

Kreftrisiko ved cøliaki

Samandrag

Bakgrunn. Cøliaki er ein vanleg sjukdom. Det er ein kjend samanheng mellom cøliaki og visse kreftsjukdomar. I seinare tid har vi sett ein tendens til ufarleggjering av sjukdomen. Det er viktig å kunne vurdere kor alvorleg sjukdomen er og ta stilling til oppfølging av og råd til pasientane.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på eit ikkje-systematisk litteratursøk i PubMed. Det finst ingen norske, men fleire europeiske, studiar der emnet vert omtala. Studiedesign og pasientseleksjon varierer.

Resultat. Dei fleste studiane viser auka kreftrisiko og dødelegheit. Dette gjeld særleg ved lymfom av både B- og T-celletepe, også utanfor tarmen. Risikoen for bryst- og lungkreft er minska. Studiane viser i stor grad at faren for kreft og mortalitet er størst dei fyrste tre åra etter at cøliakidiagnosen er stilt. Mortaliteten hjå pasientar med cøliaki er i denne perioden opptil dobla samanlikna med kontrollpopulasjonen. Ein har generelt ikkje greidd å påvise auka risiko for kreft når cøliakidiagnosen er stilt i barnealder. Glutenfri diett beskyttar, iallfall delvis.

Tolking. Cøliaki gir ein viss auka risiko for kreftsjukdom og tidleg død. Cøliaki er ikkje ein ufarleg sjukdom. Dette styrkar argumenta for at cøliakarar bør leve glutenfritt.

Margit Brottveit

margit.brottveit@medisin.uio.no
Gastromedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Knut E. A. Lundin

Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Cøliaki er ein tynntarmssjukdom utløyst av kveitegluten og liknande protein i rug og bygg (1, 2). Inntak av gluten gir betennelse i tynntarmsslimhinna. Hovudsymptoma er mageplager, jernmangel og trøytteleik, men sjukdomen har mange presentasjonsformer. Behandlinga er livslangt glutenfritt kosthald. Sjukdomen er vanleg, med ein prevalens på om lag 1 av 100 i nyare studiar (1, 3, 4). Prevalensen er aukande, og udiagnostisert cøliaki er svært vanleg (5). Glutenfritt kosthald til cøliakarar vert tilrådd fordi det betrar symptomata deira, men det er også grunn til å sjå på harde endepunkt som dødelegheit og kreftsjukdom. Dette emnet vert stadig diskutert i fagmiljøa, og det rår uvisse om kor farleg cøliaki eigentleg er (1, 6–8). Her omtalar vi ein del nyare litteratur om emnet.

Materiale og metode

Litteratursøk i PubMed mars 2007 med søkeorda «coeliac disease mortality» gav 141 treff. Utvalet av artiklar er skjønsmessig. Alle kasuistikkar, oversiktsartiklar og små pasientseriar er utelatne. I klinisk praksis vert cøliakidiagnosen stilt ved gastroskopi, der tynntarmsbiopsiar viser typiske totteforandringar. Positiv serologi, spesielt IgA-antistoff mot vevstransglutaminase, støttar diagnosen. Serologitesten har 80–90 % sensitivitet og nær 100 % spesifisitet. Symptoma skal betrast av glutenfri kost (1, 9). I epidemiologiske studiar brukar ein ofte positiv serologi som diagnostisk for cøliaki. I studiane nedanfor er anten pasientar der ein har teke tynntarmsbiopsi, eller der diagnosen er stilt serologisk, omtala.

Pasientar med kjend cøliaki

Tabell 1 (4, 8, 10–16) viser samanheng mellom cøliaki og mortalitet og tabell 2 (4, 7, 10, 11, 14, 17–22) viser samanheng mellom cøliaki og førekomst av kreft.

I ein stor italiensk studie undersøkte ein mortaliteten til 1 072 cøliakipasientar og 3 384 fyrstegradsslektningar (12). Desse vart rekrutterte i perioden 1962–94. Fram til 1998 hadde 53 pasientar i cøliakigruppa

døydd. Venta tal var 25,9 (tab 1). Ein observerte auka mortalitet berre dei fyrste tre åra etter cøliakidiagnosen vart stilt. Pasientar med symptom på malabsorpsjon var utsette, men ikkje pasientar som vart diagnostiserte pga. milde symptom eller ved antistoffscreening. Dødelegheiten auka ved forseinka diagnosetjing og hjå pasientar med dårleg etterleving av glutenfri diett. Non-Hodgkins lymfom var den vanlegaste dødsårsaka.

