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Omtrent 1% av verdens befolkning lider av cøliaki, men i dag er den eneste behandlingen for sykdommen en livslang diett på et glutenfritt kosthold. Forebygging av cøliaki er omdiskutert i litteraturen, og en rekke faktorer menes å påvirke risikoen for å utvikle sykdommen. Især er tidspunkt for introduksjon av gluten til spedbarn spesielt vektlagt, men anbefalingene varierer mellom både land og internasjonale organisasjoner.

**Problemstilling:** Når bør gluten introduseres til spedbarn for å forebygge utviklingen av cøliaki?

**Metode:** Litteraturstudien er basert på et systematisk litteratursøk i de medisinske databasene Ovid og Pubmed. Søket ble utført fra desember 2016, og inkluderte alle studiedesign som vurderte effekten av tidspunkt for glutenintroduksjon og risikoen for å utvikle cøliaki hos spedbarn.

**Resultater:** Ni studier kvalifiserte til inklusjon i oppgaven, inkludert to prospektive kohorter, en tverrsnittstudie, to randomisert kontrollerte studier, tre systematiske oversikter og en metaanalyse.

En norsk prospektiv kohort fant en økt risiko for å utvikle cøliaki ved introduksjon av gluten etter seks måneder ( $p=0,045$ ). Introduksjon ved fire måneders alder var ikke assosiert med en økt risiko ( $p=0,89$ ). En annen kohort fant derimot ingen assosiasjon mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og cøliaki. En svensk tverrsnittstudie fant en lavere risiko for cøliaki ved introduksjon av gluten fra fire måneders alder ( $p=0,01$ ).

I intervensjonsstudien til Lionetti et al. fant man en signifikant høyere andel barn med cøliaki i gruppen introdusert for gluten ved seks måneder, sammenlignet med gruppen introdusert ved 12 måneders alder ( $p=0,01$ ). Forskjellen var derimot utliknet ved fem års alder ( $p=0,79$ ). Den andre intervensjonsstudien fant ingen signifikant forskjell i forekomst av cøliaki mellom placebogruppen (gluten fra seks mnd) og intervensjonsgruppen (gluten fra fire mnd) ( $p=0,47$ ).

Kun en systematisk oversikt konkluderer med at introduksjon av gluten til spedbarn før fire måneder og etter syv måneder bør unngås. De to resterende oversiktene og metaanalysen konkluderer med at tidspunkt for introduksjon av gluten ikke har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki

**Konklusjon:** Det er ingen betydelig sammenheng mellom tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki. Det er behov for videre forskning.

## Innholdsfortegnelse

<b>Begrepsavklaring</b> .....	<b>6</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Bakgrunn</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2 Tarmens funksjon</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 Patologi</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4 Kliniske symptomer</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Diagnostisering</b> .....	<b>10</b>
<i>1.5.1 Tynntarmsbiopsi</i> .....	<b>11</b>
<i>1.5.2 Serologiske tester</i> .....	<b>11</b>
1.5.3 Gentesting.....	<b>12</b>
<b>1.6 Behandling</b> .....	<b>12</b>
<i>1.6.1 Glutenfri diett</i> .....	<b>12</b>
<i>1.6.2 Konsekvenser av ubehandlet cøliaki</i> .....	<b>13</b>
<b>1.7 Spedbarnsanbefalinger</b> .....	<b>13</b>
<i>1.7.1 Internasjonale anbefalinger</i> .....	<b>14</b>
<i>1.7.2 Nasjonale anbefalinger</i> .....	<b>14</b>
<b>1.8 Problemstilling</b> .....	<b>14</b>
<b>1.9 Begrunnelse for valg av problemstilling</b> .....	<b>15</b>
<b>1.10 Avgrensning og presisering av problemstilling</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Metode</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Valg av metode</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2 Litteratursøk</b> .....	<b>16</b>
<i>2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier</i> .....	<b>17</b>
<b>2.3 Fremgangsmåte</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 Informasjonsbearbeiding</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5 Kildekritikk</b> .....	<b>19</b>
<b>2.6 Etikk og anonymitet</b> .....	<b>19</b>
<b>2.7 Kostnader</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Resultater</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Litteratursøk</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2 Enkeltstudier</b> .....	<b>21</b>
<i>3.2.1 Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease</i> .....	<b>21</b>
<i>3.2.2 Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease</i> .....	<b>22</b>
<i>3.2.3 Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort</i> .....	<b>23</b>
<i>3.2.4 Introduction of Gluten, HLA status, and the Risk of Celiac Disease in Children</i> ...	<b>24</b>
<i>3.2.5 Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding</i> .....	<b>26</b>
<b>3.3 Systematiske oversikter</b> .....	<b>27</b>

3.3.1 <i>Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease</i> .....	27
3.3.2 <i>Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review</i> .....	29
3.3.3 <i>Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with Focus on Early Nutrition</i> .....	29
<b>3.4 Metaanalyse</b> .....	<b>30</b>
3.4.1 <i>Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease</i> .....	30
<b>4 Diskusjon</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1 Oppsummering av viktige funn</b> .....	<b>34</b>
<b>4.2 Vurdering av metode</b> .....	<b>34</b>
4.2.1 Studiedesign .....	34
4.2.2 Utvalgsstørrelse .....	35
4.2.3 Studienes varighet.....	36
4.2.4 Overlapp mellom studiene.....	36
4.2.5 Diagnostisering.....	36
4.2.6 Kartlegging av glutenintroduksjon .....	38
4.2.7 Tidsintervaller for glutenintroduksjon.....	39
<b>4.3 Vurdering av systematiske oversikter og metaanalyse</b> .....	<b>39</b>
<b>4.4 Konfunderende faktorer</b> .....	<b>41</b>
4.4.1 Mengde gluten .....	42
4.4.2 Type gluten.....	42
4.4.3 Amming.....	42
4.4.4 Kvinnelig kjønn .....	43
<b>4.5 Andre bias</b> .....	<b>43</b>
4.5.1 Frafall .....	43
4.5.2 Epidemiologisk funn.....	44
<b>4.6 Betydning av funn</b> .....	<b>44</b>
4.6.1 Individnivå.....	44
4.6.2 Samfunnsnivå .....	44
4.6.3 Videre forskning.....	45
<b>5 Konklusjon</b> .....	<b>45</b>
<b>Referanseliste</b> .....	<b>46</b>

## Begrepsavklaring

<b>Begrep</b>	<b>Forklaring</b>
<b>Alleler</b>	Alternative varianter av samme gen.
<b>Anemi</b>	Blodmangel
<b>Antigen</b>	Stoff eller molekyl som har evne til å stimulere og aktivere kroppens immunsystem.
<b>Antigliadin IgA-antistoff</b>	Antistoff som finnes hos 80% av cøliakere.
<b>Atrofi</b>	Svinn av organer eller celler ved tap av volum eller substans.
<b>Celiac Disease Autoimmunity</b>	Forstadium av cøliaki.
<b>Endomysialt antistoff</b>	Antistoff som binder seg til tTG. Er tilstede hos pasienter med cøliaki.
<b>Gastrointestinal traktus</b>	Et begrep som omhandler mage og tarmsystemet. Inkluderer munn, spiserør, magesekk, tynntarm, tykktarm, endetarm, bukspyttkjertel, lever og galleblære.
<b>Glutenfølsomhet/intoleranse</b>	Personer med gastrointestinale symptomer, negative prøver for tTG og EMA-antistoffer, og normal tynntarmsbiopsi som bedres på en glutenfri diett.
<b>HLA-DQ2/DQ-8</b>	Antigener som øker risikoen for å utvikle cøliaki
<b>Interferon- <math>\gamma</math></b>	Et cytokin som er viktig for immunforsvaret. Aktiverer makrofager og er assosiert med autoinflammatorisk og autoimmune sykdommer.
<b>Lamina propria</b>	Et tynt lag av løst bindevev som ligger under et organs epitel. En bestanddel av en slimhinne. Inneholder kapillærer og er rik på lymfocytter.
<b>Malabsorpsjon</b>	En tilstand hvor man har nedsatt absorpsjon av næringsstoffer fra tarmen.
<b>Vevstransglutaminase</b>	Autoantigenet i cøliaki. Et antigen som fremprovoserer en autoimmun respons.

## Forkortelser

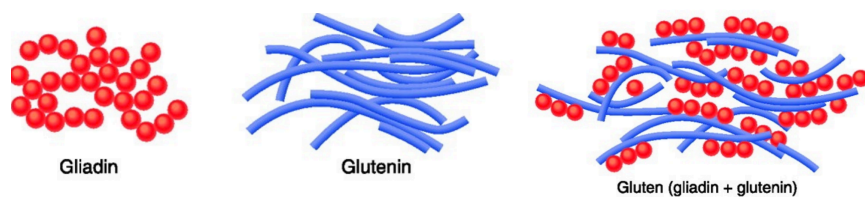
<b>Forkortelse</b>	<b>Forklaring</b>
<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>AGA</b>	Antigliadin IgA-antistoff
<b>CDA</b>	Celiac Disease Autoimmunity
<b>DGP</b>	Deaminert gliadinpeptid
<b>EFSA</b>	European Food Safety Association
<b>ESPGHAN</b>	The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>EMA</b>	Endomysialt antistoff
<b>GI-traktus</b>	Gastrointestinal traktus
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>NRI</b>	Det norske pasientregisteret
<b>NSD</b>	Nasjonalt senter for forskningsdata
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PR</b>	Prevalens ratio
<b>tTG/tTGA</b>	Vevstransglutaminase
<b>tTG2/tTGA2</b>	Vevstransglutaminase 2
<b>WHO</b>	World Health Organization

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Cøliaki ble først beskrevet i 1888 av Samuel Gee og ble da karakterisert som kronisk diare og avmagring (1,2). Willem-Karel Dicke observerte i løpet av kornmangelen under 2. Verdenskrig at barn som led av cøliaki ble på mirakuløst vis bedre ved å gå på en potet-diett, og både vekten og veksten forbedret seg (1). Etter krigen fikk disse barna igjen tilgang på brød, og dermed tilbakefall av symptomene. I 1950 rapporterte Dicke at hvete var årsaken til sykdommen. I årene som fulgte ble det gjort store fremskritt for å karakterisere komponentene i hvete som trigger cøliaki. Basert på dette arbeidet ble cøliaki definert som en T-celle mediert inflammatorisk sykdom som trigges av gluten, presentert ved HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 alleler (1,2). Cøliaki er videre karakterisert ved en kombinasjon av ulike faktorer som genetikk, gluteneksponering, miljøfaktorer og autoimmune responser (3).

Gluten er et protein som finnes i hvete, bygg og rug (3). I hvete består glutenproteinene av komponentene gliadin og glutenin, mens gluten i rug og bygg består henholdsvis av secalin og hordein. Andre kornsorter som spelt, emmer og eldre sorter inneholder en annen glutensammensetning. Disse proteinene er generelt mer resistente for komplett fordøyelse av gastrointestinale enzymer, og kan komme ned i tynntarmen intakt. I normale, friske tarm er glutenproteiner harmløse. Hos individer som lider av cøliaki, transporteres derimot disse peptidene fra tarmlumen, gjennom tarmepitelet og skaper en betennelsesreaksjon i tarmlumen.



**Bilde 1:** *Gluten består av komponentene gliadin og glutenin (4).*

Det er estimert at forekomsten av cøliaki på verdensbasis er ca. 1%, men prevalensen varierer mellom nasjoner (1). Cøliaki er hyppig hos pasienter med diabetes mellitus type 1, osteoporose og thyreoideasykdommer, hvor omtrent 4% har sykdommen (2). Det er en økende forekomst av cøliaki, og foreslåtte teorier for den økende prevalensen inkluderer dyrking av hvetekorn med høyere innhold av gluten, rotavirus-infeksjoner og endringer i ammepraksis (1). Cøliaki er som oftest bekreftet ved en til to års alder, men kan forekomme i alle aldre.



## 1.2 Tarmens funksjon

Maten vi spiser blir fra munnen sendt via spiserøret, ned i magesekken og videre til tynntarmen. I tynntarmen skilles det ut fordøyelsesenzymer fra bukspyttkjertelen og galle fra galleblæren, som bidrar til store deler av fordøyelsen og absorpsjonen av næringsstoffer (5). Deretter sendes den resterende næringen videre til tykktarmen for ytterligere absorpsjon før tarminnholdet ender i endetarmen. Avhengig av hva kostholdet består av absorberes mellom 90-97% av all mat og drikke. Den gastrointestinale trakten (GI-traktus) er designet til å fordøye proteiner, karbohydrater, fett, væske, mikronæringsstoffer og sporstoffer. Den utgjør en fysisk og immunologisk barriere, i tillegg til å delta i mange regulatoriske, metabolske og immunologiske prosesser som påvirker hele kroppen. Kroppens helse er dermed avhengig av en frisk og funksjonell GI-traktus.

Tynntarmen, som er primærorganet for opptak av næringsstoffer, består av folder, groper og fingerliknende tarmtotter. Tarmtottene er kledd av små tråder, kalt mikrovilli (5). Resultatet av formasjonene gjør at tynntarmen får et enormt overflateareal, som bidrar til å optimalisere opptaket av næringsstoffer. Kombinasjonen av folder, tarmtotter og mikrovilli utgjør en absorpsjonsoverflate på 200-300 m<sup>2</sup>. Her absorberes både monosakkarider, fettsyrer, aminosyrer og peptider, i tillegg til ioner og væske.

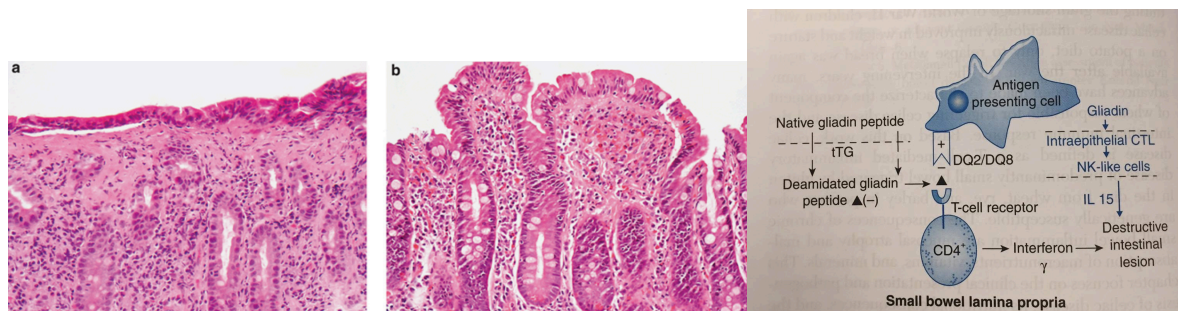
## 1.3 Patologi

For å utvikle cøliaki kreves det en eksponering for gluten fra hvete, rug, bygg og lignende, i tillegg til en genetisk predisposisjon (1). Cøliakere reagerer på gliadin i hvete, og liknende prolaminer fra bygg og rug. Gliadinpeptider utløser inflammasjon i tarmen hos personer som er genetisk disponerte for sykdommen. Leukocyt-antigenene HLA-DQ2 og HLA-DQ8 er sterkt knyttet til utviklingen av cøliaki, men ikke alle pasienter med disse risiko-allelene har sykdommen.

