

Celijakija - nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem

Bišćan, Laura

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:286940>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Sveučilište u Zadru
Universitas Studiorum
Jadertina | 1396 | 2002 |

Repository / Repozitorij:

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva (jednopedmetni)

Laura Bišćan

**Celijakija – nedovoljno prepoznat javnozdravstveni
problem**

Završni rad

Zadar, 2020.

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije

Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva (jednopedmetni)

Celijakija – nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem

Završni rad

Student/ica:

Laura Bišćan

Mentor/ica:

dr. sc. Melanija Ražov Radas

Komentor/ica:

izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.

Zadar,2020.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Laura Bišćan**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Celijakija – nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uredenoga rada.

Zadar, 2020.

Sadržaj:

1. UVOD	5
2. GLUTEN.....	6
3. EPIDEMIOLOGIJA	9
3.1. Svjetska slika epidemiologije	9
3.2. Prikaz epidemiologije u Hrvatskoj	9
4. PATOLOGIJA	11
5. ANATOMIJA TANKOG CRIJEVA	13
6. KLINIČKA SLIKA	15
7. KLASIFIKACIJA CELIJAKIJE	17
8. DIJAGNOSTIKA	19
9. KOMPLIKACIJE	22
9.1. Hiposplenizam	22
9.2. Crijevni limfom	22
9.3. Adenokarcinom tankog crijeva.....	23
9.4. Manjak željeza i anemija	24
9.5. Koagulopatije.....	24
9.6. Neurološke komplikacije.....	25
9.7. Ostale komplikacije	25
10. LIJEČENJE	27
10.1. Klasifikacija namirnica za oboljele od celijakije	28
10.2. Suplementacija	30
11. PRIKAZ SLUČAJA.....	32
11.1. Dijagnostika	32
12. ZAKLJUČAK	37

Literatura	38
Popis slika	44
Popis tablica	44

SAŽETAK

Celijakija- nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem

Celijakija je autoimuna bolest koju karakteriziraju ozljede sluznice tankog crijeva i malapsorpcija hranjivih tvari, kod genetski osjetljivih osoba, kao odgovor na prehranu pšeničnim glutenom. I nakon mnogo godina raznih istraživanja, celijakija je izazovno stanje zbog stalnih novih saznanja o patofiziologiji, dijagnostici, liječenju i mogućim novim terapijskim postupcima. Glavni događaj u povijesti celijakije bila je identifikacija tkivne transglutaminaze kao autoantigena, čime je potvrđena autoimuna priroda ove bolesti. Genska pozadina obvezna je odrednica razvoja bolesti koja se javlja doprinosom okolišnih čimbenika. Simptomi bolesti su raznoliki te se ne manifestiraju samo na probavnom sustavu. Kao „zlatni standard“ dijagnostike uzima se biopsija tankog crijeva. Trenutno jedini način liječenja celijakije je cjeloživotna stroga dijeta bez glutena koja vodi poboljšanju kvalitete života, ublažava simptome i sprječava komplikacije. Od izrazite važnosti je educirati pacijenta o pravilnoj prehrani i načinu života s celijakijom. Postoje razne udruge oboljelih od celijakije kojima se preporuča da se učlane novooboljeli.

Ključne riječi: celijakija, tanko crijevo, gluten, bezglutenska prehrana, edukacija

ABSTRACT

Celiac disease- insufficiently recognized public health problem

Autoimmune disease called *celiac disease* is characterized by injuries to the lining of the small intestine and malabsorption of nutrients in genetically sensitive individuals in response to premature wheat gluten. Even after many years of various researches, celiac disease is a challenging condition due to constant new knowledge about pathophysiology, diagnosis, treatment and possible new therapeutic procedures. History of these rare diseases was the identification of tissue transglutaminase as an autoantigen, which confirmed the autoimmune nature of the disorder. The genetic background informed about the determinant of disease development that occurs due to the contribution of environmental factor. The symptoms of the disease are varied and do not manifest only in the digestive system. They take a small bowel biopsy as the “gold standard” of diagnosis. The only way of treatment for celiac disease is

available with strictly gluten-free portions that lead to improved quality of life, relive symptoms and prevent complications. It is extremely important to educate the patient about proper nutrition and lifestyle with celiac disease. There are various associations of celiac patients who are recommended to join new patients.

Key words: celiac disease, small intestine, gluten, gluten free diet, education

1. UVOD

Celijakija je kronična bolest koja uključuje poremećaj imunološkog sustava zajedno s upalom tankog crijeva zbog izloženosti okolišnom faktoru tj. prehrambenom proteinu – glutenu. Javlja se kod osoba koje imaju specifičnu genetsku pozadinu. Celijakija je povezana s maldigestijom i malapsorpcijom većine hranjivih sastojaka i vitamina. U predisponiranih osoba neki od najčešćih simptoma su: bol u želucu, plinovi, nadutost, proljev, gubitak težine, anemija, edemi, bolovi u kostima ili zglobovima. Budući da celijakija može biti asimptomatska, većini se ne dijagnosticira u pravo vrijeme nego tek kad nastupe određene komplikacije bolesti. Prema različitim istraživanjima učestalost celijakije u svijetu iznosi 0,7%. Novo razumijevanje patofiziologije bolesti otvorilo je nova vrata razvoju novih terapijskih metoda. Gluten je opći pojam za proteine topive u alkoholu prisutne u različitim žitaricama, uključujući pšenicu, raž, ječam i pir. Utvrđen je veliki porast oboljelih među gerijatrijskom populacijom što se pripisuje velikom napretku u dijagnostici ove podmukle bolesti. Upravo taj porast oboljelih se uglavnom prepisuje većoj dostupnosti osjetljivih i specifičnih screening testova koji omogućuju identifikaciju rizičnih skupina za celijakiju. Mnogi dovode u pitanje i samu kvalitetu glutena koja bi mogla igrati veliku ulogu. Proizvodnja novih varijanta zrna zbog tehnoloških, a ne zbog prehrambenih razloga možda je utjecala na uočen porast oboljelih posljednjih godina. Ove hipoteze nisu potvrđene i stvarni uzrok rizika u dijagnozi celijakije ostaje nepoznat (1).

2. GLUTEN

Gluten je po kemijskom sastavu bjelančevina koja je građena kao dugački lanac sastavljen od aminokiselina. Uz pomoć želučane kiseline, bjelančevine se razgrađuju na peptide, a potom i na aminokiseline. Ukoliko se gluten ne razgradi zbog nedostatka potrebnih enzima i prijeđe djelomično ili potpuno nerazgrađen, imunološki sustav ga identificira kao stranu tvar. Tada se pokreću imunološke reakcije i stvaraju antitijela zbog kojih dolazi do oštećenja lumena crijeva. U tom slučaju dolazi do malapsorpcije, stanja nedovoljne apsorpcije najjednostavnijih hranjivih tvari. Odras takve jake imunološke reakcije očituje se na cijelom organizmu, ne samo u probavnom sustavu. Prilikom prvog stvaranja antitijela na gluten, tijelo ga svaki opetovani put prilikom unošenja nevezano o količini prepoznaje kao strano i aktivira se imunološki odgovor (2.)

Gluten je prisutan u raznim žitaricama, poput pšenice, raži i ječma. Konzumira se u svakodnevnoj prehrani širom svijeta. Među najvažnijim žitaricama se smatra pšenica koja je pridonijela proizvodnji raznih prehrambenih proizvoda napravljenih od pšeničnog brašna kao što su kruh, tjestenine i sl. Veliku „popularnost“ je pšenica stekla zbog svog svojstva viskoelastičnosti koji joj omogućava proizvodnju raznih proizvoda kao što su peciva, keksi, vafli i ostale inačice. Odmah iza pšenice među najvažnijim žitaricama su riža i kukuruz. (3).

Neki od poremećaja vezanih uz gluten su: alergijski oblik (alergija na pšenicu), autoimuni oblik (celijakija) te imunološki posredovani oblik (ne-celijakijska osjetljivost na gluten).

Danas su dostupne brojne žitarice i mahunarke kao što su proso, slanutak, lan i kvinoja koje mogu uzimati oboljeli od celijakije i tako zamijeniti gluten. Prehranom raznovrsnim zamjenama sveprisutnog glutena pridonosi se povećanoj kvaliteti i nutritivnoj vrijednosti obavezne bezglutenske prehrane. Nažalost takav način prehrane je otežan zbog velike razlike u cijenama i slaboj opskrbi takvih namirnica u trgovinama.

„Alergija koja se javlja na pšenicu spada u skupinu IgE alergija posredovanih iz pšeničnih proteina. Najvažniji alergen glutena je pšenični ω 5 glijadin koji je uzrok nastanka imunološke reakcije. Smatra se da su α - i γ -glijadini IgE vežući proteini. Kod nastanka ove imunološke reakcije koja se očituje unutar nekoliko sati ne nastaju trajna oštećenja probavnog trakta kao kod celijakije. Pri kontaktu organizma s glutenom javljaju se reakcije na koži u obliku osipa ili urtikarija, kihanje, dijareja, sekrecija iz nosa i povraćanje. Proces postavljanja dijagnoze je isti poput ostalih alergija; određivanje imunoglobulina IgE u krvi i „prick test“. Pri provođenju provokacijskih testova u ovom slučaju na gluten važno je biti spreman na moguću pojavu anafilaktičkog šoka. Kod alergijskog oblika na gluten potrebno je pridržavati se dijeta bez glutena (4).“

„Proces nastanka ne-celijakijske preosjetljivosti na gluten još uvijek nije u potpunosti jasan. Početak patološkog procesa uglavnom uključuje izloženost crijevnog epitela hrani koja sadrži gluten, što dovodi do imunološki, odnosno neimunološki posredovanih reakcija u organizmu. Postoje dokazi o pojavi ovog oblika preosjetljivosti kod genetski predisponiranih pojedinaca. Simptomi ne-celijakijske preosjetljivosti na gluten mogu se pojaviti nekoliko sati odnosno nekoliko dana nakon izloženosti hrani koja sadrži gluten te nestati nakon povlačenja glutena iz prehrane. Neki od simptoma su: nadutost (87%), bolove u trbuhu (83%), bolove u epigastriju (52%), proljev (50%) i konstipaciju (24%). Simptomi koji se također javljaju, a nevezani su uz probavni sustav uključuju: osjećaj nelagode (68%), umor (64%), glavobolju (54%), tjeskobu (39%) te poteškoće koncentracije (17%). Dijagnostičkim metodama potrebno je eliminirati postojanje celijakije, alergije na pšenicu te provjeriti utjecaj eliminacije glutena iz prehrane na povlačenje simptoma (5).“

Oboljeli od celijakije ne smiju konzumirati gluten niti u tragovima. Činjenica da netko nema vanjske manifestacije slučajnog ili namjernog unosa glutena, ne znači da uneseni gluten ne čini štetu u organizmu. Iz tog razloga važno je imati na umu da dosljedno provođenje striktno bezglutenske dijeta može spriječiti mnoge dugoročne komplikacije te da se kod oboljelih od celijakije ne radi o tome koliko glutena netko može pojesti, nego koliko malo vremena treba proći da gluten prouzrokuje loše posljedice. Prilikom provođenja bezglutenske dijeta pacijenti trebaju oslušivati i pratiti reakcije vlastitog organizma, a ne se rukovoditi iskustvom drugih oboljelih. Bezglutensku dijetu treba provoditi pod kontrolom liječnika i nutricioniste, kako bi

bila dobro izbalansirana i uravnotežena, što je pogotovo važno u dječjoj dobi. Također je dokazano da je provođenje bezglutenske prehrane uspješnije kod onih bolesnika koji se redovito prate kod gastroenterologa i nutricionista, stoga je redovito praćenje potrebno i nakon što je postavljena dijagnoza celijakije pa i onda kada se pacijenti striktno pridržavaju dijete (6).

