

# Celijakija

---

Šupek, Vladimir

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:053539>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Vladimir Šupek

**CELIJAKIJA**

Završni rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Vladimir Šupek

**CELIJAKIJA**

Završni rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Božena Čurko-Cofek, dr. med.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 37 stranica, 10 slika, 1 tablicu, 79 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Celijakija je kronična autoimuna bolest tankog crijeva uzrokovana preosjetljivošću na gluten kao posljedica genetske podloge, promjene u sastavu crijevne mikrobiote i virusnih infekcija. Patogeneza bolesti je kompleksna jer dolazi do aktivacije mehanizama urođene i stečene imunosti što rezultira histološkim promjenama u obliku upale tankog crijeva, atrofije crijevnih resica i hiperplazije kripti što je praćeno pojavom kliničkih simptoma bolesti. Klinička slika je raznolika jer se bolest osim u gastrointestinalnom traktu može manifestirati i u drugim organskim sustavima te tako dovesti do težih posljedica. Gastrointestinalni simptomi koji se najčešće javljaju u oboljelih su proljev, nadutost, aftozni stomatitis, konstipacija, kronična abdominalna bol i povraćanje, dok se od ekstraintestinalnih simptoma često javljaju osteoporoza, anemija i *Dermatitis herpetiformis*. Učestalost bolesti u populaciji utvrđuje se serološkim pretragama i biopsijom tankog crijeva koja pokazuje stupanj oštećenja crijevnih resica. Dijagnoza celijakije postavlja se ukoliko je zadovoljeno 4 od 5 dijagnostičkih kriterija (klinički simptomi, serološki i genetički testovi, biopsija, odgovor na terapiju). Trenutno jedina dostupna terapija koja se koristi u liječenju osoba sa celijakijom je striktna bezglutenska dijeta što podrazumijeva izbjegavanje proizvoda koji sadrže gluten.

**Ključne riječi:** Celijakija; Gluten; Imunološki odgovor; Bezglutenska prehrana

## SUMMARY

Celiac disease is a chronic autoimmune disease of the small intestine caused by hypersensitivity to gluten because of the genetic basis of the disease, changes in the composition of the intestinal microbiota and viral infections. The pathogenesis of the disease is complex because the activated mechanisms of innate and acquired immunity result in histological changes in the form of inflammation of the small intestine, atrophy of intestinal villi and hyperplasia of the crypts, leading to the appearance of clinical symptoms of the disease. The clinical presentation is diverse because the disease can manifest itself in other organ systems besides the gastrointestinal tract, thus leading to more serious consequences. Gastrointestinal symptoms most often in patients are diarrhoea, flatulence, aphthous stomatitis, constipation, chronic abdominal pain and vomiting, while extraintestinal symptoms often include osteoporosis, anaemia and *Dermatitis herpetiformis*. The frequency of the disease in the population is determined by serological tests and small intestine biopsy, which shows the degree of intestinal villi damage. Celiac disease is diagnosed if 4 out of 5 criteria are met (clinical symptoms, serological and genetic tests, biopsy, response to therapy). Currently, the only available therapy used in the treatment of patients with celiac disease is a strict gluten-free diet, which means avoiding products containing gluten.

**Key words:** Celiac disease;, Gluten; Immune response; Gluten-free diet

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA</b> .....           | 1  |
| <b>2. SVRHA RADA</b> .....                        | 3  |
| <b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b> ..... | 4  |
| <b>3.1. Epidemiologija</b> .....                  | 4  |
| <b>3.2. Etiologija</b> .....                      | 5  |
| 3.2.1. Genetska podloga bolesti .....             | 5  |
| 3.2.2. Okolišni čimbenici .....                   | 7  |
| 3.2.2.1. <i>Gluten</i> .....                      | 7  |
| 3.2.2.2. <i>Dojenje</i> .....                     | 10 |
| 3.2.2.3. <i>Mikroorganizmi</i> .....              | 11 |
| <b>3.3. Patogeneza celijakije</b> .....           | 14 |
| 3.3.1. Mehanizam imunološkog odgovora.....        | 15 |
| 3.3.2. Histološke promjene .....                  | 19 |
| <b>3.4. Klinička slika</b> .....                  | 21 |
| <b>3.5. Dijagnostika celijakije</b> .....         | 22 |
| <b>3.6. Terapija</b> .....                        | 23 |
| <b>4. RASPRAVA</b> .....                          | 25 |
| <b>5. ZAKLJUČCI</b> .....                         | 28 |
| <b>6. LITERATURA</b> .....                        | 29 |
| <b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....                         | 37 |