Gliadin utløser immunresponser i tarmslimhinnen (1). Hvordan gliadinpeptider krysser tarmepitel er ukjent. Interstitielle infeksjoner eller fysiske stressfaktorer som kirurgi, kan gjøre tarmepitelet mer permeabelt. På denne måten får en større mengde gliadin tilgang til immuncellene i lamina propria. I lamina propria, som er en del av tarmslimhinnen, deaminerer vevstransglutaminase (tTG) gliadinet og gjør det negativt ladet. Dermed binder det negativt ladede gliadinet seg til positivt ladete lommer på HLA-DQ2 og HLA-DQ8-antigenene sin ytre membran. Bindingen til antigenet gjenkjennes av CD4<sup>+</sup>, som aktiverer spesifikke T-celler. Dette resulterer i frigjøringen av interferon- $\gamma$ , og ødeleggelse og

inflammasjon av tarmepitelet. Gliadin virker også direkte på epitelet ved å aktivere immunsystemet via reprogrammering av cytotoksiske T-lymfocytter til drepeceller i tarmepitelet. Dette stimulerer til frigjøring av cytokin interleukin-15 (IL-15), som deltar i inflammasjonen.

Konsekvensen av kronisk inflammasjon i tarmen er atrofi av tarmtottene og dermed nedsatt overflateareal for absorpsjon av næringsstoffer (1). Et redusert overflateareal fører til nedregulert transport av næringsstoffer, som igjen kan føre til malabsorpsjon.



**Bilde 2:** Syk tarm med atrofi av tarmtotter (a), sammenlignet med en frisk tarm med normale tarmtotter (b) (6)

**Figur 1:** Patologien ved cøliaki. CLT; Cytotoksisk lymfocytt. NK; Drepecelle (1).

#### 1.4 Kliniske symptomer

Klassiske symptomer på cøliaki er diare, gassproduksjon, oppblåsthet, magesmerter og vekttnap, men både barn og voksne kan ha mildere symptomer (1,2). Pasienter kan også ha asymptomatiske tegn, som jernmangelanemi eller osteopeni (1). Lav benmasse er funnet hos opp til 70% av voksne med cøliaki. Andre tegn på cøliaki er utmattelse, forstoppelse, neuropati, ataksi, infertilitet, hepatitt, fordøyelsesbesvær og tannproblemer. Det er også 50-ganger større sjanse for å få mikroskopisk kolitt, som er en betennelse i tykktarmen. Cøliakere kan også være overvektige, og uten symptomer. Risikogrupper for å utvikle cøliaki er de med førstelinje slektninger med sykdommen, diabetes mellitus type 1, osteoporose, thyroideasykdommer, multippel sklerose, Downs syndrom, Williams syndrom og Turner syndrom.

#### 1.5 Diagnostisering

Det er viktig å stille en sikker diagnose før en pasient slutter å innta gluten, siden et glutenfritt kosthold vil gjøre pasienten symptomfri (2). Hos pasienter med symptomer, positive serologiske funn og atrofi av tarmtottene er det enkelt å stille en diagnose. Det er derimot vanskeligere om totteatrofien er beskjedent eller om slimhinnen er normal, men pasienten har

positive nivåer av antistoffer. I slike tilfeller er det aktuelt å kombinere diagnostiske metoder. Diagnostiseringen av cøliaki er hovedsakelig basert på serologiske funn og tynntarmsbiopsi.

### *1.5.1 Tynntarmsbiopsi*

Tynntarmsbiopsi regnes som gullstandarden for å diagnostisere cøliaki, og det er kun biopsier som kan danne en basis for videre oppfølging av pasienten (1,2). Ved cøliaki er det hovedsakelig den øverste delen av tynntarmen som er affisert, og flere tynntarmsbiopsier av duodenum er anbefalt for å sikre adekvate vevsprøver til å stille en diagnose (1). Ved cøliaki kan varierende grad av inflammasjon opptre, og ved den mildeste formen er tarmtottene normale, men det er en økning i intraepiteliale lymfocytter (1). For å klassifisere tarmforandringer er det innført et skåringssystem. Systemet kalles Marsh, og Marsh grad 1 eller 2 betegnes som moderat betente og bevarte tarmtotter. Slike pasienter faller utenfor en cøliakidiagnose, men kan likevel dra nytte av et glutenfritt kosthold (2). De fleste cøliakere har derimot atrofi av tarmtottene med hyperplasi, i tillegg til en økning av lymfocytter i epitelet og en reduksjon av lymfocytter og plasmaceller i lamina propria (1). De inflammatoriske forandringene er ikke spesifikke for cøliaki, og en diagnose baseres derfor også på testing av antistoffer og histologiske forbedringer ved en glutenfri diett.

### *1.5.2 Serologiske tester*

Serologiske tester er en viktig del av diagnostiseringen av cøliaki (2). Bestemte antistoffer er assosiert med sykdommen, og testing av disse kan brukes til å støtte oppunder diagnostiseringen (1). Antistoffene kan også tas i bruk for å identifisere risiko-individer for sykdommen. Blodprøver av det endomysiale antistoffet (EMA) og tTG IgA-antistoffet har høyest sensitivitet og spesifisitet for diagnostisering av cøliaki hos barn og voksne. Tester av deaminert gliadin (DGP) IgA og IgG som gjenkjenner skadelige gliadinpeptider er også utviklet. Disse testene har også en høy sensitivitet og spesifisitet. DGP IgG-antistofftestene er spesielt nyttige for å diagnostisere cøliaki hos individer med IgA-mangel, på grunn av høyere spesifisitet og sensitivitet enn tTG IgG-antistofftestene. Antigliadin IgA-antistofftester (AGA) har lav sensitivitet og spesifisitet, og tas derfor ikke lengre i bruk ved diagnostisering av cøliaki. En positiv AGA-prøve kan likevel være nyttig som markør for glutenfølsomhet eller glutenintoleranse. Serologibasert cøliakidiagnostikk kan gi en underestimert av antall syke med ca 20%, og diagnostikk av cøliaki bør derfor baseres på flere undersøkelser (2). Et negativt serologisk resultat bør ikke hindre at en tynntarmsbiopsi blir gjennomført ved sterk mistanke om cøliaki.

### 1.5.3 Gentesting

Nesten alle individer med cøliaki er bærere av HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 allelene (1). HLA-varianter kan bestemmes ved blodprøver (2). Hos pasienter som allerede går på en glutenfri diett, eller hvor funnene fra tynntarmsbiopsien er usikre, kan genetisk testing benyttes for å ekskludere cøliaki hos disse individene (1). Gentester utføres også for å vurdere risiko for sykdommen hos første-linje slektninger.

## 1.6 Behandling

I dag er den eneste tilgjengelige behandlingen for cøliaki en livslang glutenfri diett (1). En glutenfri diett er kompleks, kostbar og sosialt isolerende, og kan for noen føre til redusert livskvalitet. Etter bekreftet diagnose er det anbefalt at pasienten får veiledning av en klinisk ernæringsfysiolog. Det er også viktig at pasienten tilegner seg kunnskap om sykdommen, starter på en glutenfri diett og får videre oppfølging av helsepersonell. Når pasienter går over til en glutenfri diett vil både endomysium-antistoffer og gluten-antistoffer forsvinne (2). For å overvåke om pasienten overholder dietten, kan IgA-TG2 måles, i tillegg til en biopsi.

### 1.6.1 Glutenfri diett

Pasienter vil vanligvis få komplett remisjon av å gå på glutenfri diett, men det kan være vanskelig å gjennomføre en glutenfri livsstil (2). Mange pasienter er følsomme for selv veldig små mengder gluten. Gluten finnes ikke bare i rene kornprodukter, men er hyppig brukt som tilsetningsstoff i hel- og halvfabrikata, noe som kan gjøre det ekstra utfordrende for pasienter å følge en slik diett.

En glutenfri diett ekskluderer kornene fra blant annet hvete, bygg og rug (1). Ris, havre og maiskorn inneholder ikke gluten, og er derfor ikke skadelig med mindre de er forurenset av hvete. Mengde gliadin som skal til for å utløse en intestinal inflammasjon er rapportert til å være mellom 20 til 50 mg gluten, og det er sjeldent at cøliakere utvikler symptomer ved inntak av 10 mg gluten. En dose av 20 mg gluten tilsvarer mindre enn 1/8 av en teskje med mel, og det skal derfor lite til å overskride grensen for toksisitet. Pasienter som går på en glutenfri diett kan trygt spise blant annet frukt, grønnsaker, bokhvete, potet, ris, quinoa og havre som ikke er forurenset.

En dårlig livskvalitet kan oppstå hos både pasienter med ubehandlet cøliaki og hos pasienter som lever på en streng glutenfri diett (2). Blant annet kan sosiale plager oppstå som en konsekvens av begrensingene sykdommen fører med seg. Spesielt for barn og unge kan det være en psykisk belastning å følge en streng glutenfri diett.

### 1.6.2 Konsekvenser av ubehandlet cøliaki

Cøliakere anbefales en streng glutenfri diett for å unngå subjektive plager og fordi inntak av gluten kan gi osteoporose og andre mangeltilstander hos disse (2). Ubehandlet cøliaki gir også en mulig økt risiko for andre autoimmune sykdommer. Det er spesielt viktig at barn med cøliaki følger en glutenfri diett, da komplikasjoner som er forbundet med diettsvikt kan utvikle seg over lang tid.

Cøliaki rammer hovedsakelig duodenum eller proksimale jejunum i tynntarmen, men kan også ramme hele tarmen (1). Malabsorpsjon av næringsstoffer og de kliniske konsekvensene avhenger av området som rammes og omfanget av atrofi i tarmen. Atrofi som er begrenset til proksimale jejunum kan føre til malabsorpsjon av jern, folat og kalsium. Om inflammasjonen rammer hele tarmen kan malabsorpsjon av alle makronæringsstoffer (karbohydrat, fett og protein), vitaminer og mineraler forekomme. Vitamin B12-mangel oppstår hos 10-40% av alle individer med cøliaki, til tross for at absorpsjonen skjer i den nedre delen av tynntarmen, ileum. Pasienter med kronisk diare kan få sinkmangel, og individer med utbredt malabsorpsjon kan utvikle koppermangel og nevrologiske unormaliteter. I tillegg kan laktose- og fruktoseintoleranse oppstå sekundært som følge av cøliaki.

### 1.7 Spedbarnsanbefalinger

Morsmelk anbefales som den beste maten for spedbarn (7). Morsmelk har flere positive helseeffekter både for mor og barn, og mor bør oppfordres til fullamning til barnet er 6 måneder dersom dette lar seg gjøre. Denne anbefalingen støttes oppunder av blant annet *The American Academy of Pediatrics* (AAP), *The European Food Safety Authority* (EFSA), *The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) og *The World Health Organization* (WHO). Det foreligger overbevisende dokumentasjon for at morsmelk beskytter barnet mot både nedre luftveisinfeksjoner, mage- og tarminfeksjoner, og overvekt hos barn og unge. Morsmelk gir videre beskyttelse mot infeksjoner, sikrer inntak av essensielle næringsstoffer, enzymer, hormoner og komponenter som er viktige for utvikling av immunforsvaret.

I en oppsummering fra Cochrane konkluderes det med at morsmelk beskytter barnet i større grad mot mage- og tarm infeksjoner dersom barnet utelukkende fullammes til seks måneder, sammenliknet med om barnet får annen mat og drikke fra tre til fire måneders alder (7). Dersom barnet ved fire måneders alder har behov for mer mat enn det som dekkes gjennom amming, anbefales det en forsiktig introduksjon av fast føde i tillegg til morsmelken. Etter

barnet har fylt seks måneder er behovet for næringsstoffer og energi økt. Det anbefales at annen mat introduseres gradvis, og at mengden økes forsiktig basert på barnets behov. Når det gjelder tidspunkt for introduksjon av gluten i spedbarnsdietten, foreligger det ulike anbefalinger mellom ulike nasjoner og organisasjoner.

### *1.7.1 Internasjonale anbefalinger*

ESPGHAN anbefaler å introdusere gluten til spedbarn i alderen fire til 12 måneder (8). Hos barn i risiko for cøliaki øker sjansen for en tidligere utvikling av Celiac Disease Autoimmunity (CDA) og cøliaki ved introduksjon av gluten mellom fire til seks måneders alder, sammenlignet med introduksjon fra seks til 12 måneders alder. Inntak av store mengder gluten bør unngås i de første ukene etter at gluten har blitt introdusert. Videre sier ESPGHAN at de ikke kan anbefale amming for å redusere risikoen for cøliaki, men at det likevel bør oppfordres til amming på bakgrunn av andre positive helseeffekter. I EFSA sin rapport om passende alder for introduksjon av mat til spedbarn fra 2009, konkluderes det med at glutenholdige matvarer ikke burde introduseres til spedbarn senere enn ved seks måneders alder (9). EFSA foreslår også at en tidlig introduksjon, før fire måneders alder, kan øke risikoen for cøliaki. En introduksjon mellom fire og seks måneder ved samtidig amming kan derimot redusere risikoen for å utvikle sykdommen. All introduksjon av gluten bør skje mens spedbarnet fortsatt ammes. AAP anbefaler at annen mat enn brystmelk kan introduseres til spedbarn mellom fire og seks måneders alder, og at glutenholdige matvarer bør introduseres mens barnet fortsatt ammes (10).

### *1.7.2 Nasjonale anbefalinger*

Ulike land har ulike anbefalinger for glutenintroduksjon til spedbarn. Blant annet anbefaler tyske anbefalinger fra 2011 en glutenintroduksjon mellom fem til syv måneder, og nederlandske myndigheter anbefaler introduksjon av gluten etter seks måneders alder (11). Kroatia anbefaler en introduksjon av gluten etter at spedbarnet har fylt 4 måneder, mens både Polen og Sverige anbefaler at gluten introduseres mellom fire og seks måneders alder. I Norge foreligger det ingen spesifikke anbefalinger for tidspunkt for introduksjon av glutenholdige matvarer til spedbarn (7). Helsedirektoratet sier videre at det ikke finnes bevisgrunnlag for å påstå at tidspunkt for introduksjon av gluten har en påvirkning på utviklingen av cøliaki.

## 1.8 Problemstilling

Når bør gluten introduseres til spedbarn for å forebygge utviklingen av cøliaki?

## 1.9 Begrunnelse for valg av problemstilling

I dag er den eneste behandlingen for cøliaki en livslang diett på et glutenfritt kosthold (12). Livskvaliteten til individer med cøliaki kan reduseres samtidig som sykdommen utgjør en betydelig utgift for samfunnet. Forebygging av cøliaki gjennom tidlig ernæring, amming, og tidspunkt for glutenintroduksjon i kosten til spedbarn har derfor vært av interesse for forskere. Det ser ut til at både alder for introduksjon av gluten i kostholdet, varighet av amming, mengde gluten som introduseres i kosten, infeksjoner og miljøfaktorer kan ha betydning for utviklingen av cøliaki (13).

I 1985 endret Sverige anbefalingene sine angående spedbarnsernæring og introduksjon av gluten (14). De svenske myndighetene gikk fra å anbefale en introduksjon av glutenholdig mat fra fire måneders alder, til å anbefale en forsinket introduksjon av gluten fra seks måneders alder. Dette førte til en epidemi, hvor forekomsten av cøliaki ble firedoblet hos barn under to år født i tidsrommet 1985 til 1987. Forekomsten av cøliaki ble senere redusert når anbefalingene igjen endret seg til å anbefale en introduksjon av gluten fra fire måneder alder. Den svenske epidemien indikerte at alder for introduksjon av gluten i spedbarnsdietten kan være en selvstendig risikofaktor som påvirker utviklingen av cøliaki.

Anbefalingene for introduksjon av gluten, og hvordan tidspunkt for glutenintroduksjon påvirker risikoen for å utvikle cøliaki hos risiko-individer, varierer mellom både land og internasjonale organisasjoner. På bakgrunn av dette er det interessant å gjøre en gjennomgang av den nyeste litteraturen på emnet for å undersøke når barn bør introduseres for gluten for å forebygge utviklingen av cøliaki.