3. EPIDEMIOLOGIJA

3.1.Svjetska slika epidemiologije

Smatra se da prevalencija celijakije kao jedne od autoimunih bolesti je od 0,5 % do 1 % opće populacije (izuzetak su Afrika i Japan koji pokazuju izuzetno nisku potrošnju glutena). Najveća prevalencija se kreće u skandinavskim zemljama kao što su Finska i Švedska, kod kojih je prevalencija čak 2-3%, dok je Njemačka zemlja sa najnižom prevalencijom od 0,2%. Razne studije su pokazale kako većina slučajeva ostaje neotkrivena u nedostatku serološkog pregleda zbog heterogenih simptoma i/ili slabe svijesti o ovoj bolesti. Između 1975. i 2000. godine učestalost oboljelih od celijakije se povećala pet puta. Oboljeli od Down sindroma i dijabetesa tip 1 imaju veću mogućnost oboljenja od celijakije za 10%-15% (7).

Kod prosječno upisanih 2000 bolesnika kod liječnika opće medicine, svaki 10-20 pacijent bi trebao imati celijakiju no većina njih je neprepoznata. Prosječno na jednog dijagnosticiranog postoji sedam nedijagnosticiranih oboljelih. Vremenski interval za prepoznavanje ove prevrtljive bolesti je deset godina i samo je 5% bolesnika uključeno u rad sa stručnim timom. U pedijatrijskoj populaciji smatra se da ima najviše nedijagnosticiranih koji su oboljeli od celijakije jer imaju mnoge gastrointestinalne simptome, ali nedovoljno specifične za pravilnu dijagnozu. U svijetu velik broj djece se vodi pod krivom dijagnozom ne znajući da boluju od ove prevrtljive bolesti. Osobe kod kojih je celijakija neprepoznata veći je rizik od smrti za 4 puta, a ženska populacija kod ove bolesti dominira u odnosu na mušku populaciju s omjerom 3:1. Pokazalo se da osobe bijele rase puno češće obolijevaju naspram osoba crne rase. Posljednja istraživanja pokazuju sve manju potrošnju riže po stanovniku i paralelno povećanu potrošnju proizvoda na bazi pšenice. Zbog ovih prehrambenih trendova u skorij budućnosti se može očekivati sve veća učestalost celijakije u istočnim zemljama (8).

3.2.Prikaz epidemiologije u Hrvatskoj

„Prema podacima iz CEZIH-a za primarnu zdravstvenu zaštitu, dobivenim iz HZJZ za prvih šest mjeseci 2015. godine, u Republici Hrvatskoj su pod dijagnozom K90 (crijevna malapsorpcija) evidentirane 3954 osobe koje su ostvarile ukupno 12 995 posjeta primarnoj zaštiti, a ukupan broj dijagnostičko- terapijskih postupaka (DTP) bio je 19 885. Pod dijagnozom K90.0 (celijakija) vode se 2324 osobe, evidentirano je 8177 posjeta, a broj DTP iznosio je 12

473. Velika je vjerojatnost da liječnici vode osobe oboljele od celijakije pod dijagnozom K90 (crijevna malapsorpcija). Što se tiče dijagnoze crijevne malapsorpcije (K90) 2015. ukupno je hospitalizirano 288 pacijenata, najviše u pedijatrijske populacije (0-4 godine) (9).“

„Prema istraživanju koje su proveli Greco et al. za područje Mediterana, procijenjeno je da u Hrvatskoj ima oko 44 915 oboljelih od celijakije, većina neotkrivenih, od toga 7087 djece. Iz tog istraživanja smatra se kako će u sljedećih 10 godina oko 9450 u Hrvatskoj biti povezano upravo s celijakijom (10).“

4. PATOLOGIJA

„Unošenje glutena u probavni sustav oboljelih izaziva oštećenje – inicijalno upalu, a potom i atrofiju crijevne sluznice koja zbog toga ne može normalno apsorbirati hranjive tvari. Kod jednojajčanih blizanaca postoji visok postotak konkordantnosti (75%) , dok se kod onih dvojajčanih i prvih srodnika bolest javlja u znatno manjem postotku (10-15%). Uz to je poznato da je bolest povezana s alelima humanog leukocitnog antigena razreda II. (eng. human leukocyte antigen -HLA) glavnog sustava tkivne snošljivosti (eng. major histocompatibility complex -MHC). Više od 95% oboljelih od celijakije nosi HLA DQ2 ili DQ8 haplotip. Iako je 30% pripadnika bijele rase DQ2 i/ili DQ8- pozitivno, celijakiji će razviti samo 3% nositelja rizičnog genotipa, velik dio genetičke podložnosti čine još i danas nepoznati geni izvan HLA sustava. Geni imaju pojedinačni utjecaj u razvoju celijakije i samo su dijelom zajednički pojedinim bolesnicima, što upućuje na genetičku heterogenost bolesti (11).“

„Patološke promjene nalaze se isključivo u sluznici, uglavnom u gornjim dijelovima tankog crijeva, duodenumu i početnom dijelu jejunuma. U rijetkim slučajevima promjene se mogu naći i u ileumu i debelom crijevu što je u proporcionalnom odnosu s težinom kliničke slike (12). Zahvaćene crijevne resice su atrofične, infiltrirane mnogobrojnim intraepitelnim limfocitima (IEL), eozinofilima, neutrofilima i plazma-stanicama, enterociti pokazuju određen stupanj oštećenja, a postoji i hiperplazija kripti. Patohistološki možemo razvrstati promjene u nekoliko kategorija prema modificiranoj Marsh-Oberhuber klasifikaciji, jednoj od najčešće korištenih među patolozima. Prema njoj, razlikujemo tip 0 u kojem nema atrofije resica niti hiperplazije kripti, a broj intraepitelnih limfocita je mali pa se stoga vrlo vjerojatno ne radi o dijagnozi celijakije. U tipu 1 arhitektura sluznice je normalna, ali je broj intraepitelnih limfocita povećan što nam može sugerirati da bi se moglo raditi o celijakiji. Ovakvu sliku možemo vidjeti i u pacijenata na bezglutenskoj prehrani. Za tip 2 je karakteristična hiperplazija kripti, a kod tipa 3, koji dijelimo u a, b i c potkategoriju, se uz to nalazi i atrofija resica. U literaturi se spominje i tip 4 kojeg karakterizira atrofija resica, ali s normalnim brojem intraepitelnih limfocita i normalnom visinom kripti. Povećan broj IEL trebao bi pobuditi sumnju na celijakiju i bez promjena resica i kripti, iako se izolirano povećan broj IEL može naći i u Chronovoj bolesti, parazitarim infekcijama ili autoimunim bolestima (13).“

Tablica 1. Modificirana Marsh-Oberhuber patohistološka klasifikacija celijakije

Marsh – Oberhuber Tip	IEL/100 enterocita	Kripte	Crijevne resice
0	<40	Normalne	Normalne
1	>40	Normalne	Normalne
2	>40	Hiperplastične	Normalne
3a	>40	Hiperplastične	Blaga atrofija
3b	>40	Hiperplastične	Umjerena atrofija
3c	>40	Hiperplastične	Totalna atrofija/nedostatak resica
4	<40	Normalne	Totalna atrofija/nedostatak resica

*Modificirana Marsh-Oberhuber patohistološka klasifikacija celijakije, modificirano prema

Švajdler et al. 2014

5. ANATOMIJA TANKOG CRIJEVA

Tanko crijevo (intestinum tenue), dugo je prosječno šest (četiri do sedam) metara, te ima tri dijela, i to dvanaesnik, tašto crijevo i vito crijevo. Dvanaesnik, duodenum, prvi je crijevni odsječak i dug je približno 25 do 30 cm te nalikuje polumjesecu gdje je uložena glava gušterače. Počevši od *pilorusa*, dvanaesnik najprije ulazi malo prema gore i oblikuje proširenje, *ampulla duodeni*, a potom se nastavlja u silazni dio gdje se ulijeva u gušteračni vod. Na istom mjestu, zajedno s gušteračnim vodom, u dvanaesnik ulijeva se i glavni žučovod koji dolazi iz jetre. Tašto crijevo (*jejunum*) nastavlja se na dvanaesnik, dok je kraj vita crijeva (*ileum*) u donjem desnom dijelu abdomena te trbušnu šupljinu ispunjava tanko crijevo svinuto u više vijuga. Osnovu tankog crijeva tvori glatko mišićje poredano u dva sloja, nutarnju, kružni i izvanjski uzdužni sloj. Unutrašnjost crijeva je obložena sluznicom, koja je u dvanaesniku slična želučanoj sluznici i u podsluznici (submukozi) sadrži mnoštvo crijevnih žlijezda, *gladulae intestinales*, nazvane i kripte, *cryptae*. Manje žlijezda imaju jejunum i ileum te je njihova sluznica nabrana u poprečne nabore i oblikuje mnoštvo sitnih crijevnih resica, *villi intestinales*, koje upijaju hranu. Kraj tankog je crijeva prelazi u crijevni držak - opornjak. Opornjak, *mesenterium*, veže se za stražnju stijenku trbušne šupljine ispred kralješnice i tu prelazi u potrbušnicu koja oblaže trbušne stijenke (parijentalni peritoneum). U tankom crijevu se dovršava probava hrane, i tu su kretnje miješanja i potiskivanja združene, jer sve kontrakcije stijenke tankog crijeva uzrokuju oba gibanja istodobno. Peristaltički valovi se mogu pojaviti u bilo kojem dijelu tankog crijeva i obično su blago izraženi već nakon nekoliko centimetara pa se zato himus sporo giba, prosječno oko 1cm u minuti. Stoga hrana kroz tanko crijevo prolazi po tri do pet sati, što omogućuje učinkovitu resorpciju hranjivih sastojina iz himusa. Pri tome dolaskom hrana u želucu nastaje gastroenterični refluks koji ubrzava gibanje tankog crijeva. U tanko crijevo se izlijevaju sokovi iz gušterače i jetre, a glavni čimbenici kao što su: lokalni podražaji (dodir i podražaj zbog prisutnosti himusa u tankome crijevu) i crijevni hormoni (sekretin i kolecistokinin) utječu na izlučivanje probavnih sokova. Sekretin se izlučuje kad je himus koji dospije u dvanaesnik prekomjerno kiseo i neutralizira ga, a koči i pražnjenje želuca. Kolecistokinin se pak izlučuje ako u dvanaesnik dospije prevelika količina masti i također koči djelatnost želučana mišićja, te potiče pražnjenje žučnog mjehura. Na dan se u tankom crijevu izluči oko 1,8L crijevnog soka, a uz vodu glavne sastavnice crijevnog soka su sluz i probavni enzimi. Sluz štiti crijevnu sluznicu od kiselosti i podražujućeg djelovanja himusa, a najvećim dijelom je izlučuju žlijezde dvanaesnika te crijevne žlijezde (kripte). Kripte oblikuju vrčaste stanice koje izlučuju sluz, a velik broj crijevnih stanica (enterocita) izlučuje vodu i elektrolite.

