

# Doença Celíaca – o Estado da Arte

## Celiac Disease - State of the Art

ANA PIMENTA MARTINS<sup>1</sup>, ELISABETE PINTO<sup>2</sup>, ANA GOMES<sup>3</sup>

### RESUMO

A presente revisão sistematiza o conhecimento actual relativo à Doença Celíaca (DC) no que se refere à patogénese, epidemiologia, manifestações clínicas, complicações, diagnóstico e tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença celíaca, Glúten, Dieta isenta de glúten

### ABSTRACT

This review focus on the current knowledge on celiac disease regarding the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, complications, diagnosis and treatment.

**KEYWORDS:** Celiac Disease, Gluten, Gluten-free diet

### INTRODUÇÃO

A DC, também conhecida como enteropatia sensível ao glúten, *sprue* não tropical ou *sprue* celíaco é um distúrbio de carácter auto-imune, precipitado pela ingestão de cereais que contêm glúten, em indivíduos geneticamente predispostos (1,2). A DC caracteriza-se por um estado de inflamação crónica da mucosa intestinal que reverte aquando da exclusão do glúten e reincide após a sua reintrodução na dieta (3). Na base da inflamação crónica estão reacções imunológicas complexas que vão induzir alterações morfo-funcionais na mucosa do intestino delgado proximal (2,3,4).

Tradicionalmente considerada uma síndrome de má absorção rara na infância, reconhece-se, actualmente, que a DC é uma condição que pode ser diagnosticada em qualquer idade e que afecta múltiplos sistemas de órgãos (1). Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência da DC na população em geral é de aproximadamente 1% (5,6,7). A DC permanece ainda sub-diagnosticada apesar dos avanços no conhecimento do espectro clínico e nos métodos de rastreio e diagnóstico (8). Até à data, o único tratamento disponível para a DC consiste na prática de uma dieta isenta de glúten (DIG) (9).

### 1. Patogénese

Apesar da patogénese da DC ser apenas parcialmente conhecida, sabe-se que resulta de uma combinação entre a ingestão de glúten e, possivelmente, outros factores ambientais, factores genéticos e mecanismos imunológicos (1,10).

O trigo é a principal cultura cerealífera responsável pela ingestão do glúten. Entre os principais factores que contribuem para o sucesso deste cereal na alimentação humana estão as propriedades únicas da sua farinha, que permitem a utilização do trigo numa grande variedade de alimentos, nomeadamente pão, produtos de pastelaria e confeitaria e massas (11). Em contacto com a água, a fracção insolúvel da farinha de trigo, forma uma massa viscoelástica conhecida como glúten (12). O glúten, que corresponde a aproximadamente 75-85% do total proteico do endosperma do trigo, é constituído por proteínas quimicamente complexas conhecidas como gluteninas e gliadinas, responsáveis pelas propriedades de panificação do trigo (13). Estas proteínas têm uma composição única em aminoácidos (aa), apresentando um elevado teor em prolina (15%), glutamina

(35%) e também aa hidrofóbicos (19%), sendo, por isso, chamadas de prolaminas (12). As proteínas de armazenamento do centeio, da cevada e da aveia apresentam composição em aa similar às proteínas do glúten, sendo, respectivamente, designadas por secalinas, hordeínas e aveninas (14,15). São as proteínas do glúten e as prolaminas relacionadas que desempenham um papel chave na patogénese da DC, precipitando as lesões da mucosa intestinal dos doentes celíacos (14,16). O facto de a aveia ser ou não prejudicial permanece controverso (15,17). Alguns estudos indicaram que a ingestão moderada de aveia (50-70g/dia) não parece induzir efeitos nefastos em adultos com DC (18,19). No entanto, as aveninas contêm sequências de aa idênticas às encontradas na gliadina, que podem ser tóxicas. A presença destas sequências em proporção reduzida comparativamente às outras prolaminas pode explicar a aparente não toxicidade da aveia (20). Todavia, sabe-se que existem doentes extremamente sensíveis às aveninas e também que a aveia pode ser contaminada com glúten durante a colheita, transporte, armazenamento e processamento (15,19,20). Pelo referido, recomenda-se a sua exclusão da alimentação dos doentes celíacos (17).

