

Från ax till limpa

Några svenska bidrag till forskningen om celiaki

Celiaki är en av de vanligaste kroniska sjukdomarna. Behandlingen består i glutenfri diet, dvs kost fri från vete, råg och korn. En strikt glutenfri diet minskar risken för potentiellt allvarliga komplikationer. Under senare år har celiakiforskningen gjort stora framsteg och gett ökad kunskap om sjukdomens patogenes. Här redovisas några svenska bidrag till forskningen.

■ Svensken Nils Rosén von Rosenstein, professor i medicin och botanik vid Uppsala universitet, benämns ofta pedi-

atrikens fader. I en lärobok i pediatrik utgiven 1764 skrev han bl a om diarré hos barn. Ett tillstånd kallat fluxus coeliacus innefattade troligen olika typer av kronisk diarré med malabsorption och även det som idag kallas celiaki. I behandlingen rekommenderades olika laxerande åtgärder men även en kost med glutenrestriktion.

Under andra världskriget noterade den holländske barnläkaren W K Dicke att barn med celiaki förbättrades när det rådde stor brist på mjöl. De försämrades när de mot slutet av kriget fick vitt bröd, bakat på svenskt vete som levererats från brittiska och amerikanska flygplan i »Operation manna«. Hans arbete publicerades 1953 i en internationell tidskrift [1]. Han visade att kosten vid celiaki inte skulle innehålla bröd och annan mat baserad på vete eller råg. Dickes observation bekräftades strax därefter, bl a i Sverige av barnläkaren Lars Söderhjelm [2].

Unika forskningsmöjligheter i Sverige

I och med att metodiken för peroral tunntarmsbiopsi introducerades under 1950-talet kunde man påvisa den typiska enteropatin vid celiaki och att slemhinnan normaliserades under behandling med glutenfri diet. Tarmbiopsitekniken introducerades i Sverige under 1960-talet [3] och blev på 1970-talet en allmänt tillgänglig metodik vid landets barnkliniker.

Bland svenska pionjärer på området kan nämnas barnläkarna Tor Lindberg [4], Birgitta Strandvik och Gunnar Meeuwisse.

Den sistnämnde publicerade de första internationella kriterierna för celiaki hos barn, utarbetade inom European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) [5]. Detta fick stor betydelse och gav barnläkare i olika länder möjlighet att göra jämförande studier av sjukdomen.

Speciellt i Sverige har vi med vårt system med rikstäckande barnavårdscentraler, skolhälsovård och personnummer haft unika möjligheter att genomföra studier av sjukdomars förekomst. Så har också skett och utmynnat



FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY

Bröd får inte ingå i kosten vid celiaki. Barn med celiaki förbättrades när det rådde brist på mjöl i andra världskrigets Holland, konstaterade en barnläkare, och försämrades av hjälpsändningarnas bröd bakat på vete.

i ett flertal arbeten vad gäller celiaki (Tabel I).

Kraftig ökning av celiaki

I början av 1980-talet ändrades råden gällande glutenintroduktion i spädbarnskosten. Från att man tidigare gett glutenhaltig föda till barn redan från någon månads ålder bestämde man sig för att vänta tills barnen var 6 månader. Den ändrade rekommendationen motiverades med att man ville minska risken för

Den måhända första artikeln om celiaki i Sverige publicerades redan 1948 i Läkartidningen:

Karl-Henrik Karlén. Något om coeliacum och om dess frekvens under senare år i Sverige. Läkartidningen 1948;45:1399-405.

Författare

Lars Stenhammar
Karin Fälth-Magnusson
Ewa Grodzinsky
Claes Hallert
Lotta Högberg
Karl-Eric Magnusson

Lars Stenhammar är docent och överläkare vid barn- och ungdomsklinikerna, Universitetssjukhuset i Linköping och Vrinnevisjukhuset i Norrköping (lars.stenhammar@lio.se). Han är ordförande i Arbetsgruppen för celiaki och publicerade sin första artikel i Läkartidningen 1979.

Karin Fälth-Magnusson är docent och överläkare vid barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset i Linköping.

