

Czy można zapobiec celiakii?

Prof. dr hab. n. med.
Hanna Szajewska

II Katedra Pediatrii AM
w Warszawie

Z P O G R A N I C Z A A L E R G O L O G I I

Coeliac disease – prevention

S U M M A R Y

As much as 1% of the Europeans (2.5 million people) suffers from coeliac disease which means they can not tolerate gluten. Not only coeliac disease complicates everyday life (e.g. no bread, no pizza), but the gluten free diet, the only treatment for coeliac disease, weighs heavily on the budget of people affected by disease. Primary prevention would be best, both for economical and humanitarian reasons. This review summarizes current knowledge on coeliac disease and addresses possibilities for its prevention. In addition, it briefly presents the outline of the multicenter European project PREVENTCD (www.preventcd.com), financed by the European Union FP6, which aims to investigate the possibility of induction of tolerance for gluten in genetic predisposed children for coeliac disease. If the proposed early dietary intervention results in the effective prevention of coeliac disease, it will have huge impact on the burden of the disease and will result in the development of new European guidelines for early nutrition in order to prevent the disease.

Szacuje się, że ok. 1% populacji europejskiej (2,5 mln ludzi) choruje na celiakię, czyli nie toleruje produktów zawierających gluten. Choroba nie tylko utrudnia codzienne życie, ale wiąże się z dodatkowymi wydatkami związanymi ze stosowaniem diety bezglutenowej. Uciążliwość schorzenia, konieczność stosowania przez całe życie ograniczeń dietetycznych oraz znaczne koszty z tym związane sprawiają, że istotnym zagadnieniem staje się możliwość zapobiegania celiakii. W artykule podsumowano najważniejsze informacje dotyczące tej choroby oraz możliwości jej prewencji. Ponadto krótko przedstawiono założenia projektu badawczego PREVENTCD (Zapobiec Celiakii; www.preventcd.com), finansowanego przez Unię Europejską, celem którego jest ocena możliwości wywołania tolerancji na gluten u dzieci z genetyczną predyspozycją do wystąpienia celiakii, poprzez interwencję dietetyczną we wczesnym okresie życia. Jeżeli proponowana interwencja okaże się skuteczna, będzie to miało daleko idące korzystne implikacje dla zdrowia publicznego i spowoduje zmianę europejskich wytycznych dotyczących żywienia dzieci.

Szajewska H.: Czy można zapobiec celiakii? *Alergia*, 2007, 3: 17-20

Szacuje się, że co najmniej 1% populacji europejskiej choruje na celiakię, czyli nie toleruje glutenu zawartego w pszenicy, jęczmieniu i życie. Koniec z chlebem, pizzą, makaronem czy ciastami, chyba, że zostały zrobione z mąki nie zawierającej glutenu. Celiakia nie tylko utrudnia codzienne życie, ale też oznacza dodatkowe koszty związane ze stosowaniem diety bezglutenowej. Uciążliwość choroby, konieczność stosowania

ograniczeń dietetycznych przez całe życie oraz znaczne koszty z tym związane sprawiają, że istotnym zagadnieniem staje się możliwość zapobiegania celiakii. W artykule podsumowano najważniejsze informacje dotyczące samej choroby oraz możliwości jej uniknięcia. Ponadto krótko przedstawiono założenia projektu badawczego PREVENTCD (Zapobieg Celiakii) finansowanego przez Unię Europejską, w którym jednym z partnerów jest Akademia Medyczna w Warszawie. Jego celem jest ocena możliwości wywołania tolerancji na gluten u dzieci z genetyczną predyspozycją do wystąpienia celiakii, poprzez interwencję dietetyczną we wczesnym okresie życia. Jeżeli proponowana interwencja okaże się skuteczna, będzie to miało daleko idące korzystne implikacje dla zdrowia publicznego i spowoduje zmianę europejskich wytycznych dotyczących żywienia dzieci.

