

영아기 영양과 소아 알레르기질환의 예방

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고재성

Dietary Prevention of Allergic Diseases in Children

Jae Sung Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Previous infant feeding guidelines recommended a delayed introduction of solids to beyond 6 months of age to prevent atopic diseases. However, scientific evidence supporting a delayed introduction of solids for prevention of atopic diseases is scarce and inconsistent. Current evidence does not support a major role for maternal dietary restrictions during pregnancy or lactation in the prevention of atopic disease. In studies of infants at high risk of developing atopic disease, there is evidence that exclusive breastfeeding for at least 4 months compared with feeding intact cow milk protein decreases the incidence of atopic dermatitis, cow milk allergy, and wheezing in early childhood. For infants at high risk of developing atopic disease who are not breastfed exclusively for 4 to 6 months, there is modest evidence that atopic dermatitis may be delayed or prevented by the use of extensively or partially hydrolyzed formulas, compared with cow milk formula, in early childhood. There is no convincing evidence that a delayed introduction of solid foods beyond 4 to 6 months of age prevents the development of atopic disease. For infants after 4 to 6 months of age, there are insufficient data to support a protective effect of any dietary intervention for the development of atopic disease. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 1~6]

Key Words: Breastfeeding, Hydrolyzed formula, Solid food, Atopic dermatitis, Asthma

서론

서구사회와 우리나라에서 최근 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염 같은 아토피 질환이 증가하면서 알레르기 예방의 중요성이 강조되고 있다. 아토피 질환에서 유전적 소인이 중요하지만, 영아기 영양을 비롯한 환경적 요인이 발병에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 미국소아과학회¹⁾, 유럽소아소화기영양학회²⁾에서는 아토피의 위험이 높은 영아에서 아토피 질환의 예방을 위

해서 이유식을 늦게 시작할 것을 권장하였다. 이러한 권고안이 실행되에도 불구하고 미국과 유럽에서 아토피 질환은 줄지 않고 더 늘고 있다^{3,4)}. 최근 아토피질환의 발병에서 식이를 통한 예방에 대한 많은 무작위배정 대조군 연구결과가 발표되었고, 여러 메타분석의 결과에 의하면 권고안의 일부는 근거(evidence)가 부족하다고 밝혀지고 있다. 따라서 권고안 개정의 필요성이 대두되었고 2008년 미국소아과학회⁵⁾, 유럽소아소화기영양학회⁶⁾, 유럽알레르기임상면역학회의 전문가그룹⁷⁾은 변화된 입장을 발표하였다. 우리나라 소아과학회에서

는 알레르기 질환 예방을 위한 식이조절에 대한 권고안을 자체적으로 발표하지 않았으나, 미국소아과학회의 권고안을 따르고 있다. 저자는 최근에 발표된 메타분석과 외국 학회들의 보고를 중심으로 아토피 위험이 높은 영아에서 식이조절의 최신 지견에 대하여 알아보고자 한다.

산모와 모유수유모에서 식이제한

2000년 미국 소아과학회의 영양위원회는 알레르기의 가족력이 있는 영아를 모유 수유할 때 엄마가 견과류와 땅콩을 먹지 말고 계란, 우유, 생선 제거도 고려할 것을 권장하였다¹⁾. 그러나, 임신과 모유 수유 중 엄마의 땅콩 섭취와 어린이의 땅콩 알레르기 사이에 연관이 없었고 땅콩 오일을 피부에 바른 것이 땅콩 알레르기의 위험인자이라는 보고⁸⁾가 있었다. 2006년 Cochrane review⁹⁾에 의하면 아토피가 발생할 위험이 높은(엄마, 아빠 또는 형제가 아토피 병력을 가진) 아기를 임신하였을 때 산모의 식이제한이 생후 18개월까지 발생하는 아토피 피부염과 천식을 예방하지 못 하며 식이제한을 하지 않은 경우보다 제태 체중증가가 적었다. 또한 모유수유 중의 식이항원제한도 아토피 피부염의 발병을 줄이지 못 했다. 대조군을 포함한 전향적 연구들을 분석해보면 아토피 가족력이 있는 수유모에서 계란, 우유, 생선 등을 제한하는 것이 아토피 발생을 줄인다는 연구^{10,11)}에 비해 식이제한이 아토피 질환 발병에 영향을 주지 못 한다는 연구^{12~15)}가 많았다.

