

Wprowadzanie glutenu a ryzyko wystąpienia celiakii - aktualności i kontrowersje

Introduction of gluten and the risk of celiac disease - current controversies

Piotr Buda¹, Janusz Książyk¹, Anna Chmielewska², Hanna Szajewska²

¹ Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

² Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Według aktualnych zaleceń towarzystw gastroenterologicznych gluten należy wprowadzać do diety dziecka w wieku 4-6 miesięcy. Wyniki najnowszych, opublikowanych w 2014 roku, badań z randomizacją wskazują, że taka strategia nie zmniejsza ryzyka wystąpienia celiakii, jak wcześniej twierdzono. Wnioski płynące z tych badań wskazują na konieczność modyfikacji dotychczasowych zaleceń opartych jedynie na badaniach obserwacyjnych.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2015 ■ T. 12 ■ 25-29

SŁOWA KLUCZOWE: ■ CELIAKIA ■ GLUTEN ■ ŻYWIENIE ■ DZIECI

ABSTRACT

Currently, pediatric gastroenterology societies recommend gluten introduction at the age of 4 to 6 months. The results of two randomized controlled trials published in 2014 suggest that such strategy does not reduce the risk of celiac disease, as previously postulated. The conclusions of these trials indicate the need to modify existing recommendations based solely on observational studies.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2015 ■ T. 12 ■ 25-29

KEY WORDS: ■ CELIAC DISEASE ■ GLUTEN ■ NUTRITION ■ CHILDREN

Według aktualnie obowiązujących zaleceń (stan na 2014 rok) należy unikać zarówno zbyt wczesnego (< 4 m.ż.), jak i późnego (≥ 7 m.ż.) wprowadzania glutenu do diety niemowlęcia. Zalecenia te, oparte na badaniach obserwacyjnych, sformułowane przez ekspertów z Komitetu ds. Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, rok 2008), przyjęte zostały również przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (zasady żywienia zdrowych niemowląt, 2007, 2014)¹⁻⁴. W październikowym wydaniu prestiżowego czasopiśma medycznego *New England Journal of Medicine* (NEJM) opublikowano pracę, w której poddano wnikliwym badaniom wcześniejsze hipotezy mówiące o prewencji celiakii poprzez wczesne wprowadzanie początkowo niewielkich porcji glutenu do diety dziecka, zwłaszcza w trakcie karmienia piersią. Założono, że taka strategia, wykorzystując możliwość istnienia tzw. okna immunologicznego, umożliwia stopniowe wytworzenie tolerancji immunologicznej na gluten, zapobiegając rozwojowi celiakii⁵⁻⁷.

W ramach europejskiego projektu PreventCD (polska nazwa Zapobiec Celiakii, www.preventcd.com) przeprowadzono wielośrodkowe badanie z rando-



GŁÓWNE TEZY

W grupach zwiększonego ryzyka rozwoju celiakii czas wprowadzania glutenu do diety niemowlęcia oraz fakt karmienia piersią nie wpływają na ryzyko wystąpienia choroby odpowiednio w 3 i 5 roku życia.

mizacja, kontrolowane placebo, metodą podwójnie ślepej próby. Koordynatorem badania był ośrodek holenderski (Leiden University Medical Center), a jednym z partnerów - Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. Hanna Szajewska).

Analizą objęto prawie 950 dzieci z potwierdzoną predyspozycją genetyczną do wystąpienia celiakii (tj. co najmniej 1 krewny I stopnia chory na celiakię i obecność antygenów HLA-DQ2 lub HLA-DQ8). Podczas obserwacji 475 dzieci otrzymywało od 16. do 24. tygodnia życia codziennie 100 mg immunologicznie czynnego glutenu. Dzieci z drugiej grupy, obejmującej 469 dzieci, otrzymywały placebo (2 g laktozy), a gluten zaczęto podawać im w wieku 6 miesięcy. W obu grupach cyklicznie oznaczano miano przeciwciał przeciwko transglutaminazie typu 2 (anty-TG2A) i przeciwciał antygliadynowych