Crijevne žlijezde stvaraju i brojne probavne enzime koji razlažu hranjive sastojke tijekom njihove apsorpcije kroz epitel. Tu ubrajamo peptidaze koje male peptide razlažu na aminokiseline, lipazu što neutralne masti razlaže na glicerol i masne kiseline, te saharozu, maltazu, izomaltazu i laktazu, koje disaharide razlažu na monosaharide (14).

6. KLINIČKA SLIKA

„Ne postoji tipična klinička slika celijakije. Neki bolesnici nemaju simptome dok neki imaju samo znakove nutritivnog deficita. Simptomi su različiti i često ne ukazuju na povezanost s probavnim sustavom, dok neki pak imaju značajnije gastrointestinalne simptome. Upravo zbog toga ova bolest ima nekoliko podjela i mnogo simptoma, a sve ovisi o spolu i genskoj predispoziciji te količini glutena u prehrani. Ne postoje dva oboljela sa istim simptomima bolesti, svaki oboljeli je drugačiji. Razlozi toj raznolikosti su nepoznati ali mogu ovisiti o dobi i imunološkom statusu osobe, količini i vremenskoj izloženosti organizma glutenu, te stanju gastrointestinalnog trakta (15).“

„Celijakija se danas može dijagnosticirati kod osoba mlađe životne dobi pa sve do starije životne dobi s čitavim nizom atipičnih simptoma i znakova. Radi se o bolesnicima s blagim i dugotrajnim tegobama kao što su kronični umor, anemija, nadutost ili povišene vrijednosti transaminaza. Važno je postaviti ispravnu dijagnozu zbog opasnosti od razvoja malignoma kod neliječene bolesti, zatim potencijalnog prisustva nutritivne deficijencije, opasnost od rađanja djece niske porođajne mase, te popratne pojave drugih autoimunih bolesti. Klasični simptomi u dječjoj dobi se javljaju nakon prestanka dojenja i uvođenja žitarica u prehranu. Dojenče slabije napreduje na težini, blijedo je, nezainteresirano, nezadovoljno, gubi apetit i mišićnu masu. Javlja se generalizirana hipotonija i distenzija abdomena praćena učestalim masnim stolicama. Ponekad se javlja opstipacija i rektalni prolaps. U toj dobi su simptomi jasni i tipični, dok su iza druge godine manje prepoznatljivi ili atipični. Kod djece predškolske i školske dobi prvenstveno se javlja sideropenična anemija, rahitis, niži rast ili zakašnjeni pubertet, dok su odrasloj dobi simptomi i znaci bolesti vrlo različiti (16).“

Najčešće bolesti i stanja povezana s celijakijom

1. Probavni sustav: stomatitis, malapsorpcija, dispepsija, flatulencija, meteorizam, nadutost, gubitak apetita, mršavljenje, primarna bilijarna ciroza jetre, primarni sklerozirajući kolangitis, nealkoholna bolest masne jetre, kronični pankreatitis, bol u trbuhu, izmjena opstipacije i dijareje, obilne masne pjenušave stolice, tumori usne šupljine, ždrijela i jednjaka
2. Hematološki sustav: sideropenična i/ili megaloblastična anemija, hiposplenizam, koagulopatija, ne-Hodgkinov limfom
3. Neuropsihijatrijski sustav: periferna neuropatija, cerebralna ataksija, epilepsija, kronična glavobolja, depresija, anksioznost, kronični umor, psihičko nezadovoljstvo

4. Dermatološke promjene: dermatitis, psorijaza, vitiligo, osip, patološka pigmentacija, hematomi, crvenilo
5. Reproktivni sustav: neplodnost, povećan rizik od spontanog pobačaja, malena rodna masa djece neliječenih trudnica, rana menopauza, smetnje menstrualnog ciklusa
6. Mišićno-koštani sustav: osteoporoza, rahitis, osteomalacija, miopatija, bolovi u kostima, artritis
7. Imunosni sustav: sistemski eritematozni lupus, autoimune bolesti štitnjače, autoimuni hepatitis, dijabetes melitus tip 1, Sjögrenov sindrom (17).

7. KLASIFIKACIJA CELIJAKIJE

Oblici celijakije kao što su tipična, atipična, „tiha“, latentna celijakija i refraktorna smatraju se osnovnim oblicima. Ovisno o području kojeg zahvaća može se pojaviti u raznim oblicima (18). „Tipični oblik bolesti ima klasične simptome poremećaja gastrointestinalnog sustava najčešće s dominantnim simptomima malapsorpcije. Najčešće je javlja sa simptomima dugotrajne dijareje, steatoreje, masne zaudarajuće stolice, pothranjenost, gubitak na tjelesnoj masi, gubitak menstruacije (amenoreja), umor, psihičko nezadovoljstvo, atrofija mišića (sarkopenija), hipoproteinemija, parestezije, hipovitaminoza, periferni edemi, manjak teka, nadutost trbuha. Nakon uvođenja glutena u prehranu, celijakija se može javiti i kod djece. Dijete poprima „žablji izgled“, s velikim nadutim trbuhom i tankim udovima. Crijevni oblik celijakije, kao tipični oblik po istraživanjima pokazuje učestalost od 50%. Posljedica ovog oblika bolesti je atrofija sluznice tankog crijeva. Biopsijom nalazimo tipične promjene sa hiperplazijom kripti i spljoštenje crijevnih vilija“ (19).

„Atipični oblik bolesti rezultat je male apsorpcije hranjivih sastojaka hrane. Neki od simptoma su: anemija, osteopenija, rahitis, osteoporoza i niski rast. Crijevni oblik celijakije manifestira se bolovima u abdomenu, „masnom jetrom“ (steatoza) i povećanim jetrenim enzima. Neki oblici celijakije se javljaju na drugim organskim sustavima, a ne samo na probavnom. „Kožna celijakija“ ili hiperpetiformni dermatitis manifestira se pojavom malih mjehurića na površini kože koljena i lakta. Od strane središnjeg živčanog sustava moguća je pojava cerebralna ataksija, epilepsija, neuropatije i poremećaji u ponašanju. Neki od simptoma koji upućuju atipični oblik su još: ponavljajući aftozni stomatitis, hipoplazija zubne cakline, odgođen pubertet, impotencija, neplodnost, ponavljajući perikarditis i dilatirajuće miokardije.“ (20).

„Tihi oblik bolesti je asimptomatski oblik bolesti te kod njega bolesnici prividno izgledaju zdravo. Tek prilikom histološke analize biopata sluznice tankog crijeva se otkriva njezino oštećenje dok se oboljeli ne tuže na nikakve simptome. Najčešće su to uža rodbina oboljelog sa „jasnim“ simptomima ili moguća screening pretraživanja.“ (21).

Latentni oblik se javlja kad su pozitivni serološki testovi, a negativan nalaz biopsije tankog crijeva. Javlja se asimptomatski te kasnije može prerasti u aktivni oblik. Za neke liječnike latentni oblik celijakije je jednak nedijagnosticiranoj celijakiji, dok se drugi pozivaju da

latentnom obliku prethodi druga autoimuna bolest (npr. dijabetes melitus tipa 1 ili bolest štitnjače) (22).

„Refraktorna celijakija je oblik bolesti otporan na izbacivanje glutena iz prehrane. Obično se javlja pri ponovnom uvođenju glutena na relativno oporavljenu sluznicu. Važno je prepoznati i liječiti refraktornu celijakiju jer kod nepravilnog liječenja može doći do stvaranja limfoma – malignog oblika bolesti. Ovaj oblik celijakije češće se javlja kod bolesnika starije životne dobi. Javlja se u dva oblika bolesti, a oba imaju u podlozi kronično upaljenu sluznicu tankog crijeva poput sluznice kod neliječenih bolesnika. Važna je oboljelom pružiti uz peroralne pripravke i parenteralne pripravke hranjivih tvari (vitamine i minerale). Može se dogoditi da antitijela (endomizijska antitijela – EMA, antitijela na tkivnu transglutaminazu – tTG) u krvi bolesnika nestanu jer se oboljeli pridržavaju stroge dijeta, međutim simptomi bolesti i dalje su prisutni. „Refraktornu celijakiju tip I“ specifična je zbog ekspanzije limfocita smještenih u sluznici. Oboljeli često reagiraju jako dobro na liječenje sa kortikosteroidima ili imunosupresivima. Prognoza „refraktorne celijakije tip II“ je lošija, teže se liječi te se povezuje s klonalnom ekspanzijom intraepitalnih limfocita, malignog oblika bolesti limfnog sustava.“ (23).