O elevado conteúdo em prolina faz com que o glúten e as prolaminas relacionadas se tornem resistentes à digestão proteolítica promovida pelas enzimas gástricas, pancreáticas e da bordadura em escova do intestino, resultando na acumulação de péptidos relativamente grandes, com teor elevado de prolina e glutamina (16). Contudo, este facto, isoladamente, não é suficiente para despoletar a doença, uma vez que não parecem existir diferenças na digestão proteica entre os indivíduos saudáveis e aqueles susceptíveis de desenvolver DC. É possível, no entanto, que a não degradação destas proteínas possa estar exacerbada nos indivíduos com doença activa que apresentem lesões nas células epiteliais da bordadura em escova ou naqueles com disfunção pancreática (16). Existem diferentes péptidos resultantes da degradação do glúten que estão envolvidos na patogénese da DC (21). Um dos péptidos com elevada capacidade imuno-estimulatória foi identificado da fracção  $\alpha$ -gliadina (resíduo 57-89) (1,10). As evidências da predisposição genética para a susceptibilidade à DC derivaram de observações clínicas de múltiplos casos da doença em membros das mes-

<sup>1</sup> Nutricionista, Técnica Superior, Escola Superior de Biotecnologia, Católica Porto

<sup>2</sup> Nutricionista, Professora Auxiliar Convidada, Centro de Biotecnologia e Química Fina, Escola Superior de Biotecnologia, Católica Porto

<sup>3</sup> Farmacêutica, Professora Auxiliar, Centro de Biotecnologia e Química Fina, Escola Superior de Biotecnologia, Católica Porto

Correspondência para Ana Pimenta Martins: Escola Superior de Biotecnologia, Católica Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto  
apimenta@porto.ucp.pt

Recebido a 10 de Janeiro de 2012  
Aceite a 20 de Fevereiro de 2012

mas famílias e da alta incidência de DC entre gémeos dizigóticos (11%) e sobretudo em gémeos monozigóticos (cerca de 75%) (16,22,23). Resultados de estudos de linhagens genéticas demonstraram que a doença está fortemente associada às moléculas da classe II do HLA – HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (10,14). Os péptidos desaminados da gliadina apresentam elevada afinidade para as referidas moléculas, mas não para outras da classe II do HLA, o que explica a imunogenicidade do glúten nos portadores das proteínas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (7). Cerca de 90% dos indivíduos com DC apresentam o heterodímero DQ2, sendo que os restantes 10% apresentam o heterodímero DQ8 (7). Sabe-se que cerca de 1/3 da população em geral transporta a molécula DQ2, no entanto, apenas 4% dos indivíduos HLA-DQ2 positivo, desenvolvem a doença (24), o que sugere que outros genes *non*-HLA estarão envolvidos (1,10,25).

Para que os componentes tóxicos do glúten despoletem as alterações típicas da mucosa intestinal na DC, é necessário que atravessem a barreira intestinal até à lâmina própria (26,27). Sabe-se que, em circunstâncias fisiológicas normais, o epitélio intestinal é praticamente impermeável à passagem de macromoléculas, mas, na DC, parece verificar-se um aumento da sua permeabilidade (8). Estas células vão produzir citocinas pró-inflamatórias que são responsáveis pela lesão tecidual que resulta na hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades que caracterizam a DC (8,10,28). Adicionalmente, as células T CD4<sup>+</sup> activadas vão induzir a diferenciação de linfócitos B específicos produtores de anticorpos da classe IgA e IgM, o que explica a presença de marcadores serológicos na DC (8). Na DC activa, verifica-se igualmente um aumento do número de linfócitos intraepiteliais do tipo CD8<sup>+</sup> (8,10,24,29). Os mecanismos de interacção entre os factores imunológicos envolvidos na DC, bem como a influência dos factores genéticos nas respostas imunológicas não são ainda conhecidos (1,24).