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA

Celijakija je kronična autoimuna bolest koja primarno zahvaća sluznicu tankoga crijeva. Uzrokovana je unosom glutena hranom kod pojedinaca koji ispoljavaju genetsku predispoziciju (1,2). Donedavno se za celijakiju pretpostavljalo da je rijetka gastrointestinalna bolest koja zahvaća mlađu populaciju, ali su novije spoznaje pokazale da se može pojaviti u bilo koje doba života (3), pri čemu prosječan broj oboljelih u ukupnoj populaciji iznosi oko 1% (4). Posljednjih godina celijakija postaje rastući medicinski i socio-ekonomski problem. Naime, istraživanje je pokazalo da se posljednjih desetljeća incidencija celijakije prosječno povećava za 7,5% godišnje (5), a procjenjuje se da kod 50% oboljelih od celijakije bolest nije dijagnosticirana (6). Upravo kod osoba čija bolest nije na vrijeme dijagnosticirana može doći do jačeg oštećenja crijevne sluznice, poremećaja apsorpcije hranjivih tvari i težih kliničkih oblika bolesti (7).

Gluten po svojoj građi spada u proteine. Nalazi se uglavnom u žitaricama, većinom u pšenici, ječmu i raži, gdje čini oko 80% svih proteina (8). Građen je od brojnih proteinskih i aminokiselinskih komponenata, od kojih se glavnim strukturnim jedinicama mogu smatrati glijadin i glutenin (9). Glavne strukturne jedinice glutena spadaju u skupinu prolamina čija je karakteristika da su bogati aminokiselinama prolin i glutamin koje uzrokuju teškoće tijekom probave glutena (3). Poznato je da su polipeptidi koji sadrže visok udio prolina otporni na razgradnju probavnim enzimima pa se stoga nakupljaju u tankom crijevu i potiču pokretanje imunoloških mehanizama koji dovode do oštećenja sluznice crijeva (9).

Sve učestaliji poremećaji koje možemo povezati s glutenom osim celijakije su alergija na pšenicu i necelijakna osjetljivost na gluten (10).

Alergija na pšenicu očituje se pokretanjem imunološke reakcije na unesenu žitaricu, prilikom čega dolazi do stvaranja IgE protutijela koja nastaju interakcijom limfocita B i pomoćničkih limfocita 2. IgE protutijela prepoznaju specifični alergen, u ovom slučaju netopljive glijadine, pri čemu stimuliraju efektorske stanice imunološkog sustava koje izazivaju alergijsku reakciju (11,12).

Necelijakna preosjetljivost na gluten, često nazvana samo preosjetljivost na gluten, pripisuje se stvaranju probavnih smetnji uslijed konzumacije žitarica koje sadrže gluten. Za razliku od alergijske reakcije i celijakije, kod osjetljivosti na gluten ne dolazi do stvaranja protutijela ili



autoimune reakcije. Također, za razliku od celijakije, ne dolazi do dugoročnog oštećenja crijeva te simptomi obično nestaju ukoliko se smanji dnevni unos glutena (13).

Jedini djelotvorni postupak liječenja celijakije je stroga bezglutenska dijeta (GFD –engl. *Gluten-Free Diet*). Iz prehrane se izbace svi proizvodi koji sadrže gluten, te se zamijene s bezglutenskim varijantama (1). Iako ovaj način prehrane uvelike doprinosi unaprjeđenju zdravlja osoba koje boluju od celijakije, problem koji se javlja je nutritivni učinak takve prehrane (14). Dodatni problem kod provođenja GFD-a predstavlja činjenica da se gluten, osim u žitaricama, može pronaći u brojnim drugim namirnicama za koje se ne očekuje da ga sadrže poput sladoleda, prerađenog mesa (naresci, kobasice) te različitih umaka i nadjeva (15).

## 2. SVRHA RADA

Ranije navedeni podatci o značajnom porastu incidencije celijakije poticaj su za intenziviranje istraživanja koja bi pridonijela boljem razumijevanju etiopatogenetskih čimbenika koji dovode do celijakije. Pozitivan pomak učinjen je posljednjih godina u dijagnostici celijakije što se može pripisati većoj raspoloživost testova probira. S druge strane, trendu porasta ove bolesti pridonosi povećana konzumacija glutena hranom te promjene u njegovoj kvaliteti i nutritivnoj vrijednosti (16,17). Obzirom da je celijakija bolest koja utječe na različite sfere života i zahtijeva značajne prilagodbe životnog stila, naročito prehrane, kako bi se očuvalo zdravlje, važno je da mi kao zajednica razumijemo ovu bolest, da radimo na usavršavanju dijagnostičkih metoda i osiguramo odgovarajuću zdravstvenu skrb, socijalnu integraciju i podršku oboljelima.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Celijakija je multisistemski poremećaj posredovan imunološkim odgovorom kod genetski osjetljivih osoba koji za izravnu posljedicu ima nastanak oštećenja sluznice crijeva (18).