## 1.10 Avgrensning og presisering av problemstilling

Oppgaven skal undersøke om tidspunktet for når spedbarn blir introdusert for gluten påvirker risikoen for å utvikle cøliaki.

- Oppgaven tar ikke for seg risikoen for å utvikle cøliaki i voksen alder, og risikofaktorer i forhold til dette.
- Type og mengde gluten ved introduksjon, i tillegg til miljøfaktorer og livsstilsfaktorer, kan muligens også ha en innvirkning på utviklingen av sykdommen. Oppgaven er avgrenset til å hovedsakelig omhandle kun tidspunktet for glutenintroduksjon.
- Cøliaki defineres som positive serologiske prøver for sykdommen og Marsh score på minimum 2.



- Oppgaven er begrenset til å kun omhandle cøliaki. Ikke glutenintoleranse eller overfølsomhet for gluten.
- Introduksjon av gluten defineres som barnets alder ved første eksponering for gluten via kosten.
- Spedbarn defineres som barn mellom 0-12 måneder. Oppgaven inkluderer alle spedbarn med risiko for å utvikle cøliaki.
- Forebygging innebærer primærforebygging, som skal forhindre og/eller forsinke utvikling av cøliaki i barneårene

Konfunderende faktorer som amming, mengde gluten, type gluten og tidspunkt for glutenintroduksjon er årsaksfaktorer som påvirker hverandre, og dette er derfor aspekter som også vil nevnes i oppgaven.

## 2 Metode

### 2.1 Valg av metode

Hensikten med oppgaven er å oppsummere allerede eksisterende kunnskap for å belyse tematikken. Kvantitativ metode er derfor benyttet i form av et litteraturstudie for å besvare problemstillingen. Innhenting av aktuell litteratur er gjennomført ved et systematisk søk, og prosessen er dokumentert for å gi mulighet til å etterprøve resultatene.

### 2.2 Litteratursøk

Oppgaven er basert på et litteratursøk i de medisinske databasene og søkemotorene Ovid og Pubmed. Referanselister i identifiserte studier og review-artikler er også gjennomgått. Søket ble utført fra desember 2016. Definisjoner og bakgrunnsinformasjon er hovedsakelig hentet fra pensumlitteratur, Helsedirektoratet, Store medisinske leksikon og internasjonale retningslinjer for cøliaki. Utgangspunktet for datainnsamlingen er kvantitativ forskning, og oppgaven inkluderer systematiske oversikter, metaanalyser og enkeltstudier av høy kvalitet. All aktuell forskning er kvalitetssikret ved søk i *Norsk senter for forskningsdata* (NSD) sitt register over vitenskapelige publiseringskanaler. Bare litteratur publisert i vitenskapelige publiseringskanaler med nivå 1 eller høyere kvalifiserte til inklusjon.

Søket er basert på fritekst beskrevet i tabell 1.



**Tabell 1: Søkestreng**

Søkeord	Søkestreng
<b>Cøliaki</b>	(Celiac disease/ OR Coeliac disease)
<b>Gluten</b>	AND (Gluten/ OR Gluten introduction)
<b>Spedbarn</b>	AND (Infant/ OR Children/ OR Pediatric*/ OR Young children)
<b>Forebygging</b>	AND (Prevention/ OR Primary prevention)

### *2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier*

Søket ble ytterligere snevret inn med kriterier for blant annet publikasjonsdato og språk. All forskning måtte være basert på mennesker, finnes i fulltekst, og kunne ikke omhandle cøliaki i forbindelse med annen sykdom. Basert på resultatene av søket ble deretter relevant litteratur ekskludert eller inkludert på bakgrunn av overskrifter, sammendrag, og til slutt vurdering av fulltekst.

Inklusjonskriterier:

- Spedbarn
- Forskning med fokus på primær forebygging
- Systematiske oversikter, metaanalyser og enkeltstudier
- Engelsk språk
- Fulltekst
- Forskning fra de siste 10 årene, senest 2006
- Mennesker
- Nivå 1 eller høyere i NSD

Eksklusjonskriterier:

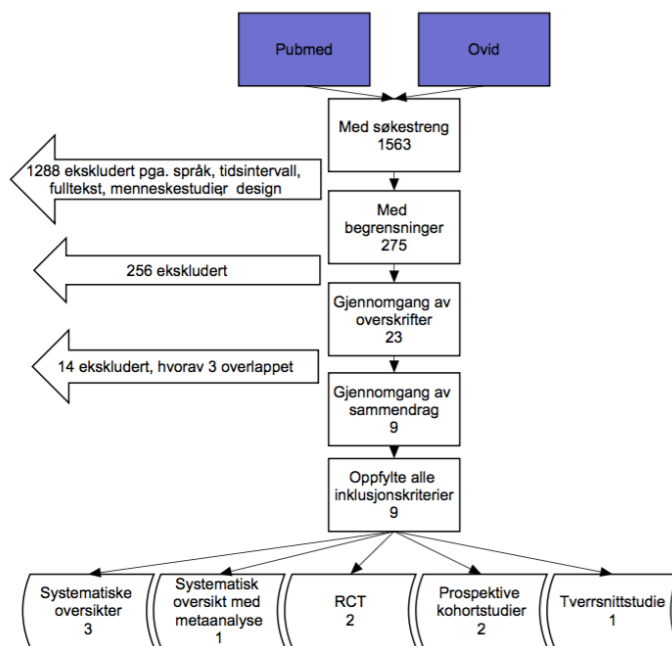
- Ungdom og voksne
- Premature barn
- Cøliaki i sammenheng med annen sykdom
- Glutenintoleranse
- Forskning eldre enn 2006
- Forsøk på dyr
- Sekundær og tertiær forebygging
- Behandling og diagnostisering
- Forskning som undersøker mengde gluten

## 2.3 Fremgangsmåte

Høsten 2016 ble et generelt søk utført, basert på nøkkelord, for å utarbeide en gjennomførbar problemstilling med tilstrekkelig relevant teori.

Det første systematiske søket ble utført i Ovid, basert på søkestreng og begrensninger for engelsk tekst, design og fulltekst, i tillegg til en videre nedsnevring ved et bestemt tidsintervall og studier kun utført på mennesker (figur 2). Søket ble også begrenset til å kun inkludere publikasjoner tilgjengelig i søkemotoren. Deretter ble overskrifter og sammendrag gjennomgått, før en grundigere evaluering av tekstene.

Den andre søket ble utført i PubMed, basert på samme søkestreng som i Ovid. Også dette søket ble begrenset ved kriterier for språk, publikasjonsdato, design, fulltekst og menneskestudier (figur 2). Overskrifter og sammendrag ble deretter grundig vurdert, og kontrollert for duplikasjoner fra søket i Ovid. Deretter ble fulltekst undersøkt for å kvalifisere til inklusjon.



**Figur 2:** Oversikt over litteratursøk. Begrensningene inkluderer design, språk, publikasjonsdato (siste ti årene), fulltekst og studier utført på mennesker.

## 2.4 Informasjonsbearbeiding

Vitenskapelig teori og bakgrunnsinformasjon er innhentet basert på kritisk vurdering av kilden, inklusjons- og eksklusjonskriterier og publiseringskanaler. All litteratur er nøye vurdert og diskutert, og sammendrag og fulltekst er grundig gjennomgått for riktig forståelse,

og for en presis videreformidling. Informasjonsbearbeidingen foregikk gjennom hele arbeidsprosessen.

## 2.5 Kildekritikk

Det amerikanske nasjonale biblioteket for medisin, Pubmed, er en av verdens største medisinske databaser, og inneholder over 26 millioner publikasjoner. Ovid er også en stor internasjonal database som inkluderer over 100 ulike databaser. Begge søkemotorene tilbyr funksjoner for spesifisering og innsnevring av søk, og gir dermed presise søkeresultater. Sammen gir disse søkemotorene et bredt søk.

NSD er et av verdens største arkiv for forskningsdata, og rangerer vitenskapelige publiseringskanaler i stigende rekkefølge basert på kvalitet, etter nivå 1 eller 2. Forskning publisert i vitenskapelige tidsskrifter med både nivå 1 og nivå 2 er inkludert i oppgaven. Kvalitetsnivåene utgjør en rangering av publiseringskanaler basert på vitenskapelig kvalitet og prestisje. For å oppfylle kravene for å motta publikasjonspoeng må tidsskriftet oppfylle visse krav. Forskingen må presentere ny innsikt, resultatene må være etterprøvbare eller anvendelige i ny forskning, og publikasjonskanalen må ha rutiner for fagfelleevaluering. Nivå 1 oppfylder disse kravene, mens nivå 2 omfatter de mest betydelige og kvalitetskrevede kanalene og har særlig høy prestisje.

Utgangspunktet for oppgaven er primær- og sekundærkilder. For størst mulig validitet er vitenskapelige funn hentet fra primærkildene for oppgaven. Annen vitenskapelig informasjon er dobbeltsjekket opp mot andre primær- og sekundærkilder for å oppnå høy reliabilitet.

## 2.6 Etikk og anonymitet

Siden dette er en litteraturstudie er det begrensede hensyn å ta til både etikk og anonymitet. Inkluderte studier ble vurdert i henhold til etisk godkjenning, informert samtykke og personvern i henhold til Helsinkideklarasjonen. For å unngå plagiering er all informasjon som er innhentet og benyttet i oppgaven kildehenvist til ved bruk av Vancouver-metoden. Feiltolkning av litteratur med overlegg har ikke forekommet.

## 2.7 Kostnader

Siden forfatterne hadde gratis tilgang til aktuell litteratur var det ingen kostnader knyttet til denne oppgaven.

## 3 Resultater

### 3.1 Litteratursøk

Søket i Ovid basert på søkestrengen resulterte i 1408 aktuelle publikasjoner (tabell 1). Ved bruk av inklusjon- og eksklusjonskriterier beskrevet i figur 2, ga søket 244 resultater. Basert på vurdering av overskrifter og sammendrag ble ti studier inkludert. Tre av disse kvalifiserte til inklusjon etter en helhetlig vurdering.

Søket utført i PubMed resulterte i 155 resultater med utgangspunkt i søkestrengen (tabell 1). Ved bruk av inklusjons- og eksklusjonskriterier ga søket 31 aktuelle publikasjoner. Kun seks av disse kvalifiserte etter grundig gjennomgang av innhold.

Sluttresultatet ble ni aktuelle studier, inkludert tre systematiske oversikter, en metaanalyse, og fem enkeltstudier (tabell 4). Disse ble kvalitetskontrollert i NSD, hvorav fem ble rangert til nivå 2 og fire ble rangert til nivå 1.

**Tabell 2: Oversikt over empiriske data.**

Forfatter	Tittel	Nivå	Design	Land	Utvalg (n)	Inkluderte studier	Utfall
Aronsson et al. 2015	Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease	2	Prospektiv kohortstudie	Tyskland, Sverige, USA, Finland	6436	Enkeltstudie	Ingen effekt
Chmielewska et al. 2015	Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with Focus on Early Nutrition	1	Systematisk oversikt	-	-	21 stk.	Ingen effekt
Ivarsson et al. 2013	Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding	2	Tverrsnittstudie	Sverige	13279	Enkeltstudie	Signifikant økt risiko ved introduksjon etter 6 mnd.
Lionetti et al. 2014	Introduction of Gluten, HLA status, and the Risk of Celiac Disease in Children	2	Randomisert kontrollert studie	Italia	832	Enkeltstudie	Ingen effekt
Silano et al. 2015	Infant Feeding and Risk of Developing Celiac Disease: a systematic review	1	Systematisk oversikt	-	Maks: 248611 Min: 85	16 stk.	Ingen effekt
Størdal et al. 2013	Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort	2	Prospektiv kohortstudie	Norge	82167	Enkeltstudie	Signifikant økt risiko ved introduksjon etter 6 mnd.
Vriezina et al. 2014	Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease	2	Randomisert kontrollert studie	Kroatia, Polen, Tyskland, Ungarn, Italia, Nederland, Spania, Israel, Norge	944	Enkeltstudie	Ingen effekt
Szajewska et al. 2012	Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease	1	Systematisk oversikt	-	Maks: 2150 Min: 81	12 stk.	Unngå både tidlig (før 4 mnd.) og sen (etter 7 mnd.) introduksjon
Szajewska et al. 2015	Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease- Update 2015	1	Metaanalyse	-	Maks: 248611 Min: 85	16 stk.	Ingen effekt

## 3.2 Enkeltstudier

### 3.2.1 Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease

*Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease* er en prospektiv fødselskohort utført av Aronsson et al. (15). Målet var å fastslå om alder for introduksjon av gluten er assosiert med risikoen for cøliaki hos genetisk disponerte individer. 6436 nyfødte barn ble screenet for høy-risiko HLA-genotyper, og deretter fulgt opp på klinikker hver 3 måned, i Finland, Tyskland, Sverige og USA. Primærutfallet av studien var positiv prøve for vevstransglutaminase autoantistoffer (tTGA), som er markøren for cøliaki. Sekundærutfallet var cøliaki definert ved enten biopsi eller konstant høye nivåer av tTGA.

Kostspørreskjemaer ble brukt til å samle inn informasjon om tidspunkt for introduksjon av fast føde til spedbarna (15). Introduksjon til glutenholdig mat ble definert uten hensyn til mengde gluten. Tidlig introduksjon av gluten ble definert som før fire måneders alder, og sen introduksjon ble definert som etter seks måneders alder. Introduksjon av gluten mellom fire til seks måneder ble oppgitt som referansegruppen. Amming ved tidspunkt for glutenintroduksjon ble også undersøkt. Barna ble screenet årlig for CDA fra 24 måneders alder med analyser av tTGA. Barn med positive prøver ved 36 måneders alder ble testet på nytt etter tre måneder, mens barn med positive prøver ved 48 måneder ble testet på nytt etter seks måneder. Om prøvene ga to positive blodprøver på rad ble de definert til å ha CDA, og henvist videre for å utføre biopsi. Cøliaki ble diagnostisert dersom biopsien ga en Marsh klassifikasjon på 2 eller mer. Om biopsi ikke ble utført, ville et gjennomsnittsnivå av tTGA målingene på over 100 U kvalifisere til diagnosen. 238 av de 6672 barna ble ekskludert pga. manglende data fra kostspørreskjema. Av de resterende 6436 inkluderte barna utviklet 773 (12%) CDA, hvorav 307 (5%) ble diagnostisert med cøliaki. 20 av disse fikk diagnosen basert på tTGA-nivåer.

**Tabell 3:** Andelen barn introdusert for gluten før fire måneders alder, og som utviklet CDA var 13% (15). Andelen som utviklet cøliaki var 3%. For barn introdusert for gluten mellom fire og seks måneder var tilsvarende andel 14% og 6%. Av barna som ble introdusert for gluten etter seks måneder fikk 11% CDA og 4% cøliaki.

Gluten Introduction	CDA			CD		
	<i>n</i> (%) <sup>a</sup>	HR (95% CI) <sup>b</sup>	<i>P</i>	<i>n</i> (%) <sup>a</sup>	HR (95% CI) <sup>b</sup>	<i>P</i>
<17 wk	52 (13)	1.06 (0.79–1.42)	.71	13 (3)	0.59 (0.33–1.04)	.07
17–26 wk	315 (14)	1	—	141 (6)	1	—
>26 wk	406 (11)	0.97 (0.82–1.15)	.76	153 (4)	0.90 (0.69–1.18)	.45

<sup>a</sup> Proportion of exposed children with CDA and CD in each time period.