Tem também sido proposto que as infecções intestinais, nomeadamente por rotavírus, possam contribuir para o desenvolvimento de DC em crianças geneticamente susceptíveis (10). Já o aleitamento materno parece exercer um papel protector no desenvolvimento da doença (27,30), desconhecendo-se, no entanto, se atrasa o início dos sintomas ou se poderá conferir protecção permanente contra a DC (30). Sabe-se, igualmente, que a introdução de glúten em quantidades elevadas (comparativamente a porções pequenas ou médias) parece constituir um factor de risco independente para o desenvolvimento de DC (31). Da mesma forma, a altura de introdução do glúten na alimentação parece influenciar o desenvolvimento da doença. Norris et al. (2005) desenvolveram um estudo com o objectivo de testar a associação entre a altura de introdução do glúten e o desenvolvimento de DC. Os resultados demonstraram que as crianças expostas ao glúten nos primeiros 3 meses de idade apresentaram um risco 5 vezes superior àquelas que foram expostas ao glúten entre os 4 e os 6 meses. Adicionalmente, a introdução de glúten a partir dos 7 meses aumentou ligeiramente o risco de DC, comparativamente à exposição ao glúten no período dos 4-6 meses (32). A *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* recomenda que

a introdução do glúten não aconteça antes dos 4 ou após os 7 meses de idade e que a exposição se faça gradualmente, em pequenas quantidades, enquanto a criança ainda está a ser amamentada (33).

## 2. Epidemiologia

Estima-se que a prevalência de DC na população em geral na Europa e Estados Unidos da América seja de aproximadamente 1% (5-7,34), variando de 0,7-2% (35). Em Portugal, estima-se que esta ronde os 0,7%, de acordo com os resultados de um estudo efectuado numa população de adolescentes (36). A prevalência da DC na Nova Zelândia e na Austrália parece assemelhar-se à encontrada nos países ocidentais (37). No Brasil, os resultados de estudos em doadores de sangue apontam prevalências de DC entre 1:681 (Brasília) (38) e 1:214 (São Paulo) (39). A prevalência de DC nos países do Médio Oriente e Norte de África varia de 0,14% (Tunísia) a 1,17% (Turquia) (40). Na China, a epidemiologia da DC é praticamente desconhecida (41). Sabe-se, no entanto, que o consumo *per capita* de alimentos à base de trigo tem vindo a aumentar, esperando-se um aumento da incidência de DC nos países orientais (42). Comparativamente à população em geral, a prevalência de DC é mais elevada nos grupos de risco, nomeadamente nos familiares de doentes celiacos (3), nos portadores de síndrome de *Down* (43) e naqueles com doenças auto-imunes, como diabetes *Mellitus* tipo 1 e tireoidite (44). A DC pode ser diagnosticada em qualquer idade; porém, parece surgir mais frequentemente na infância ou na 3<sup>ª</sup> ou 4<sup>ª</sup> década de vida (7,45). Trabalhos recentes sugerem o aumento da incidência de DC em pessoas mais velhas. Em 1960, apenas 4% dos doentes celiacos recém-diagnosticados apresentavam idade superior a 60 anos. Contudo, estudos posteriores demonstraram que cerca de 19% a 34% dos novos casos de DC eram diagnosticados neste grupo etário (46). À semelhança do que se verifica com outras do-

enças de carácter auto-imune, a DC parece ser mais comum nas mulheres do que nos homens, na razão de 3:1 ou 2:1 (7,10). No entanto, na 3<sup>ª</sup> idade, o número de recém-diagnosticados do sexo masculino é equivalente ao do sexo feminino (45).

## 3. Apresentação clínica

A apresentação clínica da DC é altamente variável e depende, entre outros factores, da idade de início da doença, da extensão da lesão da mucosa intestinal, da sensibilidade ao glúten e da quantidade de glúten ingerido na dieta (7). A Tabela 1 sumaria os principais sinais e sintomas típicos e atípicos da doença, bem como as condições auto-imunes e genéticas que lhe estão associadas.

## 4. Complicações

Os doentes com DC apresentam um risco de cancro 1,3 vezes superior comparativamente à população em geral (7). Os cancros reportados incluem linfomas *non*-Hodgkin das células T e B, que podem ser intestinais ou extra-intestinais, adenocarcinomas orofaríngeo e esofágico e cancros do intestino delgado e grosso, do sistema hepatobiliar e pâncreas (47). Nalguns doentes celiacos adultos, a DC pode não responder ou deixar de responder à DCG, apesar da adesão escrupulosa ao tratamento. Estes indivíduos enquadram-se na categoria de Doença Celiaca Refractária (DCR). A real prevalência da DCR não é conhecida, estimando-se que afecte cerca de 5% dos doentes celiacos (7). Diarreia persistente, perda de peso involuntária e dor abdominal constituem os sintomas mais comuns na DCR, podendo verificar-se também múltiplas deficiências vitamínicas, hemorragia, fadiga, mal-estar e até jejunité ulcerativa (1,4).