#### 3.1. Epidemiologija

Kako bi se odredila učestalost bolesti u populaciji provode se serološke pretrage i biopsija tankog crijeva koja pokazuje stupanj zahvaćenosti crijevnih resica.

Na svjetskoj razini prevalencija celijakije utvrđena serološkim testovima iznosi 1,4%, dok prevalencija potvrđena biopsijom iznosi 0,7%. U Europi prevalencija bolesti iznosi 1,3% pri čemu je najveća u zemljama sjeverne Europe (Švedska, Norveška i Danska) gdje iznosi 2-3%. U europskim zemljama koje imaju navedenu nižu prevalenciju (19) nedavne studije ukazuju na sve veći porast broja slučajeva među djecom i adolescentima (5). U Sjevernoj Americi stopa prevalencije utvrđena serološkim pretragama iznosi 1,4% te nije ustanovljena značajna razlika među državama (Kanada, Sjedinjene Američke Države (SAD) i Meksiko) (19). Prema podacima „*National Health and Nutrition Examination Surveys*“ istraživanje provedeno u SAD-u utvrdilo je razliku u prevalenciji bolesti među pojedincima različitih rasa i etničkih skupina. Stopa prevalencije među bijelcima iznosila je 1,0%, među Hispanoamerikancima 0,3% te Afroamerikancima 0,2% (6). Na ostalim kontinentima prevalencija bolesti iznosi između 1,1-1,4%. Južna Amerika bilježi porast prevalencije u državama s povećanim rizikom za razvoj bolesti poput Venecuele, Kolumbije i Čilea. U Africi je evidentira najveća stopa prevalencije od 5,6% među pripadnicima Zapadne Sahare, što se pripisuje povećanoj konzumaciji glutena i učestalosti HLA gena među populacijom. Unutar Azije prevalencija varira među državama pri čemu zemlje Bliskog Istoka (Iran, Turska, Izrael, Saudijska Arabija) i jugoistoka Azije (Indija, Malezija i Egipat) bilježe višu stopu prevalencije od Istočne Azije (19).

Broj novih slučajeva (incidencija) veći je u žena nego u muškaraca u omjeru 1,3-3:1 (18). Stopa incidencije kod žena iznosi 17,4%, a kod muškaraca 7,8%. Također, stopa incidencije od 21,3% ukazuje na povećan rizik od razvoj bolesti u mlađoj populaciji, nego u odraslima gdje je incidencija 12,9% (19).

### 3.2. Etiologija

Ulaskom strane tvari u organizam aktivira se imunološki odgovor domaćina koji napada i uništava unesenu tvar. Međutim, u određenim situacijama imunološki odgovor se pogrešno aktivira, pri čemu tijelo prepoznaje vlastito zdravo tkivo kao strano što je poznato kao autoimuna reakcija (20), a bolesti kod kojih se javlja ovaj poremećaj nazivaju se autoimune bolesti. Među njih ubrajamo i one vezane za gluten kod kojih dolazi do aktivacije imunološkog sustava prilikom probave glutena, što dovodi do oštećenja crijeva (10).

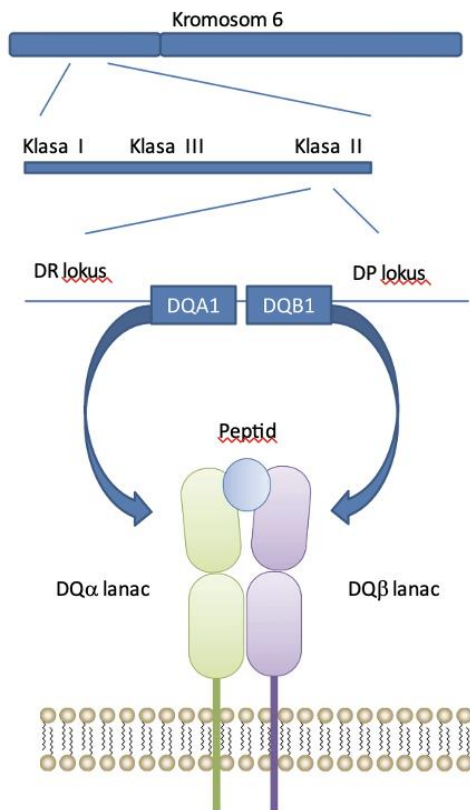
Uzroci i mehanizmi nastanka autoimunih bolesti mogu biti različiti. Najčešće su to genetski, okolišni i imunološki čimbenici. Etiopatogeneza celijakije je kompleksna jer uključuje kombinaciju svih ovih čimbenika i njihovu međusobnu interakciju (21,22)