(AGA). Głównym punktem końcowym była częstość występowania celiakii potwierdzonej badaniem histopatologicznym biopsji jelita cienkiego w wieku 3 lat. Celiakię rozpoznano u 77 dzieci. Uwzględniono dodatkowo 3 dzieci, u których rozpoznano tę chorobę na podstawie opublikowanych po rozpoczęciu badania (2012) kryteriów diagnostycznych ESPGHAN, tj. bez weryfikacji histopatologicznej (sumarycznie: 80 dzieci; średnia wieku: 2,8 roku, 59% dziewcząt, 41% chłopców). Skumulowana częstość występowania celiakii wynosiła 5,2% (95% przedział ufności CI [ang. *confidence interval*] 3,6 do 6,8) z podobną częstością w grupie dzieci otrzymujących gluten i grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 5,9% [95% CI 3,7 do 8,1] i 4,5% [95% CI 2,5 do 6,5], współczynnik ryzyka HR [ang. *hazard ratio*] w grupie glutenu, 1,23 [95% CI 0,79 do 1,91]). Częstość występowania autoimmunizacji (podwyższonego miana przeciwciał antyTG2A i AGA) była podobna w obu badanych grupach (7,0% [95% CI 4,7 do 9,4] w grupie dzieci otrzymujących gluten i 5,7% [95% CI 3,5 do 7,9] w grupie dzieci otrzymujących placebo; HR 1,14 [95% CI 0,76 do 1,73]).

Wyniki badania wskazują, że wprowadzanie glutenu do diety dzieci pomiędzy 16. a 24. tygodniem życia nie zmniejsza ryzyka wystąpienia celiakii w 3 r.ż. Ponadto wykazano, że karmienie piersią (wyłączne lub w trakcie wprowadzania glutenu) nie zmniejsza również ryzyka wystąpienia choroby trzewnej.

W dyskusji autorzy zwracają uwagę, że wiarygod-



DO ZAPAMIĘTANIA

1. W grupach ryzyka wystąpienia celiakii, w porównaniu z placebo, wprowadzanie glutenu do diety dzieci pomiędzy 16. a 24. tygodniem życia nie zmniejsza ryzyka wystąpienia celiakii w 3 roku życia.
2. Karmienie piersią (wyłączne lub w trakcie wprowadzania glutenu) również nie zmniejsza ryzyka wystąpienia celiakii w 3 r.ż.
3. Wczesna ekspozycja na gluten w grupie potwierdzonego ryzyka rozwoju celiakii powoduje wcześniejsze ujawnienie się choroby w 2 r.ż., ale nie ma wpływu na ryzyko celiakii w 5 r.ż.

ność wyników poparta jest rzetelną metodyką badania, podważają wcześniejsze zalecenia oparte jedynie na badaniach obserwacyjnych i opiniach ekspertów. W ramach projektu PreventCD kontynuowana jest odległa obserwacja dzieci biorących udział w omawianym badaniu (oznaczanie miana przeciwciał, badania endoskopowe).

Warto również wspomnieć o drugiej pracy (badanie CELIPREV), która ukazała się w tym samym numerze NEJM⁸. W badaniu z randomizacją, metodą otwartej próby, wprowadzano gluten do diety dzieci w wieku 6. lub 12. miesiący. Wyniki badania wskazują, że wczesna ekspozycja w grupie potwierdzonego ryzyka powoduje wcześniejsze ujawnienie się celiakii w 2 r.ż. (12% vs 5%), ale nie ma wpływu na ryzyko celiakii w 5 r.ż. (16% vs 16%). ■

prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

✉ Klinika Pediatrii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1

hanna.szajewska@wum.edu.pl

prof. dr hab. med. Janusz Książyk

✉ Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

j.ksiazyk@czd.pl

PIŚMIENICTWO

- 1 Książyk J, Weker H. Nowe zalecenia żywienia niemowląt w Polsce od roku 2007. *Pediatr Współcz* 2007;9:9-14.
- 2 Dobrzańska A, Czerwionka-Szafarska M, Kunachowicz H i wsp. Zalecenia dotyczące żywienia dzieci zdrowych w pierwszym roku życia, opracowane przez Zespół Ekspertów powołany przez Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii. *Standardy Medyczne Pediatria* 2007;4:197-202.
- 3 Szajewska H, Socha P, Horvath A i wsp. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2014;11:321-338.
- 4 Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M i wsp. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
- 5 Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ i wsp. 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.
- 6 Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2013;132:1202-9. doi:10.1542/peds.2013-1752. Epub 2013 Oct 7.
- 7 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E i wsp. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15. doi: 10.1056/NEJMoa1404172.
- 8 Lionetti E, Castellana S, Francavilla R i wsp. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.
- 9 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H i wsp. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21.
- 10 ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:572.
- 11 Nordyke K, Norström F, Lindholm L i wsp. Health-related quality-of-life in children with coeliac disease, measured prior to receiving their diagnosis through screening. *J Med Screen* 2011;18:187-92.

Komentarz

Janusz Książyk

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Na VI Warszawskim Forum Żywniowym (Warszawa, 16-17 listopada 2006 r.) przedstawiłem propozycję zmiany w zasadach żywienia niemowląt, przewidującą, że niemowlę karmione wyłącznie piersią może otrzymywać gluten w czasie pierwszych 6 miesięcy życia, ale nie przed końcem 4 miesiąca życia, a niemowlę żywione mlekiem początkowym i następnym może otrzymywać gluten w czasie pierwszych 10 miesięcy życia, ale nie przed końcem 5 miesiąca życia. Ta propozycja spotkała się z krytyką lekarzy przyzwyczajonych do „tradycyjnych” zasad (wprowadzenie glutenu w końcu 1 roku życia lub później), a nawet stała się podstawą do inter-

pelacji poselskiej! W maju 2007 roku Zespół Ekspertów powołany przez Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii potwierdził zasadność proponowanych przeze mnie zmian.

A teraz? Z przyjemnością informuję Państwa, że byłem w błędzie. Podobnie jak gremia eksperckie po obydwu stronach Atlantyku. Nie potwierdziło się także stwierdzenie, że stopniowe wprowadzanie glutenu do diety niemowlęcia, gdy jest jeszcze karmione piersią, zmniejsza ryzyko choroby trzewnej we wczesnym i prawdopodobnie późniejszym dzieciństwie⁹. Jedyna pocięcha jest taka, że zalecenia z roku 2007 nie przyniosły nikomu szkody. ■

Komentarz

Anna Chmielewska, Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Czy celiakii można zapobiec poprzez modyfikację żywienia niemowląt? Raczej nie. Wskazują na to wyniki dwóch powyżej omówionych badań z randomizacją. Zagadnienie jest ważne, gdyż celiakia jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych. Szacuje się, że choruje na nią co najmniej 1/100 Europejczyków (wg niektórych danych nawet 3/100), a u 90% spośród nich choroba pozostaje nierozpoznana¹⁰. Jakość życia chorych na celiakię jest obniżona¹¹. Możliwość pierwotnej prewencji byłaby optymalnym rozwiązaniem, stąd badania dotyczące tego zagadnienia.

Celiakia jest chorobą spowodowaną przez gluten (frakcję białek obecnych w nasionach pszenicy, żyta i jęczmienia), występującą u osób z predyspozycją genetyczną (z antygenami HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8). Brak ww. antygenów wyklucza rozpoznanie celiakii. Przy obecności glutenu (bez glutenu nie ma celiakii!) dochodzi do wytwarzania swoistych przeciwciał (przeciwko transglutaminazie tkankowej TG2, przeciwendomyzjalnych oraz przeciwko deami-

dowanym peptydom gliadyny) i autoimmunologicznej reakcji zapalnej prowadzącej do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego. Osoby chore na celiakię muszą do końca życia przestrzegać trudnej i kosztownej diety bezglutenowej, eliminując ze swego jadłospisu produkty zawierające pszenicę, jęczmień i żyto.