이러한 결과를 토대로 2004년 유럽알레르기임상면역학회의 전문가 그룹은 임신기간과 모유수유기간 중 엄마의 식이제한이 아토피 예방효과가 있다는 믿을만한 근거가 없다고 결론지었다¹⁶⁾. 2008년 미국소아과학회도 임신 중 엄마의 식이제한이 영아의 아토피 질환 예방에 효과 있다는 근거가 부족하고, 수유 중 식이제한도 아토피를 예방하지 못 하며 더 많은 연구가 필요하다고 발표하였다⁵⁾.

모유수유가 아토피 질환의 발병에 미치는 영향

1. 아토피 피부염

18개의 전향적 연구를 메타분석한 결과에 의하면, 알

레르기 가족력이 있는 영아에서 3개월간의 완전모유수유는 아토피 피부염의 발병을 예방하는 효과가 있었고 (odd ratio [OR]:0.58; 95% confidence interval [C.I]: 0.4~0.92), 알레르기 위험이 없는 영아에서는 예방 효과가 없었다¹⁷⁾. 최근 독일 영아의 영양조절프로그램(German Infant Nutritional Intervention Program, GINI)의 보고에서도 아토피 질환의 위험이 높은 영아에서 4개월간 완전 모유수유한 군이 분유 먹은 군보다 3세까지 아토피 피부염의 발병이 유의하게 적게 발생하였다¹⁸⁾. 이러한 효과는 관찰군에서는 보이지 않았는데, 아토피 가족력이 있는 엄마들이 모유수유를 선호하고 더 오랜 기간 먹이기 때문에 발생하는 선택 비틀림이 통제되지 않기 때문인 것 같다. 따라서 모유수유아에서 아토피 피부염의 발생이 많다는 일부 관찰 연구들은 아토피 피부염의 가족력이 있거나 수유초기에 아토피 피부염이 발생할 경우 모유수유를 더 선호하고, 오랫동안 하기 때문에 즉 인과관계가 바뀐 것(reverse causation)으로 보인다. 미숙아에서 시행된 유일한 전향적 무작위연구에서 모유수유는 아토피 가족력이 있는 군에서 18개월까지 아토피 피부염과 우유단백알레르기의 발병을 감소시켰다¹⁹⁾.

2. 천식

천식에서 모유의 예방효과는 논란의 여지가 있다. 12개의 전향적 연구를 분석한 메타분석에서 최소한 3개월의 모유수유는 2~5세 사이의 천식 발병을 예방하는 효과를 보였다(OR: 0.70; 95% CI: 0.60~0.81)²⁰⁾. 아토피의 가족력이 있는 소아에서 효과가 더 좋았으나(OR: 0.52; 95% CI: 0.35~0.79), 가족력이 없는 소아에서는 효과가 없었다. 유아기에 발생하는 바이러스 감염과 연관된 천명성 기관지염과 학동기의 천식을 구분하여 천식의 정의를 더 명확히 한 연구에 의하면, 천식을 가진 엄마의 영아가 4개월 이상 완전 모유수유하면 6~13세 사이에 천식 발병의 위험이 높아진다는 결과²¹⁾가 나왔다. 그러나 이 연구에서 완전모유수유는 영아기의 반복적인 천명을 감소시켰다.

결론적으로 3개월간의 완전모유수유는 아토피 위험을 가진 영아에서 4세 미만에서 천명을 예방하는 효과가 있으나 6세 이후 천식을 예방할 수 있다는 근거는 확실하지 않다.

3. 음식알레르기

아토피 피부염과 천식이 음식알레르기와 밀접한 관련이 있으므로 모유수유가 음식알레르기 발생에 미치는 영향을 구분하기가 어렵다. 유럽알레르기임상면역학회의 전문가 그룹은 아토피 위험군에서 최소한 4개월간의 모유수유는 18개월까지 우유알레르기의 발생을 줄인다고 보고하였다¹⁶⁾. 4개월간의 완전모유수유가 1세에 음식알레르기를 예방하지 못 한다는 보고²²⁾도 있어 아직까지 모유수유가 음식알레르기의 발생을 예방하거나 늦춘다는 명확한 결론을 내릴 수 없다

가수분해우유가 아토피 질환의 발병에 미치는 영향

아토피 발병에서 가수분해우유의 역할에 관한 많은 논문이 발표되었다. 2006년 Cochrane review²³⁾에 의하면 14개의 무작위배정 연구가 만삭아에서 실시되었고 성장에서의 이상반응 등 부작용은 관찰되지 않았다. 모유수유와 가수분해분유와의 단기간의 비교연구 2개가 있으며 두 군사이에 영아 알레르기, 우유알레르기의 발생에 차이는 없었다. 완전가수분해분유(3000 dalton 미만의 펩타이드 함유)와 부분가수분해분유(5000 dalton 미만의 올리고펩타이드 함유)는 모유수유를 할 수 없는 아토피 위험군에서 분유보다 소아의 알레르기에 영향을 주지 못 하고 영아기 알레르기만을 감소시키는 제한된 근거가 있는데, 완전가수분해분유가 부분가수분해분유보다 음식 알레르기 예방에 더 효과적이었다.