#### 3.2.1. Genetska podloga bolesti

Kao i kod drugih autoimunih bolesti, nasljedni faktor igra ključnu ulogu u razvoju celijakije. Kod 10-15% slučajeva oboljelih od celijakije utvrđeno je prisustvo naslijeđenih gena koji pogoduju nastanku bolesti. Genetsku podlogu bolesti podupire činjenica da jednojajčani blizanci pokazuju visok stupanj podudarnosti pojave bolesti, u rasponu od 75-80%. Istraživanja su pokazala da je bitan uvjet za razvoj celijakije prisutnost HLA DQ2/DQ8 haplotipa (23). Globalno gledano 40% svjetskog stanovništva nosi gene za HLA DQ2 i HLA DQ8, no samo 3% razvije bolest (24), što upućuje na činjenicu da uz genetske postoje i drugi čimbenici koji će uvjetovati nastanak bolesti.

HLA DQ2 i DQ8 su humani leukocitni antigeni koji se smatraju jednim od najbitnijih čimbenika za razvoj celijakije. Kod većine oboljelih izražen je HLA DQ2 haplotip (90%), dok se u manjoj mjeri javlja i HLA DQ8 (5%) (22).

HLA regija nalazi se na p kraku kromosoma 6 (6p21.3) koji čini kraći dio kromosoma. Na njemu se nalazi HLA kompleks koji se sastoji od većeg broja gena odnosno lokusa. Svaki lokus podliježe polimorfizmu što omogućuje prisutnost različitih alela. Specifični lokusi za nastanak celijakije nalaze se na specifičnoj regiji unutar klase II na DQ lokusu. Unutar klase II geni HLA-DQA1 i HLA-DQB1 kodiraju specifične proteine alfa i beta lanca, koji formiraju heterodimerne HLA-DQ molekule (25) (Slika 1). Prisutnost DQB1\*03:02 i DQA1\*03 alela omogućuje kodiranje alfa i beta lanaca specifičnih za molekulu HLA-DQ8, pri čemu se alel DQB1\*03:02 javlja u 20% bolesnika sa celijakijom (25).



**Slika 1. Strukturni prikaz genske i proteinske strukture HLA-DQ lokusa.** Prilagođeno prema: (25)

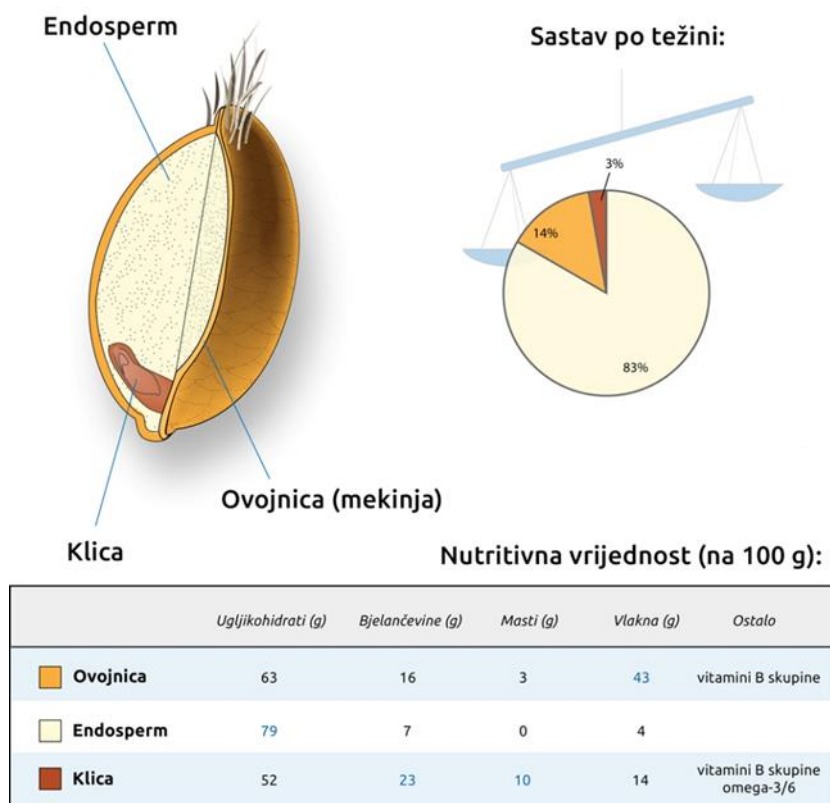
Uloga HLA-DQ molekula je vezanje za površinu antigen-prezentirajućih stanica (APC - engl. *Antigen Presenting Cells*), pri čemu pospešuje odgovor CD4<sup>+</sup> limfocita T na peptidni antigen. Ovisno o redosljedju aminokiselina u lancu, specifična HLA molekula s jedinstvenim setom peptidnih antigena na sebe veže komplementarni lanac aminokiselina. HLA-DQ2 i HLA-DQ8 mogu na sebe vezati jedino peptide izvedene iz glutena, pri čemu se oni najprije moraju ionizirati, poprimajući negativan naboj u crijevima procesom deaminacije pod djelovanjem tkivne transglutaminaze 2 (tTG2) (25).