Ewa Grodzinsky är med dr och chef för FoU-enheten för närsjukvården vid Landstinget i Östergötland.

Claes Hallert är docent och överläkare vid medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping.

Lotta Högberg är med dr och överläkare vid barn- och ungdomskliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping.

Karl-Eric Magnusson är professor vid avdelningen för mikrobiologi, Hälsouniversitetet i Linköping.

de yngsta barnen att utveckla kliniskt svår celiaki. Något som man inte visste då men som senare blev bekant var att mängden gluten i industritillverkad spädbarnsmat ökade de närmast följande åren. För att reducera proteinhalten minskades mängden mjölk och i stället ökades innehållet av mjöl, som har lägre proteinhalt än mjölk.

Under senare delen av 1980-talet noterade man en kraftig ökning av celiaki, speciellt hos små barn. För att närmare studera denna fråga bildade Svenska barnläkarföreningens sektion för gastroenterologi och nutrition en arbetsgrupp bestående av en representant från varje sjukvårdsregion.

Gruppen genomförde en riksomfattande enkätbaserad studie av celiakiförekomsten vid landets barnkliniker och fick senare utvidgat mandat att följa forskningen inom området celiaki hos barn och att arrangera utbildningsdagar i celiaki. Ett riksomfattande celiakiregister startades, som administreras via enheten för epidemiologi och folkhälsovetenskap vid Umeå universitet. Detta har gett en unik möjlighet till att fortlöpande följa incidensutvecklingen i Sverige [6] och utgör en bas för fördjupade studier [7-9]. Arbetsgruppen har även genomfört enkätstudier angående diagnostiken av celiaki hos barn [10], utfärdat rekommendationer rörande kriterier för diagnosen celiaki hos barn [11] och skrivit ett vårdprogram (www.blf.net).

Intressanta incidenssvängningar

De snabba svängningarna i incidensen av celiaki hos svenska barn har väckt stor uppmärksamhet internationellt. Mycket talar för att förändringarna i kostrekommendationerna är en av huvudförklaringarna [12].

Kostens betydelse för utvecklingen av celiaki har varit föremål för flera studier [13, 14], vissa i samarbete med andra nordiska länder [15, 16]. Resultatet från en nyligen publicerad svensk multicenterstudie tyder på att primär prevention av celiaki kan vara möjlig

med en spädbarnskost där glutenhaltig mat introduceras i små mängder medan amningen fortfarande pågår [9, 17].

Utöver ändringar i kosten har även de diagnostiska möjligheterna förbättrats. Under tidigt 1980-tal introducerades metoder att bestämma gliadinantikroppar. I Göteborg använde man tidigt en så kallad DIG-ELISA-metodik på vuxna [18] och barn [19] med celiaki och i Umeå ELISA-metodik [20]. Med andra ana-



Foto: Husdjur/BIL Bildbyrå

Havre är inte lika toxisk som vete, råg och korn. Majoriteten av vuxna och barn med celiaki tål ren havre. Detta är positivt, eftersom den glutenfria kosten i övrigt är fattig på fiber.

lysmetoder genomförde Grodzinsky och medarbetare i Linköping en internationellt mycket uppmärksam studieringstudie av blodgivare [21], där en uppseendeväckande hög prevalens av celiaki påvisades. Grodzinskys blodgivarstudie blev modell för många efterföljande screeningstudier i flera länder, där den höga förekomsten av celiaki bekräftades. Under 1990-talet infördes bestämning av endomysiumantikroppar i diagnostiken

[22]. De senaste åren har flera studier av transglutaminasantikroppar i celiakidiagnostiken utgått från Uppsala [23].

Stark ärftlighet

Man har länge vetat att genetiska faktorer spelar en viktig roll i patogenesen till celiaki. Studier av anhöriga till celiakipatienter visar att ca 10 procent av föräldrar, syskon och barn också har celiaki [24]. Sjukdomen är starkt HLA-relaterad. De allra flesta celiakipatienter är positiva för HLA-DQ2 eller DQ8. Internationella genetiska multicenterstudier med deltagande av svenska centra har visat att det finns kopplingar även till gener utanför HLA-området [25-27].