Celiakia (choroba trzewna) to enteropatia glutenowrażliwa jelita cienkiego o podłożu immunologicznym, spowodowana trwałą nietolerancją glutenu, występująca u osób z predyspozycją genetyczną (1, 2, 3, 4, 5).

Epidemiologia celiakii

Na podstawie europejskich i amerykańskich serologicznych badań przesiewowych szacuje się, że celiakia bezobjawowa występuje z częstością 1:100 do 1:300, a objawowa – 1:3345 (6, 7).

Choroba może się ujawnić w każdym wieku, choć najczęściej jest rozpoznawana u dzieci. Występuje 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Patomechanizm celiakii

Gluten jest frakcją białek obecną w nasionach zbóż – gliadynie (pochodzącej z pszenicy), sekalinie (z żyta) oraz hordeinie (z jęczmienia).

Fragmentem glutenu odpowiedzialnym za aktywację układu immunologicznego jest polipeptyd złożony z 33 aminokwasów (w tym glutaminy i proliny), oporny na działanie kwasu żołądkowego i wszystkich enzymów proteolitycznych (8, 9) W aktywnej postaci choroby trzewnej peptyd ten jest transportowany przez komórki nabłonkowe do blaszki właściwej, a następnie poddawany działaniu podnabłonkowo zlokalizowanej tkankowej transglutaminazy. Rola tego kluczowego dla patogenezy celiakii enzymu polega na deamidacji dodatnio naładowanej glutaminy do ujemnie naładowanego kwasu glutaminowego. Modyfikacja ta sprzyja znacznie lepszemu łączeniu wspomnianego polipeptydu z rowkiem wiążącym antygen cząsteczki HLA-DQ2 lub DQ8.

Nowopowstały kompleks jest następnie prezentowany w blaszce właściwej limfocytom pomocniczym CD4+. Ich aktywacja prowadzi do wytwarzania cytokin prozapalnych (interferonu γ , interleukiny (IL)-2, IL-4, IL-10 oraz TNF- α) wywołujących zapalenie i zanik kosmków błony śluzowej jelita cienkiego.

W aktywnej postaci choroby trzewnej stwierdza się także wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych o fenotypie CD8+. Rola ich polega prawdopodobnie na pobudzeniu wytwarzania IL-15 przez enterocyty z równoczesnym zwiększeniem proliferacji limfocytów śród nabłonkowych. Limfocyty te mają działanie cytotoksyczne oraz wytwarzają interferon γ , który – jak wspomniano – uszkadza komórki nabłonkowe jelita cienkiego. W celiakii obserwuje się również odpowiedź typu humoralnego. Limfocyty B wytwarzają przeciwciała przeciwko gliadynie i tkankowej transglutaminazie. Nie wiadomo, czy przeciwciała te odgrywają rolę w uszkodzaniu kosmków (9).

Genetyka

Tabela 1 Objawy i powikłania celiakii

Układ	Objawy kliniczne	Powikłania
Przewód pokarmowy	Przewlekła biegunka Bóle brzucha Spadek masy ciała Nawracające afty jamy ustnej Wymioty Zespół jelita drażliwego Zaparcie Hipertransaminazemia	Rak gardła, przełyku lub jelita cienkiego Chłoniak jelita cienkiego (EATL – enteropathy associated T-cell lymphoma) Celiakia oporna na leczenie (refractory sprue) Wrzodziejące zapalenie jelita czczego i krętego
Skóra	Zapalenie opryszczkowe skóry (ch. Durhinga)	
Układ krwiotwórczy	Niedokrwistość z niedoboru żelaza (częsty objawy u dorosłych) Niedokrwistość megaloblastyczna	Chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin lymphoma) Hiposplenizm
Układ moczowo-płciowy	Opóźnione dojrzewanie Opóźniona menarche	Zaburzenia płodności Nawracające poronienia Porody przedwczesne Przedwczesna menopauza
Układ mięśniowo-szkieletowy	Oslabienie mięśniowe Tężyca Niskorosłość	Osteoporoza i osteomalacja Patologiczne złamania
Ośrodkowy układ nerwowy	Padaczka (z lub bez zwapnień w mózgu) Migrena Depresja Ataksja	
Inne	Hipoplazja szkliwa	

Zachorowanie na celiakię związane jest z predyspozycją genetyczną, której markerami są antygeny zgodności tkankowej HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8, występujące odpowiednio u ok. 90-95% i 5-10% pacjentów z chorobą trzewną.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne u chorych na celiakię są zróżnicowane (tabela 1).