### 3.2.2. Okolišni čimbenici

Glavni okolišni čimbenik za razvoj celijakije je gluten. Obzirom da se celijakija ne pojavljuje kod svih osoba koje konzumiraju gluten, jasno je da razvoju bolesti pridonose i neki drugi čimbenici rizika, kao što je vrijeme izlaganja glutenu, dojenje, uporaba antibiotika tijekom trudnoće, djelovanje mikroorganizama, što sve može dovesti do promijene u raznolikosti i strukturi crijevne mikrobiote (26,27).

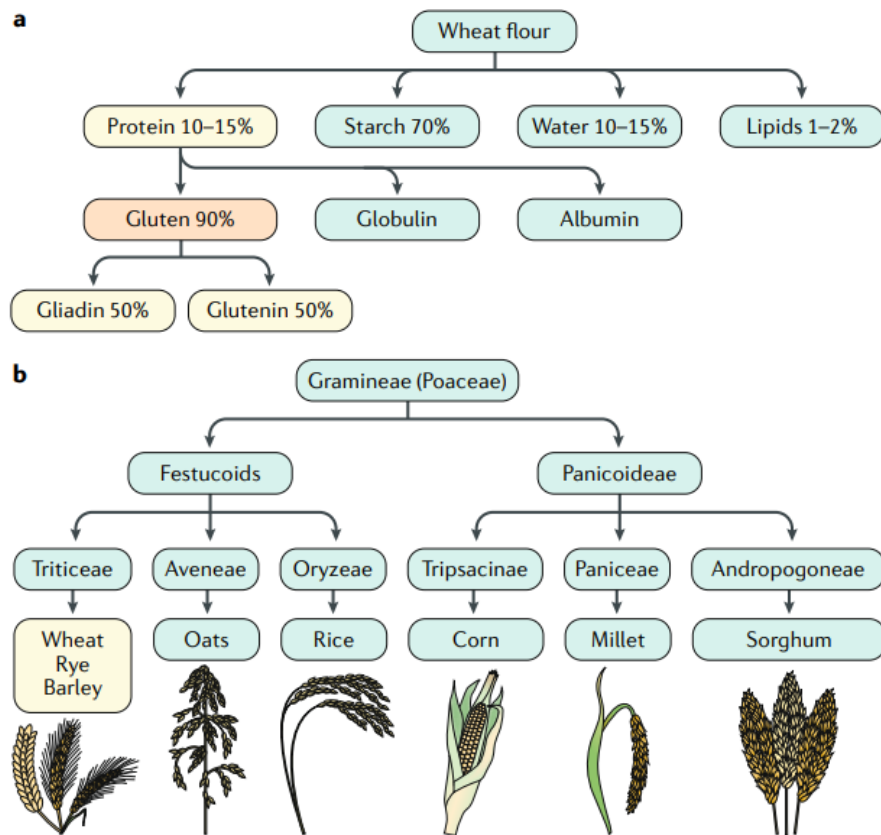
#### 3.2.2.1. *Gluten*

Gluten je mješavina proteina kojeg možemo naći u žitaricama roda *Triticeae* (pšenica, ječam, raž) (28). Zrno žitarica se sastoji od tri dijela: ljuske, klice i endosperma, od čega najveći udio zrna zauzima endosperm (80-85%) (29) za kojeg se smatra da je glavni dio zrna od kojega se dobiva bijelo brašno (30) (Slika 2).