<sup>b</sup> After adjusting for country, HLA, gender, and family history of CD.

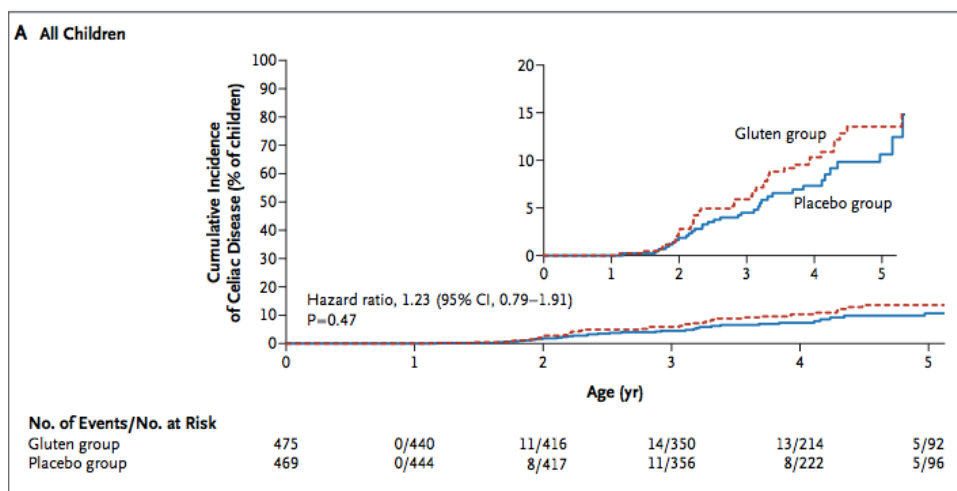
Risikofaktorer assosiert med utvikling av CDA og cøliaki var HLA-DQ2, kvinnelig kjønn, familiehistorie med cøliaki og svensk nasjonalitet (15). Alderen for glutenintroduksjon varierte mellom landene. Svenske barn ble introdusert tidligst for glutenholdig mat (uke 21,7) sammenlignet med Finland (uke 26,1), Tyskland (uke 30,4) og USA (uke 30,4) ( $P < 0,0001$ ). Totalt ble 396 (6%) av barna introdusert for gluten før fire måneders alder, og 3747 (58%) ble introdusert etter seks måneders alder. Hazard ratio (HR) for CDA var 1,06 (KI 95%) ved introduksjon av gluten ved fire måneder, og p-verdien var 0,71 (tabell 5). For cøliaki var HR 0,95 (KI 95%) og  $p = 0,07$  ved fire måneder. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikante endringer i HR for CDA (HR=0,97,  $p = 0,76$ ) eller cøliaki (HR=0,90,  $p = 0,45$ ) ved sen introduksjon etter seks måneder. Introduksjon til gluten før fire måneder eller etter seks måneder var ikke assosiert med en økt risiko for verken CDA eller cøliaki, sammenlignet med introduksjon av gluten mellom fire og seks måneder. Altså var det ingen forskjell i risiko for utvikling av cøliaki mellom de ulike tidsintervallene. Studien konkluderte med at tiden for den første introduksjonen av gluten ikke var en uavhengig risikofaktor for å utvikle cøliaki.

### *3.2.2 Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease*

Studien *Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease* er en randomisert kontrollert dobbeltblindet kostintervensjonsstudie utført av Vriezinga et al. (16). Målet var å undersøke muligheten til å forebygge cøliaki ved å introdusere gluten fra fire til seks måneders alder. Spedbarn fra null til tre måneder ble rekruttert kontinuerlig i tidsrommet 2007 til 2013 gjennom cøliaki-organisasjoner i åtte land. For å bli inkludert måtte deltagerne i studien teste positivt på HLA-DQ2, HLA-DQ-8 og ha minst en førstelinje sletning med cøliaki. Studien ekskluderte premature barn og syke barn. Deltagerne ble randomisert til å enten innta gluten eller placebo. Fra 16 ukers alder fikk 475 deltagerne 100 mg gluten daglig i åtte uker, mens 469 fikk placebo. Deltagerne ble vurdert til å ha fulgt intervensjonen dersom de inntok 75% av total mengde gluten eller placebo, og hvis deltagerne ikke hadde inntatt større mengder gluten utover dette. Dette ble målt ved hyppige intervjuer av foreldre. Fastslåelse av diagnose ble gjort ved periodiske målinger av serum antigliadin og TG2A minst syv ganger i løpet av de tre første leveårene. Hovedutfallet av studien var prevalensen av biopsi-bekreftet cøliaki ved tre års alder. Etter randomiseringen kvalifiserte 944 barn til inklusjon. 99 barn fulgte ikke intervensjonen, og 141 barn droppet ut av studien før de fylte tre år.

Cøliaki var bekreftet ved bruk av biopsi i 77 barn (16). For å unngå underestimering ble tre barn i tillegg inkludert i analysen basert på ESPGHAN sine kriterier for diagnostisering av

cøliaki uten gjennomført biopsi. Sammenliknet med placebo hadde intervensjonen ingen signifikant effekt på forekomst av utviklingen av cøliaki (figur 3). Den kumulativ insidensen ved tre års alder var på 5,9% og 4,5% ( $p=0,47$ , 95% KI). Den kumulative insidensen for cøliaki var signifikant høyere blant jenter i intervensjonsgruppen sammenlignet med jenter i placebogruppen. Ved tre års alder var insidensen for cøliaki i intervensjonsgruppen 8,9% versus 5,5% i placebogruppen ( $p=0,02$ ). Det ble ikke observert en liknende forskjell blant guttene. Ingen faktor utenom kjønn var funnet til å signifikant påvirke effekten av gluteneksponering på utviklingen av cøliaki. Sammenliknet med placebogruppen, reduserte ikke introduksjon av gluten fra 16 til 24 ukers alder risikoen for å utvikle cøliaki ( $p=0,47$ ,  $HR=1,23$ , 95% KI).



**Figur 3:** Ved to års alder hadde 11 barn i intervensjonsgruppen utviklet cøliaki, mens antallet var åtte i placebogruppen (16). Ved fire år var det 27 nye tilfeller av cøliaki i intervensjonsgruppen, og 19 nye tilfeller i placebogruppen. Det er en ikke-signifikant høyere forekomst av cøliaki i intervenjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

### 3.2.3 Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort

Studien *Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort* er en prospektiv populasjonsbasert fødselskohort, utført av Størdal et al. (17). Målet var å se på effekten av alder for glutenintroduksjon og risiko for cøliaki. Deltagerne i studien ble rekruttert fra hele Norge i tidsperioden 1999 til 2008. 38,7% av 281 653 inviterte deltok i studien. Eksklusjonskriterier var manglende informasjon om gluteneksponering ved seks måneders alder og manglende informasjon om cøliaki hos mor. Sluttanalysen inkluderte 324 barn med cøliaki og 81 843 kontroller. Spørreskjemaer ble benyttet for å innhente informasjon om mors cøliaki, utdanning og røykevaner, og ble besvart i uke 17, 22 og 30 av graviditeten. Ved seks måneders alder inkluderte spørreskjemaet spørsmål om amming og introduksjon av

fast føde. Ved 18 måneders alder ble det stilt spørsmål rundt varighet av amming. Diagnostiseringen av cøliaki var basert på biopsi, med utgangspunkt i ESPGHAN sine kriterier for diagnose fra 1991.

Gluten ble introdusert før fire måneders alder hos 8% av deltakerne, og ved fem eller seks måneder hos 45,3% (17). 46,6% ble introdusert for gluten etter seks måneders alder. Hos barn introdusert for gluten ved fem eller seks måneders alder ble 3,68/1000 diagnostisert med cøliaki. I gruppen introdusert for gluten før fire måneder ble cøliaki funnet hos 4.24/1000 (OR=1,24, 95% KI, p=0,89). Cøliaki ble funnet hos 4.15/1000 i gruppen introdusert for gluten etter seks måneder (OR=1,27, 95% KI, p=0,045). Det ble altså funnet en signifikant økt risiko for cøliaki i gruppen som ble introdusert for gluten etter seks måneder (OR=1,27, p=0,045) (tabell 6). Tidlig introduksjon av gluten var ikke assosiert med økt risiko for cøliaki (OR=1,24, p=0,89). Signifikante påvirkningsfaktorer for cøliaki i analysen var mors cøliaki, kvinnelig kjønn og alder for barnet.

**Tabell 4:** Justert og ujustert assosiasjon mellom tidspunkt for introduksjon av gluten i dietten og risiko for å utvikle cøliaki (17). Verdiene er justert for cøliaki hos mor, amming, kjønn og barnets alder. Tidlig introduksjon av gluten var ikke assosiert med økt risiko for å utvikle cøliaki (p=0,89), mens det ble observert en signifikant økt risiko ved en sen introduksjon (p=0,045).

Age at Gluten Introduction	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>	95% CI	P
≤4 mo	1.15	1.05	0.69–1.58	.89
5–6 mo	Reference	Reference	Reference	Reference
≥7 mo	1.13	1.27	1.01–1.65	.045

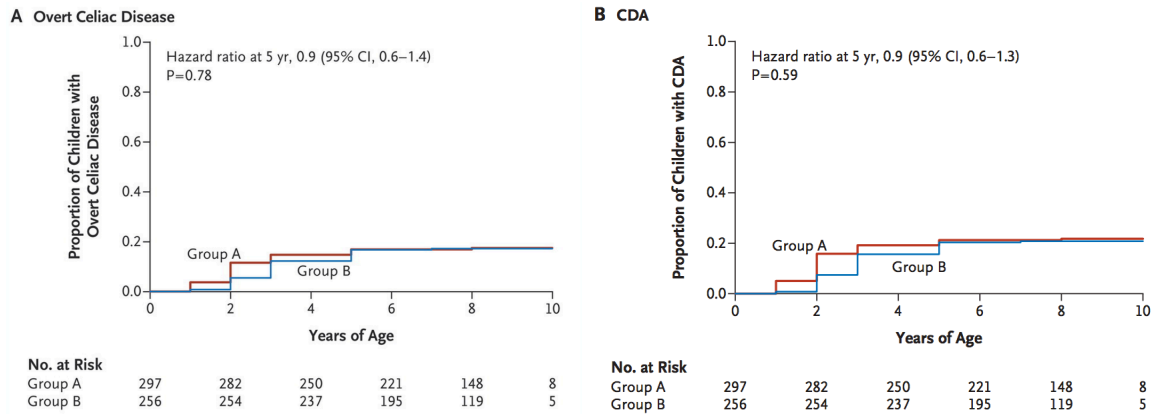
### 3.2.4 Introduction of Gluten, HLA status, and the Risk of Celiac Disease in Children

*Introduction of Gluten, HLA status, and the Risk of Celiac Disease in Children* er en flersenter, randomisert prospektiv intervensjonsstudie utført av Lionetti et al. (18). Målet var å undersøke sammenhengen mellom risikoen for å utvikle cøliaki og tidspunktet for introduksjon av gluten i spedbarns kosthold. Cøliaki ble definert som CDA og Marsh klassifisering på 2 eller 3 ved en tynntamsbiopsi. For å indikere positivt resultat for cøliaki krevdes mer enn 20 vilkårlige enheter med positive resultater for TGA2. For prøver av IgG antigliadin og IgA antigliadin måtte mer enn 15 vilkårlige positive enheter til for å indikere cøliaki. Minst fire prøver ble tatt ved tynntarmsbiopsi. For å innhente informasjon om barnas diett i det første leveåret ble det utført intervjuer av foresatte. Daglig inntak av gluten ble vurdert ved bruk av "24-timers recall" spørreskjema.



832 nyfødte med førstelinje slektninger med cøliaki ble rekruttert ved 20 ulike sentre i Italia, og ble tilfeldig fordelt til en av to intervensjonsgrupper (18). Gruppe A ble introdusert for glutenholdig matvarer ved seks måneders alder, mens gruppe B ble introdusert for glutenholdige matvarer ved 12 måneders alder. Etter eksklusjon av 125 pasienter, inkluderte studien 707 spedbarn, hvorav 379 tilhørte gruppe A og 328 tilhørte gruppe B. HLA-genotyper ble testet og fastslått ved 15 måneders alder, og serologisk screening ble utført ved 15, 24 og 36 måneders alder, og ved fem, åtte og ti års alder. 154 av de 707 spedbarna hadde ingen HLA-risiko alleler og ble dermed ekskludert fra videre analyser. Serologiske data ble innhentet fra 553 barn. Ved 36 måneders alder hadde 66 av disse utviklet cøliaki. Totalt hadde 122 barn positive serologiske resultater for cøliaki, men bare 117 oppfylte kriteriet for å utføre tynntarmsbiopsi. 112 av disse gjennomførte biopsi. 86 hadde en Marsh klassifisering på 2 eller høyere og ble diagnostisert med cøliaki. 26 barn hadde en klassifisering på null eller en, og fikk diagnosen ”potensiell cøliaki”. De fem spedbarna som ikke kvalifiserte til tynntarmsbiopsi, men som hadde positive serologiske funn, ble satt på en glutenfri diett som bedret symptomene deres. Disse barna ble derfor inkludert i gruppen med cøliaki. En oppfølging av diagnose ble utført ved 15 og 24 måneders alder, og ved tre, fem, åtte og 20 års alder.

Ved to års alder var andelen barn med cøliaki signifikant høyere i gruppen med tidlig introduksjon enn i gruppen med sen introduksjon (12% vs 5%,  $p=0,01$ ) (figur 4) (18). Denne forskjellen var derimot utliknet ved fem års alder (16% vs 16%; HR for å utvikle cøliaki, 0,9; 95% KI, 0,6-1,4;  $p=0,79$ ), og det ble ikke observert noen forskjell mellom gruppene ved åtte eller ti års alder (HR ved 10 år, 0,9; 95% KI, 0,6-1,4;  $p=0,79$ ). Gjennomsnittsalderen for diagnostisering av cøliaki var 26 måneder i gruppen med tidlig introduksjon, og 34 måneder i gruppen med sen introduksjon. Det var også en signifikant større risiko for å utvikle CDA i gruppen med tidlig introduksjon enn i gruppen med sen introduksjon ved to års alder (16% vs 7%,  $p=0,002$ ). Forskjellen var ikke lenger signifikant ved fem års alder. Studien konkluderer med at en forsinket introduksjon av gluten ikke reduserer risikoen for å utvikle cøliaki hos barn i risiko for sykdommen. En senere introduksjon av gluten var derimot assosiert med en forsinkelse av sykdomsutviklingen.



**Figur 4:** Figur A illustrerer andelen barn med cøliaki i gruppe A og B, mens figur B illustrerer andelen barn med CDA i gruppe A og B (18). Andelen med både cøliaki og CDA er større i gruppe A, med introduksjon av gluten ved 6 måneder enn i gruppe B som ble introdusert for gluten ved 12 måneders alder. Forskjellen utliknes derimot ved fem års alder.