## 5. Diagnóstico

O diagnóstico apropriado é extremamente importante no sentido de permitir o tratamento imediato dos

**TABELA 1:** Manifestações clínicas da Doença Celiaca

Sinais e sintomas típicos	Sinais e sintomas atípicos	Condições auto-imunes associadas	Condições genéticas associadas
Distensão abdominal	Alopecia areata	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1	Síndrome de <i>Down</i>
Dor abdominal	Anemia	Tiroidite auto-imune	Síndrome de <i>Turner</i>
Anorexia	Vómitos	Hepatite auto-imune	Síndrome de <i>Williams</i>
Diarreia	Estomatite aftosa	Miastenia gravis	Deficiência de IgA
Esteatorreia	Artrite	Cirroze biliar primária	
Flatulência	Ataxia	Colangite esclerosante primária	
Atraso no crescimento	Fadiga crónica	Síndrome de <i>Sjögren</i>	
Atrofia muscular	Obstipação		
Perda de peso	Hipoplasia do esmalte dentário		
Alterações comportamentais	Dermatite herpetiforme		
	Epilepsia		
	Refluxo esofágico		
	Esteatose hepática		
	Infertilidade, abortos recorrentes		
	Hipertransaminasemia		
	Puberdade tardia		
	Mielopatia		
	Osteoporose/osteopenia		
	Neuropatia periférica		
	Cefaleia		
	Dor abdominal recorrente		
	Baixa estatura		

Adaptado de Tack et al., 2010 (7) e Lionetti & Catassi, 2011 (8)

doentes com DC diminuindo, desta forma, o risco de complicações (7). O diagnóstico assenta na avaliação dos aspectos clínicos, serológicos, genéticos e histológicos. Com excepção dos aspectos genéticos, a avaliação de todos estes factores deve realizar-se enquanto o doente faz uma alimentação com glúten, uma vez que a instituição de DIG induz alterações, tornando-se praticamente impossível o reconhecimento do aspecto característico da doença (48) (Figura 1).

**6. Tratamento**

O único tratamento cientificamente provado para a DC assenta na adesão à DIG, que deve ser mantida para toda a vida (1,9). Estima-se que a ingestão diária de glúten pela população ocidental ronde as 15 a 20g/dia (24). A adesão à DIG é, por isso, um verdadeiro desafio, exigindo alterações significativas nos hábitos e práticas alimentares dos doentes e causando um grande impacto na sua rotina diária (9,49). Pelo referido, compreende-se a importância do doente dever ser acompanhado, desde o início, pelo nutricionista que educa para a DIG, ajuda no planeamento alimentar e na adaptação social e emocional a um estilo de vida radicalmente diferente (50,51). O nutricionista vai igualmente avaliar o seu estado nutricional e realizar as necessárias intervenções (52,53). Na altura do diagnóstico, alguns doentes apresentam franca perda de peso, anemia e evidências de deficiência generalizada de vitaminas/minerais. A má absorção de ferro, folato e cálcio é comum. Pode ainda ocorrer má absorção de hidratos de carbono, gordura e vitaminas lipossolúveis (9). É também frequente os doentes apresentarem intolerância à lactose, como resultado da diminuição da produção de lactase pelas vilosidades lesadas (54). Os doentes que apresentem deficiências nutricionais podem necessitar de suplementos de proteínas, vitaminas e minerais, mas que sejam isentos de glúten (9,51-53).

