

# DOENÇA CELÍACA E ALEITAMENTO MATERNO: EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

Pereira F<sup>I</sup>, Ferreira AC<sup>I</sup>, Tavares M<sup>II</sup>, Canedo P<sup>I</sup>, Costa A<sup>I</sup>, Figueiredo C<sup>I,III</sup>, Trindade E<sup>II</sup>, Carneiro F<sup>I,II,III</sup>, Machado JC<sup>I,III</sup>, de Almeida MDV<sup>IV</sup>, Amil J<sup>II,III</sup>

## Resumo

A Doença Celíaca (DC) é uma doença inflamatória intestinal cuja etiologia é multifactorial e ainda não totalmente compreendida. De facto, além da conhecida associação da doença à exposição ao glúten, a importância da susceptibilidade genética é uma evidência crescente, embora muitos dos genes envolvidos estejam ainda por identificar. A tradução da doença no intestino delgado, como a atrofia vilositária e a consequente redução da superfície de absorção da mucosa, são estritamente dependentes da exposição ao glúten proveniente da alimentação. Contudo, outros factores ambientais podem influenciar a patogénese imuno-mediada subjacente à DC. O padrão alimentar na infância, a quantidade de glúten introduzido, os métodos de preparação dos alimentos e a presença concomitante do aleitamento materno parecem ter uma especial importância. É do interesse do Nutricionista estar informado sobre as mais recentes descobertas nesta área, a fim de oferecer o melhor aconselhamento possível na sua prática profissional.

## Palavras-chave

Doença celíaca, aleitamento materno, alimentação infantil, glúten.

## Abstract

**Introduction** - Celiac Disease (DC) is an intestinal inflammatory disease which etiopathogeny is not fully understood. It has a complex multifactorial etiology, involving environmental and genetic factors, although not all involved genes have yet been identified. The expression of the disease process in jejunum has its major manifestations through villous shortening and flattening of the mucosa that lead to a malabsorption syndrome and these pathologic changes are strictly dependent on dietary exposure to gluten. However, other environmental factors might influence the immune-mediated pathogenesis underlying CD. Infant diet patterns, the amount of ingested gluten, the process of food preparation and the simultaneous presence of breastfeeding, seem to be of special importance. It is of interest for Nutrition professionals to be informed of the recent advances in this field, in order to allow the best counseling in their professional practice.

## Keywords

Celiac disease, breast-feeding, infant diet, gluten.

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma doença inflamatória complexa cuja etiologia é multifactorial, em que factores genéticos e ambientais concorrem conjuntamente na sua patogénese<sup>1,2</sup>. Em indivíduos susceptíveis, a ingestão de uma ou várias das proteínas encontradas no trigo (gliadinas), cevada (hordeínas) e centeio (secalinas), desencadeia uma resposta imunológica que resulta na infiltração da mucosa intestinal por linfócitos intra-epiteliais CD8+ e linfócitos da lâmina própria CD4+<sup>3</sup>. Esta hiperexpressão linfocitária traduz-se em hiperplasia das criptas, atrofia das vilosidades e consequente redução da superfície de absorção da mucosa<sup>2,3,4</sup> e num quadro clínico de má-absorção.

A doença celíaca apresenta-se em geral sob 3 formas: a sintomática, a assintomática (ou silenciosa) e a latente. A forma sintomática da doença (forma clássica) é comumente diagnosticada na infância e caracteriza-se por diarreia crónica, anorexia, distensão abdominal e anemia carencial refractária à administração de ferro. Este distúrbio sustentado cronicamente leva a um atraso no crescimento estatura-ponderal e perturbações no desenvolvimento psico-motor. A longo prazo desenvolvem-se um conjunto de complicações sistémicas como sejam a osteoporose, a hepatite crónica, manifestações auto-imunes noutros órgãos e um risco acrescido de desenvolvimento de linfoma<sup>6</sup>. A forma silenciosa não se apresenta com sintomatologia exuberante

<sup>I</sup> Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto – IPATIMUP.

<sup>II</sup> Hospital de S.João, Porto.