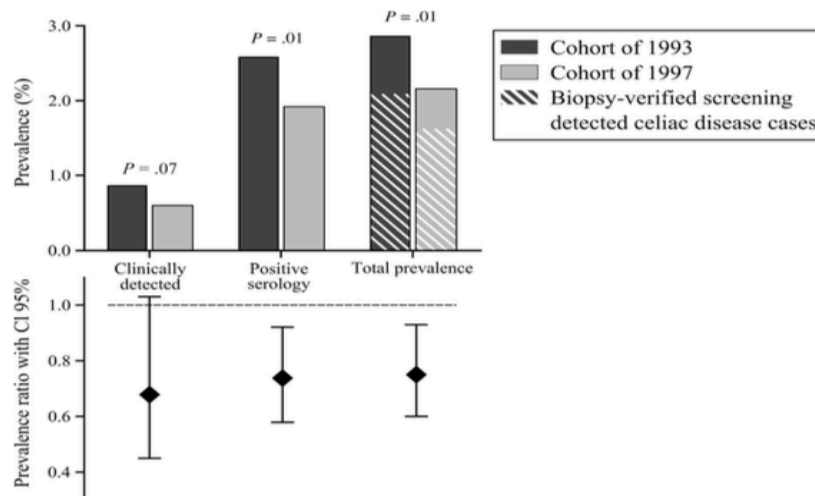
### 3.2.5 Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding

Studien *Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding* er en 2-fase tverrsnittstudie som er basert på to kohorter i Sverige, henholdsvis i 1993 og 1997, utført av Ivarsson et al. (19). Målet var å undersøke og å sammenlikne den totale prevalensen av cøliaki i kohortene, og å relatere funnene opp mot endringer i anbefalingene for spedbarnsernæring i Sverige i de to tidsperiodene. I 1982 ble anbefalingene for spedbarnsernæring endret til å anbefale en utsatt introduksjon av gluten fra 4 til 6 måneders alder. I 1996 ble anbefalingene igjen endret til å anbefale introduksjon av gluten fra 4 måneders alder. Datainnsamlingen var basert på screeninger av 12-åringer, og foregikk mellom 2005-2006 og mellom 2009-2010. Den ene kohorten representerer en svensk epidemi av cøliaki som oppsto blant barn født i 1993, mens den andre representerer postepidemien blant barn født i 1997.

I kohorten fra 1993 ble 10 041 barn invitert til å delta i studien (19). Av disse deltok 7567 antall barn (75%) og 7208 (72%) tok blodprøver. I kohorten fra 1997 ble 8284 barn invitert til å delta i studien, hvorav 5712 (69%) deltok og 5424 (65%) tok blodprøver. Blodprøver fra barn uten klinisk diagnostisert cøliaki ble analysert for serologiske markører. tTG av IgA med verdier >4 U/mL ble vurdert som positive. For de med allerede oppdaget cøliaki, ble diagnosen bekreftet med en gjennomgang av histologi og serologiske markører. Barn med positive serologiske markører ble henvist videre for biopsi. Klassifiseringen for cøliaki ble definert basert på Marsh klassifisering på 3. Eventuelt en kombinasjonen av Marsh

klassifisering 1 eller 2, HLA-DQ2/DQ8 haplotype, symptomer kompatible med cøliaki, og en klinisk respons på en glutenfri diett.

Median alder for glutenintroduksjon var fem måneder i begge kohortene (19). Den totale prevalensen av cøliaki i 1993-kohorten var 29/1000, og 22/1000 i 1997-kohorten (figur 5). Det ble funnet en signifikant lavere risiko for cøliaki hos barn født etter 1997, sammenliknet med i 1993. Prevalens ratio (PR) var på 0,75 (p= 0,01). Ved å sammenligne prevalensen av klinisk oppdaget cøliaki i de to kohortene, resulterte prevalens ratio i en verdi på 0,68, med en p-verdi på 0,07, som ikke er statistisk signifikant. Det ble derimot funnet en signifikant lavere prevalens av positive serologiske markører i 1997-kohorten sammenliknet med 1993-kohorten (PR=0,74, p=0,01) (figur 5). Denne forskjellen ble også sett etter en bekreftelse ved biopsi (PR=0,78, p=0,06), selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant. I begge kohortene oppsto cøliaki oftere hos jenter enn hos gutter (PR=1,6, p= <0,001). Det ble funnet en signifikant reduksjon i prevalens av cøliaki hos 12-åringer, noe som indikerer en mulighet for forebygging av cøliaki. Funnene fra denne studien foreslår at dagens spedbarnsanbefalinger hvor gradvis introduksjon av glutenholdig mat fra fire måneders alder er å foretrekke.



**Figur 5:** Sammenligner forekomsten av klinisk oppdaget cøliaki, positive serologiske markører og total forekomst av cøliaki hos barn født i 1993 og 1997 (19). Det er en statistisk signifikant lavere forekomst av cøliaki i kohorten fra 1997.

### 3.3 Systematiske oversikter

#### 3.3.1 Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease

Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease er en systematisk oversikt av Szajewska et al. (11). Målet var å oppsummere kunnskapen rundt forholdet mellom

spedbarnsernæring og risikoen for å utvikle cøliaki hos genetisk disponerte individer. Studien tar for seg både tidspunkt for introduksjon av gluten, mengde gluten og amming. Metoden er basert på et systematisk søk i databasene Cochrane Library, EMBASE og MEDLINE mellom mai 2011 og juli 2012. Søket hadde ingen begrensinger for språk, men noen publikasjonstyper ble ekskludert. Søket ble utført uavhengig av to forfattere. En vurdering av bias ble også gjort selvstendig. Alle studiedesign ble inkludert i litteratursøket, med hovedfokus på randomisert kontrollerte studier. Tidligere systematiske oversikter og metaanalyser ble også inkludert. Deltakerne i prospektive studier måtte være spedbarn med risiko for å utvikle cøliaki. I retrospektive studier måtte deltakerne være enten barn eller voksne med cøliaki diagnostisert ved tynntarmsbiopsi eller med positive serologiske resultater for sykdommen. Inkluderte intervensjoner måtte ha tatt i bruk glutenholdig mat. Primærutfallet var cøliaki eller utvikling av cøliaki-assosierte autoantistoffer.

28 potensielle studier ble identifisert i litteratursøket, men kun 12 møtte inklusjonskriteriene (11). 11 av disse var observasjonsstudier, hvorav to brukte friske barn som kontroller. Cøliaki ble vurdert basert på positiv serologi og biopsi. Tre kohorter og en intervensjonsstudie ble også identifisert i litteratursøket. I tillegg ble to systematiske oversikter inkludert. Vurdering av bias i intervensjonsstudiene ble gjort ved bruk av *The Cochrane Collaboration's tool*, og for ikke-randomisert studier ble *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* tatt i bruk.

Seks av studiene undersøkte om tidspunkt for introduksjon av glutenholdig mat kan ha en innvirkning på risikoen for å utvikle cøliaki (11). To av fem enkeltstudier rapporterte en signifikant økt risiko for å utvikle cøliaki avhengig av tidspunktet for introduksjon av gluten. En prospektiv kohort fant at både tidlig (før tre mnd.) og sen (etter syv mnd.) introduksjon av gluten hos risiko-barn øker risikoen for cøliaki. Barn eksponert for gluten før tre måneders alder hadde fem ganger så høy risiko for å utvikle cøliaki sammenlignet med de som ble introdusert mellom fire til seks måneder. Risikoen for cøliaki var også noe høyere ved en introduksjon etter syv måneder, sammenlignet med mellom fire til seks måneder. I en annen studie ble det derimot ikke funnet noen forskjell i risikoen for cøliaki mellom tidsintervallene definert i studien. Etter å ha justert for konfunderende faktorer fant man likevel en odds ratio for introduksjon før fire måneder sammenlignet med etter fire måneder på 0,66 (95% CI, 0,44-1,00). De gjenværende studiene fant ingen sammenheng mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og risikoen for å utvikle cøliaki. Den eneste inkluderte randomisert kontrollerte studien fant heller ingen signifikant forskjell i utviklingen av cøliaki. Den

systematiske oversikten konkluderer med at det er, i mangel på klare bevis, fornuftig å unngå både en tidlig (før fire mnd.) og en sen (etter syv mnd.) introduksjon av gluten til spedbarn.

### *3.3.2 Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review*

Studien *Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review* er en systematisk oversikt utført av Silano et al. (20). Målet var å undersøke assosiasjonen av lengde på amming, amming ved glutenintroduksjon, tidspunkt for introduksjon av gluten og senere utvikling av cøliaki. Litteratursøket ble utført i databasene PubMed, EMBASE og Web of Science for studier frem til August 2015. Kriteriene for inklusjon til oversikten innebar studier utført på mennesker samt rapportering av primærdata. Bare studier på engelsk ble inkludert, og to forfattere vurderte studiene selvstendig. Prospektive studier måtte inkludere barn med høy risiko for cøliaki, hvor risikoen ble definert av HLA-DQ2/8 positivitet og/ eller minst en førstelinje slektning med cøliaki eller diabetes type 1. For retrospektive studier måtte deltakerne være barn eller voksne med cøliaki diagnostisert ved biopsi eller med positive serologiske markører for sykdommen (tTG antistoffer). Tidligere systematiske oversikter og metaanalyser ble ekskludert. Av totalt 149 identifiserte studier ble 16 inkludert i oversikten. Litteratursøket resulterte i ni prospektive studier, to intervensjonsstudier og syv observasjonsstudier. For å vurdere kvaliteten på studiene ble GRADE-klassifiseringsskala tatt i bruk, og risikoen for bias ble vurdert ved bruk av *Newcastle-Ottawa skalaen* (for observasjonsstudier) og *Cochrane Collaboration tool* (for randomiserte studier).

Åtte av 11 studier inneholdt informasjon om tidspunkt for glutenintroduksjon og fant ingen korrelasjon mellom alder for introduksjonen og utviklingen av cøliaki (20). To store prospektive kohorter fant heller ingen signifikant forskjell mellom tidspunkt for introduksjon av gluten før eller etter seks måneder i forhold til risikoen for cøliaki. En norsk prospektiv kohort er den eneste studien i denne oversikten som rapporterer en økt risiko for cøliaki dersom gluten introduseres senere enn syv måneders alder. Oversikten konkluderer med at det ikke foreligger noe evidensgrunnlag for effekten av å unngå tidlig (før fire mnd.) eller sen (etter seks eller 12 mnd.) introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki hos barn i høyrisiko.

### *3.3.3 Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with Focus on Early Nutrition*

Studien *Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with Focus on Early Nutrition* er en systematisk oversikt, utført av Chmielewska et al. (12). Oversikten undersøker

amming ved glutenintroduksjon og tidspunkt for introduksjon av gluten til spedbarn. 21 studier danner grunnlaget for oversikten, inkludert to randomisert kontrollerte studier og to systematiske oversikter. Syv av disse undersøker tidspunktet for introduksjon av gluten, og dets effekt på risikoen for å utvikle cøliaki.

I en prospektiv kohort fant man at både en tidlig (før tre mnd.) og en sen (etter syv mnd.) introduksjon av gluten til barn i risiko for cøliaki var assosiert med økt risiko for CDA (12). En annen stor kohort, som sammenliknet introduksjon av gluten før og etter seks måneders alder, fant at en senere eksponering sammenliknet med tidligere eksponering ikke var signifikant assosiert med CDA. Kun en kohortstudie viste at senere introduksjon av gluten økte risikoen for cøliaki, men forskjellen var på grensen til signifikant. I en prospektiv kohortstudie ble den første eksponeringen til gluten før 17 ukers alder sammenliknet med introduksjon mellom 17 og 26 uker og etter 26 ukers alder. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i risiko for CDA eller cøliaki mellom gruppene. En annen kohortstudie rapporterte ingen forskjell i CDA hos barn med glutenintroduksjon før eller etter tre måneders alder. En intervensjonsstudie fant at risikoen for cøliaki ved tre års alder var lik i gruppen som mottok gluten, som i gruppen som mottok placebo. En annen intervensjonsstudie viste at en tidligere introduksjon av gluten økte risikoen for CDA ved to års alder, men hadde ingen effekt på risikoen ved fem års alder. Oversikten av Chmielewska et al. konkluderer med at tidspunkt for glutenintroduksjon ikke beskytter mot cøliaki i genetisk disponerte individer.

### 3.4 Metaanalyse

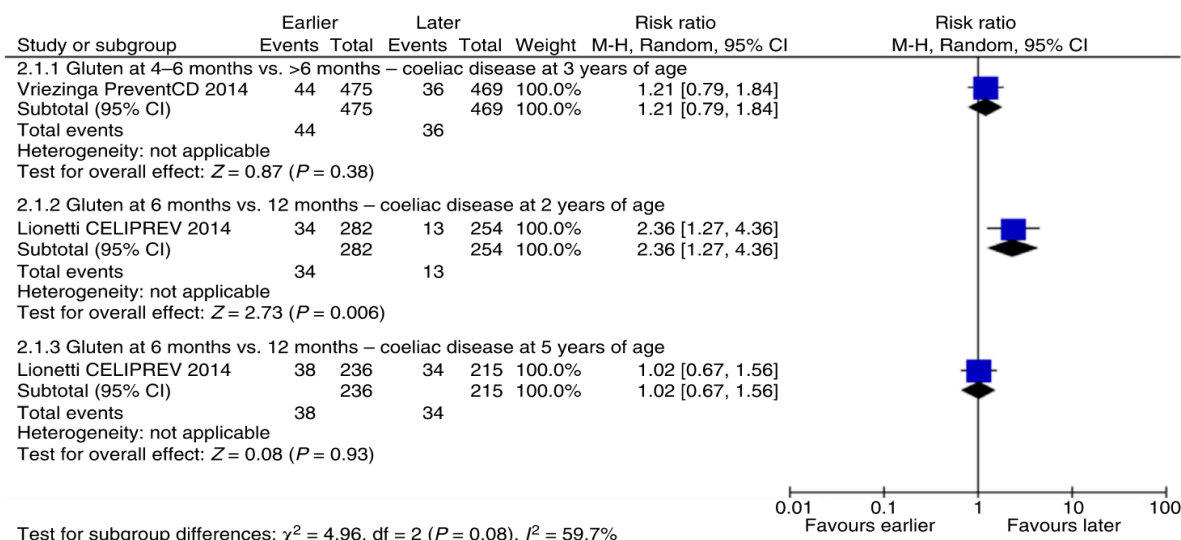
#### 3.4.1 *Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease*

Metaanalysen *Early Infant Feeding and the Prevention of Coeliac Disease* er utført av Szajewska et al. (21). Målet var å systematisk oppdatere kunnskapsgrunnlaget angående spedbarnsernæring og risikoen for å utvikle cøliaki, samt å vurdere om gjeldende anbefalinger bør revideres. MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library ble brukt som basis for litteratursøket, som ble utført mellom juli 2012 og februar 2015. Søket ble uavhengig utført av to ulike forfattere. Bestemte publikasjonstyper ble ekskludert fra søket, men det var ingen begrensinger for språk. Alle studiedesign ble inkludert, med fokus på randomisert kontrollerte studier. Inkluderte intervensjoner måtte ta i bruk glutenholdig mat. I prospektive studier måtte deltakende spedbarn være i risiko for å utvikle cøliaki. I retrospektive studier måtte deltakerne ha diagnostisert cøliaki ved enten tynntarmsbiopsi eller positive serologiske resultater. Primærutfallet var cøliaki eller CDA. Vurdering av bias ble utført ved hjelp av *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. For ikke-randomiserte studier ble