U dzieci zwykle dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego, a u dorosłych – objawy pozajelitowe.

Choroby współistniejące z celiakią

Celiakia występuje częściej niż w ogólnej populacji u chorych na:

- cukrzycę typu 1 (5-8%)
- autoimmunologiczne choroby tarczycy (5%)
- z zespołem Downa (5-12%)
- z zespołem Turnera (4-8%)
- z zespołem Williama (8%)
- u osób z niedoborem IgA (2-8%).

Wymienione choroby stanowią wskazanie do wykonania przesiewowych badań serologicznych w kierunku celiakii. Ujemny wynik badania u osoby spożywającej gluten przez ≥ 1 rok nie wyklucza uzyskania dodatniego wyniku w późniejszym wieku. W grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia celiakii wskazane jest powtarzanie badania co kilka lat. Ryzyko wystąpienia celiakii jest większe również u krewnych I stopnia chorych (5-15%), zwłaszcza w przypadku obecności HLA-DQ2 lub DQ8 (10-30%).

Rozpoznanie

Nie ma pojedynczego badania diagnostycznego, na podstawie którego można jednoznacznie wykluczyć lub potwierdzić rozpoznanie celiakii. Diagnostyka jest miarodajna tylko wtedy, gdy była poprzedzona dostatecznie długą ekspozycją na gluten.

Bez glutenu nie ma celiakii!

W praktyce znaczenie mają badania serologiczne – obecność autoprzeciwciał przeciwendomijalnych i przeciwko transglutaminazie tkankowej. Rutynowo oznacza się je w klasie IgA, dlatego równocześnie należy wykonać ocenę całkowitego stężenia IgA (aby wykluczyć niedobór).

Podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu celiakii ma jednak badanie histologiczne błony śluzowej jelita cienkiego.

Charakterystyczną zmianą histologiczną jest zanik kosmków jelitowych, któremu towarzyszy zwiększenie liczby limfocytów śród nabłonkowych i przerost krypt (typ 3, zwłaszcza 3a i 3b, i typ 4 wg Marsha). Zmiany histologiczne mogą być nieciągłe i o różnym nasileniu w różnych miejscach jelita.

Leczenie

Podstawą leczenia jest stosowanie przez całe życie diety bezglutenowej, polegającej na wyeliminowaniu wszystkich produktów z pszenicy, żyta oraz jęczmienia. Konieczność eliminacji owsa budzi kontrowersje. W Polsce ze względu na możliwość (graniczącą z pewnością) zanieczyszczenia owsa innymi zbożami zalecana jest jego eliminacja.

CZY MOŻNA ZAPOBIEC CELAKII?

Ponieważ celiakia jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych, jej zapobieganie jest problemem o istotnym znaczeniu zdrowotnym. Stosowanie wspomnianej wyżej diety bezglutenowej to tzw. profilaktyka trzeciorzędowa. Ma ona na celu zahamowanie postępu choroby oraz ograniczenie powikłań. Coraz bardziej rozpowszechnione jest również aktywne poszukiwanie chorych na celiakię, czyli profilaktyka drugorzędowa. Najmniej wiadomo o możliwościach profilaktyki pierwotnej, mającej na celu zapobieganie chorobie poprzez kontrolowanie czynników ryzyka. W tym kontekście przedmiotem wielu badań jest rola karmienia piersią w zapobieganiu celiakii oraz sposób i czas wprowadzania glutenu.