<sup>III</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Porto.

<sup>IV</sup> Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Correspondência:

Fábio Pereira  
IPATIMUP  
Rua Dr. Roberto Frias, s/n  
4200-465 Porto  
e-mail: fabiop@ipatimup.pt

a nível do sistema gastro-intestinal mas sim com a clínica associada às complicações tardias, parecendo existir um risco similar no desenvolvimento das referidas complicações observadas nos indivíduos com formas típicas da doença. Os indivíduos portadores da forma latente apresentam uma mucosa histologicamente normal sob a ingestão de glúten no momento da avaliação, mas poderão manifestar a doença no futuro<sup>1</sup>.

## 2. PREVALÊNCIA

Inicialmente pensava-se que a DC era rara e que ocorria apenas na infância. Contudo a doença é agora reconhecida como bastante comum nas sociedades ocidentais, existindo uma alta prevalência entre caucasianos (de cerca de 1:200)<sup>1,2,5</sup>, apesar de apenas 20-50% desses indivíduos apresentarem sintomas gastrointestinais<sup>2</sup>. Em Portugal, o primeiro estudo populacional realizado em 536 adolescentes encontrou uma prevalência de 1:134<sup>7</sup>. Contudo, um outro trabalho ainda em curso numa população mais vasta abrangendo diferentes regiões do país, indica que a prevalência de DC em Portugal possa ser cerca de 1:300 (dados não publicados). Curiosamente o número de casos conhecidos em adultos é substancialmente menor. Tal diferença corresponde certamente à modificação do quadro clínico nestes, já que o aumento do intestino associado ao crescimento actua como mecanismo de compensação em relação à região mais afectada (jejuno proximal) pelo que os sintomas digestivos deixam de ser tão evidentes. Outros sintomas tardios relacionados com a doença (anemia, doenças auto-imunes, infertilidade, neoplasias, perturbação do comportamento, etc.) raramente levam o doente ao gastroenterologista, pelo que o diagnóstico é mais tardio e menos frequente.

## 3. FACTORES GENÉTICOS

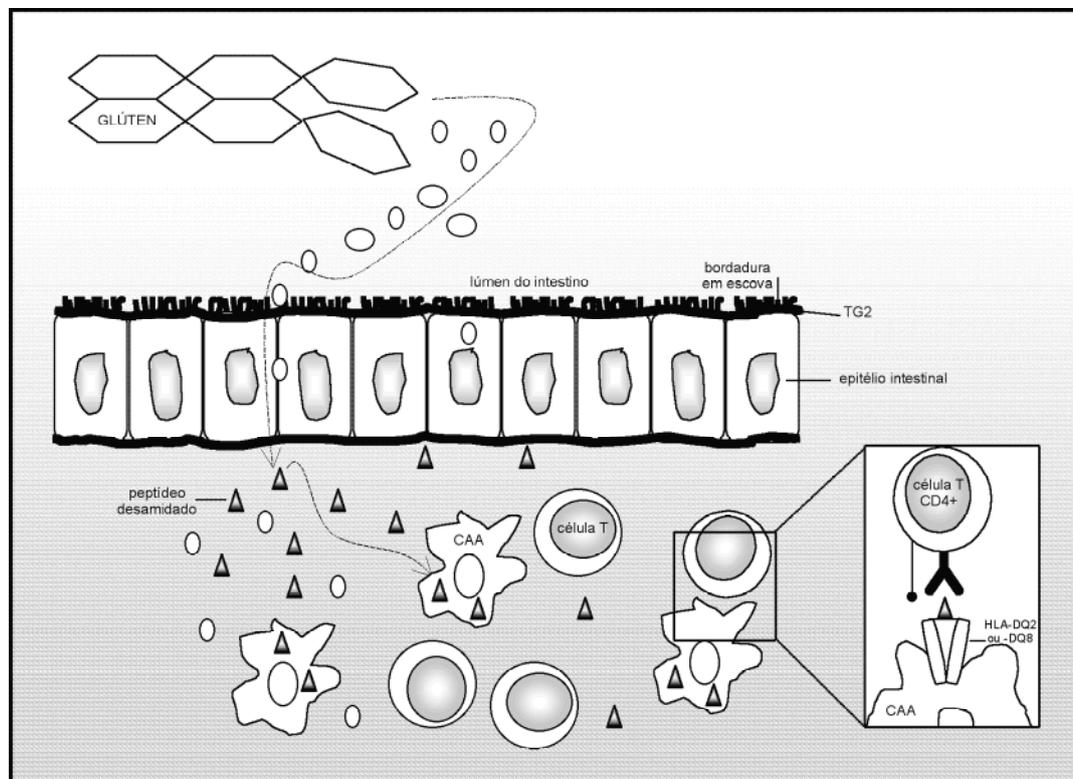
A DC caracteriza-se por um padrão hereditário com agregação familiar. O risco de doença para um descendente de um indivíduo afectado é 20 a 60 vezes maior do que para um indivíduo da população em geral<sup>2</sup>. Esta agregação é manifesta na elevada concordância do fenótipo em gémeos monozigóticos (75%), muito mais elevada em relação a gémeos dizigóticos (11%)<sup>8</sup>.