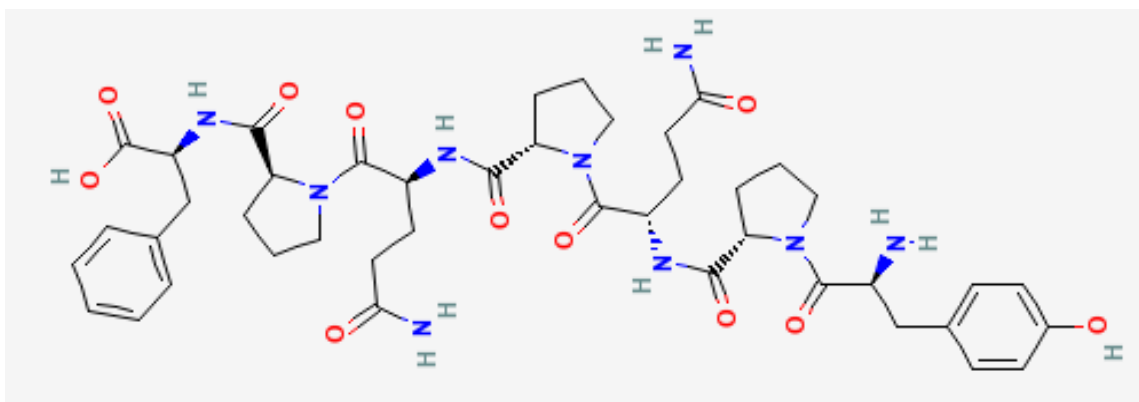
Slika 2. Građa zrna žitarica. Preuzeto s: (31)

Udio glutena u ukupnim proteinima zrna pšenice iznosi 85-90%, dok ostalih 10-15% čine albumin/globulin (32) (Slika 3a). Ovisno o vrsti žitarice (Slika 3b), različiti proteini imaju glavnu gradivnu ulogu u strukturi glutena. Kod pšenice gluten je najvećim dijelom građen od proteinskih jedinica glijadina i glutenina, kod ječma glijadin je zamijenjen hordeinom, u raži sa sekalinom te u zobu s aveninom. Zob kao žitarica pripada posebnom rodu *Aveneae* te kao takva rijetko dovodi do upalnog odgovora prilikom konzumacije kod osoba koje boluju od celijakije (15,28).



**Slika 3. Prikaz žitarica koje sadrže gluten i štetne su za oboljele od celijakije.** Gluten je složene proteinske građe (3a) i nalazi se u dijelu žitarica (označeno žutim) koje su štetne za oboljele od celijakije (3b). Preuzeto iz: (3)

Proteinske jedinice glijadin, hordein, sekalin i avenin spadaju u skupinu prolamina, te su kao takve dobro topive u etanolu dok glutenin spada pod glutelinske proteine čija je karakteristika da su topivi u slabim kiselinama. Zajednička osobina ovih skupina je visok sadržaja aminokiselina glutamina i prolina što ih čini otpornim na razgradnju probavnim enzimima (28,15). Podjedinica glijadin sadrži veću količinu prolamina i glutamina (Slika 4) pa se ona smatra glavnim uzročnikom celijakije (9). Problem nastaje zbog nemogućnosti razgradnje veza na C-terminalnom kraju aminokiselina glutamina i prolina od strane enzima pepsina i tripsina. To rezultira nepotpunom probavom glutena, što dovodi do stvaranja peptida koji aktiviraju upalni imunološki odgovor posredovan limfocitima T (34).



Slika 4. Strukturni prikaz glijadina. Preuzeto s: (33)

Temeljem vrste veza među proteinima unutar strukture glutena, proteini se mogu razvrstati u nekoliko podskupina ovisno o sadržaju sumpora i molekularnoj težini, pri čemu se glijadini dodatno kategoriziraju prema vrsti primarne strukture koja nastaje na alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) i omega ( $\omega$ ) glijadine (15). Glijadinske peptidne sekvence koje pokazuju otpornost na različite proteolitičke enzime u želucu, gušterači i crijevima nazivaju se glijadinski epitopi. Među njima, epitopi  $\alpha$  i  $\gamma$  smatraju se najimunodominantnijim zbog većeg broja prolinskih skupina (15,35).

Interakcije između strukturnih podjedinica kao i njihov udio u sastavu glutena važan su faktor koji utječe na svojstva glutena. Poznato je da struktura glutena doprinosi zadržavanju



plinova (CO<sub>2</sub>) prilikom fermentacije, što dovodi do prozračnijeg tijesta prilikom proizvodnje pekarskih proizvoda. Pri izradi tijesta glijadin doprinosi viskoznosti i rastezljivosti, dok glutenin ima ulogu u svojstvu elastičnosti tijesta (15). Stoga, da bi se postigla odgovarajuća kvaliteta tijesta za pekarske proizvode, poput kruha, tjestenine i kolača, važno je poznavati svojstva glutena i njegove funkcije. Osim ove, gluten ima i druge funkcije pa se može koristiti u prerađenim namirnicama kao aditiv u svrhu poboljšanja teksture, pojačavanja okusa, zadržavanja vlažnosti proizvoda te kao vezivno sredstvo i za produljenje trajnosti. Osim pekarskih proizvoda, ostala hrana koja može sadržavati gluten su maslac, začini, nadjevi, sladoled, prerađeno meso. Treba napomenuti da i u veganskoj prehrani, gdje se meso zamjenjuje alternativnim namirnicama neživotinjskog podrijetla, te zamjenske namirnice također mogu sadržavati gluten (12, 15).