Rola karmienia piersią

Metaanaliza sześciu badań kliniczno-kontrolnych opublikowanych do czerwca 2004 roku wykazała, że ryzyko wystąpienia celiakii było istotnie statystycznie mniejsze w grupie niemowląt, u których gluten wprowadzano podczas karmienia piersią, w porównaniu z grupą, w której niemowlęta nie były karmione piersią (iloraz szansy 0.48, 95% CI 0.4-0.59).

Zarówno karmienie piersią w czasie wprowadzania glutenu, jak i przedłużone karmienie piersią były związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia celiakii (10)

Niedoskonałości przedstawionej metaanalizy wynikają z ograniczeń badań pierwotnych objętych analizą. Wszystkie były retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi, co sprawia, że istnieje duże ryzyko błędu systematycznego związanego z włączaniem do badania (ang. selection bias) oraz przypominaniem sobie (ang. recall bias). Ponadto badania tego rodzaju nie dają możliwości ustalenia związku przyczynowo-skutkowego. Wreszcie dostępne dane nie dają odpowiedzi na pytanie, czy jest to trwała ochrona, czy jedynie opóźnienie wystąpienia celiakii. Reasumując, rola karmienia piersią w zapobieganiu celiakii nie jest rozstrzygnięta.

Czas wprowadzania glutenu

W prospektywnym badaniu kohortowym oceniono, czy wystąpienie celiakii u dzieci z grupy ryzyka ma związek z czasem wprowadzenia do ich diety glutenu (11). Do badania zakwalifikowano dwie grupy (kohorty) dzieci: noworodki z grupy ryzyka rozwoju celiakii zdefiniowanej jako: (1) cukrzyca typu 1 u rodzica lub rodzeństwa bez względu na wynik badania HLA lub (2) obecność HLA-DR3 lub HLA-DR4, lub DQ2 na leukocytach krwi pępowinowej, oraz 2 lata po rozpoczęciu badania włączono też dzieci w wieku 2-3 lat, u których stwierdzano genotyp HLA DRB1*03,DQB1*0201/x (genotyp ten w chwili rozpoczęcia badania nie był uznawany za czynnik ryzyka celiakii). Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał endomyzjalnych.

Stwierdzono, że dzieci należące do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju celiakii, którym gluten podano przed ukończeniem 3. miesiąca życia lub po 7. miesiącu życia, są dodatkowo obciążone większym ryzykiem zachorowania na celiakię w porównaniu z dziećmi, którym gluten zaczęto podawać między 4. a 6. miesiącem życia.

Wyniki badania sugerują więc, że należy unikać zarówno zbyt wczesnego, jak i zbyt późnego wprowadzania glutenu.

Ilość glutenu

Wydaje się, że dawka antygeny pokarmowego spożywanego we wczesnym okresie niemowlęcym może wpływać na rozwój tolerancji pokarmowej (12). Przemawiają za tym na przykład różnice w częstości występowania celiakii w dwóch sąsiednich krajach: Danii (rzadkie występowanie celiakii i mniejsze spożycie glutenu w okresie niemowlęcym) i Szwecji (częste występowanie celiakii) (13). Ponadto, w Szwecji obserwowano epidemię celiakii u dzieci poniżej 2. r.ż. Czterokrotny wzrost zapadalności na celiakię był poprzedzony 2-krotnym wzrostem spożycia glutenu; gwałtowny obserwowany spadek zapadalności wiązano ze zmniejszeniem o ok. 1/3 spożycia glutenu (14).

Co więcej, w szwedzkim badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano, że spożycie znacznym ilości produktów zawierających gluten, w porównaniu ze spożywaniem małych lub umiarkowanych ilości, znamienne zwiększało ryzyko wystąpienia celiakii (OR 1.5, 95% CI 1.1-2.1) (15).