Przedmiotem dyskusji pozostaje, jakie inne czynniki - poza glutenem - odgrywają rolę w inicjowaniu zachorowania. Wśród potencjalnych kandydatów wymieniana się zakażenia przewodu pokarmowego, zaburzenia mikrobioty jelitowej oraz żywienie niemowląt. W tym ostatnim przypadku wątpliwości dotyczą optymalnego czasu wprowadzania glutenu do diety oraz jego ilości, a także roli karmienia piersią.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, zarówno europejskimi, jak i polskimi, należy unikać zbyt wczesnego (< 4 m.ż.), jak i późnego (≥ 7 m.ż.) wprowadzania glutenu do diety niemowlęcia^{3,4}. Ponadto, zaleca się, by gluten wprowadzać stopniowo, jeszcze w okresie karmienia piersią. Zalecenia powyższe sformuło-

Tabela 1. Porównanie badań PreventCD i CELIPREV

BADANIE	PREVENTCD	CELIPREV
Model/lokalizacja	Wieloośrodkowe badanie z randomizacją (8 krajów europejskich, w tym Polska), analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> , zgodnie z zaplanowanym leczeniem)	Badanie z randomizacją (Włochy)
Populacja	Krewny I° z celiakią + obecne HLA-DQ2/DQ8 n = 944	Krewny I° z celiakią + obecne HLA-DQ2/DQ8 n = 832 (poddano randomizacji) n = 553 (obecne HLA-DQ2/DQ8, poddani analizie)
Interwencja	16-24 tyg.ż. Gluten 100 mg (n = 475)	Gluten w 6 m.ż.
Porównanie	16-24 tyg.ż. Placebo (n = 469)	Gluten w 12 m.ż.
Normalna dieta zawierająca gluten	Po 24 tyg. ż. stopniowe wprowadzanie glutenu	W 12 m.ż.
Celiakia w 3 r.ż. potwierdzona biopsją (pierwotny punkt końcowy)	5,9% vs 4,5%, p = 0,47	Nie oceniano
Autoimmunizacja celiakalna w 2 r.ż.	Nie oceniano	16% vs 7%, p = 0,002
Celiakia w 2 r.ż.	Nie oceniano	12% vs 5%, p = 0,01
Autoimmunizacja celiakalna w 5 r.ż.	Nie oceniano	21% vs 20%, p = 0,59
Celiakia w 5 r.ż. (pierwotny punkt końcowy)	Nie oceniano	16% vs 16%, p = 0,78

wano na podstawie badań obserwacyjnych (kliniczno-kontrolnych i kohortowych). W badaniach tego typu badacz nie decyduje o ekspozycji na dany czynnik. Należy zatem zachować ostrożność formułując związku przyczynowo-skutkowe na ich podstawie. O ile jest to możliwe, wyniki badań obserwacyjnych zawsze należy zweryfikować badaniami z randomizacją. W tym kontekście wyniki badania PreventCD i CELIPREV zasługują na szczególną uwagę. W **Tabeli 1** przedstawiono porównanie ww. badań. Pomimo pewnych rozbieżności, wyniki są spójne w grupach zwiększonego ryzyka rozwoju celiakii czas wprowadzania glutenu do diety niemowlęcia oraz fakt karmienia piersią nie wpływają na ryzyko wystąpienia choroby odpowiednio w 3 i 5 r.ż. Oba badania dotyczą dzieci z potwierdzoną predyspozycją genetyczną, stąd może się pojawić pytanie o przydatność ich wyników dla ogólnej populacji. Do rozwoju celiakii niezbędna jest obecność antygenów HLA-DQ2 lub HLA-DQ8. Ich nieobecność w zasadzie wyklucza możliwość wystąpienia celiakii.

Wskazana jest aktualizacja zaleceń dotyczących wprowadzania glutenu do diety niemowląt, uwzględniająca wyniki nowych, wiarygodnych metodologicznie badań.

Podziękowania

Badanie PreventCD (Zapobiec Celiakii) było realizowane m.in. w Polsce. Pragniemy podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do jego realizacji, w szczególności dr med. Małgorzacie Pieścik-Lech, dr med. Piotrowi Dziechciarzowi, dr hab. Annie Szaflarskiej-Szczepanik oraz Małgorzacie Źródłak, prezes Polskiego Stowarzyszenia Osób z Celiakią i Na Diecie Bezglutenowej. Przede wszystkim zaś dziękujemy rodzinom, które zgodziły się na udział w badaniu. Bez pomocy i zaangażowania wszystkich wymienionych osób badanie PreventCD nie zostałoby zrealizowane. ■