아토피 질환 위험을 가진 945명의 신생아를 대상으로 한 독일 영아의 GINI 연구²⁴⁾에서 모유에 완전 카세인(casein) 가수분해분유(OR: 0.42; 95% CI: 0.22~0.79)나 부분 유장(whey) 가수분해분유를 보충한 영아(OR: 0.56; 95% CI: 0.32~0.99)가 분유를 보충한 영아보다 1세까지 아토피 피부염의 발생이 유의하게 감소하였다. 그렇지만 아토피 피부염, 두드러기, 음식 알레르기를 포함한 전체 알레르기질환의 예방은 완전 카세인 가수분해분유만이 효과를 보였다(OR: 0.51; 95% CI: 0.28~0.92). 즉 여러 종류의 가수분해분유를 비교했을 때 모든 가수분해분유가 같은 예방효과를 보이는 것은 아니다. 가수분해분유의 아토피 예방효과는 소아와 청소년

기에 미치는 영향에 대한 연구, 가수분해분유의 비용/이익 분석 등이 필요할 것이다.

아미노산분유의 아토피 예방 효과에 대해서는 연구가 이루어져 있지 않다. 대두분유에 관한 Cochrane review²³⁾에서 대두분유는 일반분유에 비해 알레르기 위험이 높은 영아에서 아토피 예방에 효과 있다는 근거가 없다.

이유식의 시작이 아토피 질환에 미치는 영향

과거에 모유 수유나 분유수유군에서 이유식 시작 시기와 아토피 질환의 발병간의 관계를 분석한 연구는 많지 않았다. 2001년 세계보건기구는 첫 6개월간 완전모유수유를 하고 그 이후에 이유식을 시작할 것을 제시하였다. 미국소아과학회는 아토피 위험이 있는 영아에서 첫 6개월간 완전모유수유를 하고, 이유식을 6개월 이후에 시작하고, 우유는 1세, 계란은 2세, 땅콩, 견과류, 생선은 3세 이전에 먹이지 말라고 권장하였다^{1,25)}. 이러한 가이드라인은 여러 제한 점을 가진 몇 개의 연구^{26~28)}에 근거하였다.

2006년의 메타분석²⁹⁾에서는 4개월 전에 4개 이상의 다양한 이유식을 먹은 군에서 아토피 피부염이 많이 발생하지만, 이유식 조기 시작과 다른 알레르기 질환간의 연관성이 있다는 근거가 없었다. 642명의 영국 영아를 5년간 추적한 연구에서 이유식 시작시기가 짧은 3개월에, 우유는 6개월에, 계란은 8개월에 시작하였고, 이유식을 늦게 시작하는 것이 천식과 아토피 피부염을 예방하지 못 했다³⁰⁾. 독일 영아를 대상으로 한 LISA, GINI 두 개의 코호트 연구에서 4개월 이후 이유식을 시작하는 것과 알레르기를 일으킬 위험이 높은 우유, 계란, 생선 같은 이유식을 6개월 이후 시작하는 것이 2세, 4세에 아토피 피부염의 발병을 예방하지 못 했다^{31,32)}. 알레르기 가족력과 상관없는 출생 코호트 연구에서 생후 6개월 후에 곡류를 시작한 영아들이 6개월 이전에 곡류를 먹은 영아보다 밀 특이(wheat specific) IgE가 더 많이 검출되었다³³⁾. 2073명을 대상으로 한 LISA 출생 코호트 연구에서 4개월이나 6개월 이후에 이유식을 시작하는 것이 6세에 천식, 알레르기 비염, 음식이나 흡입 알레르기에 대한 감작(sensitization)을 줄이지 못 했고 이유식 시기와 아토피 피부염과의 관계는 명확하지 않았

으나 초기에 피부나 알레르기 증상이 없는 소아에서는 4개월 전에 다양한 식이를 한 경우 아토피 피부염이 많이 발생하였다³⁴⁾. Celiac 병이나 1형 당뇨병의 위험이 높은 영아 1,560명을 대상으로 한 연구에서 첫 3개월이나 7개월 이후에 글루텐(gluten)을 포함한 이유식을 시작하면 4~6개월에 시작한 군보다 Celiac병이 높게 발병하였다³⁵⁾.