Vários estudos revelam que o antígeno leucocitário humano (HLA) influencia a propensão para a doença, pelo que a relação entre a DC e as moléculas do HLA encontra-se agora melhor estabelecida<sup>9,10,11</sup>. O heterodímero HLA-DQ2 é expresso em mais de 95% dos doentes celíacos, seja na forma *cis* ou *trans*, sendo os restantes doentes portadores da proteína DQ8<sup>9,10,12,13</sup>. Doentes celíacos cujas proteínas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 não sejam expressas são extremamente raros<sup>10</sup> e provavelmente não são portadores da doença<sup>1</sup>, uma vez que estas moléculas parecem ser necessárias, embora não suficientes, para o desenvolvimento da patologia<sup>10</sup>. Pouco se sabe sobre as associações de genes non-HLA à susceptibilidade individual à doença. Contudo, uma vez que os marcadores DQ também estão presentes em 20-30% dos indivíduos normais<sup>5,14</sup>, é provável que outros factores genéticos também estejam envolvidos na etiopatogénese da doença.

## 4. PATOGÉNESE E TRATAMENTO

No intestino humano, o glúten proveniente da dieta entra em contacto com as enzimas digestivas que o fragmentam em pequenos peptídeos. Aparentemente, alguns peptídeos são resistentes à hidrólise e absorvidos intactos, por via paracelular ou transcelular, em direcção à lamina propria. Esses peptídeos ricos em resíduos de prolina e glutamina entram em contacto com a enzima tecidual transglutaminase (TG2) expressa na bordadura em escova e na camada sub-epitelial do epitélio intestinal. Esta enzima, por sua vez cataliza a desamidação dos resíduos de glutamina (carregados positivamente) em resíduos de ácido glutâmico (carregados negativamente). Estes peptídeos desamidados aderem fortemente às fendas de ligação das moléculas DQ2 ou DQ8 (carregadas positivamente) presentes nas células apresentadoras de antígenos que por seu turno os expõem às células T, promovendo uma forte resposta celular do tipo CD4+ e o início da cascata inflamatória<sup>13</sup> (Figura 1). Até à data, o único tratamento comprovadamente eficaz é a adesão permanente a uma dieta isenta de glúten. Em indivíduos com uma fraca adesão a esta dieta restritiva há evidências de maior morbidade e mortalidade associadas<sup>2,6</sup>. O trigo, a cevada e o centeio devem desta forma ser totalmente evitados. A evicção da aveia é ainda motivo de controvérsia porque alguns estudos parecem demonstrar que este cereal não provoca lesão jejunal em doentes celíacos tratados, mas convém lembrar que a aveia e muitos dos seus subprodutos podem estar contaminados com glúten do trigo ou de outros grãos provenientes das moagens e panificações, pelo que será recomendável excluí-la também da alimentação dos doentes celíacos<sup>15</sup>. Em casos muito raros, a resposta clínica ao tratamento é fraca, mesmo com uma dieta isenta de glúten<sup>6</sup>, sendo nesses casos necessário o tratamento com corticoesteróides e/ou imunossuppressores<sup>6,16</sup>.