8. DIJAGNOSTIKA

„Važno je nikako ne započinjati bezglutensku dijetu prije završenog dijagnostičkog postupka jer bi rezultati pretraga mogli biti lažno negativni, a to znači daljnje odgađanje postavljanja ispravne dijagnoze. Znanje medicinske struke o celijakiji danas je u skladu s rezultatima novih istraživanja sasvim promijenjeno. Stoga nije istina da je celijakija rijetka, izlječiva bolest prolaznog tipa najčešće dječje dobi kao što se nekad smatralo. U dijagnostici celijakije pet je važnih elemenata koji omogućavaju adekvatno provođenje dijagnostičkog postupka: klinička sumnja na celijakiju, serološki testovi (testovi iz krvi), biopsija sluznice tankog crijeva, određivanje genske predispozicije HLA DQ heterodimera i pozitivan klinički odgovor na bezglutensku dijetu (24).“

„Osnovna pravila dijagnostike celijakije su:

1. Dijagnostički postupak potrebno je provoditi dok je osoba konzumira gluten, odnosno, bezglutenskom prehranom rezultati dijagnostičkih pretraga mogu biti lažno negativni.
2. Nakon završetka svih dijagnostičkih postupaka se celijakija isključuje ili potvrđuje.
3. Prvi dijagnostički postupak je određivanje ukupnog imunoglobulina A (IgA) u krvi da ne bi došlo do „lažno negativnog“ nalaza testiranjem protutijela na tkivnu transglutaminazu (IgA tTG) kod bolesnika s deficitom IgA u serumu.
4. Kod jasne sumnje u slučaju negativnog nalaza potrebno je ponoviti negativan serološki ili patohistološki nalaz i provjeriti uzima li osoba gluten u prehrani unazad najmanje 6-8 tjedana prije učinjenih nalaza.
5. Genski test- određivanje DQ2 i DQ8 heterodimera, koristi se kao isključni test jer 30-40% ljudi ima DQ2 i DQ8 pozitivan heterodimer. Kod pozitivnog nalaza potvrđuje se genska podloga za razvoj bolesti ali ne i sigurna dijagnoza.
6. Kod endoskopskog uzimanja uzoraka važno je uzeti na pravilan način 4-6 uzoraka za patohistološku analizu.“ (25).

„Klinička sumnja nezaobilazan je korak pri postavljanju dijagnoze celijakije. Važno je poznavati prirodu ove prevrtljive bolesti kako bi se sumnjalo na postojanje iste. Zbog raznolike kliničke slike teško je bez stručnog znanja i iskustva odmah pomisliti na celijakiju. Često se pravilna dijagnoza postavi kad su prisutne određene komplikacije. Stoga bez pravilno uzete

anamneze i statusa pacijenta je teško dijagnosticirati celijakiju. Serumski protutijela koja se određuju testovima koriste se za probir oboljelih kao inicijalni samostalan test. Osim kod dijagnostike, serološki testovi važni su i kod praćenja bolesnika. Većinom se testovi temelje na mjerenju specifičnih protutijela IgA razreda. Važno je mjerenje koncentracije IgA u krvi na samom početku dijagnostičkog postupka radi isključivanja manjka IgA klase te time zaobići dobivanje „lažno negativnog“ nalaza (26).“

„Biopsija sluznice tankog crijeva zlatni je standard za postavljanje dijagnoze celijakije, posebice kod odraslih. Budući da se promjene sluznice mogu razlikovati od blagih do težih i ne moraju biti ravnomjerno raspoređene po cijeloj sluznici, savjetuje se uvijek uzeti više uzoraka za patohistološku analizu i to iz početnog dijela dvanaesnika najmanje jednu biopsiju te iz druge ili treće trećine dvanaesnika najmanje 4 biopsije. Atrofija sluznice može pokazivati nekoliko stupnjeva prijelaza između uredne i potpuno atrofne sluznice. Crijevne se resice skraćuju i postaju kraće od svog trostrukog promjera. Kripte između njih postaju hiperplastične zbog edema sluznice i infiltracije limfocitima i plazma stanicama koji mogu tvoriti kriptalne apscese. Histološka klasifikacija lezija koja se radi u kliničkoj praksi je Marsh-Oberhuberova klasifikacija po kojoj se potpuno uredan nalaz sluznice zove se preinfiltrativna lezija (Marsh 0) i može se naći u oboljelih s latentnim oblikom bolesti koji imaju pozitivni genetski test. Ako je izgled resica uredan, a broj intraepitelnih limfocita povećan, radi se o infiltrativnoj leziji (Marsh 1). Hiperplastična lezija (Marsh 2), osim povećanog broja intraepitelnih limfocita, pokazuje i produbljene kripte, dok je dužina resica uredna. Destruktivna lezija (Marsh 3) pokazuje klasičan izgled crijevne sluznice u oboljelih s celijakijom, iako se može naći i u nekim drugim bolestima tankog crijeva. Osim ranije navedenih promjena, nađu se i vidno skraćene crijevne resice. Hipoplastičnu leziju (Marsh 4) karakteriziraju depoziti kolagena u mukozu i submukozu (27).“

„Određivanjem HLA-DQ2 i HLA-DQ8 heterodimera korisno je isključivanje celijakije i treba ga odrediti u slučajevima nesigurne dijagnoze te kod osoba bez simptoma koje imaju neku od pridruženih bolesti ili pozitivnu obiteljsku anamnezu. Nazočnost ovih lokusa je neophodna, ali ne i dovoljno za razvoj bolesti. Istraživanja u identičnih blizanaca pokazala su da nisu samo geni HLA odgovorni za pojavu celijakije. HLA DQ2 i HLA DQ8 vrlo su česti u općoj populaciji i njihova prisutnost ne potvrđuje dijagnozu bolesti. Važnost njihovog određivanja jest u osoba s dvojbom serološkim i histološkim nalazima, jer negativan nalaz vjerojatno isključuje celijakiju.“ Nakon postavljanja dijagnoze celijakije i započinjanja bezglutenske prehrane potrebno je pratiti bolesnika i procijeniti klinički odgovor na dijetu. Ukoliko nema

pozitivnog kliničkog odgovora, poboljšanja stanja i nestanka simptoma, potrebno je isključiti nepridržavanje i nedosljedno provođenje bezglutenske prehrane, ali i isključiti komplikacije celijakije (28).

9. KOMPLIKACIJE

Pokazalo se da kasna dijagnoza celijakije (nakon navršenih 50 godina) i / ili nepoštivanje stroge bezglutenske prehrane može dovesti do veće smrtnosti u odnosu na opću populaciju. Iako je rijedak (oko 1% bolesnika kojima je dijagnosticirana celijakija), komplikacije uključuju hiposplenizam, crijevni limfom, adenokarcinom tankog crijeva i ulcerozni jejunoileitis. Javljanje komplikacija treba posumnjati u svih bolesnika koji se unatoč pridržavanju prehrane žale na neobjašnjivu trajnost ili ponovno pogoršanje simptoma (tj. proljev, bol u trbuhu, gubitak težine). Te se komplikacije češće javljaju kada je dijagnoza postavljena u starijih bolesnika i / ili kod onih koji su homozigotni za DQ2 koji ne poštuju strogi bezglutenski način prehrane (29).

9.1. Hiposplenizam

Hiposplenizam - anatomski ili funkcionalni hiposplenizam može se identificirati u oko 30% odraslih bolesnika s celijakijom, a prevalencija se povećava do 80% u bolesnika s komplikacijama. Hipofunkcija slezene usko je povezana ne samo s razvojem komplikacija i drugih autoimunih bolesti povezanih s celijakijom i sa inkapsuliranim bakterijskim infekcijama (tj. Pneumococcus, Haemophilus influenzae, Meningokok). Zbog većeg rizika od nastanka infekcija (u nekim slučajevima smrtonosne ili s ozbiljnim posljedicama) od inkapsuliranih bakterija, preporučuje se anti-pneumokokna i anti-meningokokna cjepiva u ovoj podskupini bolesnika (30).

9.2. Crijevni limfom

Crijevni limfom, povezanost celijakije i karcinoma poznata je više od 50 godina, a odgođena dijagnoza otkriva pacijente s povećanim rizikom od razvoja neoplastičnih bolesti. U posljednjih nekoliko godina, nekoliko studija izvijestilo je o porastu incidencije od 6 do 9 puta veću od one opće populacije za crijevni limfom koji nije Hodgkin T, a u manjoj mjeri i B stanični limfom. Liječenje u slučaju crijevnog limfoma povezanog s celijakijom uključuje kemoterapiju, nakon čega slijedi autologna transplantacija matičnih stanica. Freeman i Chiu su 1986. izvijestili da se crijevni limfom može pojaviti u latentnom stadiju celijakije kada je sluznica morfološki normalna. Međutim, nije poznato imaju li neliječeni pacijenti bez izrazite lezije sluznice povećan rizik od maligniteta. Učestalost limfoma je puno veća nakon šestog desetljeća života,

a to se događa češće u bolesnika koji su bili s dijagnozom celijakije između 50-80 godina starosti. T-stanični limfomi povezani s enteropatijom imaju najjaču povezanost sa celijakijom i prisutni su s multifokalnim i ulcerativnim lezijama. To objašnjava visoku stopu perforacije crijeva kod ovih bolesnika, što ponekad može biti početni prikaz bolesti. Također je visok rizik od perforacije po započinjanju kemoterapije. Kod odraslih s ozbiljnim promjenama biopsije razvija se limfom s rizikom od 8% do 10% kroz nekoliko godina. Čini se da je dob prve dijagnoze celijakije presudan faktor. Kod onih koji su prvi puta dijagnosticirani u kasnom životu (i pretpostavlja se da će zaštitnu dijetu bez glutena pokrenuti mnogo kasnije), otkrivanje limfoma može biti mnogo veće (31).

Ne-Hodgkinovi limfomi i adenokarcinomi probavnog trakta također su češći u bolesnika sa celijakijom nego što se očekivalo. Zanimljivo je da je rizik od raka dojke smanjen kod bolesnika s celijakijom. Većina studija pokazuje povećanu stopu smrtnosti kod bolesnika sa celijakijom, što se ne može uvijek pripisati povećanom riziku od karcinoma u ovih bolesnika. Čak i asimptomatski bolesnici (tiha celijakija) imaju višu stopu smrtnosti u odnosu na opću populaciju. Pokazalo se da dijeta bez glutena ima zaštitni učinak na rizik od zloćudnih bolesti u bolesnika s celijakijom (32).

9.3. Adenokarcinom tankog crijeva

„Adenokarcinom tankog crijeva - izuzetno je rijedak rak u općoj populaciji (5,7 slučajeva / 1.000.000 ljudi godišnje), ali mnogo je češći kod bolesnika oboljelih od celijakije. U usporedbi s limfomima, adenokarcinom tankog crijeva je rijedak, iako se sve češće otkriva.“ Javlja se češće kod ženskih pacijenata pojavom nagle crijevne okluzije i / ili anemije, posebno u bolesnika s kasno postavljenom dijagnozom. Temeljita dijagnostička obrada obavezna je i zahtijeva širok spektar slikovnih testova (npr. CT / MR-enterografija, PET, endoskopija u kapsuli i enteroskopija). Čini se da većina bolesnika ima proksimalnu lokalizaciju tankog crijeva, obično s opstrukcijom tankog crijeva ili krvarenjem. Ako se može izvršiti kompletna kirurška resekcija adenokarcinoma tankog crijeva, prognoza je bolja nego ako je prisutan limfom (33).