이러한 결과를 토대로 2008년 호주에서는 모유수유를 6개월간 지속하면서 이유식을 4개월에 시작할 것을 권장하였다³⁶⁾. 2008년 유럽소아소화기영양학회에서는 이유식을 17주 이전에 시작하지 말고 26주까지는 시작하라고 권장하고, 글루텐을 4개월 이전이나 7개월 이후에 시작하지 않고 모유수유하면서 천천히 시작하는 것이 Celiac병, 1형 당뇨, 밀 알레르기의 위험을 줄일 수 있다고 발표하였다⁶⁾. 2008년 미국소아과학회는 4~6개월 이후 이유식을 늦게 시작하는 것이 아토피 질환의 발병을 예방한다는 근거는 없으며 알레르기를 유발한다고 알려져 있는 우유, 땅콩, 계란, 생선을 늦게 시작하는 것도 아토피 예방효과를 보이지 못 한다고 보고하였다⁵⁾.

결 론

아토피 발생의 위험이 높은 영아에서 임신 중 산모의 식이제한이 영아의 아토피질환을 예방할 수 있다는 근거가 부족하다. 모유수유 중 식이제한이 아토피 피부염을 예방하지 못 하며 더 많은 연구가 필요하다.

아토피질환의 위험이 높은 영아에서 최소한 4개월간의 완전모유수유는 분유수유에 비해 2세까지 아토피 피부염과 우유알레르기의 발생을 감소시킨다. 최소한 3개월간의 완전모유수유는 아토피 위험을 가진 영아에서 4세 미만에서 천명을 예방하는 효과가 있으나 6세 이후 천식을 예방할 수 있다는 근거는 확실하지 않다. 4~6개월 동안 완전 모유수유하는 것이 알레르기질환을 예방하는데 가장 효과적이다.

4~6개월간 모유수유를 하지 못 하는 아토피 위험이 높은 영아에서 완전 혹은 부분 가수분해분유는 일반분유에 비해 아토피 피부염의 발생을 지연시키거나 예방하는 효과가 있다. 여러 종류의 가수분해분유를 비교했을 때 모든 가수분해분유가 같은 예방효과를 보이는 것

은 아니다. 완전가수분해분유가 부분가수분해분유보다 아토피 질환 예방에 더 효과적이다. 이러한 이점이 소아와 청소년기까지 계속되는지는 연구가 더 필요하다. 가수분해분유가 비용이 많이 드는 것을 사용 결정하는 과정에 고려해야 한다. 대두분유가 알레르기 예방에 효과적이라는 근거는 없다.

4개월 전에 이유식을 시작해서는 안 되지만, 모유수유하거나 분유수유하는 것에 상관없이 6개월 이후 이유식을 늦게 시작하는 것이 아토피 질환의 발병을 예방한다는 근거는 없다. 알레르기를 유발한다고 알려져 있는 땅콩, 계란, 생선을 늦게 시작하는 것도 아토피 예방 효과를 보이지 못 한다. 현재까지 4~6개월 이후 아토피 질환의 예방을 위해 식이제한을 권장할만한 자료가 불충분하다.

이러한 결론은 아토피 질환의 예방에서 식이조절에 대한 것이며, 섭취하는 음식에 의해서 유발되는 아토피 질환이 이미 발생한 경우에는 원인 음식을 찾아내고 제한하는 것이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106:346-9.
- 2) Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- 3) Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1203-7.
- 4) Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KE, DunnGalvin A, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1197-202.

- 5) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- 6) Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
- 7) Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4.
- 8) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- 9) Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.
- 10) Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy* 1983;51:296-9.
- 11) Lovegrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr* 1994;71:223-38.
- 12) Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age--in-vivo results. *Clin Exp Allergy* 1989;19:473-9.
- 13) Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999;88:7-12.
- 14) Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:709-13.
- 15) Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992;89:735-9.
- 16) Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.
- 17) Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
- 18) Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004;144:602-7.
- 19) Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990;300:837-40.
- 20) Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
- 21) Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
- 22) Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003517.
- 23) Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664.
- 24) von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
- 25) American Academy of Pediatrics. Food sensitivity. In: Kleiman R, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 5th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2004: 593-607.
- 26) Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants. Prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:453-8.
- 27) Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983;58:48-51.
- 28) Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-6.
- 29) Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA.

- Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:502-7.
- 30) Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, Cullinan P. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004;89:303-8.
- 31) Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401-11.
- 32) Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grubl A, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
- 33) Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175-82.
- 34) Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121:e44-52.
- 35) Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-51.
- 36) Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;[Epub ahead of print].
-