Figura 1 - Patogênese da doença celíaca. Os peptídeos do glúten que são resistentes à digestão enzimática são transportados através do epitélio intestinal. Os peptídeos desamidados pela TG2 (enzima tecidual transglutaminase) são apresentados pelas CAA (células apresentadoras de antígeno) aos linfócitos T CD4+ através das moléculas HLA-DQ2 ou -DQ8 (adaptado de Sollid 2002).



## 5. FACTORES AMBIENTAIS

A observação de grandes variações na incidência de doença celíaca em certas populações geneticamente estáveis em curtos períodos de tempo<sup>17</sup> salienta o papel dos factores ambientais na patogênese desta doença. Alguns estudos têm relacionado a doença celíaca com alguns agentes infecciosos<sup>18</sup>, com o tipo de alimentação, com a idade de início da diversificação alimentar no lactente<sup>19,20</sup>, entre outros.

Os hábitos alimentares durante a infância e a sua associação à DC têm vindo a ser investigados, nomeadamente no que respeita à duração do aleitamento materno, pelos seus efeitos imuno-moduladores, o momento de introdução do glúten na dieta e além disso, a quantidade diária ingerida. Contudo, não existe consenso quanto ao papel e ao peso desses factores na etiologia da doença celíaca.

## 6. ALEITAMENTO MATERNO

O leite proveniente da glândula mamária humana materna fornece os nutrientes necessários ao crescimento e desenvolvimento do lactente nos primeiros meses de vida extra-fetal. Contudo, as funções do leite materno vão muito além da simples satisfação nutricional, uma vez que este possui muitos outros constituintes como hormonas, factores de crescimento, neuropeptídeos, agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores, influenciando assim o desenvolvimento e as funções do tracto gastrointestinal, relativamente ao seu epitélio, sistemas imune e nervoso autónomo<sup>21</sup>. São inúmeros os estudos que relacionam o aleitamento materno com a prevalência, frequência e/ou duração de patologias como as infecções respiratórias agudas<sup>18</sup>, a obesidade<sup>19</sup>, risco de desenvolver doença cardiovascular<sup>22</sup>, neoplasias<sup>23</sup> e morte súbita no período neonatal<sup>24</sup>.

## 7. DOENÇA CELÍACA E ALEITAMENTO MATERNO

Nas últimas décadas, foram várias as teorias propostas para explicar a patogênese da doença celíaca. Durante muito tempo, pensou-se que a idade de introdução do glúten era o único factor de risco determinante para o aparecimento de DC e do tipo de sintomatologia. Posteriormente, foi sugerido que o aleitamento materno

prolongado pudesse levar a uma introdução mais tardia de alimentos com glúten e consequentemente inibir a manifestação da doença. Mais tarde foi também sugerido um efeito directo do aleitamento sobre a lesão epitelial jejunal dada a sua acção sobre a resposta imunológica<sup>25</sup>. Desde então, muitos foram os estudos e debates sobre o papel do aleitamento materno na génese da DC.

Um estudo realizado por Asher e colaboradores<sup>26</sup> não encontrou nenhuma relação entre crianças saudáveis e DC relativamente à duração do aleitamento materno, idade de introdução do leite de vaca ou consumo de glúten. Contudo, os dados são inconclusivos devido ao tamanho reduzido da amostra e ao facto destes serem casos de DC assintomáticos e com idade avançada<sup>26</sup>.

Na Tunísia, a duração do aleitamento materno e a idade de introdução do glúten influenciaram de modo significativo a idade de manifestação da doença<sup>27</sup>. Assim, estes resultados reforçam a hipótese de que o aleitamento materno pode conferir protecção contra o desenvolvimento precoce de DC, sem contudo influenciar a sua incidência<sup>27,28</sup>.