9.4. Manjak željeza i anemija

Manjak željeza i anemija mogu komplicirati dobro utvrđenu celijakiju, ali mogu biti i klinička značajka u nedostatku proljeva ili gubitka kilograma. Ako se pojavi anemija nedostatka željeza, treba je temeljito procijeniti, čak i ako je definirana celijakija, budući da mogu postojati i drugi uzroci anemije nedostatka željeza. Najčešće je oslabljeno unošenje željeza u sluznicu dvanaesnika očigledno jer je površinsko apsorpcijsko područje u dvanaesniku velikim dijelom smanjeno, jer je celijakija imunološki posredovana bolest uglavnom usredotočena na proksimalnu sluznicu tankog crijeva. Neke studije također sugeriraju da se gubitak krvi može dogoditi kod celijakije, ponekad zbog prekomjernih poremećaja tankog crijeva, uključujući ulceracije ili neoplastične bolesti, posebno limfom. Oboljeli često imaju smanjenu apsorpciju željeza koja se očituje kao sideropenična ili megaloblastična anemija (34).

9.5. Koagulopatije

Celijakija se može povezati s nepravilnostima faktora koagulacije što rezultira abnormalnom tendencijom krvarenja. Malapsorpcija vitamina K uobičajena je kod kroničnih probavnih smetnji. Smanjenje faktora koagulacije ovisnih o vitaminu rezultira produženjem testova koagulacije poput protrombinskog vremena (PT), međunarodnog normaliziranog omjera (INR) i aktiviranog djelomičnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Nedavno istraživanje pokazalo je da 18,5% neliječenih bolesnika s celijakijom ima produljenje PT-a, a vjerojatno je da su i oni imali anemiju i abnormalne proteine željeza. Simptomatski bolesnici također su imali veću vjerojatnost za produljeni PT. Bolesnici s celijakijom povremeno su prisutni hemoragična dijateza kao njihov prvi simptom. Nastalo krvarenje može biti minimalno do ozbiljno. Terapija je u početku parenteralni vitamin K, ali povremeno će biti potrebni lijekovi u plazmi kod bolesnika s krvarenjem. Malapsorpcija vitamina K vrlo je neuobičajena u bolesnika s celijakijom koji nemaju kontinuiranu malapsorpciju drugih hranjivih sastojaka. Tretman se sastoji prije svega od pokretanja bezglutenske prehrane i ispravljanja nedostatka vitamina K (35).

9.6. Neurološke komplikacije

„Neurološke komplikacije se javljaju u 26% oboljelih, uglavnom nastaju kao posljedica deficita vitamina B12, D i E i djelovanja IgG antitijela, a obuhvaćaju perifernu neuropatiju, cerebelarnu ataksiju, miopatiju, encefalitis, epilepsije i kroničnu glavobolju.“ Ataksija i neuropatija dvije su glavne neurološke komplikacije celijakije koje mogu biti posebno problematične u starijih bolesnika. Poremećaj ravnoteže zbog zahvaćanja živčanog sustava dovodi do većeg rizika od pada kod ovih bolesnika, što dodatno povećava rizik od prijeloma kostiju, posebno u starijih bolesnika sa celijakijom niske gustoće kostiju. Kognitivno oštećenje, posebno ubrzana demencija, uočeno je i kod starijih bolesnika sa celijakijom i nažalost možda ne reagira na bezglutensku dijetu. Ostali neuropatski procesi koji se mogu javiti kod celijakije uključuju čistu motoričku neuropatiju, oblik mononeuritis multipleksa, sindrom sličan Guillain-Barréu i autonomnu neuropatiju. Demencija se može pojaviti kod celijakije, posebno u obliku oštećenja pamćenja. Čini se da prehrana bez glutena u većini bolesnika ne rezultira poboljšanjem neurološke invalidnosti. U seriji slučajeva, najčešće neurološka obilježja bila su amnezija, akalkulija, zbunjenost i promjene ličnosti. Glavobolja je povezana s celijakijom uglavnom je migrena (36).

9.7. Ostale komplikacije

„Rahitis u djece te osteoporoza i osteomalacija u odraslih posljedica su malapsorpcije vitamina D i kalcija. Čak 75% novootkrivenih pacijenata ima smanjenu mineralizaciju i gustoću kostiju; stoga pacijenti s celijakijom imaju 40% veći rizik za frakture od ostatka populacije (37).“

„Depresija i anksioznost od psihičkih poremećaja najčešće se javljaju što se objašnjava općenito lošim raspoloženjem zbog ostalih simptoma i deficijencijom nutrijenata zbog malapsorpcije te mogućim povezanim komorbiditetima (38).“

„Kroničan umor može biti i jedini simptom celijakije, a oko 3% pacijenata koji boluju od kroničnog umora u podlozi imaju celijakiju kao uzrok (39).“

„Dermatitis herpetiformis, kožni oblik celijakije, javlja se u oko 5% oboljelih. Tipična manifestacija je papulovezikularni osip na ekstenzornim stranama udova koji svrbi, no rjeđe se može javiti i u usnoj šupljini, na licu, nuhalnoj regiji ili genitalnom području (40).“

„Neplodnost u neprepoznatih oboljelih kao i povećan rizik spontanih pobačaja, niske porođajne težine djece trudnica s neliječenom bolesti, razne komplikacije u trudnoći i rana menopauza (41).“

10. LIJEČENJE

Striktna bezglutenska dijeta trenutno je jedina terapija za ovu bolest, a činjenica da traje cijeli život i da zahtjeva bezuvjetnu dosljednost, čini je posebno zahtjevnom. Nakon konzumiranja bezglutenske prehrane, kod većine oboljelih napredci su brzo vidljivi te nestaju simptomi. Dok se provodi dijeta bez glutena prognoza bolesti je pozitivna, a kod ne pridržavanja može doći do komplikacija koje mogu biti maligne. Iz tog razloga važnost bezglutenske dijetе neupitna je te predstavlja najsnažniji argument za cjeloživotno izbacivanje glutena u prehrani (42).

Dosadašnja istraživanja pokazala su kako udio oboljelih koji se pridržavaju pravilne prehrane nije optimalan i kreće se 40-80% stoga je edukacija oboljelih o važnosti provođenja striktnе i pravilne bezglutenske dijetе od iznimnog značaja. Kod prehrane potrebno je eliminirati žitarice koje u sebi sadrže pšenicu - gluten i njene kombinacije (pir, durum, kamut, bulgur) ječam, raž te zob koja je kod obrade i skladištenja često onečišćena. Mnoge namirnice ne sadrže prirodno gluten (kukuruz, riža, krumpir, povrće, voće), a mogu se naći dijetetski proizvodi koji ne sadrže gluten i prihvatljivi su oboljelima od celijakija s naznačenom oznakom „gluten free“. U bezglutenskoj dijeti se mogu koristiti žitarice poput amaranta, heljde, prosa, slanutka, leće, graška, kvinoja, soja itd. Spomenute žitarice mogu se naći u raznim dućanima zdrave prehrane (43).

Konzumacija bezglutenske prehrane nije jednostavna te ju je teško prihvatiti i usvojiti nove navike koje dolaze s njom. U prehrambenoj industriji, gluten zbog svojih iznimnih svojstva ima izrazito veliku uporabu, pa tako nije samo univerzalni sastojak kolača, kruha, tjestenina i ostalih proizvoda na bazi žitarica već ga možemo naći u raznim industrijskim proizvodima poput juha, umaka, začina, slatkiša, suhomesnatih proizvoda, pojedinih alkoholnih pića, a nalazimo ih čak i u higijenskim i kozmetičkim proizvodima (ruževi za usne, pasta za zube, vodice za ispiranje usta, šamponi, kreme), lijekovima, vitaminima, suplementima, te u plastelinu, na poštanskim markicama i sl. Zbog tih svojih svojstava široke uporabe u prehrambenoj industriji, vrlo je teško namirnice raspodijeliti na sigurne i zabranjene, jer problematični i opasni mogu biti svi industrijski proizvodi, bez obzira jesu li prirodno bez glutena ili nisu. Stoga nezaobilazno je oprezno čitati deklaracije proizvoda. Oboljeli od celijakije se često susreću s kontaminacijom bezglutenskih namirnica (44).

„Oboljeli se često nađu u kušnji te ponovno pokušaju uzimati proizvode koje u sebi sadrže gluten. Male količine glutena mogu uzrokovati brojne komplikacije na koje je potrebno često

upozoravati pacijente. Prema Codexu Alimentariusu „gluten free“ namirnice dijele se u 3 skupine:

- a) Po prirodi ne sadrže gluten, tj. prolamine pšenice, raži, ječma i zobi. Količina glutena ne smije prijeći više od 20mg/kg (<0,002%)
- b) Sadrži gluten, ali se tehnološkim postupkom odstranjuje. Količina ne smije prijeći više od 200mg/kg (<0,02%)
- c) Kombinacija a) i b). Količina glutena ne prelazi više od 200mg/kg (0,02%) (45).“

„Postoji i skupina hrane koja se može nazvati rizičnom hranom, a takva se hrana može konzumirati tek kada se sa sigurnošću utvrdi da ne sadrži gluten. Takvi proizvodi uključuju instant juhe, kobasice, hrenovke, umak od soje, slatkiše, bombone, neke vrste sladoleda, čips, instant napitci (kava, kakao) i slične namirnice koje mogu sadržavati skriveni gluten. Konzumiranje bezglutenske prehrane povlači za sobom i mogućnost razvitka nuspojava: opstipacija, meteorizam, neadekvatan unos makronutrijenata, prvenstveno proteina i vlakana, B vitamina te natrija, kalija i cinka, što pogotovo može biti problem u dječjoj dobi kada je adekvatna prehrana najbitnija za pravilan rast i razvoj. Posljednjih nekoliko godina nastoji se poboljšati kvaliteta bezglutenske prehrane. Objavljen je podatak kako je čak 81% pacijenata na bezglutenskoj prehrani u roku dvije godine dobilo na tjelesnoj težini. Uzrok leži s jedne strane u oporavku sluznice te boljoj apsorpciji hranjivih tvari, ali i s druge strane u hiperkaloričnoj bezglutenskoj prehrani koja se temelji na povećanom unosu ugljikohidrata.“ Hrana bez glutena ima dodatni ekonomski trošak i ima tendenciju da bude znatno skuplja od ostalih namirnica. U nekim zemljama pacijenti primaju novčanu pomoć za dodatan trošak. Bezglutenska prehrana bi trebala biti uravnotežena te treba pružati dovoljno energije za ispunjavanje individualnih dnevnih potreba. Dnevne potrebe ta energijom trebaju se temeljiti na dobi, spolu i tjelesnoj aktivnosti. Unos ugljikohidrata treba predstavljati 50% do 60% ukupne energetske vrijednosti prehrane. Masti bi trebale biti zastupljene između 30-35% dnevnog unosa, dok je preporučeni unos proteina 10-15% (46).