Oprócz tego wykazano zależność ekspresji genu HLA-DQ2 od dawki glutenu (co może sugerować ilościowy model celiakii) (16). W chwili obecnej nie zostało jednak

rozstrzygnięte, czy istnieje bezpośrednia zależność od dawki, czy też pewna wartość progowa. Nie można wykluczyć, że tolerowana ilość glutenu zależy od predyspozycji genetycznych oraz czynników środowiskowych, takich jak np. omówione wcześniej karmienie piersią w czasie wprowadzania glutenu (10, 15)-.

PREVENTCD (ZAPOBIEC CELIAKII)

www.preventcd.com

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że problem pierwotnej profilaktyki celiakii poprzez modyfikacje dietetyczne nie został rozstrzygnięty. W związku z powyższym kilka zespołów badawczych podjęło się oceny wpływu sposobu żywienia we wczesnym okresie życia na zapobieganie chorobie trzewnej w ramach projektu badawczego PREVENTCD, finansowanego przez Unię Europejską, a w którym jednym z partnerów jest Akademia Medyczna w Warszawie. Akronim badania PREVENTCD powstał z połączenia angielskich słów prevent coeliac disease. Polska nazwa projektu to ZAPOBIEC CELIAKII.

Idea projektu PREVENTCD opiera się na założeniu, że stopniowe wprowadzanie małych ilości substancji pokarmowej sprawia, iż układ odpornościowy „uczy się” nie odpowiadać na tę substancję.

Celem badania jest ocena możliwości wywołania tolerancji glutenu u niemowląt z grupy ryzyka, a tym samym zapobiegania celiakii, oraz identyfikacja mechanizmów immunologicznych biorących udział w inicjowaniu nieprawidłowej odpowiedzi na gluten u dzieci z genetyczną predyspozycją do celiakii. Wieloośrodkowe badanie z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, z placebo, przeprowadzone zostanie w 10 krajach europejskich, w tym w Polsce.

Do udziału w badaniu zostaną zaproszone rodziny oczekujące na dziecko, w których matka, ojciec lub rodzeństwo już choruje na celiakię. W chwili urodzenia dziecka pobrana zostanie krew pępowinowa w celu wykonania badania genetycznego – oznaczenia HLA-DQ2 i HLA-DQ8. W dalszej części badania będą uczestniczyły wyłącznie niemowlęta, u których stwierdzona zostanie obecność HLA-DQ2 i/lub DQ8.

O ile nie będą istniały przeciwwskazania ze strony matki i/lub dziecka wszystkie niemowlęta spełniające kryteria włączenia będą od urodzenia karmione piersią przez co najmniej 6 miesięcy. W 4. miesiącu życia niemowlęta zostaną losowo zakwalifikowane do grupy otrzymującej 1 g mączki pszennej zawierającej 100 mg glutenu, co odpowiada 7-10% spożycia glutenu w 1. rż. (grupa eksperymentalna) lub identycznie wyglądające i smakujące placebo, którym będzie laktoza (grupa kontrolna). Zarówno gluten, jak i placebo będą podawane doustnie, przez 8 tygodni. Okres obserwacji będzie wynosił 3 lata. Pierwotnym punktem końcowym jest celiakia.

Jeżeli wyniki badania wykażą, że wprowadzanie glutenu w bardzo małych ilościach jeszcze w czasie karmienia piersią zmniejsza ryzyko wystąpienia celiakii, to stworzone zostaną racjonalne przesłanki do zmiany dotychczasowych zaleceń dotyczących żywienia niemowląt, w tym zaleceń WHO,(17) co w konsekwencji może doprowadzić do zmniejszenia zapadalności na celiakię. Efekt taki miałby daleko idące korzystne implikacje dla zdrowia publicznego. Szczegółowe informacje na temat badania (również w języku polskim) przydatne dla potencjalnych uczestników badania można znaleźć na stronie internetowej www.preventcd.com.