A DIG baseia-se na exclusão dos cereais trigo, cevada, centeio e aveia da alimentação, bem como dos seus híbridos, nomeadamente o triticale e o kamut e de todos os produtos derivados (55). Para além das fontes óbvias como o pão, as tostas, as massas ou os produtos de confeitaria e pastelaria, o glúten pode encontrar-se numa grande variedade de outros produtos alimentares, nomeadamente molhos e temperos, sopas instantâneas, sobremesas, cafés e chás aromatizados, queijos fundidos, produtos à base de carne (por exemplo, produtos de charcutaria), de pescado ou frutos do mar (por exemplo, panados de peixe) (21,56). Qualquer referência na rotulagem aos cereais proibidos e aos seus derivados ou designações como, por exemplo, espessantes, malte, extracto de malte, amido modificado, emulsionantes, estabilizantes, proteínas vegetais, proteínas vegetais hidrolisadas, goma vegetal devem levar os doentes celíacos a rejeitar o produto (49). Se a leitura dos rótulos suscitar dúvidas, os doentes devem contactar as empresas fabricantes (9).

Nos últimos anos, a oferta e a variedade de alimentos específicos sem glúten (AESG) têm aumentado, incluindo, pão, tostas, bolos, bolachas, pizzas, massas, sobremesas, refeições pré-cozinhadas e também farinhas adequadas para confecção caseira (51,56). De salientar, contudo, que os AESG poderão ser mais ricos em gorduras e açúcares do que as versões convencionais, de forma a favorecer o *flavour*, a textura, a aparência e a aceitação generalizada destes alimentos (9,57). Além disso, tendem a ser mais dispendiosos do que os alimentos com glúten (58, 59), o que pode condicionar a adesão à DIG (1).

A contaminação de produtos sem glúten com o agente tóxico constitui uma preocupação na prática da DIG, em casa ou fora de casa, sendo imprescindível a implementação de boas práticas que limitem ao máximo a exposição acidental ao glúten, seja

durante o processamento, o armazenamento e a manipulação dos alimentos (51).

A eliminação total do glúten da alimentação vai resultar na remissão da sintomatologia clínica, serológica e histológica na maioria dos doentes. O crescimento e o desenvolvimento das crianças retornam ao normal e as complicações da doença podem ser evitadas nos adultos (1,7). Observa-se melhoria clínica em cerca de 70% a 95% dos doentes celíacos com alívio dos sintomas no período de aproximadamente 2 semanas após instituição de DIG (60); a serologia pode demorar cerca de 6 a 12 meses a normalizar e a regressão das lesões intestinais é mais lenta, podendo verificar-se somente ao final de 2 anos da exclusão do glúten (61). Apesar dos benefícios para a saúde, a adesão à DIG varia de 42% a 91% (52). Alguns dos factores que influenciam a adesão ao tratamento incluem: a correcta interpretação da rotulagem alimentar, ter conhecimentos acerca da DIG, a capacidade de excluir o glúten aquando da realização de refeições fora de casa, o nível de educação, a idade de diagnóstico, o custo e a disponibilidade dos AESG no mercado, bem como o grau de satisfação associado às suas características sensoriais e organolépticas (62).

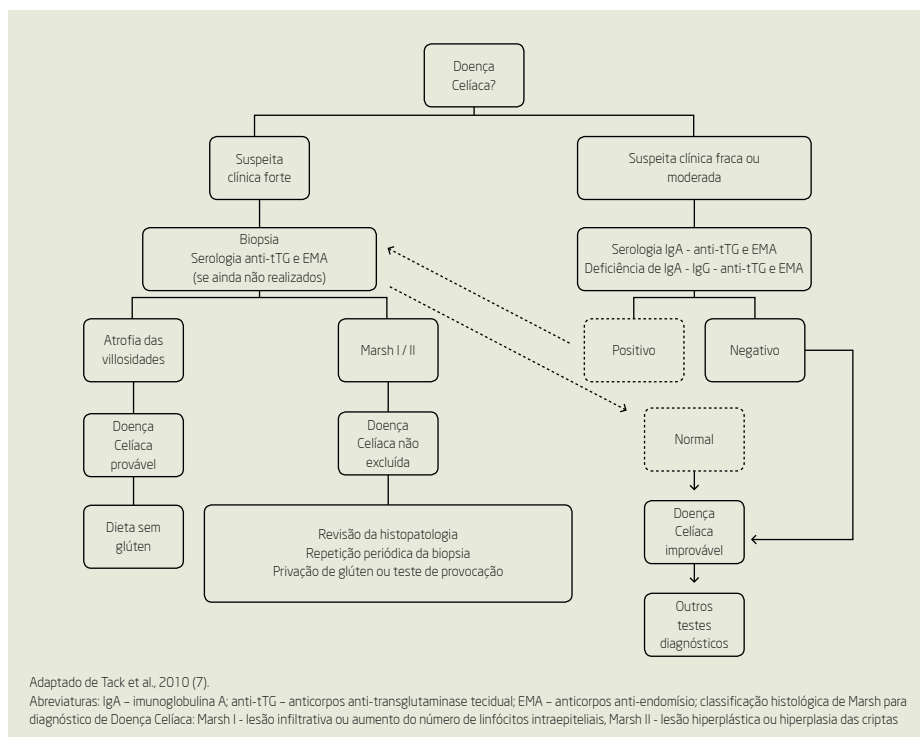
**ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES**