10.1. Klasifikacija namirnica za oboljele od celijakije

„Zdravstvena ispravnost i kakvoća hrane u nadležnosti je više ministarstava (Ministarstvo poljoprivrede i šumarstva, Ministarstvo zdravstva) i tijela državne uprave (Državni zavod za normizaciju i mjeriteljstvo, Državni inspektorat).“ Njihova podjela prikazana je u tablici niže.

Tablica 2. Klasifikacija namirnica po stupnju rizičnosti

Grupa Namirnica	Dopuštene	Rizične	Zabranjene
Žitarice i namirnice bogate škrobom	Kukuruz, riža, amaran, proso, heljda, brašno rogača, kvinoja, tapioka, kesteni	Čips od krumpira, instant palenta, kukuruzne pahuljice s raznim dodacima	Pšenica i njezini derivati, ječam, raž, pir, bulgur, cou cous, ječmeni slad, tjestenina, gotovi pečeni proizvodi (kolači, pizza, kroasani, krekeri..)
Voće	Sve vrste svježeg ili zamrznutog voća, suho voće (koje nije preliveno brašnom)	Kandirano voće	Suho voće preliveno brašnom
Povrće	Sve vrste svježeg ili smrznutog povrća, konzervirano povrće (bez dodatnih aroma i konzervansa), pire rajčica ili oguljena rajčica	Gotova jela na bazi povrća	Povrće sa žitaricama, panirano povrće ili pečeno u brašnu
Mlijeko i mliječni proizvodi	Svježe ili trajno mlijeko, jogurt, svježe vrhnje, svježi ili zreli sirevi	Napitci na bazi mlijeka, voćni jogurti, aromatizirano vrhnje za kuhanje, tučeno vrhnje, kreme i pudinzi, sirni namazi	Jogurt sa slanom, žitaricama ili keksima

Meso, riba i jaja	Sve vrste mesa i ribe, svježe ili zamrznuti, pršut, konzervirane ribe, jaja	Čajne salame, naresci, kobasice, hrenovke, meso u limenkama, umaci na bazi mesa ili ribe	Panirano meso ili riba, kuhano u umacima koji sadržavaju gluten,
Napitci	Gazirani napitci, bezalkoholna pića, kava, biljni čajevi, voćni sokovi	Voćni sirupi, pripremljene mješavine za frappe, topla čokolada, vodka, gin, viski	Pivo, instant kava, nadomjesci kave koji sadrže ječam
Sladila i slatkiši	Med, šećer, fruktoza, dekstroza, glukozni sirup	Čokolada, praline, kakao u prahu, sladoled	Kupovni kolači i savijače, želirani pudinzi, kupovni slatkiši, keksi

Izvor: Norris JM., Barriga K., Hoffenberg EJ., Taki I., Miao D., *“Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease.”* (47)

10.2. Suplementacija

„Nutritivni status novo dijagnosticiranih pacijenata ovisit će o trajanju aktivne, ali nedijagnosticirane bolesti, opsegu štete koju je bolest nanijela gastrointestinalnom traktu i stupnju malapsorpcije. Neki pacijenti će u vrijeme dijagnosticiranja patiti od gubitka težine, anemije i vitaminsko-mineralnog deficita. Suplementaciju oboljelih od celijakije trebaju obavezno nadzirati liječnici i nutricionisti, u suprotnom može doći do dodatnih problema. Također je bitno da oboljeli od celijakije shvate da zbog oslabljene funkcije imunskog sustava teže podnose različite infekcije ili neka druga stanja (48).“

„Dva su aspekta suplementacije kod oboljelih od celijakije: nadoknada nutrijenata kojima je utvrđen deficit i prevencija bolesti i stanja koji se nerijetko javljaju kao posljedica malnutricije (osteoporoza, anemija, grčevi mišića...). Kod oboljelih od celijakije čest je deficit folne kiseline, jer se kao i željezo, apsorbira u gornjem dijelu probavnog trakta (dio crijeva koji je općenito najviše oštećen celijakijom). Folna kiselina nužna je za sintezu DNK, pa deficit folne kiseline ometa oporavak oštećenoga tankog crijeva. Folna kiselina i željezo ujedno su i terapija

za anemiju. Deficit kalcija i magnezija također se često javlja kod oboljelih od celijakije pa je stoga najprije potrebno odrediti status magnezija u organizmu, jer bez korekcije deficita magnezija, status kalcija i kalija najčešće se ne može korigirati suplementima. Ponekad se suplementacija magnezija mora provoditi intravenski jer oralna suplementacija magnezija može izazvati proljev. Kalcij i magnezij ublažit će grčeve mišića, a zajedno sa vitaminom D daju se u svrhu prevencije osteoporoze (49).“

„Za normalizaciju rada probavnog sustava važni su vitamini B-skupine. Česta je malapsorpcija vitamina B12 (cijanokobalamin), čiji nedostatak uzrokuje pernicioznu anemiju i brojne neurološke poremećaje. Incidencija deficita vitamina B12 kod neliječenih pacijenata varira od 8% do 41% (19, 20). Vrijednosti vitamina B12 normaliziraju se nakon uvođenja bezglutenske dijeta, ali simptomatski pacijenti zahtijevaju suplementaciju. Vrlo često slabljenje imunskog sustava zahtijeva povremenu suplementaciju vitamina A, E i C (50).“

„U procesu probave važnu ulogu ima vitamin K koji služi za formaciju koštanog tkiva i zgrušavanje krvi. Kod oboljelih od celijakije često je prisutan deficit vitamina K. Bitna je suplementacija ovog deficitarnog vitamina zbog prevencije osteoporoze i hemoragije. Potrebno je upozoriti oboljele da kod uporabe suplemenata imaju na umu „gluten free“ oznaku. (51).“

11. PRIKAZ SLUČAJA

S.B. rođen 14.02.1973. primljen je na Odjel gastroenterologije kroz hitnu Službu. Inače u obradi zbog suspektne celijakije. Pacijent već par mjeseci ima smetnje u smislu povremenih grčevitih bolova u gornjem dijelu trbuha, pod oba rebrena luka, s osjećajem punoće, nadutosti uz mučninu, oslabljen apetit, zbog čega je smršavio dosta. Sam pokušava izazvati povraćanje ne bi li mu bilo lakše. Nije bio febrilan, niti imao proljevaste stolice. Nema bolova u prsima. Navodi da mu se grče mišići. Apetit inače dobar, stolica i mokrenje uredni. Ne puši, alkohol negira. Alergije na lijekove negira. Od lijekova uzima Ares 40mg. Pacijentu je napravljena kompletna gastroenterološka obrada.

11.1. Dijagnostika

Stolica-aerobno i mikroaerofilni uvjeti, stolica-na rota viruse, stolica-na adeno viruse, stolica-na norovirus, - negativan

Nativna snimka abdomena stojeći: aerolikvidni nivoi u kolonu, bez distenzije crijeva.

Ne nalazi se pneumoperitoneuma.

MSCT abdomena nativno i postkontzrastno: Primjerena je ct morfologija parenhimskih organa. Koncentrično je zadebljana vijuga jejunuma stijenke debljine do 20 mm na odsječku duljine do 6 cm uuz umnožene i uvećane mezenterijalnim limfonodima koji mjere do 20mm i zamućenje priležućeg mezenterijalnog masnog tkiva. Ne nalazi se slobodne tekućine

Nalaz abdominalnog kirurga: Obađen je djelomično po gastroenterologu (gastroskopija, kolonoskopija, UZV abdomena) koji nisu otkrili uzrok tegoba, sumnja se vrtili oko celijakije. Trbuh je ispod razine prsnog koša, stjenka mekana, palpatorno potpuno bezbolan. Napomena: Nema indikacije za hitnim operativnim liječenjem u trenutku pregleda. Preporuča se dovršiti obradu pacijenta, među ostalim učiniti pasažu crijeva i MR enterografiju.

Nalaz BD-enteroskopije. Nadzor i sedacija anesteziologa.

Aparatom NaviAid Balloon Guided Endoscopy uđe se u želudac, potom u dvanaesnik, te se iza papile duodeni napuše balon i krene pretraga do oko 100 cm u jejunum. Sluznica bez sjaja, neravna, stanjena, sa brojnim promjenama u smislu kroničnog cijeljenja sluznice, brazdama, hiperemijom. Uzete su brojne biopsije za analizu patologa.

SLIKA 1. Endoskopski prikaz tankog crijeva 1



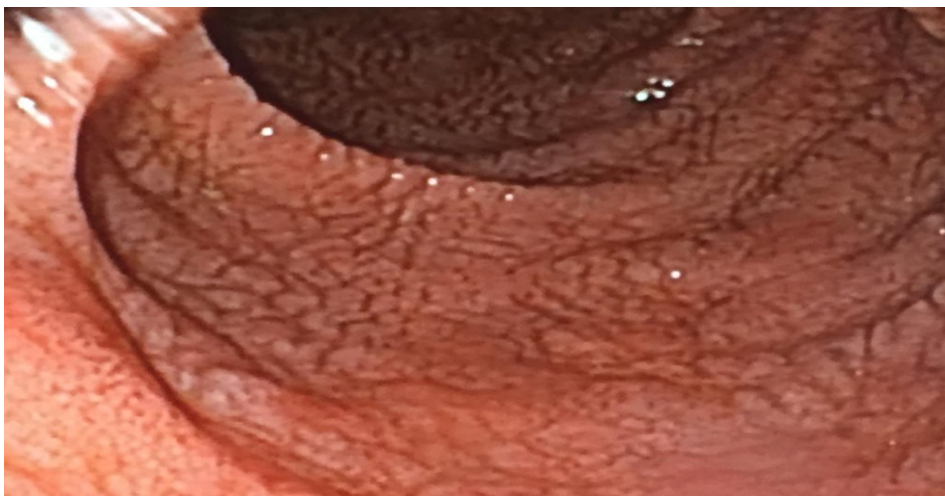
Izvor: Opća bolnica Zadar

SLIKA 2. Endoskopski prikaz tankog crijeva 2



Izvor: Opća bolnica Zadar

SLIKA 3. Endoskopski prikaz tankog crijeva 3



Izvor: Opća bolnica Zadar

PHD nalaz: Materijal su 4 komadića sluznice tankog crijeva čiji površinski epitel većim dijelom nedostaje. Na održanim dijelovima resice su skraćene, zdepastog izgleda, a kripte su hiperplastične, dilatirane i izvijugane. U lamini propriji nalazi se gusti miješani upalni infiltrat s oskudnim intraepitelnim neutrofilima. Vidljive su reparatorne promjene epitela. Imunohistokemijskim bojenjem nađe se više od 70 CD3 pozitivnih intraepitelnih limfocita na 100 enterocita. Nalaz se može uklopiti u uputnu kliničku dijagnozu celijakije (Marsh-Oberhuber tip 3b).