I ein nyare italiensk multisenterstudie samanlikna ein kreftrisiko for 1 968 cøliakipasientar med venta kreftrisiko i standardpopulasjonen (WHO Globocan) (17). Risikoen vart uttrykt som standardisert insidensratio. Også her fann ein auka risiko for non-Hodgkins lymfom og tynntarmskreft (tab 2). Risikoen for brystkreft var minska. Gjennomsnittleg alder for cøliakidiagnose hjå pasientane som utvikla kreft, var 48 år, mot 29 år hjå cøliakarane utan kreft. Kreft ser altså ut til å ramme hovudsakleg dei som får cøliakidiagnosen i godt vaksen alder.

Askling og medarbeidarar kombinerte data av eit personidentifiserbart register over pasientar innlagte i sjukehus med Kreftregisteret og studerte 11 019 individ med cøliaki (20). Vaksne med cøliaki, men ikkje born og ungdom, hadde ein generell auka kreftrisiko (tab 2). Dei fann auka risiko særleg for malignt lymfom og for karsinom i tynntarm. Den relative risikoen var lågare enn i mange andre studiar. Det ser ut til at risikoen minkar jo nærare ein kjem vår tid. Risikoen for brystkreft var redusert.

Den same gruppa undersøkte vidare dødsårsaker hjå pasientar med cøliaki som var innlagte i svenske sjukehus 1964–93 (15). Dei med tilleggsdiagnosar hadde dobla risiko for å dø. Hjå pasientar utan tilleggsdiagnosar var mortalitetsrisikoen mindre enn for dei med tilleggsdiagnosar (tab 1). Det var særleg auka spesifikk mortalitet for non-Hodgkins lymfom og tynntarmskreft. I ein annan studie analyserte dei 56 tilfelle av malignt lymfom blant 11 650 innlagte cøliakistilt serologisk.

Hovudbodskap

- Cøliaki er ein vanleg sjukdom med ein prevalens på om lag 1 %
- Cøliaki aukar risikoen for visse krefttypar
- Fleire studiar tyder på ein viss auka dødelegheit

Tabell 1 Mortalitet ved cøliaki. Der talverdi for standard mortalitetsratio (SMR) og hasardrate er oppgitt, er skilnaden mellom gruppene signifikant

Land	Pasientar med cøliaki (n)	Tidsrom	Dødsårsaker/detaljar	Funn
Finland (10)	781	1960–2002	Alle dødsårsaker Lymfom	Ingen signifikant skilnad
Finland (11)	335	1980–90	Femårsoverleving	Lik generell populasjon
Italia (12)	1 072	1962–98	Generelt Ved dårleg diettetterleving Ved diagnose > ti år etter symptomdebut	SMR 2,0 SMR 6,0 SMR 3,8
Storbritannia (13)	340 vaksne 285 born	1970–2004	Vaksne: alle dødsårsaker Born: brå død, kreft og cerebrovaskulær sjukdom	SMR 1,38 SMR 3,32
Storbritannia (14)	4 732	1987–2002	Generelt Etter ett år med kjent cøliakidiagnose	Hasardrate 1,31 Hasardrate 1,17
Storbritannia (4)	87 (7 550 screena)	1990–95	Femårsoverleving	Ingen signifikant skilnad
Storbritannia (8)	653	1979–86	Alle dødsårsaker All malignitet Lymfom	SMR 1,9 SMR 3,0 SMR 31
Sverige (15)	10 032	1964–93	Utan tilleggsdiagnosar Med tilleggsdiagnosar Non-Hodgkins lymfom Tynntarmskreft	SMR 1,4 SMR 2,0 SMR 11,4 SMR 17,3
Tyskland (16)	63 (4 663 screena)	1989–98	Alle dødsårsaker Kreft	Hasardrate 2,53 Hasardrate 3,62

pasientar (21). 57 % av lymfoma var ikkje intestinal T-cellelymfom, men det vart funne både B- og T-cellelymfom på mange lokalisasjonar (tab 2).

Logan og medarbeidarar analyserte 653 pasientar med kjent cøliaki i Edinburgh og Lothian-regionen (8). Mortaliteten var større enn i den generelle populasjonen (115 observerte dødsfall mot venta 61,8), spesielt det fyrste året etter at cøliakidiagnosen vart stilt (tab 1). Dødsfall grunna malign sjukdom stod for 38 % av dødsfalla, tre gonger så hyppig som venta. I det same området vart det overraskande funne auka dødelegheit hjå born – mykje meir enn for vaksne (tab 1) (13). Dødsfalla hjå born skuldast hovudsakleg brå død, kreft og cerebrovaskulær sjukdom.