Na Alemanha, Peters e colaboradores<sup>29</sup> concluíram que as crianças amamentadas mais de 2 meses tinham uma redução de 63% no risco de contrair DC em comparação com as crianças amamentadas menos de 2 meses. Além disso, os autores observaram que para as crianças com DC, a idade de início da sintomatologia foi mais elevada naquelas que foram amamentadas mais tempo e que introduziram o glúten mais tardiamente<sup>29</sup>.

Malta, por ser uma ilha no centro do Mar Mediterrâneo, torna-se um interessante objecto de estudo, uma vez que a sua população é reduzida (400.000 habitantes) e se trata de uma comunidade relativamente fechada. Em 1996, uma iniciativa promotora do aleitamento materno preconizada pela World Health Organization (WHO) e pela Baby Friendly Hospital Initiative (BFHI), levou ao aumento da frequência do aleitamento de 20% para 60% e atrasou a introdução dos alimentos com glúten do 2º mês para o 4º ou seguintes. Foi proposta uma ligação entre estas medidas de Saúde Pública e o aumento observado na idade de manifestação da doença (e por isso idade do diagnóstico), após 1996<sup>28</sup>.

Apesar das evidências serem muitas vezes contrastantes, os maiores e mais recentes estudos surgiram de um grupo sueco. Na Suécia, nos anos de 1985-1987, foi observada uma “epidemia” de DC sintomática em crianças com idade inferior a 2 anos. A incidência anual de DC quadruplicou para 198 casos/100.000 indivíduos neste período, voltando a cair em 1995 para 51/100.000. Estas alterações bruscas na incidência resultaram numa curva epidémica muito característica das doenças infecciosas, mas ao que tudo indica, única numa doença de origem imunológica e associada à alimentação<sup>17</sup>.

Os estudos que se seguiram demonstraram que tanto o aumento como o declínio abruptos da incidência de DC observados durante esse período coincidiram com alterações dos padrões alimentares infantis, nomeadamente (a) a duração do aleitamento materno, (b) a quantidade de glúten consumida, (c) as recomendações alimentares nacionais relativamente à quantidade e momento da introdução do glúten<sup>20</sup> (Tabela 1).

Na sequência deste fenómeno, Ivarsson e colaboradores<sup>20</sup> demonstraram o efeito protector do aleitamento materno nas crianças amamentadas no momento da inclusão de alimentos com glúten. Este efeito foi ainda mais pronunciado nas crianças que continuaram a ser amamentadas no período após a inclusão do glúten na dieta. Além disso, os autores concluem que a introdução de glúten em quantidades elevadas (quando comparada com porções “pequenas” ou “médias”) é também um factor de risco independente<sup>20</sup>.

Tabela 1 - Alguns dados encontrados por Ivarsson e colaboradores<sup>20</sup>, demonstrando diferenças significativas entre casos de doença celíaca (DC) e controlos, e o risco relativo de alguns factores em crianças com idade inferior a 2 anos e controlos.

| FACTORES DE EXPOSIÇÃO  | DC<br>(n=392) | Controlos<br>(n=626) | P <sup>2</sup> | OR<br>(IC 95%)   |
|--|---------------|----------------------|----------------|------------------|
| Duração do aleitamento materno (meses)   | 5             | 7                    | <0,001         | -                |
| Momento da inclusão do glúten (%)  |               |                      |                |                  |
| sem amamentação  | 54            | 33                   |                | 1,0              |
| com amamentação  | 24            | 25                   |                | 0,59 (0,42-0,83) |
| amamentação continuada   | 22            | 42                   | <0,001         | 0,36 (0,26-0,51) |
| Idade da introdução do glúten (%)  |               |                      |                |                  |
| 1-4 meses  | 8             | 11                   |                | 1,0              |
| 5-6 meses  | 82            | 73                   |                | 1,4 (0,87-2,40)  |
| 7-12 meses   | 10            | 16                   | 0,002          | 0,76 (0,41-1,40) |
| Quantidade de glúten introduzido (%)   |               |                      |                |                  |
| pequena/média  | 60            | 64                   |                | -                |
| grande   | 40            | 36                   | 0,2            | -                |
| Quantidade de glúten consumido depois de 2 semanas da introdução do glúten (%) |               |                      |                |                  |
| pequena/média  | 52            | 66                   |                | 1,0              |
| grande   | 48            | 34                   | <0,001         | 1,5 (1,10-2,10)  |
| Quantidade de glúten consumido ao 7º mês de idade (%)                          |               |                      |                |                  |
| pequena/média  | 53            | 67                   |                | -                |
| grande   | 47            | 33                   | <0,001         | -                |