Nakon učinjene obrade u OB Zadar, pacijent dogovorno odlazi u KBC Zagreb gdje se napravi dodatna PHD analiza.

Na konzultaciju je primljeno 12 parafinskih blokova iz KBC „Sestre milosrdnice“. Histološki se u devet parafinskih blokova nalaze limfni čvorovi, dok se u tri parafinska bloka nalazi stijenka crijeva. U svim uzorcima stijenka crijeva, u čitavoj debljini stijenke i okolnom masnom tkivu, nalaze se nodularne i difuzne nakupine atipičnih malih, srednjih i velikih B limfocita koji su imunohistokemijski CD20+, CD10-, bcl6-, CD5-, cyclinD1-, CD23-, bcl2-, CD3-, EBER-, CD30-. Na pojedinim mjestima se nalazi veliki broj stanica koje ne tvore difuzna polja. Proliferativna aktivnost u većem dijelu tumora iznosi oko 30%, no u dijelu tumora, na mjestima gdje se nalaze i brojne velike stanice, proliferativna aktivnost iznosi oko 70%. Unutar pojedinih

nodularnih nakupina imunohistokemijskim bojenjem na CD23 dokažu se ostaci retikulinske mreže limfnih folikula. Oko tumorskih stanica nalaze se i brojne plazma stanice te mali morfološki uredni T limfociti koji pokazuju uredan fenotip (CD2+, CD3+, CD5+, CD56-, CD30-). Veći dio T limfocita pokazuje pomoćnički (CD4+) fenotip, a manji broj pokazuje citotoksični fenotip (CD8+). U svim limfnim čvorovima nalaze se poremećaj arhitekture s mjestimice održanim limfnim folikulima koji su kao i interfolikularna zona, infiltrirani atipičnim malim, srednjim i velikim B limfocitima koji imaju imunofenotip poput onih u stijenci crijeva. Mjestimice se nalazi veliki broj velikih stanica, no one ne tvore difuzne nakupine zbog čega nisu ispunjeni dijagnostički kriteriji za dijagnozu difuznog i velikostaničnog limfoma.

Nakon operativnog zahvata resekcije crijeva s pripadajućim mezenterijem učinjena je pozitronska emisijska tomografija i kompjutorizirana tomografija (PET/CT). Razlog pretrage je pitanje aktivnosti i proširenosti bolesti.

Nalaz:

U limfnim čvorovima vrata nema patološkog nakupljanja analoga glukoze. U neuvećanim limfnim čvorovima desne aksile vidi se pojačano nakupljanje analoga glukoze (SUV max 2,5). Pojačano nakupljanje analoga glukoze vidi se u limfnom čvoru desnog hilusa (SUV max 2,2). U parenhimu oba pluća nema patološkog nakupljanja analoga glukoze. Izraženije nakupljanje analoga glukoze vidi se u visini anastomoze tankog crijeva u području metalnih klipsi (SUV max 4,5), preporučam praćenje. Pojačano nakupljanje se vidi u mekim čestim prednje trbušne stijenke u medijalnoj liniji (SUV max 5,5) odgovara postoperativnim promjenama. U limfnom čvoru uz portalnu venu vidi se pojačano nakupljanje analoga glukoze (SUV max 2,3). U skeletu kao i ostalim dijelovima tijela nema patološkog nakupljanja analoga glukoze.

Dijagnostički CT vrata, toraksa, abdomena i zdjelice učinjena je postkontrasto monofazno u sklopu PET/CT pregleda.

Ne vidi se uvećanih limfnih čvorova u skupini vrata. U desnom hilusu vidi se limfni čvor dimenzija 13x7mm. U preostalim dijelovima medijastinuma limfni čvorovi su veličinom unutar fizioloških granica. Aksilarno obostrano također bez uvećanih limfnih čvorova. Uz portalnu venu vidi se jedan limfni čvor dimenzija 12x8mm. Limfni čvorovi retroperitoneuma lumbalnih regija, uz ilijačne krvne žile i ingvinalno obostrano nisu uvećani. Uvećani su limfni čvorovi mezenterijalnog masnog tkiva, najveći dimenzija 19x5mm. Slezina nije uvećana, kraniokaudalanog promjera 9,8cm, homogenog parenhima, bez vidljivih žarišnih lezija. Vidi se

nekoliko sitnih, nespecifičnih nodula u perifernom dijelu plućnog parenhima oba plućna krila u posteriornom segmentu donjeg reznja lijevo, promjera 5mm. Diskretne smetnje ventilacije u posteriornim dijelovima plućnog parenhima donjih reznjeva obostarano. Ne vidi se infiltrata plućnog parenhima. Ne vidi se pleuralni ni perikardni izljev. Primjerena je morfologija jetre, gušterače te obje nadbubrežne žlijezde. U vratu žučnog mjehur, na mjestu ishodišta duktusa cistikusa vidi se hiperdenzni sadržaj, promjera 5mm, koji može odgovarati konkrementu. Primjerena je debljina stijenke žučnog mjehura. Ne vidi se dilatacije intra ni ekstrahepatalnih žučnih vodova. Bubrezi obostrano uobičajeno smješteni, primjerene veličine, uredne debljine parenhima. Ne vidi se dilatacije kanalnih sustava bubrega obostrano. Metalne klipse na mjestu resekcije i učinjene terminoterminalne anastomoze tankog crijeva, uz blago zadebljanu stijenku priležećih crijevnih vijuga, slobodnog okolnog masnog tkiva. Primjerena je širina crijevnih vijuga. Uredna je prohodnost vena splenoportalne osnovine. Prema svemu postoperativne, tračaste lezije subkutanog masnog tkiva prednje trbušne stijenke, u medijalnoj ravnini suprapubično. Mokraćni mjehur uredno distendiran urinom, primjerene debljine stijenke, bez intraluminalnog sadržaja. Prostata aksijalno dimenzija 4x3cm. Ne vidi se slobodne intraperitonealne tekućine. Ne vidi se litičkih niti sklerotičnih lezija prikazanih dijelova skeleta.

U tijelu nema znakova patološkog metabolizma analoga glukoze koji bi upućivao na metaboličku aktivnu bolest. Pojačan metabolizam vidi se u uvećanom limfnom čvoru desnog hilusa te u uvećanom limfnom čvoru uz portalnu venu te se preporuča daljnje praćenje. Izraženiji metabolizam vidi se u visini terminoterminalne anastomoze tankog crijeva u području metalnih klipsi gdje se također preporuča dalje praćenje. Metabolički su neaktivni uvećani limfni čvorovi mezenterijalnog masnog tkiva. Metabolički su neaktivni sitni, nespecifični nodusi obostrano u plućnom parenhimu, najveći posterobazalno u donjem reznju lijevog pluća.

12. ZAKLJUČAK

Za celijakiju kao kroničnu autoimunu bolest smatra se da je nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem upravo zbog njene šarolike kliničke slike i prevrtljivosti same bolesti. Ova glutenska enteropatija stvara veliki izazov za oboljele jer je u današnje vrijeme gluten prisutan u velikom broju namirnica. Od velike je važnosti paziti na bezglutensku prehranu i planirati obroke tijekom dana što dodatno može stvarati stres kod oboljelih. Do same dijagnoze se teško dolazi te pacijenti moraju obaviti mnogobrojne pretrage prije nego li se dijagnosticira prava dijagnoza. Potrebno je također upozoriti oboljele o posljedicama ne pridržavanja stroge bezglutenske prehrane i mogućim komplikacijama. Informiranje o bolesti je ključno za razumijevanje i pravilno liječenje bolesti. Od velike pomoći mogu biti Udruge oboljelih, gdje oboljeli mogu naći odgovore na mnoga pitanja. Tamo se provode rehabilitacijsko- edukacijski programi, savjetovanja liječnika i nutricionista. Rad društva je vrlo korisno i neophodno te kroz Udrugu oboljeli mogu biti bolje informirani i educirani. Potrebno je oboljelima pružiti potporu i poticati ih na kontinuirano educiranje, a sve u cilju za povećanom kvalitetom života

Literatura

- [1.] Interreg Central Europe, „ Živjeti sa celijakijom“, Preuzeto sa: <http://interreg-central.eu/Content.Node/Focus-on-CD-brochure-CRO.pdf>
- [2.] Selman, „Kuhamo bez glutena“, Selman d.o.o. 2016., str: 12. – 20
- [3.] Kasarda, Donald D. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding?. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2013, 61.6: 1155-1159. Preuzeto sa: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jf305122s>
- [4.] Pozderac, I. i Mijandrušić Sinčić, B. (2019). Poremećaji povezani s glutenom. *Medicina Fluminensis*, 55 (1), 53-58. Preuzeto sa: https://doi.org/10.21860/medflum2019_216320
- [5.] Igbinedion, Samuel O., et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23.40: 7201. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=Non-+celiac+gluten+sensitivity%3A+All+wheat+attack+is+not+celiac.Non-+celiac+gluten+sensitivity%3A+All+wheat+attack+is+not+celiac.&btnG=
- [6.] I. Panjkota Krbavčić, "Prehrana kod celijakije", *Medicus*, vol.17, br. 1_Nutricionizam, str. 87-92, 2008. [Online]. Preuzeto sa: <https://hrcak.srce.hr/38039>. [Citirano: 16.09.2020.]
- [7.] Byass P, Kahn K, Ivarsson A. The Global Burden of Childhood Coeliac Disease: A Neglected Component of Diarrhoeal Mortality? *PLoS ONE* 2011;6(7):e22774. Preuzeto sa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818388>
- [8.] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F i sur.; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63(8):1210–28. Preuzeto sa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917550/>
- [9.] Hrvatski zavod za javno zdrastvo, Preuzeto sa: <https://www.hzjz.hr/periodicne-e/analizapublikacij-podataka-iz-centralnog-zdravstvenog-informacijskog-sustava-republike-hrvatske-cezih/>
- [10.] Greco, Luigi, et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World journal of gastroenterology*: WJG, 2011, 17.45: 4971. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=Burden+of+celiac+disease+in+the+Mediterranean+area&btnG=