Flera svenska forskargrupper har studerat immunologiska mekanismer vid celiaki. Exempelvis kan nämnas publikationer om cytokinproducerande celler i perifert blod [28] och tarmslemhinna [29].

Celiaki är associerad med flera andra, huvudsakligen autoimmuna, sjukdomar och vissa syndrom. Det starkaste sambandet ser man mellan celiaki och dermatitis herpetiformis. I Sverige har man även studerat kopplingen mellan celiaki och typ 1-diabetes [30, 31], vissa lever-sjukdomar [32, 33], Downs syndrom [34-36], Turners syndrom [37] och neurologiska sjukdomar [38].

Komplikationstung sjukdom

En viktig komplikation till obehandlad celiaki är osteopeni. I Sverige har detta studerats av Valdimarsson och medarbetare [39, 40], som visade att bentätheten förbättrades hos vuxna celiakipatienter på glutenfri kost, speciellt om dieten introducerades tidigt i förloppet.

En mycket allvarlig komplikation till celiaki är malignitet. Tidigare har rapporterats tämligen kraftig riskökning av framför allt tunntarmslymfom men även av cancer i övre digestionskanalen. Senare års studier har visat att överrisken för malign sjukdom inte är så stor vid celiaki. Detta har bl a visats i en stor retrospektiv studie av Askling och medarbetare [41]. Här eftergranskade man 12 000 patienter med celiaki eller dermatitis herpetiformis, som sjukhusvårdats under åren 1964-1994.

Patienter som fått sin diagnos i barn- och därefter behandlats med glutenfri kost löpte ingen ökad risk för maligna sjukdomar. Detta kan delvis bero på att ju tidigare celiakisjukdomen upptäckts i barndomen, desto lättare är det att hålla en strikt glutenfri kost [42].

Havre blev tillåten

Sedan 1950-talet har behandlingen av celiaki bestått av kost fri från vete, råg, korn och havre. Under senare år har man ifrågasatt om havre verkligen är toxisk

Tabell I. Studier av förekomsten av tarmbiopsiverifierad celiaki i Sverige.

Författare	Publikation	Barn/vuxna
Berg, Lindberg	Acta Paediatr Scand 1979;68:397-400	Barn
Stenhammar, Johansson	Acta Paediatr Scand 1981;70:379-81	Barn
Hallert et al	Scand J Gastroenterol 1981;16:257-61	Vuxna
Hallert et al	Gut 1983;24:389-91	Barn/vuxna
Stenhammar et al	J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6:707-9	Barn
Midhagen et al	Scand J Gastroenterol 1988;23:1000-4	Vuxna
Ascher et al	Arch Dis Child 1991;66:608-11	Barn
Cavell et al	Acta Paediatr 1992;81:589-92	Barn
Grodzinsky et al	Ann Allergy 1992;69:66-70	Vuxna
Ivarsson et al	J Intern Med 1999;245:63-8	Vuxna
Ivarsson et al	Acta Paediatr 2000;89:165-71	Barn

för patienter med celiaki. Havre är inte så nära släkt med vete som råg och korn. Havre innehåller en relativt liten mängd avenin, som är motsvarigheten till den för celiakipatienter toxiska gliadinfraktionen i vete. Att döma av resultatet av hittills publicerade studier, bl a från Sverige av Störsrud och medarbetare [43], talar de flesta för att celiakipatienter tål havre [44].

Tidigare publicerade studier har alla varit öppna. Den första randomiserade dubbelblindstudien av havres effekt vid celiaki genomfördes 1998–2002 som en multicenterstudie vid åtta barnkliniker i Sverige [45]. Man fann att den övervägande majoriteten av barn och ungdomar med nyupptäckt celiaki tål ren havre. Detta är en viktig observation, eftersom havre har positiva hälsoeffekter (www.fda.gov), och ett havretillskott ökar fiberhalten i den annars mycket fiberfattiga glutenfria kosten. Samma kostrekommendationer gäller nu för barn och vuxna med celiaki, dvs specialhanterad, vetefri havre kan inkluderas i kosten [46].