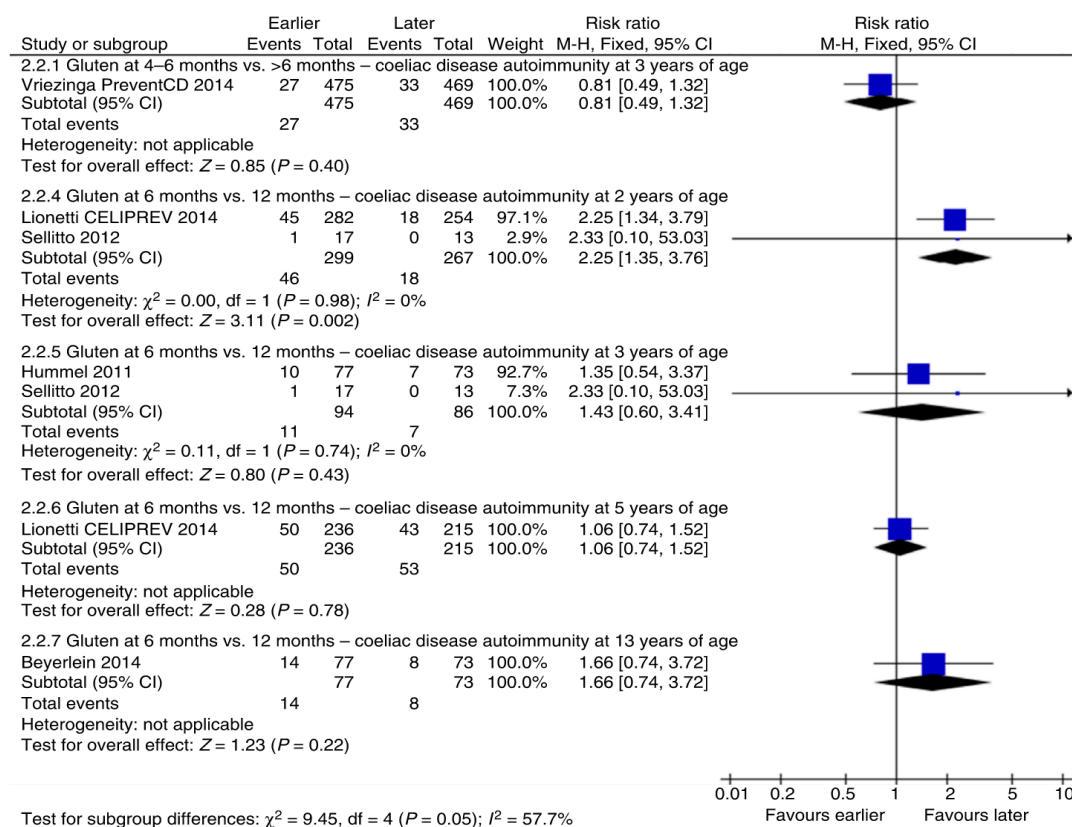
*Newcastle-Ottawa skalaen* brukt. For å vurdere kvaliteten på utfallene i studiene ble GRADE-systemet anvendt.

21 publikasjoner ble inkludert i studien, inkludert to store randomisert kontrollerte studier utført på høyrisiko spedbarn (21). Tre systematiske oversikter ble også inkludert. Tre randomisert kontrollerte studier sammenlignet introduksjon av gluten ved seks måneders alder med introduksjon ved 12 måneders alder. I den største (n=832) økte risikoen for CDA og cøliaki ved to år, men det var ingen effekt i risikoen ved fem års alder (figur 6 og 7). To andre intervensjonsstudier rapporterte ingen forskjell i risikoen for cøliaki og/eller CDA ved introduksjon av gluten ved seks og 12 måneder. Av seks tidligere identifiserte studier var det bare en som viste at både tidlig (før tre mnd.) og sen (etter syv mnd.) introduksjon av gluten økte risikoen for å utvikle CDA (figur 7 og 9). De resterende studiene viste ingen sammenheng mellom tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki (figur 6 og 8). Ny data fra en prospektiv kohort fant at introduksjon av gluten fra seks måneders alder, sammenlignet med tidligere eksponering, ikke var signifikant assosiert med CDA (justert OR: 0,64, 95% KI:0.31-1.31) (figur 8). En populasjonsbasert kohortstudie fant at glutenintroduksjon etter seks måneder sammenlignet med før seks måneder var assosiert med økt risiko for cøliaki, men resultatene var bare på grensen til å være signifikante (justert OR: 1,27, 95% KI:1,01-1,65). I en annen prospektiv kohort hadde glutenintroduksjon verken før tre måneder eller etter tre måneders alder, noen innvirkning på risikoen for CDA (figur 9). Dette ble støttet oppunder av en annen kohort som heller ikke fant noen forskjell i risiko for utvikling av CDA eller cøliaki. Med unntak av en tverrsnittstudie studie ble det ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki (figur 6 og 8).

Metaanalysen foreslår at introduksjon av gluten ved et bestemt tidsintervall ikke har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki ved tre og fem års alder. Forfatterne oppfordrer likevel til amming opp til seks måneders alder, og at ulike matvaregrupper bør introduseres til barna mens de ammes. Metaanalysen konkluderer med at tidspunkt for introduksjon av gluten ikke har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki i barndommen, og at det er behov for å oppdatere de europeiske retningslinjene på emnet.

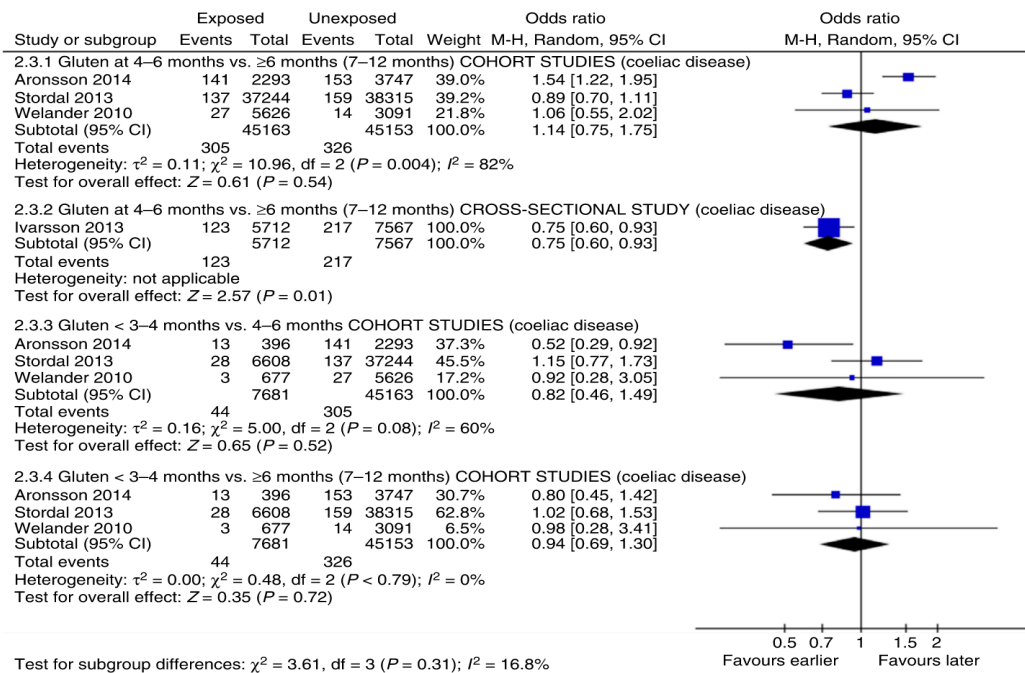


**Figur 6:** Tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki i inkluderte randomisert kontrollerte studier (21).

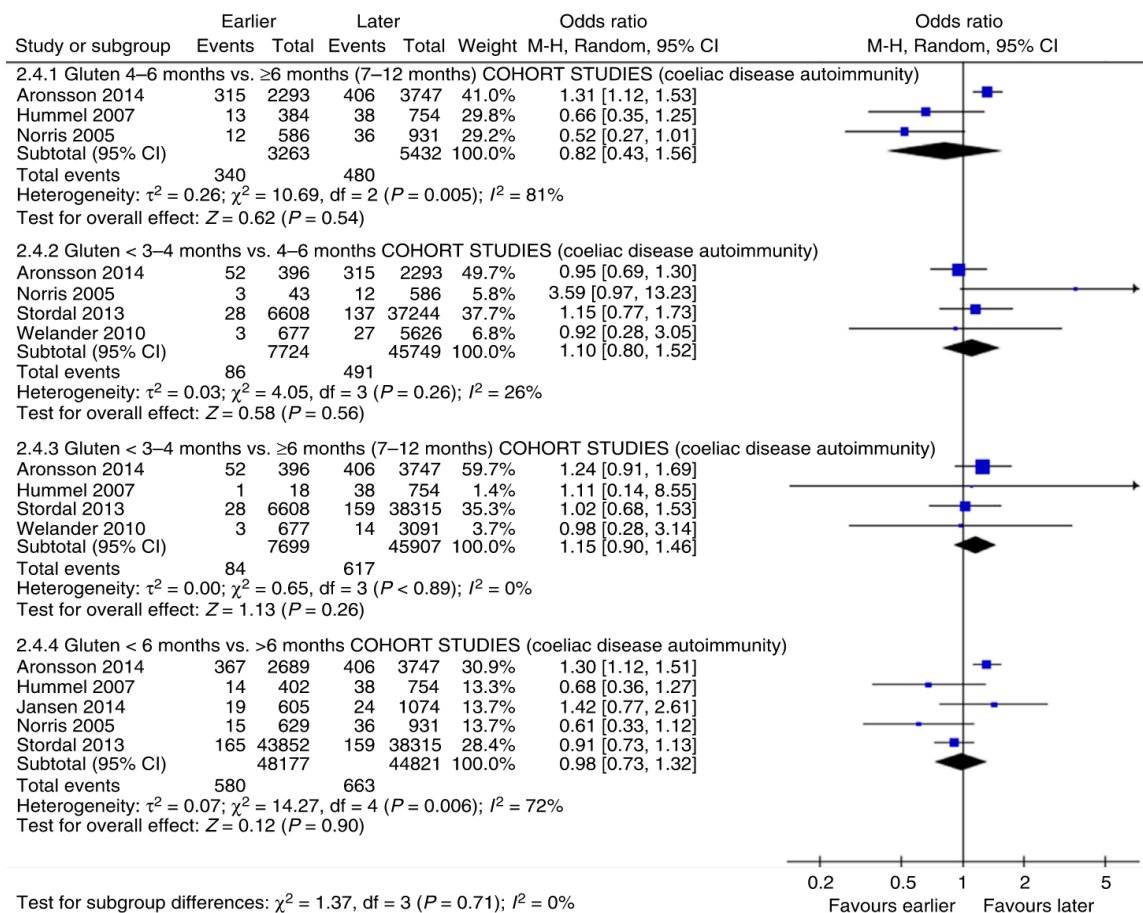


**Figur 7:** Tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle CDA i inkluderte randomisert kontrollerte studier (21).





**Figur 8:** Tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for utvikle cøliaki i inkluderte observasjonsstudier (21).



**Figur 9:** Tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for utvikle CDA i inkluderte observasjonsstudier (21).

## 4 Diskusjon

### 4.1 Oppsummering av viktige funn

Den prospektive kohorten til Størdal et al. fant en signifikant økt risiko for å utvikle cøliaki ved en introduksjon av gluten etter seks måneder ( $p=0,045$ ) (17). Introduksjon ved fire måneders alder var ikke assosiert med en økt risiko ( $p=0,89$ ). Aronsson et al. fant derimot ingen assosiasjon mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og risiko for å utvikle CDA og cøliaki (15). Tverrsnittstudien til Ivarsson et al. fant en signifikant lavere risiko for cøliaki ved en tidligere introduksjon av gluten (fra fire mnd.) i forhold til en sen introduksjon (seks mnd.) ( $p=0,01$ ) (19).

I intervensjonsstudien til Lionetti et al. fant man ved to års alder en signifikant høyere andel barn med cøliaki i gruppen introdusert for gluten ved seks måneder, sammenlignet med gruppen introdusert ved 12 måneders alder ( $p=0,01$ ). Forskjellen var derimot utliknet ved fem års alder ( $p=0,79$ ) (18). En lignende trend ble observert for CDA. Vriezinga et al. fant ingen signifikant forskjell i forekomst av cøliaki mellom placebogruppen (gluten fra seks mnd.) og intervensjonsgruppen (gluten fra fire mnd.) ( $p=0,47$ ) (16).

Kun en systematisk oversikt konkluderer med at introduksjon av gluten til spedbarn før fire måneder og etter syv måneder bør unngås (11). De to resterende oversiktene og metaanalysen konkluderer med at tidspunkt for introduksjon av gluten ikke har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki (12,20,21).

### 4.2 Vurdering av metode

#### 4.2.1 Studiedesign

Å sammenligne ulike studiedesign kan være utfordrende ettersom de har ulike styrker og svakheter. Ulike design resulterer i ulik validitetsstyrke av resultatene og at studiene ikke kan sammenlignes på lik linje selv om de kommer fram til samme konklusjon. I tillegg til ulike styrker og svakheter mellom ulike studiedesign er det også variasjon i design og metode innad i studier av samme design. Intervensjonsstudien av Lionetti et al. er en multisenter, randomisert studie med to testgrupper, mens intervensjonsstudien utført av Vriezinga et al. er en multisenter, randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert kostintervensjon inkludert en intervensjonsgruppe og en placebogruppe (16,18). Randomisert kontrollerte studier har høy grad av evidens og gjør det mulig å måle den kausale sammenhengen mellom eksponeringen og endepunktet. Randomiseringen fører til liten grad av seleksjonsbias og konfunderende faktorer, og observasjonsbias reduseres ved blinding. Den prospektive kohortstudien til

Aronsson et al. er en multinasjonalt fødselskohort, mens den prospektive kohorten til Størdal et al. er en fødselskohort basert på det norske pasientregisteret (15,17). Ved prospektive kohortstudier kommer eksponeringen før effekten, og informasjon som er samlet inn prospektivt er mindre utsatt for bias. Tverrsnittstudien av Ivarsson et al. var en populasjonsbasert studie blant den svenske befolkningen (19). Tverrsnittstudier har muligheten til å undersøke forhold tilbake i tid, og egner seg hovedsakelig til å beskrive prevalens. Man kan studere mange variabler på samme tid, men det gir ingen informasjon om årsakssammenheng. Validiteten er knyttet til hvor mange som deltar i studien. I systematiske oversikter har fagpersoner bearbeidet og vurdert enkeltstudier, og oppsummert informasjonen som finnes om emnet. Det generer ny kunnskap og avdekker kunnskapshull. Dermed har systematiske oversikter høy grad av evidens. Metaanalyser trekker også mer presise og overbevisende konklusjoner enn enkeltstudier alene. Her tas det i bruk statistiske metoder for å analysere og sammenligne kunnskapen, og resultatene har muligens enda høyere grad av evidens enn systematiske oversikter.

#### 4.2.2 Utvalgsstørrelse

I studien av Aronsson et al. ble det inkludert totalt 6436 individer, hvorav 5663 (88%) var i kontrollgruppen som ikke utviklet cøliaki (15). Både studien av Størdal et al. og Ivarsson et al. inkluderer henholdsvis 82167 og 13279 deltakere (17). Den prospektive kohorten til Størdal et al. inkluderte 81843 (99,62%) i kontrollgruppen. Kun 0,48% utviklet cøliaki. Cøliaki forekommer kun hos genetisk disponerte individer, men disse studiene inkluderer barn som ikke er i høyrisiko for sykdommen. Utvalget deres er derfor ikke representativt for den aktuelle gruppen. De prospektive kohortene og tverrsnittstudien har et stort utvalg (15,17,19). Det er viktig for å kunne gi god presisjon, men siden utvalget ikke representerer den aktuelle gruppen blir representativiteten lav. Lav representativitet fører igjen til at resultatene blir svakere, og de har derfor ikke muligheten til å vise en sann effekt av hva virkeligheten er. Ivarsson et al. har inkludert individer fra geografiske områder i hele Sverige, og er på den måten representativ for den generelle svenske populasjonen (19). Det var også få sosiale ulikheter blant deltakerne. Det samme gjelder den prospektive kohorten til Størdal et al (17). I intervensjonsstudien av Vriezinga et al. var det totalt 944 inkluderte individer, hvor alle var i høyrisiko for å utvikle cøliaki (16). I studien av Lionetti et al. ble det inkludert 832 barn i høyrisiko (18). Selv om disse studiene inkluderer færre deltakere enn de tre forestående, er deltakerne i de to randomisert kontrollerte studiene representative for populasjonen og endepunktet man ønsker å undersøke (16,18). De har derfor høyere grad av

representativitet som dermed gjør at resultatene er generaliserbare for den aktuelle populasjonen.