I ein artikkel frå Storbritannia hadde ein følgd opp 210 pasientar med cøliaki i 11 år (7). Relativ risiko for kreft var dobla i høve til venta risiko. Lymfom og kreft i munn, svelg og oesophagus dominerte (tab 2). Denne faren fann ein ikkje hjå pasientar som hadde levd strengt glutenfritt i over fem år. I ein annan artikkel fann ein ingen generell auka kreftrisiko blant 637 cøliakarar med 33 års oppfølging (tab 2) (19). Derimot var risikoen for non-Hodgkins lymfom auka og risikoen for brystkreft minska. I denne siste studien vart alle pasientar som fekk kreft i løpet av dei to fyrste åra med kjent cøliaki, ekskludert. Kreftdiagnosen var basert på sjukehusets egne opplysningar, og ikkje på krefregisterdata.

Samanhengen mellom cøliaki og kreft er også undersøkt i USA, ved å samanlikne standard morbiditetsratio mellom 381 cøliakarar som vart følgd opp ved Columbia University Hospital i New York, og data frå det

nasjonale krefregisteret (22). For alle krefttypar var standard morbiditetsratio 1,5 (ikkje-signifikant) (tab 2). Auken var signifikant for kreft i tynntarm og oesophagus, for melanom og non-Hodgkins lymfom. Risikoen for sistnemnte varte ved trass glutenfri diett.

I Finland er det mange pasientar med kjent cøliaki. Tampere universitetssjukehus har følgd opp alle sine cøliakarar. Det er ingen andre sjukehus i området, slik at pasientmaterialet er svært representativt for den aktuelle populasjonen.

I ein studie på 781 pasientar med cøliaki fann ein at den totale kreftrisikoen var den same som i populasjonen generelt (tab 2) (10). Risikoen for non-Hodgkins lymfom var signifikant auka (standardisert insidensratio 3,2). Alle dei fem pasientane med denne sjukdomen hadde udiagnostisert cøliaki ved lymfomdiagnosen eller utilstrekkeleg diettetterleving. I ein annan studie frå Tampere samanlikna ein 335 cøliakipasientar med ei kontrollgruppe med ulike gastrointestinale symptom. Ein fann ingen signifikant auka insidens av malign sjukdom, og femårsoverlevinga var lik den generelle finske populasjonen (tab 1, tab 2) (11). I ein italiensk cøliakipopulasjon på 1 757 pasientar som vart følgd mellom 1982–2006, utvikla ni lymfom i tynntarmen (standard morbiditetsratio 6,42) (18). Av desse var det berre to som hadde levd strengt glutenfritt i meir enn tre år før dei fekk lymfom, altså lenge nok til å vente ein beskyttande effekt av dietten.

Lymfom og cøliaki

Sidan lymfom sjåast hjå pasientar med cøliaki, kan ein tenkje seg at cøliaki er ein

viktig risikofaktor for å utvikle lymfom generelt. Tre store europeiske multisenterstudiar har undersøkt pasientar med lymfom (type non-Hodgkins) uansett lokalisasjon. I to av studiane fann dei at om lag 1 % av pasientane med lymfom, men 0,5 % av kontrollpopulasjonen, hadde cøliaki (23, 24). I den tredje, mindre studien vart det ikkje funne nokon skilnad (25). Det ser dermed ut som om cøliaki ikkje er spesielt vanleg hjå pasientar med lymfom. Det er mogeleg at cøliaki er vanleg ved lymfom i tynntarm, men dette er lite studert.

Cøliaki i allmennpraksis

Studiane nemnde over, er for ein stor del baserte på materiale/pasientar innlagte på sjukehus. Dette kan tenkjast å representere ei feilkjelde. I Storbritannia vart det i 1987 oppretta ein forskingsdatabase (General Practice Research Database) som inneheld data på over åtte millionar individ. Kvart legekantor som deltek, må vise at dei legg inn minst 95 % av relevante data i databasen. I ein studie frå denne databasen deltok 4 732 pasientar med cøliaki og 23 620 para kontrollpersonar (14). Hasardraten for mortalitet i cøliakigruppa var på 1,31 samanlikna med kontrollgruppa det fyrste året etter at dei fekk diagnosen (tab 1). Seinare i forløpet vart hasardraten redusert til 1,17. Det var auka hasardrate for kreft i mage-tarm-kanalen og lymfoproliferativ sjukdom (tab 2). Risikoen for bryst- og lungekreft var redusert.