- [11.] Byrne, Greg; Feighery, Conleth F. Celiac disease: diagnosis. In: Celiac Disease. Humana Press, New York, NY, 2015. p. 15-22. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=+Byrne+G.%2C+Feighery+C.F.+%282015%29+Celiac+Disease%3A+Diagnosis.+In%3A+Ryan+A.+%28eds%29+Celiac+Disease.+Methods+in+Molecular+Biology%2C+vol+1326.+Humana+Press%2C+New+York%2C+NY&btnG=
- [12.] Vrhovac B, Jakšić B, Vucelić B (Ur.) Interna Medicina (4. izdanje), Zagreb, Naklada Ljevak, str. 738.-741.
- [13.] Antonioli, Donald A. Celiac disease: a progress report. Modern pathology, 2003, 16.4: 342-346. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=Antonioli+DA+%282003%29+Celiac+disease%3A+a+progress+report.+Mod+Pathol.+Apr%3B16%284%29%3A342-+6.&btnG=
- [14.] Keros P, Matković B, “Anatomija i fiziologija”- udžbenik za učenike srednjih medicinskih škola (3. Izdanje), Zagreb, Naknada Ljevak, str. 119.-121.
- [15.] Hrvatski zavod za javno zdrastvo. Preuzeto sa: <https://javno-zdravlje.hr/gluten-i-celijakija/>
- [16.] Tomašić, V.; Lerotić, I., Coeliac, D. 2013. Preuzeto sa: http://www.hdod.net/rad_drustva/Celijakija_2013.pdf
- [17.] Eshasni - Ardakani, Mohammad Javad, et al. Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. Archives of Iranian medicine, 2013, 16.2: 78. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=Ehsani-Ardakani+MJ%2C+Rostami+Nejad+M%2C+Villanacci+V+i+sur.+Gastrointestinal+a+nd+non-gastrointestinal+presentation+in+patients+with+celiac+disease.+Arch+Iran+Med+2013%3B16%282%29%3A78%E2%80%9382+&btnG=
- [18.] Tye - Din, Jason A.; Galipeau, Heather J.; Agardh, Daniel. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. Frontiers in pediatrics, 2018, 6: 350. Preuzeto sa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00350/full>
- [19.] Votava - Raić, Ana, et al. Celijakija–bolest djece i odraslih. Peditria Croatica, 2006, 50.Suppl 1: 17-31

- [20.] I. Barbarić, "Celijakija – pregled i predviđanja", *Medicina Fluminensis*, vol.44, br. 3-4, str. 229-234, 2008. [Online]. Preuzeto sa: <https://hrcak.srce.hr/31392>. [Citirano: 18.09.2020.]
- [21.] Horvat, D., Celijakija-prikaz slučaja. 2016. PhD Thesis. University North. University centre Varaždin. Department of Biomedical Sciences. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=I.+Barbari%C4%87%3B+Celijakija+%E2%80%93+pregled+i+predvi%C4%91anja%2C+Medicina+2008.%2C+Vol+44%2C+No3-+4%2C+p.+229-234+&btnG=
- [22.] Kumar, Ashok, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertility and sterility*, 2011, 95.3: 922-927. Preuzeto sa: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(10\)02775-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(10)02775-5/fulltext)
- [23.] Rodriguez - Justo, M., i sur. Monoklonalnost i imunofenotip intraepitelnih limfocita u limfocitnom gastritisu. *Austin J Clin Pathol*, 2014, 1,1: 5. Preuzeto sa: https://www.researchgate.net/profile/Manuel_Rodriguez-Justo/publication/261357705_Monoclonality_and_Immunophenotype_of_Intraepithelial_Lymphocytes_in_Lymphocytic_Gastritis/links/00b49533ecf389c323000000/Monoclonality-and-Immunophenotype-of-Intraepithelial-Lymphocytes-in-Lymphocytic-Gastritis.pdf
- [24.] West, Joe, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj*, 2004, 329.7468: 716-719. Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC518895/>
- [25.] Solaymani -Dodaran, Masoud; West, Joe; Logan, Richard FA. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102.4: 864-870. Preuzeto sa: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/48196359/Long-Term_Mortality_in_People_With_Celia20160820-11632-9s84ne.pdf?1471693467=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLong_Term_Mortality_in_People_With_Celia.pdf&Expires=1600450496&Signature=K4aUDHgDD-yz2H9JFrHspNXBmi0Y52RfA7Bfef8NQtpmzGsvWUU6pysBIgmt8we9CVSolNdkmqoWClAkWc8KHxzZCiIv88jHriALyrJPjrMwK~mmeeaMSWWM~TE0EbHeFBgMRBIZIz1Dvt3gKUQ-ubA2P0fu2IHLboHwzculpOOg4LZ~gPsEM~wnU7sao824~YkvKR9j9wc-VdrTQC7YuLgRkKWKMQHnMsiFSe6H46XdV6mZC62WHWgxIKqKtRb5CqiBuF

[iDLeUHHKMXfkEI-eJ2jq92IY-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/)

[UKL9tC1frIIFjE6D95CgCfOP6156fJNVpAPrhO2ySLdWq7V2MT1L~YA &Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/)

- [26.] Čuković S., Čavka, M. Crnčević Urek, M. Brinar i N. Turk, "Celijakija u odrasloj dobi", *Medicus*, vol.21, br. 2_Gastroenterologija, str. 179-186, 2012. [Online]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/101973>. [Citirano: 16.09.2020.] Preuzeto sa: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=150342
- [27.] Kagnoff, Martin F. AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 2006, 131.6: 1977-1980. Preuzeto sa: <https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2806%2902226-8/fulltext>
- [28.] Gujral, Naiyana; Freeman, Hugh J.; Thomson, Alan BR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2012, 18.42: 6036. Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>
- [29.] Green, P. H.; Jabri, Bana. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2002, 31.2: 625-639. Preuzeto sa: <https://europepmc.org/article/med/12134621>
- [30.] Di Sabatino, Antonio, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006, 4.2: 179-186. Preuzeto sa: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(05\)00982-1/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(05)00982-1/fulltext)
- [31.] Isaacson, P. G.; Wright, D. H. Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *The Lancet*, 1978, 311.8055: 67-70. Preuzeto sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673678900041>
- [32.] Catassi, Carlo, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama*, 2002, 287.11: 1413-1419. Preuzeto sa: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194747>
- [33.] Catassi, Carlo; Bearzi, Italo; Holmes, Geoffrey KT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*, 2005, 128.4: S79-S86. Preuzeto sa: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00196-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00196-4/fulltext)
- [34.] Harper, Jason W., et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology*, 2007, 82.11: 996-1000. Preuzeto sa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajh.20996>
- [35.] Chen, Carolyn S.; CUMBLER, Ethan U.; TRIEBLING, Andrzej T. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. *Journal of general internal*

- medicine, 2007, 22.11: 1608-1612. Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219795/>
- [36.] Briani, Chiara, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *Journal of neuroimmunology*, 2008, 195.1-2: 171-175. Preuzeto sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165572808000313>
- [37.] Rawashdeh, M. O.; Khalil, B.; Raweily, E. Celiac disease in Arabs. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1996, 23.4: 415-418. Preuzeto sa: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/1996/11000/celiac_disease_in_arabs.9.aspx
- [38.] Hauser, Winfried, et al. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2010, 16.22: 2780. Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883134/>
- [39.] Logan, Alan C.; Wong, Cathy. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Alternative Medicine Review*, 2001, 6.5: 450-460. Preuzeto sa: <https://www.ivhealth.com.au/wp-content/uploads/2019/08/Chronic-fatigue-and-oxidative-stress.pdf>
- [40.] Askling, Johan, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*, 2002, 123.5: 1428-1435. Preuzeto sa: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00275-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00275-5/fulltext)
- [41.] Singh, Prashant, et al. Celiac disease in women with infertility. *Journal of clinical gastroenterology*, 2016, 50.1: 33-39. Preuzeto sa: https://pure.mpg.de/rest/items/item_2540157_9/component/file_2553730/content
- [42.] Niewinski, Mary M. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 2008, 108.4: 661-672. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=NIEWINSKI%2C+Mary+M.+Advances+in+celiac+disease+and+gluten-free+diet.+Journal+of+the+American+Dietetic+Association%2C+2008%2C+108.4%3A+661-672.&btnG=
- [43.] Lee, A. R., et al. Economic burden of a gluten-free diet. *Journal of human Nutrition and Dietetics*, 2007, 20.5: 423-430. Preuzeto sa: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.662.8399&rep=rep1&type=pdf>

- [44.] Saturni, Letizia; Ferretti, Gianna; Bacchetti, Tiziana. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients*, 2010, 2.1: 16-34. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=SATURNI%2C+Letizia%3B+FERRETTI%2C+Gianna%3B+BACCCHETTI%2C+Tiziana.+The+gluten-free+diet%3A+safety+and+nutritional+quality.+Nutrients%2C+2010%2C+2.1%3A+16-34&btnG=
- [45.] Kupper, Cynthia. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*, 2005, 128.4: S121-S127. Preuzeto sa: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00193-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00193-9/fulltext)
- [46.] Cosness, Jacques, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 6.7: 753-758. Preuzeto sa: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(07\)01200-1/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(07)01200-1/fulltext)
- [47.] Norris, Jill M., et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama*, 2005, 293.19: 2343-2351. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=NORRIS%2C+Jill+M.%2C+et+al.+Risk+of+celiac+disease+autoimmunity+and+timing+of+gluten+introduction+in+the+diet+of+infants+at+increased+risk+of+disease.+Jama%2C+2005%2C+293.19%3A+2343-2351.&btnG=
- [48.] Caruso, Roberta, et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of medicine*, 2013, 45.8: 522-531. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=CARUSO%2C+Roberta%2C+et+al.+Appropriate+nutrient+supplementation+in+celiac+disease.+Annals+of+medicine%2C+2013%2C+45.8%3A+522-531.&btnG=
- [49.] Wierdsma, Nicolette J., et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*, 2013, 5.10: 3975-3992. Preuzeto sa: <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/10/3975/htm>
- [50.] Dahele, Anna; GHOSH, Subrata. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 2001, 96.3: 745-750. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=DAHELE%2C+Anna%3B+GHOSH%2C+Subrata.+Vitamin+B12+deficiency+in+untreated+celiac+disease.+The+American+journal+of+gastroenterology%2C+2001%2C+96.3%3A+745-750.&btnG=

[51.] Djuric, Zlatko; ZIVIC, Sasa; KATIC, Vuka. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin K-deficiency bleeding. *Advances in therapy*, 2007, 24.6: 1286-1289. Preuzeto sa: https://scholar.google.com/scholar?hl=hr&as_sdt=0%2C5&q=DJURIC%2C+Zlatko%3B+ZIVIC%2C+Sasa%3B+KATIC%2C+Vuka.+Celiac+disease+with+diffuse+cutaneous+vitamin+K-deficiency+bleeding.+Advances+in+therapy%2C+2007%2C+24.6%3A+1286-1289.&btnG=

Popis slika

Slika 1. Endoskopski prikaz tankog crijeva 1.....	33
Slika 2 Endoskopski prikaz tankog crijeva 2.....	33
Slika 3. Endoskopski prikaz tankog crijeva 3.....	34

Popis tablica

Tablica 1.Modificirana Marsh-Oberhuber patohistološka klasifikacija celijakije.....	12
Tablica 2. Klasifikacija namirnica po stupnju rizičnosti.....	29