#### 3.2.2.2. Dojenje

Studija Vriezinge i suradnika (36) provedena tijekom petogodišnjeg razdoblja unutar osam različitih zemalja, ispitala je postoji li korelacija između duljine dojenja i povećanog rizika od razvoja celijakije. U studiju su bila uključena dojenčad s genetskom predispozicijom za celijakiju u dobi od 16 tjedana pri čemu je tijekom 8 tjedana jedna grupa primala laktozu (placebo), dok je druga skupina primala mješavinu laktoze i glutena i pri tome su dojena tijekom različito dugog perioda. Studija je pokazala kako nema povezanosti između povećanog rizika obolijevanja od celijakije i duljine trajanja dojenja, pri čemu je prevalencija među skupinama iznosila 12,1%. Ispitivanje je također pokazalo kako se kod djevojčica javlja veća stopa oboljenja koja s 5 godina starosti iznosi 14,5% u odnosu na dječake s 9,9% (36). Unatoč rezultatima ove studije, poznato je iz ranijih istraživanja da dojenje ima protektivni učinak u razvoju mnogih autoimunih bolesti (dijabetes tipa I, multipla skleroza, reumatoidni artritis). Majčino mlijeko u sebi sadrži visoke količine imunoglobulina, laktoferina, oligosaharida, faktora rasta i drugih molekula koji zajedno sa leukocitima čine protektivnu barijeru novorođenčadi (37). Uz to, postoji pozitivna korelacija između crijevne mikrobiote i dojenja (38) pri čemu je bakterija *Bifidobacterium infantis* povezana s povećanom sekrecijom IgA protutijela i protuupalnim djelovanjem. Također, majčino mlijeko bogato je mikroorganizmima te sadrži 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> CFU/mL bakterija, od kojih su najzastupljenije bakterije mliječne kiseline (*Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, i *Weissella*) (39). Sve navedene komponente sadržane u majčinom mlijeku pridonose zaštiti probavnog sustava djeteta i općem imunološkom statusu.

### 3.2.2.3. Mikroorganizmi

Crijevna mikrobiota skupni je naziv za mikroorganizame (bakterije, viruse, arheje eukariote i protozoe) koji sačinjavaju mikrobiom čija se površina proteže cijelom dužinom gastrointestinalnog trakta (40). Sastoji se od preko  $10^{14}$  mikroorganizama, pri čemu najveći dio (90%) čine bakterije koljena *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (41), a ostalo sačinjavaju *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia* (42). Glavna uloga crijevne mikrobiote je razgradnja netopivih vlakana, proizvodnja vitamina i metabolizam žučne kiseline. Također, crijevna mikrobiota ima važnu ulogu u razvoju tolerancije i imunološkog odgovora (41). Prehrambene navike pojedinaca mogu dovesti do disbioze, odnosno neravnoteže u sastavu crijevne mikrobiote (40).

Kolonizacija crijevne mikrobiote započinje u stadiju fetusa pri čemu je studija (39) dokazala prisutnost mikroorganizama tijekom razvitka *in utero* u amnionskoj tekućini, plodovim ovojima, pupčanoj vrpci, placenti i mekoniju. Mikrobiota mekonija sastoji se od bakterija porodice *Enterobacteriaceae* i bakterija koljena *Firmicutes*, ponajviše bakterija mliječne kiseline. Kolonizacije crijevne mikrobiote se odvija nakon ingestije amnionske tekućine te nalikuje mikrobioti majčine maternice (39).