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança.

## 8. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A DC é um problema de Saúde Pública: a alta prevalência (alguns estudos sugerem que a prevalência possa ser de 1:100 a 1:50 nados vivos), as complicações multi-orgânicas que causa e a possibilidade da realização de um tratamento simples e eficaz, deve aumentar a atenção dos profissionais de saúde para este problema no sentido da prevenção e do diagnóstico precoce. Os recentes avanços na compreensão da patogénese da doença, confirmam a sua etiologia multifactorial demonstrando avanços da compreensão de mecanismos genéticos e ambientais. Não se sabe se a exposição ambiental, onde se incluem os hábitos alimentares infantis, afecta o processo celular que resulta em lesão intestinal, ou se afecta somente a expressão clínica de DC. É necessário clarificar se é realmente o aleitamento materno que confere verdadeira protecção ou simplesmente se este mascara os sintomas clínicos e atrasa o aparecimento da DC. Também continua por esclarecer se o aleitamento materno é um factor protector que diminui o risco de DC ou se são as fórmulas artificiais que aumentam o risco...

Vários são os estudos que demonstram uma relação inversa entre a amamentação e o risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes<sup>30,31,32,33</sup>, explicado pelo potencial efeito imuno-modulador do leite materno<sup>20,21</sup>. Assim, é biologicamente plausível que a presença do leite materno no momento da introdução do glúten aumente a probabilidade de desenvolvimento de tolerância oral relativamente a este antigénio, mas também a outros factores possivelmente precipitantes da doença<sup>20,21,34</sup>. Além disso, sabe-se que a resposta ao glúten nos doentes celíacos é dependente da dose, pelo que a redução da quantidade de glúten e a sua introdução progressiva poderão ser outros factores que interferem na ocorrência de DC<sup>27</sup>.

O aleitamento materno é um dos assuntos mais discutidos em Saúde Infantil e é essencial que os profissionais de saúde, nomeadamente os Nutricionistas, forneçam o melhor aconselhamento possível e disponível aos pais, de modo que sejam obtidos os melhores resultados na saúde da criança, a curto e a longo prazo. À luz dos conhecimentos actuais, a introdução de alimentos com glúten de forma progressiva e em menores quantidades na dieta infantil, especialmente se ainda estão a ser amamentadas, parece reduzir o risco de doença celíaca na primeira infância<sup>20</sup>. Além do mais, a amamentação deve ser encorajada e é sem dúvida a melhor forma de aporte nutricional no recém-nascido e lactente<sup>35</sup> por numerosas e importantes razões, entre as quais também a possível prevenção da intolerância ao glúten.

Por fim, o padrão de causalidade apresenta uma importante variação temporal e regional (havendo uma diferença considerável na prevalência entre diversas regiões do mundo e entre diferentes países de um mesmo