AKTUALNE WYTYCZNE DOTYCZĄCE WPROWADZANIA GLUTENU

Zgodnie z aktualnym (2007) stanowiskiem Komitetu Żywienia ESPGHAN należy

- unikać zarówno zbyt wczesnego (<4. m.ż), jak i późnego (≥7. m.ż.) wprowadzania glutenu do diety niemowlęcia
- gluten należy wprowadzać stopniowo, jeszcze w okresie kiedy dziecko karmione jest piersią (18)

Wg Komitetu Żywienia ESPGHAN postępowanie takie zmniejsza nie tylko ryzyko wystąpienia celiakii, ale również cukrzycy typu 1(19, 20) oraz alergii na gluten (21) W Polsce do niedawna zalecano wprowadzanie glutenu dopiero w 9-10. mż. Stanowisko to uległo jednak ostatnio zmianie i obecnie zaleca się stopniowe wprowadzanie glutenu, w małych ilościach, w 5-6. mż., jeszcze w czasie karmienia piersią. U niemowląt karmionych sztucznie zaleca się wprowadzanie glutenu nie wcześniej niż w 5. mż., a nie później niż pod koniec 6. mż. Również obowiązuje zasada wprowadzania glutenu stopniowo i w małych ilościach (22) W Polsce arbitralnie przyjęto, że początkowo podaje się ok. pół łyżeczki (2-3 g) kleiku glutenowego na 100 ml mleka.

PODSUMOWANIE

Celiakia ze względu na powszechność, a także uciążliwość i koszt diety bezglutenowej, stosowanie której jest konieczne przez całe życie, jest wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Ostatnie lata przyniosły wzrost zainteresowania możliwościami zapobiegania celiakii poprzez interwencje dietetyczne we wczesnym okresie życia. Sukces w tym zakresie miałyby daleko idące korzystne implikacje dla zdrowia publicznego.

Piśmiennictwo:

1 Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19. 2 Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabshuis H. OMGE Practice Guideline Celiac Disease. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/guide13/guideline13.htm?omge_news=200503 3 Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911. 4 Working Group of the United European Gastroenterology Week. When is a celiac a celiac? Report of a working group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1123-8. 5 Szajewska H. Celiakia. [W:] Szczeklik A. (red). *Choroby wewnętrzne*. Wydanie 1. Medycyna Praktyczna. Kraków 2005; 296-80. 6 National Institutes of Health. Consensus development conference statement on celiac disease. <http://consensus.nih.gov/cons/118/118celiac.htm> 7 Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease. *Gastroenterology* 2001;120:636-51. 8 Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9. 9 Mowat AM. Coeliac disease – a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003;361:1290-92. 10 Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43. 11 Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-51. 12 Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:207-13. 13 Weile B., Cavell B., Nivenius K., Krasilnikoff P.A.: Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:64-8. 14 Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L. Epidemic of celiac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165-71. 15 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21. 16 Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, Spaenij L, Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12390-5. 17 World Health Organisation. Nutrition. Infant and Young Child. Exclusive Breastfeeding. http://www.who.int/child-adolescent-health/NUTRITION/infant_exclusive.htm 18 ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turk D, van Goudoever J. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 (w druku). 19 Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713-20. 20 Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721-8. 21 Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006; 117: 2175-82. 22 Dobrzańska A, Czerwionka-Szaflarska M, Kunachowicz H, Książyk J, Lukas W, Ryzko J, Socha J, Stolarczyk A, Szajewska H, Wąsowska-Królikowska K, Weker H. Zalecenia dotyczące żywienia zdrowych dzieci w pierwszym roku życia opracowane przez Zespół Ekspertów powołany przez Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii. *Standardy Medyczne* 2007.

Adres do korespondencji:
 Prof. dr hab. med. Hanna Szajewska
 II Katedra Pediatrii AM w Warszawie
 01-184 Warszawa, Działdowska 1
 Tel/fax: 0-22 – 452 33 09
 Email: hanna.szajewska@am.edu.pl

Zamknij

Drukuj