Reconhece-se, actualmente, que a DC pode ser diagnosticada em qualquer idade e que afecta múltiplos sistemas de órgãos. Pese embora não se conheça a sua real prevalência, estima-se que, em Portugal, afecte quase 1% da população, sabendo-se, todavia, que poderão existir vários casos por diagnosticar. A DIG é o único tratamento disponível para a DC. A DIG é complexa e desafiante e exige alterações no estilo de vida e nas práticas alimentares dos portadores de DC. Seria, portanto, interessante conhecer-se as reais dificuldades, necessidades e expectativas dos celíacos, conhecer a prevalência de cumprimento da DIG e as razões para o seu não cumprimento. Este conhecimento permitiria que os profissionais de saúde, a indústria alimentar, a restauração colectiva e demais estruturas coordenassem esforços no sentido de contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos celíacos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Green P, Cellier C. Celiac Disease. The New England Journal of Medicine 2007; 357:1731-1743
- Guandalini S, Newland C. Differentiating food allergies from food intolerances. Current Gastroenterology Reports 2011; 13:426-434
- Rostom A, Murray J, Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131:1981-2002
- Rubio-Tapia A, Murray J. Celiac Disease. Current Opinion in Gastroenterology 2010; 26:116-122
- Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S et al. Prevalence of Celiac Disease in At-risk and Not-at-risk groups in the United States. Archives of Internal Medicine 2003; 163:286-292
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, Mcmillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Annals of Medicine 2010; 42:587-595
- Tack G, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2010;