continente, como é o caso da Europa) o que dificulta a compreensão da ação dos potenciais factores de risco sobre a doença. Esclarecer se os hábitos alimentares saudáveis e que medidas nutricionais específicas na primeira infância podem atrasar e eventualmente prevenir o aparecimento de DC e de outras doenças crónicas, é sem margem para dúvidas um desafio interessante.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Green PHR, Jabri B. "Coeliac disease". *Lancet* 2003; 362: 383-391.
2. Sollid I.M. "Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder". *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-655.
3. McManus R, Kelleher D. "Celiac disease – the villain unmasked?". *N Eng J Med* 2003; 348: 2573-2574.
4. Schuppan D. "Current concepts of celiac disease pathogenesis". *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
5. Mowat AM. "Coeliac disease – a meeting point for genetics, immunology and protein chemistry". *Lancet* 2003; 361: 1290-1292.
6. Fasano A, Catassi C. "Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum". *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
7. Antunes H. "First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(2): 240.
8. Greco L, Romino R, Coto I, et al. "The first large population based twin study of celiac disease". *Gut* 2002; 50: 624-628.
9. Fernandez-Arquero M, Caldés T, Casado E, Maluenda C, Figueredo MA, de la Concha EG. "Polymorphism within the HLA-DQB1\*02 promoter associated with susceptibility to coeliac disease". *Eur J Immunogenetics* 1998; 25: 1-3.
10. Kagnoff MF. "Celiac disease pathogenesis: the plot thickens". *Gastroenterology* 2002; 123: 939-941.
11. Sollid I.M. "Molecular basis of celiac disease". *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 53-81.
12. Londei M, Quarantino S, Maiuri L. "Celiac disease: a model autoimmune disease with gene therapy applications". *Gene Ther* 2003; 10: 835-843.
13. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. "Pathomechanisms in celiac disease". *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 98-108.
14. Green PH, Jabri B. "Celiac disease". *Annu Rev Med* 2005; 7.
15. American Gastroenterological Association. "American Gastroenterological Association medical position statement: celiac sprue". *Gastroenterology* 2001; 120: 1522-1525.
16. Gillet HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. "Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report". *Gastroenterology* 2002; 122: 800-805.
17. Hernell O, Ivarsson A, Persson IA. Coeliac disease: effect of early feeding on the incidence of the disease. *Early Human Development* 2001; 65: S153-S160.
18. Alarcón-López M, Villalpando S, Fajardo A. "Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age". *J Nutr* 1997; 127 (3): 436-446.
19. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. "Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review". *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (10): 1247-1256.
20. Iv□
21. Goldman AS. "Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk interfaces and interactions. An evolutionary perspective". *J Nutr* 2000; 130: 426S-431S.
22. Martin RM, Davey SG, Mangtani P, et al. "Breastfeeding and cardiovascular mortality: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis". *Eur Heart J* 2004; 25 (9): 778-786.
23. Tripathy AK, Mishra I, Bakhshi S, Arya I.S. "Breast feeding and childhood haematological malignancy". *Indian J Pediatr* 2004; 71 (5): 417-418.
24. Chen A, Rogan W. "Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States". *Pediatrics* 2004; 113: 435-439.
25. Greco L, Aurricchio S, Mayer M, Grimaldi M. "Case-control study on nutritional risk factors in celiac disease". *J Ped Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 395-399.
26. Ascher H, Krantz I, rydberg I, et al. "Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease". *Arch Dis Child* 1997; 76: 113-117.
27. Bouguerra F, Hajjem S, Guilloud-Bataille M, et al. "Effets de l'allaitement maternel sur l'âge de début de la maladie coeliaque". *Arch Pediatr* 1998; 5: 621-626.
28. Vella C, Grech V. "Increasing age at diagnosis of celiac disease in Malta". *Indian J Pediatr* 2004; 71(7): 581-582.
29. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein E, erbersdobler HF. "A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease". *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 135-142.
30. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, et al. "Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood". *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (2): 150-157.
31. Dosch HM, Becker DJ. "Infant feeding and autoimmune diabetes". *Adv Exp Med Biol* 2002; 503:133-140.
32. Davis MK. "Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence". *Pediatr Clin North Am* 2001; 48 (1): 125-141.
33. Hanson IA. "Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity". *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81 (6): 523-533.

34. Challacombe DN, Mecrow IK, Elliott K, et al. "Changing infant feeding practices and declining incidence of coeliac disease in West Somerset". *Arch Dis Child* 1997; 77:206-209.
35. Nash S. "Does exclusive breast-feeding reduce the risk of coeliac disease in children?". *Br J Community Nurs* 2003; 8 (3): 127-132.