#### 4.2.3 Studienes varighet

De inkluderte studiene var av ulik varighet. Aronsson et al. fulgte studiepopulasjonen fram til fem års alder, mens Vriezinga et al. fulgte sin studiegruppe fram til yngste barn var tre år og eldste barn var seks år (15,16). Størdal et al. og Ivarsson et al. fulgte barna fram til 12 års alder (17,19). I intervensjonsstudien til Lionetti et al. ble barna fulgt fram til de var ti år (18). Det er kjent at cøliaki utvikler seg i alle aldre, inkludert hos eldre. Siden barna ble fulgt til de var tolv år på det eldste, kan den totale forekomsten av cøliaki ha blitt underestimert. Det er derimot slik at flesteparten utvikler cøliaki innen de fem første leveårene, og i studien til Lionetti et al. hadde 80% av de som utviklet cøliaki gjort det i løpet av de tre første leveårene. Det er derfor ikke sikkert utfallet hadde endret seg betydelig ved en tettere og lengre oppfølgingsperiode. Likevel er det behov for studier av lengre varighet for å kunne fastslå langtidseffektene av tidspunktet for glutenintroduksjon.

#### 4.2.4 Overlapp mellom studiene

Det er begrenset med forskning innenfor temaet de siste ti årene. Det er verdt å merke seg at de systematiske oversiktene og metaanalysen stort sett baserer seg på de samme enkeltstudiene som er inkludert i denne oppgaven (11,12,20,21). Det er derfor overlapp mellom studienes resultater, og konklusjonene trekkes basert på de samme funnene.

#### 4.2.5 Diagnostisering

De ulike studiene hadde ulike diagnostiske krav for hvilke mål som kvalifiserte til en cøliakidiagnose blant studiedeltakerne. Tverrsnittstudien og de to randomisert kontrollerte studiene hadde strengere krav for diagnose av cøliaki enn de prospektive kohortene, men har derfor også større sjanse for underdiagnostisering (16,18,19). I den randomisert kontrollerte studien av Vriezinga et al. kvalifiserte en Marsh score på 2-3 eller positive resultater for endomysiale antistoffer til diagnose (16). Studien til Lionetti et al. kategoriserte pasienter til å ha cøliaki om de hadde CDA og en Marsh score på 2 eller 3 (18). Tverrsnittstudien til Ivarsson et al. krevde en Marsh score på 3 eller kombinasjonen av Marsh 1-2, HLA-DQ2/DQ8, symptomer på cøliaki og klinisk respons på en glutenfri diett (19). Både underestimering og overestimering av cøliaki kan påvirke utfallet av studiene. Lavere krav for diagnose kan føre til at en større andel pasienter får påvist cøliaki enn hva som er realiteten. Den prospektive kohorten til Aronsson et al. krevde kun en Marsh score på 2 eller

gjennomsnittsnivåer av tTGA på  $> 100$  U (15). Størdal et al. hadde kun krav om positiv tynntarmsbiopsi (17). Selv om studiene til Vriezinga et al., Lionetti et al. og Ivarsson et al. stiller strenge krav, er det disse som er nærmest å oppfylle ESPGHAN sine retningslinjer for diagnostisering av cøliaki. Disse har dermed den sikreste definisjonen av sykdommen.

I tillegg til varierende diagnostiske krav, har studiene tatt i bruk ulike metoder for å fastslå og diagnostisere cøliaki. Den mest valide og reliable diagnostiseringen ble gjort i den randomisert kontrollerte studien av Lionetti et al. (18). Her ble det tatt serologiske prøver ved bestemte tidsintervaller av IgA TGA2, total IgA og antigliadin antistoffer, i tillegg til prøver av HLA-DQ2 og HLA-DQ8. Opp mot 20 positive vilkårlige enheter av prøvene måtte til for å indikere positivt resultat. Dersom to prøver var positive ble det gjennomført en ny test av endomysiale antistoffer. Tynntarmsbiopsi ble utført på aktuelle pasienter, hvor minst fire vevsprøver ble analysert. Studien utført av Vriezinga et al. hadde en lignende metode, hvor de målte HLA-DQ2 og HLA-DQ8, og tok periodiske serologiske prøver av antigliadin antistoffer og TG2A (16). Det er derimot ukjent i hvilke tidsintervaller prøvene ble tatt. Ved positive serologiske prøver ble deltakerne henvist til tynntarmsbiopsi. Metoden er noe upresist beskrevet. Studien reduserer derfor graden av reproducerbarhet, og dermed reliabiliteten, sammenlignet med intervensjonsstudien til Lionetti et al.

Den prospektive kohorten til Aronsson et al. screenet nyfødte for HLA-genotyper (15). Det ble utført serologiske prøver av tTGA, og ved positive resultater ble det gjennomført ny test avhengig av tidspunktet for positivitet. To positive prøver på rad kvalifiserte til tynntarmsbiopsi. Studien målte bare tTGA-nivåene i blodet, som kan ha medført underdiagnostisering av antall deltakere med cøliaki. Studien av Vriezinga et al. fant derimot at fastslåelse av antigliadin antistoffer ikke er kritisk i vurderingen av cøliaki hos veldig små barn, og at det hovedsakelig er prøver av tTGA som er utslagsgivende (16). Resultatene til Aronsson et al. kan derfor likevel ha god validitet. Den norske kohorten tok utgangspunkt i det norske pasientregisteret (NRI) for å kategorisere deltakerne i studien (17). Alle biopsier i Norge blir utført ved statlige sykehus, og disse rapporterer resultatene til NRI. Pasientregisteret gir derimot ingen tilgang til pasientfiler og kliniske data med detaljer rundt biopsi og serologiske markører for å kunne validere diagnosen. For å unngå feilklassifisering ble det derfor krevd minst to innlegg om cøliakidiagnose i registeret for å kvalifisere til sykdommen. Spørreskjema som ble utfyllt underveis kunne også kvalifisere til diagnose. Systematiske screeninger ble ikke utført, og det er derfor stor usikkerhet knyttet til resultatene.

I tverrsnittstudien utført av Ivarsson et al. var det svenske pasientregisteret utgangspunkt for diagnostiseringen av pasientene (19). Pasienter med tidligere diagnose for cøliaki ble dobbeltsjekket ved en gjennomgang av serologiske prøver og histologi. Blodprøver ble analysert for biologiske markører for cøliaki, som IgA tTGA og endomysiale antistoffer av IgA. Barn med positive resultater ble henvist for tynntarmsbiopsi, hvor fire til seks vevsprøver var anbefalt. Biopsiprøvene ble undersøkt av to uavhengige patologer. Sammenlignet med studien utført av Størdal et al. hadde denne studien en grundigere metode for å stille en sikker diagnose av cøliaki, og har derfor en større grad av reproducerbarhet. Basert på diagnostisering tilskrives likevel den høyeste graden av reliabilitet de to randomisert kontrollerte studiene.

#### 4.2.6 Kartlegging av glutenintroduksjon

For å kartlegge glutenintroduksjonen tok de randomisert kontrollerte studiene i bruk intervjuer (16,18). Ved å gjennomføre intervjuer av foreldre og foresatte var det mulig å stille oppfølgingsspørsmål om noe var uklart, samtidig som intervjuobjektene hadde mulighet til å utdype svarene sine. På denne måten blir resultatene mer nøyaktige, og det er lite som er uklart. Vriezina et al. oppgir ikke hva intervjuene fokuserte på, men Lionetti et al. samlet inn informasjon om både diett og intestinale infeksjoner. Lionetti et al. utførte i tillegg ”24-timers recall” intervju for å undersøke det daglige inntaket av gluten. Sistnevnte vurderte også det daglige gluteninntaket ved å kalkulere summen av gram protein fra glutenholdige matvarer multiplisert med 0,8.

Aronsson et al., Størdal et al. og Ivarsson et al. tok i bruk kostspørreskjemaer for å kartlegge glutenintroduksjonen (15,17,19). Spørreskjemaer har svært god generaliserbarhet, og er godt egnet for store studiepopulasjoner. Det er derimot liten mulighet for oppfølgingsspørsmål, og risiko for feiltolkning. Resultatene fra disse tre studiene kan derfor være mer upresise. Stort datamateriale kan derimot utligne disse problemene. Aronsson et al. samlet inn informasjon om spedbarnas matvaner og introduksjon av nye matvarer hver tredje måned via hefter som ble utdelt til foresatte. Disse ble vurdert av klinisk personale etter hvert besøk i klinikk. Alle sentrene hadde en ensartet protokoll som inkluderte data om spedbarns ernæring med standardiserte spørsmål for å maksimere ”recallen”. Størdal et al. innhentet månedlige rapporter fra null til seks måneder ved hjelp av kostspørreskjemaer. Spørsmålene ble ofte fullført nært opp til den faktiske gluteneksponeringen og før cøliaki var diagnostisert. Ivarsson et al. sendte ut spørreskjemaer til alle involverte familier, hvor 67 % svarte på alle

spørsmål. Av disse tre studiene hadde dermed de prospektive kohortene til Aronsson et al. og Størdal et al. den grundigste kartleggingen av glutenintroduksjon.

#### 4.2.7 Tidsintervaller for glutenintroduksjon

En annen faktor som kan påvirke resultatene til studiene er tidsintervallet for introduksjon av gluten. De inkluderte studiene har målt glutenintroduksjon ved ulike tidspunkter, og siden intervallene for glutenintroduksjon er ulike blir det vanskelig å sammenligne resultatene. Basert på dette er det utfordrende å trekke en sikker konklusjon om hvilket tidspunkt som er ideelt for introduksjon av gluten til spedbarn. Størdal et al. definerte tidsintervallene for introduksjon som før eller ved fire måneder, fem til seks måneder, og etter syv måneder (17). I tverrsnittstudien til Ivarsson et al. undersøkte de glutenintroduksjon mellom fire til seks måneder og glutenintroduksjon etter seks måneder (19). De to studiene fant at gluten bør introduseres før seks måneders alder, men det bør merkes at Størdal et al. kun fant en mild signifikans. (17,19). Studien til Størdal et al. hadde også svært lav oppslutning i gruppen introdusert for gluten før fire måneder (0,9%), og før fem måneder (8%) (17). Konklusjonen deres om at glutenintroduksjon etter seks måneder bør unngås, må derfor vurderes med forsiktighet.

I den randomisert kontrollerte studien til Lionetti et al. ble intervensjonsgruppene introdusert for gluten ved enten seks eller tolv måneder (18). I intervensjonsstudien til Vriezinga et al. ble introduksjon av gluten ved fire måneder sammenlignet med introduksjon ved seks måneder (16). Studien fant derimot at tidspunkt for glutenintroduksjon ikke har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki (16,18). De undersøkte derimot ikke tidsintervaller før seks måneder, og kan dermed ikke uttale seg om effekten av en tidligere glutenintroduksjon. Utfallet kunne muligens vært annerledes om de hadde inkludert tidsaspekter for glutenintroduksjon før seks måneder, slik som antydes har en effekt av Størdal et al. og Ivarsson et al. Studien til Aronsson et al. undersøkte glutenintroduksjon og risiko for cøliaki før fire måneders alder, mellom fire til seks måneders alder og etter seks måneders alder (15). De fant at tidspunkt for glutenintroduksjon ikke er en selvstendig faktor på risikoen for cøliaki, som dermed kan indikere at de to randomisert kontrollerte studiene likevel er troverdige.

#### 4.3 Vurdering av systematiske oversikter og metaanalyse

Den systematiske oversikten til Szajewska et al. er den minste inkluderte oversikten, og vurderer kun 12 studier som møtte inklusjonskriteriene (11). Silano et al. har til

sammenligning inkludert 16 enkeltstudier, mens metaanalysen til Szajewska et al. har inkludert 21 enkeltstudier (20,21). Den systematiske oversikten til Chmielewska et al. har inkludert 21 vitenskapelige publikasjoner, men denne oversikten har oppgitt lite informasjon om metodebruk (12). Det er derfor vanskelig å vurdere validiteten av resultatene og konklusjonen de legger fram. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er relativt identiske i de tre resterende publikasjonene, og alle inkluderer både intervensjonsstudier og observasjonsstudier (11,20,21). Silano et al. har det mest oppdaterte litteratursøket. Metaanalysen til Szajewska et al. er den største oversikten på emnet, og har fokusert eksklusivt på rollen tidspunkt for introduksjon av gluten har på risikoen for å utvikle cøliaki (21). Generaliserbarheten til de systematiske oversiktene og metaanalysen er forsterket ved at de involverer individer fra både Europa og USA (11,20,21). Silano et al. har i tillegg en ensartet diagnostisering av cøliaki utført ved et gjennomsnitt av positiv anti-TG antistoffer og biopsi (20). Flere av studiene som er inkludert i oversiktene av Silano et al. og Szajewska et al. er observasjonsstudier hvor kontrollene er individer fra den generelle populasjonen, og ikke individer som er i høyrisiko for cøliaki (11,20,21). Dette er en faktor som kan redusere validiteten av resultatene, men dette er det tatt hensyn til av forfatterne. Både Silano et al., Chmielewska et al. og metaanalysen til Szajewska et al. har inkludert og vektlagt to store nye randomisert kontrollerte studier som har som spesifikt mål å undersøke alderen for glutenintroduksjon som primærutfall for cøliaki. Den systematiske oversikten til Szajewska et al. er publisert før disse to intervensjonsstudiene, og har dermed ikke inkludert disse. Det kan sannsynligvis være grunnen til at denne har en ulik konklusjon enn de tre sistnevnte.

For å vurdere metodologi og risiko for bias i de systematiske oversiktene og metaanalysen er det tatt i bruk ulike vurderingsverktøy med bestemte kriterier som må oppfylles. Den systematiske oversikten av Chmielewska et al. er den eneste som ikke har hatt en objektiv vurdering av disse aspektene ved bruk av slike verktøy (12). I den systematiske oversikten til Szajewska et al. ble *The Cochrane Collaborations Tool* tatt i bruk for å vurdere risikoen for bias i de inkluderte intervensjonsstudiene (11). For ikke randomiserte studier ble *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* anvendt. Selv om den systematiske oversikten har listet opp og vurdert styrker og svakheter ved hver av de inkluderte studiene er det ukjent hvor stor risikoen for bias er basert på vurderingsverktøyene. Det er derfor vanskelig å vurdere hvilke studier som har høy og lav risiko for bias, og hvilke som er mest valide. Den systematiske oversikten til Silano et al. tok også i bruk *The Cochrane Collaboration Tool* for å vurdere inkluderte intervensjonsstudier (20). I tillegg ble *Newcastle-*



*Ottawa skalaen* brukt for å vurdere risikoen for bias. *Newcastle-Ottawa skalaen* er anbefalt av Cochrane håndboken for å vurdere systematiske oversikter (22). Kun to studier inkludert i den systematiske oversikten ble rangert til å ha lav risiko for bias. Fire studier ble vurdert til å ha medium risiko for bias, mens fem studier ble vurdert til å ha høy risiko for bias. Ved bruk av GRADE-systemet ble to studier rangert til høy kvalitet, seks studier til medium kvalitet, to studier til lav kvalitet og en studie ble vurdert til å ha veldig lav kvalitet på bevisene. Av de tre systematiske oversiktene er det dermed Silano et al. som har den grundigste vurderingen av bias, metodologi og bevis, og den som bør vektlegges i størst grad.