**FIGURA 1:** Algoritmo para o diagnóstico de Doença Celíaca



- 7:204-213
8. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations and Treatment. *International Reviews of Immunology* 2011; 30:219-231
9. Niewinski M. Advances in Celiac Disease and Gluten Free Diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2008; 108:661-672
10. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac Disease. *The Lancet* 2009; 373:1480-1493
11. Shewry P, Halford N, Belton P, Tatham A. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2002; 357:133-142
12. Caputo I, Lepretti M, Martucciello S, Esposito C. 2010. Enzymatic Strategies to Detoxify Gluten: Implications for Celiac Disease. *Enzyme Research* 2010; doi:10.4061/2010/174354
13. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology* 2007; 24:115-9
14. Cicciocioppo R, Di Sabatino A, Corazza G. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2005; 140:408-416
15. Ciclitira P, Ellis H, Lundin K. Gluten-free diet – what is toxic? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19:359-371
16. Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117:41-49
17. Anderson R. Coeliac disease: current approach and future prospects. *Internal Medicine Journal* 2008; 38:790-799
18. Rashid M, Butzner D, Burrows V, Zarkadas M, Case S, Mollay M et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007; 21:649-651
19. Butzner J. Pure oats and the gluten-free diet: are they safe? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011; 35(4):447-448
20. Sontag-Strohm T, Lehtinen P, Kaukovirta-Norja A. In: Elke KA, Fabio Dal Bello (eds) *Gluten-free cereal products and beverages*. 2008. Academic Press, Elsevier, pp 191-202
21. Ciclitira P, Johnson M, Dewar D, Ellis H. The pathogenesis of celiac disease. *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26:421-458
22. Van Heel D. Genetics in coeliac disease. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 2005; 19:323-339
23. Heap G, van Heel D. Genetics and pathogenesis of celiac disease. *Seminars in Immunology* 2009; 21:346-354
24. Tjon JML, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010; 62:641-651
25. Koning F, Gilissen L, Wijmenga C. Gluten: a two-edge sword. *Immunopathogenesis of celiac disease*. Springer Seminars of Immunopathology 2005; 27:217-232
26. Craig D, Robins G, Howdle P. Advances in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007; 23:142-148
27. Guandalini S, Setty M. Celiac Disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008; 24:707-712
28. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:644-650
29. Torres M, Casado M, Ríos A. New aspects in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13:1156-1161
30. Akobeng A, Ramanan A, Buchan I, Heller R. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91:39-43
31. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach – some lessons to be learnt. *Best Practices & Research in Clinical Gastroenterology* 2005; 19:425-440
32. Norris J, Barriga K, Hoffenberg E, Taki I, Miao D, Haas J et al. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Journal of the American Medical Association* 2005; 293:2343-2351
33. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46:99-110
34. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C et al. The Prevalence of Celiac Disease in average-risk and at-risk Western European Populations: a Systematic Review. *Gastroenterology* 2005; 128:S57-S67
35. Lamireau T, Clouzeau. *Épidémiologie de la maladie coeliaque*. *Pathologie Biologie (Paris)* 2011; doi:10.1016/j.pat-bio.2011.03.005
36. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sá C, Gonçalves C, Cleto P et al. Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa. *Acta Médica Portuguesa* 2006; 19:115-120
37. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are the Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease? *Gastroenterology* 2005; 128:S47-S51
38. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba J, Tauil P, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95:689-692
39. Oliveira R, Sdepanian V, Barreto J, Cortez A, Carvalho F, Bordin J et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 19:43-9
40. Barada K, Bitar A, Mokadem M, Hashash J, Green P. Celiac Disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16:1449-1457
41. Wu J, Xia B, on Blomberg B, Zhao C, Yang X, Crusius J et al. Celiac Disease in China, a field waiting for exploration. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2010; 102:472-477
42. Catassi C, Fasano A. Celiac Disease. In: Elke KA, Fabio Dal Bello (eds) *Gluten-free cereal products and beverages*. 2008. Academic Press, Elsevier, pp 1-27
43. Cerqueira R, Rocha C, Fernandes C, Correia M. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010; 22:868-871
44. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S et al. Prevalence of Celiac Disease in At-risk and Not-at-risk groups in the United States. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163:286-292
45. Freeman H, Chopra A, Clandinin M, Thomson A. Recent Advances in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2011; 17:2259-2272
46. Rashtak S, Murray J. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterology Clinics of North America* 2009; 38:433-446
47. Goddard C, Gillett H. Complications of celiac disease: are all patients at risk? *Postgraduate Medical Journal* 2006; 82:705-712
48. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43S:S385-S395
49. García-Manzanares A, Lucendo A. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2011; 26(2):163-173
50. NIH Consensus Statement on Celiac Disease. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements 2004; 21(1):1-22
51. See J, Murray J. Gluten-free diet: The medical and nutrition management of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2006; 21(1):1-15
52. Schuppan D, Dennis M, Kelly C. Celiac Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Nutritional Management. *Nutrition in Clinical Care* 2005; 8:54-69
53. Lee A. Celiac Disease. Detection and treatment. *Topics in Clinical Nutrition* 2005; 20:139-145
54. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S et al. High prevalence of coeliac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71:106-110
55. Kupper C. Dietary Guidelines and Implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S121-S127
56. Raymond N, Heap J, Case S. The gluten-free diet: an update for health professionals. *Practical Gastroenterology* 2006; 30:67-92
57. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The Gluten-free diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients* 2010; 2:16-34
58. Lee A, Zivin J, Green P. Economic burden of a gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2007; 20:423-430
59. Singh J, Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2011; 24:479-486
60. Murray J, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79:669-673
61. Grefte J, Bouman J, Grond J, Jansen W, Kleibeuker J. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *Journal of Clinical Pathology* 1988; 41:886-91
62. Hall N, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Alimentary, Pharmacology & Therapeutics* 2009; 30:315-330