Screeningundersøkingar

Same gruppa som over har utført ei stor masseundersøking på prevalens og karakteristika

av udiagnostisert cøliaki (4). Dei undersøkte blodprøver frå 7 550 deltakarar i alderen 45–76 år som var rekrutterte frå allmennpraksis i England. Seroprevalensen av udiagnostisert cøliaki i denne gruppa var på 1,2 % (95 % KI 0,9–1,4). Serum vart tappa i perioden 1990–95 og dødsstatistikk lasta ned i 2001. Det vart ikkje funne fleire dødsfall i gruppa med udiagnostisert cøliaki (tab 1).

I 1989–90 vart det gjort ein populasjonsbasert kohortstudie i Tyskland (16). Nedfrosne sera frå denne studien vart nyleg analyserte for IgA mot vevstransglutaminase. Blant 4 633 analyserte sera, hadde 63 individ (1,36 %) positiv serologi. Av desse døyde 15 i perioden 1989–98 (tab 1). Dei hadde dermed betydeleg auka risiko for død, særleg på grunn av kreft.

Diskusjon

Cøliaki er ein svært vanleg tilstand med sannsynleg aukande prevalens (1, 5). Det er viktig å vurdere verknaden sjukdomen kan ha på kreftutvikling og dødelegheit. Randomiserte studiar om dette emnet lét seg ikkje gjennomføre, sidan alle cøliakarar vert tilrådd å leve glutenfritt. Vi har gjennomgått aktuell litteratur og finn at dei fleste studiane viser ein auka risiko for kreft og død.

Det er naturleg å samanlikne cøliaki med andre kroniske sjukdomar. Dødelegheiten for cøliakarar er samanliknbar med til dømes type 2-diabetes, der standard mortalitetsratio for alle dødsårsaker var 1,42 (26), og for leddgikt 1,27 (27). Men den er vesentleg lågare enn for type 1-diabetes, med standard mortalitetsratio på 4,0 (28). Innan gastroenterologien er vi svært opptekne av dei inflammatoriske tarmsjukdomane Crohns sjukdom og ulcerøs kolitt. Ved Crohns sjukdom er det vist ein signifikant auke, med standard mortalitetsratio på 1,73 (29), altså samanliknbar med nokre av studiane på cøliaki. Ved ulcerøs kolitt kunne ein derimot i ein nyleg publisert prospektiv europeisk multisenterstudie ikkje vise noka auka dødelegheit (30).

I studiane vi fann omtalast ulike slag pasientmateriale. Nokon såg på store grupper der det er lagra serum frå fleire år tilbake (16). Serumet vart analysert og samanlikna med kreft- og dødsregister. Andre såg på cøliakarar følgt opp i allmennpraksis, det vil seie populasjonsbaserte studiar (4, 14). Det finst også fleire sjukehusbaserte materiale både på andre- og tredjelinjenivå (7, 8, 11–13, 15, 17, 19–21). Dette gjer ei samanlikning mellom studiane vanskeleg. Nokre av studiane tyder på at problemet med kreft

og dødelegheit hjå cøliakarar er mindre i nyare tid enn tidligare.

Det er viktig å avklare om det å følge glutenfri diett kan minske risikoen for utvikling av malign sjukdom og mortalitet ved cøliaki. Fire av fem studiar tyder på det (7, 12, 17, 18), den siste viste fleire tilfelle av lymfom trass glutenfri kost (22).

Sjølv om vi konkluderer med at det er ein auka kreftfare ved cøliaki, er det ikkje vanleg å tilrå regelmessig overvaking av cøliakipasientar. Aktuelle kreftformer er ofte lokaliserte i tynntarm, som er vanskeleg tilgjengeleg for enkel diagnostikk. Ein kan undersøkje tynntarmen med kapselendoskopi, men kostnadene er store. Sjølv om det ikkje er gjort kostnad-nytte-utrekningar, er det usannsynleg at regelmessig endoskopisk overvaking av cøliakipasientar vil kunne forsvarast. Dette vart også konklusjonen på ein konsensuskonferanse i USA i 2004 (31). Dette er i tråd med tilrådinga til Fagrådet i Norsk Cøliakiforening. Det vert anbefalt klinisk kontroll hjå gastroenterolog tre og 12 månader etter at kostbehandling er starta. Det er diskutert om ein skal ta tynntarmsbiopsiar rutinemessig etter eitt år med glutenfri kost. Fagrådet tilrår dette ved dårleg behandlingsrespons eller usikker diagnos-

Tabell 2 Kreftrisiko ved cøliaki. SIR = standardisert insidensratio, RR = relativ risiko, OR = oddsratio, SMR= standard morbiditetsratio