Oklara skillnader i livskvalitet

Under senare år har man alltmer uppmärksammat frågan om livskvalitet hos vuxna med celiaki. Hallert och medarbetare [47, 48] har visat att kvinnor med celiaki har sämre livskvalitet än kvinnor med t ex diabetes eller kontrollpopulationen. Däremot upplever sig celiakisjuka män anmärkningsvärt nog ha bättre livskvalitet än motsvarande jämförelsegrupper. Detta stämmer till eftertanke och visar på behovet av fortsatta studier inom området.

Primär prevention angeläget område

En återspeglning av den betydande forskningsaktiviteten gällande celiaki i Sverige är antalet publicerade doktorsavhandlingar. Under de senaste tio åren har således tolv forskare disputerat på olika aspekter av celiaki hos barn eller vuxna. Det rör sig främst om kliniskt verksam läkare, men även andra personalkategorier inom sjukvården.

Det pågår för närvarande ett stort antal forskningsprojekt i Sverige inom celiakiområdet. Man studerar t ex genetik, epidemiologi, tarmimmunologi, inflammationsmarkörer, tarmfloras roll och eventuella effekter av probiotika samt livskvalitet.

Celiaki är en av våra vanligaste kroniska sjukdomar, som obehandlad medför risk för allvarliga komplikationer. Stora framsteg har under senare år gjorts i förståelsen av bakomliggande sjukdomsmekanismer tack vare framstående forskningsinsatser i t ex Finland, Norge, Nederländerna och Italien. Vi vill med

denna rapport peka på att även forskare i Sverige har bidragit och bidrar med viktiga kunskaper om sjukdomen och deltar i internationella studier.

Det är uppenbart att man med tidig diagnostik och effektiv dietbehandling har mycket att vinna, både i form av god livskvalitet och minskad risk för komplikationer för den enskilda patienten och i form av minskad kostnad för samhället. Om primär prevention visar sig vara möjlig skulle detta kunna ge än större vinster för både individ och samhälle [17]. Det är angeläget att resurser ställs till förfogande för fortsatt framgångsrik forskning om celiaki i Sverige.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Arbetsgruppen för celiaki, Svenska barnläkarföreningens sektion för gastroenterologi och nutrition, har lämnat värdefulla bidrag till denna artikel. I gruppen ingår förutom Lars Stenhammar: Henry Ascher, Göteborg, Lars Danielsson, Stockholm, Anders Dannaeus, Uppsala, Olle Hernell och Anneli Ivarsson, Umeå, Eva Lindberg, Örebro, Bo Lindquist, Stockholm, och Kerstin Nivenius, Lund.

Referenser

1. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease: The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42:34-42.
2. Söderhjelm AL. Dietbehandlingen vid celiaki. *Nordisk Medicin* 1952;47:479-81.
3. Berg NO, Dahlqvist A, Lindberg T, Meeuwisse G, Nordén Å, Åkerman M. Tunntarmsbiopsi som bidrag till diagnostiken av gastrointestinala rubbningar. *Läkartidningen* 1967;64:4266-77.
4. Lindberg T. Celiaki. *Läkartidningen* 1971; 68:4493-502.
5. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *European Society for Paediatric Gastroenterology*, Interlaken, 1969. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
6. Ivarsson A, Persson LÅ, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. The epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165-71.
7. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LÅ. Children born in the summer have an increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:36-9.
8. Ivarsson A, Persson LÅ, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing two-fold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18:677-84.
9. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against coeliac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21.
10. Stenhammar L, Ascher H, Danielsson L, Dannaeus A, Hernell O, Ivarsson A, et al. Small bowel biopsy in Swedish paediatric clinics. *Acta Paediatr* 2002;91:1126-9.
11. Danielsson L, Stenhammar L, Ascher H,

Cavell B, Dannaeus A, Hernell O, et al. Förslag till kriterier för celiakidiagnos hos barn. *Läkartidningen* 1998;95:2342-3.