Metaanalysen av Szajewska et al. vurderte også studiene som møtte inklusjonskriteriene ved hjelp av *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (21). En av de randomisert kontrollerte studiene ble vurdert til å ha en lav risiko for bias, mens tre andre inkluderte metodologiske begrensinger når det gjelder blant annet ingen eller uklar blinding. For ikke randomiserte studier ble *Newcastle Ottawa skalaen* brukt. Seks studier hadde høy risiko for bias, åtte studier hadde medium risiko for bias og to studier hadde lav risiko for bias. Kvaliteten på observasjonsstudiene var moderat. For å vurdere kvaliteten på bevisene ble GRADE-systemet tatt i bruk, i likhet med den systematiske oversikten til Silano et al. De randomisert kontrollerte studiene ble vurdert til å ha enten høy eller moderat kvalitet, mens observasjonsstudiene ble vurdert til å ha svært lav kvalitet på bevisene. Dermed er det lagt spesielt stor vekt på de randomisert kontrollerte studiene i denne metaanalysen, ettersom disse scorer høyt på samtlige tester. Szajewska et al. inkluderer også informasjon om hvilke konfunderende faktorer de ulike studiene har tatt hensyn til. Validitetsgrunnlaget er derfor stort.

#### 4.4 Konfunderende faktorer

De inkluderte studiene har tatt hensyn til ulike konfunderende faktorer. De prospektive kohortene og tverrsnittstudien fant en sammenheng mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og cøliaki. Slike studiedesign er i stor grad utsatt for bias og konfunderende faktorer som kan påvirke resultatene, siden de har i liten grad mulighet til å kontrollere forholdene. Aronsson et al. har tatt hensyn til nasjonalitet, kjønn, HLA-status, familiehistorie med cøliaki, mors utdanningsnivå, mors alder ved fødsel, årstid ved fødsel og røyking under svangerskap (21). Størdal et al. har tatt hensyn til barnas alder og kjønn, amming og om mor har cøliaki. I studien til Ivarsson et al. er det uklart hvilke konfunderende faktorer det er blitt tatt hensyn til. De randomisert kontrollerte studiene fant ingen sammenheng mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og risikoen for å utvikle cøliaki. Disse studiedesignene innebærer

intervensjoner utført med strenge rammer, hvor man kan kontrollere forholdene rundt studiene nøyere. Det blir dermed færre faktorer som kan påvirke resultatene.

#### 4.4.1 Mengde gluten

Risikoen for å utvikle cøliaki kan påvirkes av hvor mye gluten som blir introdusert ved glutenintroduksjonen. En mulig feilkilde ved studiene som kan påvirke resultatene er at det ikke oppgis hvor mye gluten spedbarna inntar. Den eneste studien som har definert mengden gluten barna skal innta er intervensjonsstudien til Vriezinga et al. (16). De skulle innta en mengde tilsvarende 100 mg immunologisk aktivt gluten. Minst 75% av studiematerialet måtte inntas, og ingenting utenom. 100 mg immunologisk aktivt gluten er svært små mengder, og er muligens ikke nok til å kunne gi en immunologisk respons. Forfatterne testet selv ut intervensjonsmengden på forhøyede nivåer av antigliadin antistoffer, og resultatene indikerte at 100 mg immunologisk aktivt gluten var nok til å gi en immunologisk respons. I tverrsnittstudien til Ivarsson et al. fant man også at introduksjon av gluten i små mengder ved samtidig amming kan påvirke risikoen for å utvikle cøliaki (19).

#### 4.4.2 Type gluten

Type gluten i spedbarnsernæringen kan også tenkes å være en konfunderende faktor til hvorfor noen utvikler cøliaki mens andre ikke gjør det. Aronsson et al. har tidligere bekreftet at svenske barn er i dobbelt så høy risiko for å utvikle cøliaki sammenlignet med amerikanske barn (15). Sverige er et land med tradisjon for å servere mat med glutenholdig korn i form av grøt, brød og morsmelkerstatning. Det spekuleres derfor i at type gluten ved glutenintroduksjon kan påvirke risikoen for å få cøliaki i tidlig barndom. Størdal et al. fant en liten økt risiko for cøliaki når gluten ble introdusert etter 6 måneder. Forfatterne antydte at dette kunne komme av variasjon i matvaner i ulike land når det gjelder inntak av både mengde og type gluten (17). Aronsson et al. testet derimot betydningen av variasjonene mellom 7 ulike land, og fant ingen statistisk signifikant assosiasjon (15).

#### 4.4.3 Amming

Sammenhengen mellom amming og tidspunkt for glutenintroduksjon er nært relatert. Amming har en beskyttende effekt på barnet, og er høyst sannsynlig den viktigste enkeltstående konfunderende faktoren når det gjelder tidspunkt for glutenintroduksjon og risiko for å utvikle cøliaki. I studien til Ivarsson et al. ble det etter en endring i spedbarnsanbefalingene registrert at flere ammet, og varigheten av ammingen økte (19). Dette ble antatt å være noe av grunnen til en redusert forekomst av cøliaki i kohorten fra 1997. I

studien til Størdal et al. ble det funnet en mild statistisk signifikans for økt risiko for å utvikle cøliaki hos barn som ammet lengre enn seks måneder (17). Forfatterne mente at det muligens kan være en økt risiko for å få cøliaki hos de barna som ammer lenge, fordi det fører til en senere introduksjon av gluten i kostholdet deres. Studien til Vriezinga et al. fant derimot at amming ikke hadde noen statistisk signifikant effekt på risikoen for å utvikle cøliaki (16). Metaanalysen av Szajewska et al. fant heller ingen bevis for at varighet av amming og amming ved glutenintroduksjon har noen effekt på risikoen for å utvikle cøliaki (21).

#### 4.4.4 Kvinnelig kjønn

Kvinnelig kjønn ble i de to randomisert kontrollerte studiene utpekt som en annen konfunderende faktor som kan påvirke risikoen for cøliaki (16,18). Det ble i disse studiene funnet en assosiasjon mellom kvinnelig kjønn og en økt risiko for å utvikle cøliaki. I studien av Lionetti et al. ble en større andel kvinner introdusert for gluten tidlig enn sent, og det er mulig sammenhengen kan forklares ved denne skjevfordelingen (18). I studien av Vriezinga et al. kan assosiasjonen i dette tilfelle komme av at et større antall jenter ble tilfeldig trukket ut til å være med i intervensjonsgruppen enn i placebogruppen (16). På grunn av forskjell i gluteneksponeringen for kvinner og menn bør denne assosiasjonen ses på med forsiktighet. Dersom det er slik at kvinner har en økt risiko for å utvikle cøliaki sammenlignet med menn, kunne en lik fordeling av menn og kvinner i hver gruppe muligens gitt et annet utfall enn det observerte.

### 4.5 Andre påvirkningsfaktorer

#### 4.5.1 Frafall

De to randomisert kontrollerte studiene er de eneste som har oppgitt informasjon om frafall (16,18). I intervensjonsstudien til Lionetti et al. var det et frafall på 125 deltakere (15%) (18). Frafallet var større i gruppen med introduksjon av gluten ved 12 måneder, enn i gruppen som hadde introduksjon av gluten ved seks måneder. Det ble derfor en ubalanse mellom gruppene, men det utgjorde kun en forskjell på 6%. I intervensjonsstudien til Vriezinga et al. var det 99 barn (10,5%) som falt ut av studien (16). Frafallet var større i intervensjonsgruppen enn i placebogruppen. Totalt hadde 141 barn (15%) droppet ut av studien innen tre år. Den randomisert kontrollerte studien til Lionetti et al. hadde en høyere andel frafall enn Vriezinga et al. under intervensjonen (16,18). Frafallet i de to studiene er likevel moderat. Selv om det ble en skjevhet mellom de inkluderte studiegruppene i begge studiene, med hensyn til frafallet, var forskjellen liten. Det kan kun ha hatt en minimal påvirkning på utfallet.

#### 4.5.2 Epidemiologisk funn

Sammenheng mellom epidemiologiske og laboratoriske funn øker sjansen for at det er en effekt mellom eksponering og endepunkt. Mangel på laboratoriske funn trenger nødvendigvis ikke å nullstille den epidemiologiske effekten. Selv om det i flere studier ikke er funnet noen assosiasjon mellom tidspunkt for glutenintroduksjon og risiko for å utvikle cøliaki, så viser tverrsnittstudien til Ivarsson et al. at virkeligheten er en annen (19). Da Sverige endret spedbarnsanbefalingene sine for tidspunkt for introduksjon av gluten ble forekomsten av cøliaki firedoblet i befolkningen. Det bør likevel vises forsiktighet ved å fastslå en kausal sammenheng da det kun ble observert en assosiasjon mellom endringer i spedbarnsanbefalingene og prevalensen av cøliaki. Det er i tillegg stor sjanse for bias og konfunderende faktorer i studien. En potensiell grunn til at Ivarsson et al. fikk motstridende resultater fra intervensjonsstudiene kan være metodologiske utfordringer som blant annet genetik, miljøfaktorer og andre landsspesifikke begrensinger. Observerte epidemiologiske endringer kan likevel ikke avfeies fullstendig.

#### 4.6 Betydning av funn

##### 4.6.1 Individnivå

Det er et komplekst samspill mellom årsaksfaktorer og risiko for å utvikle cøliaki hos spedbarn. Mødre oppfordres hovedsakelig til å følge myndighetenes anbefalinger når det gjelder introduksjon av fast føde og potensielt allergifremmende matvarer. Dersom man har familiehistorie med cøliaki bør barna utredes for sykdommen tidlig slik at behandling kan iverksettes umiddelbart.

##### 4.6.2 Samfunnsnivå

Anbefalinger for introduksjon av gluten til spedbarn i ulike land inkluderer spesifikke intervaller for hva som er egnet tidspunkt for introduksjon av gluten. Basert på funnene i denne oppgaven bør disse anbefalingene endres mot mer liberale retningslinjer, hvor tidspunkt for introduksjon av gluten ikke vektlegges i like stor grad når det gjelder risikoen for å utvikle cøliaki hos risikoindivider. Andre faktorer som amming og mengde gluten kan være av større betydning og bør studeres ytterligere.

En nylig revidert versjon av de norske retningslinjene for spedbarnsernæring oppfordrer til fullamming fram til seks måneders alder (7). Om forholdene tilsier det, kan fast føde introduseres forsiktig fra fire måneders alder. Tidligere er det gitt råd om en strengere ammepraksis, og å utsette introduksjonen av allergifremmende matvarer fram til barnet er ett

år eller eldre. En retningslinje om forebygging av matvareallergi utført av The European Academy of Allergy and Clinical Immunology konkluderer i at dagens kunnskap ikke gir grunnlag til å verken holde tilbake eller oppmuntre til introduksjon av allergifremmende matvarer for å forebygge allergi (23). Med utgangspunkt i nåværende kunnskap konkluderer de nye norske anbefalingene for spedbarnsernæring med at tidspunkt for introduksjon av annen mat og drikke enn morsmelk, inkludert glutenholdige matvarer, ikke har betydning for utviklingen av cøliaki (7). Kunnskapsgrunnlaget er basert på forskning inkludert i dette litteraturstudiet, og samsvarer med funnene i denne oppgaven.

#### 4.6.3 Videre forskning

De nyeste studiene utført på området, inkludert to store randomisert kontrollerte studier, konkluderer med at tidspunkt for introduksjon av gluten ikke påvirker risikoen for å utvikle cøliaki hos spedbarn. Det er likevel et behov for videre forskning på emnet. Det trengs mer data for å danne et sikrere kunnskapsgrunnlag og skape en konsensus på internasjonalt nivå. Det er behov for studier som ser på langtidseffekter av glutenintroduksjon og som har en lengre oppfølgingstid enn studiene som er tilgjengelig i dag. Det er også nødvendig med flere randomisert kontrollerte studier, for å bekrefte eller avkrefte evidensen som kommer frem i dagens intervensjonsstudier. Det er i tillegg behov for randomisert kontrollerte studier som undersøker forholdet mellom mengde gluten, type gluten, amming og tidspunkt for introduksjon av gluten, da disse er mulige korrelerende faktorer.

## 5 Konklusjon

Basert på forskningen som foreligger per dags dato er det ingen betydelig sammenheng mellom tidspunkt for introduksjon av gluten og risiko for å utvikle cøliaki hos spedbarn. Med hensyn til metode, generaliserbarhet, validitet og risiko for bias, vurderes de mest valide og reliable resultatene undersøkt i oppgaven å komme fra de randomisert kontrollerte studiene, den systematiske oversikten til Silano et al. og metaanalysen til Szajewska et al. De fire studiene kommer med samme konklusjon, som igjen styrker oppgavens egen konklusjon om at det ikke er noen betydelig sammenheng mellom den undersøkte eksponeringen og endepunktet. Risikoen for å utvikle sykdommen består sannsynligvis av et komplekst årsaksbilde som påvirkes av mange ulike faktorer, som blant annet ammelengde, mengde gluten og kjønn. Det er derfor behov for videre forskning.

## Referanseliste

1. Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Kap 79: Celiac Disease. In: Modern nutrition in health and disease. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. Lundin KEA, Farstad IN, Sollid LM. Cøliaki – nye kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler. Tidsskr Den Nor Legeforening. 2017 Jan 18;(22):4.
3. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. Kap 29: Medical Nutrition for Lower Gastrointestinal Tract Disorders. In: Krause's food & the nutrition care process. 13th ed. [redigert av] L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump, Janice L. Raymond. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2012.
4. Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiol Rev*. 2011 Jan 19;91(1):151.
5. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. Kap 1: Intake: Digestion, Absorption, Transport and Excretion of Nutrients. I: Krause's food & the nutrition care process. 13th ed. [redigert av] L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump, Janice L. Raymond. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2012.
6. Vakiani E, Arguelles-Grande C, Mansukhani MM, Lewis SK, Rotterdam H, Green PH, et al. Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients. *Mod Pathol*. 2009 Okt 23;23(1):12–26.
7. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for spedbarnsernæring [Internett]. Oslo; 2016 Aug s. 56. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Spedbarnsern%C3%A6ring.pdf>
8. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):507–13.
9. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergy. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J*. 2009 Des 1;7(12):38.

10. AAP Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012 Feb 1; *peds.2011-3552*.
11. Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-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 Okt; *36(7):607–18*.
12. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with a Focus on Early Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2015; *67 Suppl 2:43–50*.
13. Helsedirektoratet. *Anbefalinger for spedbarnsernæring*. Oslo: Helsedirektoratet; 2002. 52 s.
14. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2000 Feb; *89(2):165–71*.
15. Aronsson CA, Lee H-S, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2015 Feb; *135(2):239–45*.
16. 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 Okt 2; *371(14):1304–15*.
17. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013 Nov; *132(5):e1202-1209*.
18. Lionetti E, Castellaneta 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 Okt 2; *371(14):1295–303*.
19. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013 Mar; *131(3):e687-694*.
20. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Jan 25; *6(1):e009163*.

21. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-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 Jun;41(11):1038–54.
22. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality for nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital Research Institute. 2014 [sitert 2017 Apr 3]. Tilgjengelig fra: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
23. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014 Mai;69(5):590–601.