Land	Pasientar med cøliaki (n)	Tidsrom	Kreftform	Funns
Finland (10)	781	1960–2000	Total kreftrisiko Non-Hodgkins lymfom	SIR 1,2 SIR 3,2
Finland (11)	335	1980–90	Total kreftrisiko Ingen lymfom	SIR 1,53
Italia (17)	1 968	1982–2005	Alle kreftformer Non-Hodgkins lymfom Tynntarmskreft Brystkreft	SIR 1,3 SIR 4,7 SIR 25 SIR 0,2
Italia (18)	1 757	1982–2006	Enteropatisk T-cellelymfom	SIR 6,42
Storbritannia (14)	4 732	1987–2002	Mage-tarm-kreft Lymfom	Hasardrate: 1,85 Hasardrate: 4,80
Storbritannia (4)	87 (7 550 screena)	1990–95	Alle kreftformer	OR 1,05
Storbritannia (7)	210	1974–85	Alle kreftformer Munn-svelg-kreft Oesophaguskreft Non-Hodgkins lymfom	RR 2,0 RR 9,7 RR 12,3 RR 42,7
Storbritannia (19)	637	1978–2001	Alle kreftformer Non-Hodgkins lymfom Brystkreft	SIR 1,02 SIR 5,81 SIR 0,59
Sverige (20)	11 091	1964–95	Alle kreftformer Tynntarmskreft Lymfom Brystkreft	SIR 1,3 SIR 10 SIR 5,9 SIR 0,3
Sverige (21)	56 lymfom	1964–95	Non-Hodgkins lymfom Non-Hodgkins lymfom i mage/tarm Non-Hodgkins lymfom utanfor mage/tarm	SIR 6,6 SIR 24 SIR 3,6
USA (22)	381	1981–2000	Alle kreftformer Tynntarmskreft Non-Hodgkins lymfom før cøliakidiagnose Non-Hodgkins lymfom etter cøliakidiagnose Kreft i oesophagus Melanom	SMR 1,5 SMR 34 SMR 9,1 SMR 6,2 SMR 12 SMR 5

tikk. Uansett er ein einig om å tilrå livslang, konsekvent glutenfri kost. Regelmessig oppfølging hjå klinisk ernæringsfysiolog er kan hende den beste metoden for å sikre dette (32, 33). Norsk Cøliakiforening gjer også eit svært viktig arbeid for å hjelpe medlemene sine.

Konklusjon

Det er påvist auka mortalitet og kreftisiko, særleg for lymfoproliferativ sjukdom, hjå vaksne med cøliaki. Dette gjeld særleg dei fyrste tre åra etter at cøliakidiagnosen er stilt. Ein har stort sett ikkje greidd å vise auka kreftisiko når diagnosen er stilt i barnealder. Det ser ut som om etterleving av glutenfri diett kan redusere risikoen. Fleire studiar tyder på at personar med langvarig, udiagnostisert og symptomgivande cøliaki er mest utsett.

Takk til Olav Sandstad, *Gastromedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus for råd og gjennomlesing av manus.*

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Lundin KE, Farstad IN, Sollid LM. Cøliaki – nye kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3226–9.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–43.
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
- West J, Logan RF, Hill PG et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960–5.
- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217–25.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79–86.
- Holmes GK, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–8.
- Logan RF, Rifkin EA, Turner ID et al. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265–71.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909–11.
- Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374–80.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E et al. Coeliac disease – associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215–8.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356–61.
- Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RF. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 864–70.
- West J, Logan RF, Smith CJ et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716–9.
- Peters U, Askling J, Gridley G et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566–72.
- Metzger MH, Heier M, Maki M et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989–1998. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 359–65.
- Silano M, Volta U, Mecchia AM et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 8.
- Silano M, Volta U, Vincenzi AD et al. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 972–6.
- Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 769–75.
- Askling J, Linet M, Gridley G et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428–35.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54: 54–9.
- Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191–5.
- Mearin ML, Catassi C, Brousse N et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 187–94.
- Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413–9.
- Farre C, Domingo-Domenech E, Font R et al. Celiac disease and lymphoma risk: a multicentric case-control study in Spain. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 408–12.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756–61.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 54–8.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49: 298–305.
- Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1583–90.
- Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL et al. Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut* 2007; 56: 497–503.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28–30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128 (suppl 1): S1–9.
- Lovik A, Lundin KE. Kostbehandling av cøliaki og dermatitis herpetiformis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3237–40.
- Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R et al. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002; 66: 178–85.

Manuskriptet ble mottatt 30.6.2007 og godkjent 3.7.2008. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.