12. Ascher H, Hernell O, Ivarsson A, Kristiansson B, Lindberg T, Stenhammar L. Spädbarnsuppfödning och celiaki. *Läkartidningen* 1994;91:4641-3.
13. Fälth-Magnusson K, Franzén L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:1-5.
14. Ascher H, Krantz M, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease. *Arch Dis Child* 1997;76:113-7.
15. Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:64-8.
16. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Mäki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child* 1993;69:375-80.
17. Ivarsson A, Persson LÅ, Hernell O. Primary prevention of coeliac disease by favourable infant feeding practices. In: Catassi C, Fasano A, Corazza GR, editors. *Primary prevention of coeliac disease. The utopia of the new millennium? Perspectives on Coeliac Disease*. Pisa: AIC Press; 2003. p. 43-60.
18. Kilander AF, Dotevall G, Fällström SP, Gillberg RE, Nilsson LÅ, Tarkowski A. Evaluation of gliadin antibodies for detection of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:377-83.
19. Stenhammar L, Kilander AF, Nilsson LÅ, Strömberg L, Tarkowski A. Serum gliadin antibodies for detection and control of childhood coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:657-63.
20. Juto P, Fredrikzon B, Hernell O. Gliadin-specific immunoglobulins A, E, G and M in childhood: relation to small intestine mucosal morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:723-9.
21. Grodzinsky E, Franzén L, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by anti-gliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992;69:66-70.
22. Grodzinsky E, Jansson G, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Anti-endomysium antibodies and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1995;84:294-8.
23. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannaeus A, Hopfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res* 2002;51:700-5.
24. Högborg L, Fälth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. The familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:61-5.
25. Naluai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, Louka AS, Ascher H, Ek J, et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:938-44.
26. Popat S, Hearle N, Högborg L, Braegger CP, O'Donoghue D, Fälth-Magnusson K, et al. Variation in the CTLA4/CD28 gene region confers an increased risk of celiac disease. *Ann Hum Genet* 2002;66:125-37.

27. Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Torinsson Naluai Å, Wahlström J, Ascher H, et al. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. *Eur J Hum Genet* 2003;11:828-34.
28. Hansson T, Dannaeus A, Klareskog L. Cytokine-producing cells in peripheral blood of children with coeliac disease secrete cytokines with a type 1 profile. *Clin Exp Immunol* 1999;116:246-50.
29. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, Israelsson A, Hammarström S, Hammarström ML. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:667-78.
30. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, et al. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
31. Ascher H. Coeliac disease and type 1 diabetes: an affair with much hidden behind the veil. *Acta Paediatr* 2001;90:1217-25.
32. Lindberg J, Åhrén C, Iwarsson S. Intestinal villous atrophy in chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:1015-8.
33. Olsson R, Kageri I, Rydberg L. On the occurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:625-8.
34. Jansson U, Johansson C. Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:443-5.
35. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-5.
36. Hansson T, Annerén G, Sjöberg O, Klareskog L, Dannaeus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:286-92.
37. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, et al. Prevalence of celiac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999;88:933-6.
38. Bruzelius M, Liedholm LJ, Hellblom M. Celiaki kan vara förenad med allvarliga neurologiska symtom. *Läkartidningen* 2001;98:3538-42.
39. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Ström M. Bone mineral density in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:457-61.
40. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996;38:322-7.
41. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
42. Högborg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:751-4.
43. Störsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson LÅ, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:163-9.
44. Hallert C, Olsson M, Störsrud S, Arvidsson Lenner R, Kilander A, Stenhammar L. Havre kan ingå i den glutenfria kosten. *Läkartidningen* 1999;96:3339-40.
45. Högborg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomised, double-blind study. *Gut* 2004;53:649-54.
46. Stenhammar L, Högborg L, Saalman R och Svenska barnläkarföreningens arbetsgrupp för celiaki. Havre kan ingå i den glutenfria kosten. *Läkartidningen* 2004;101:1610-1.
47. Hallert C, Grännö C, Grant C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:933-8.
48. Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2023-6.