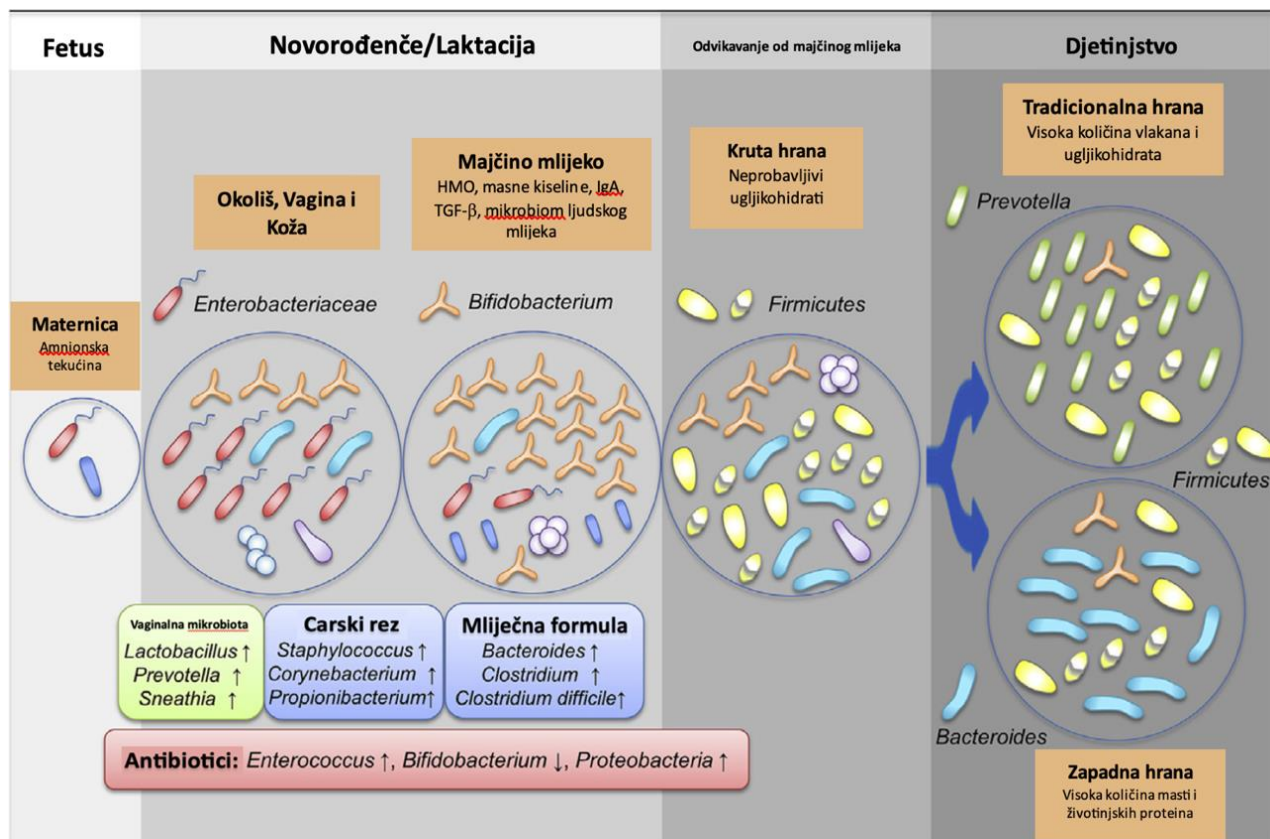
Na razvoj i raznolikost mikrobiote utječu brojni faktori poput načina poroda, vrsta prehrane i uvođenje krute hrane (43).

Kod djece koja su rođena vaginalnim putem, crijevna mikrobiota nalikuje mikrobioti porođajnog kanala s povećanim udjelom *Bifidobacterium* i *Bacteroides*, dok je u slučaju carskog reza mikrobiota slična kožnoj te prevladava bakterija *Staphylococcus* (41).

Na sastav i funkciju mikrobiote također utječe i majčino mlijeko koje sadrži prebiotike poput galaktooligosaharida koji dodatno povećavaju prisutnost bakterija roda *Bifidobacterium* (44,39). Kod djece koja su konzumirala adaptirano mlijeko, iako poboljšano dodatkom oligosaharida, uvrđena je prisutnost anaerobnih bakterijskih vrsta *Bacteroides* i *Clostridium* (39) (Slika 5).

Uvođenjem krute hrane u prehranu djeteta povećana je konzumacija neprobavljivih ugljikohidrata, što dovodi do promjene u strukturi i sastavu mikrobiote crijeva, pri čemu su primarne bakterijske vrste *Bacteroides* i bakterije koljena *Firmicutes* (39). Od ostalih faktora na sastav mikrobiote utječu uzimanje antibiotika, način prehrane, genetika i probiotici (41).

Prije uspostavljanja stabilne mikrobiote ključne promijene kod dojenčadi odvijaju se tijekom dojenja i nakon prelaska na krutu hranu sve do treće godine života, dok im se mikrobiota ne stabilizira (39).



**Slika 5. Kolonizacija crijevne mikrobiote od novorođenačke dobi do djetinjstva.** Prilagođeno prema: (39)

Kod osoba oboljelih od celijakije dolazi do povećanja ukupnog broja bakterija uz smanjeni udio korisnih bakterija (*Bifidobacteria*, *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Streptococceae*) i povišeni udio štetnih gram negativnih bakterija (*Bacteroides*, *Bacterioidetes*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *E. Coli*, *Proteobacteria*, *Haemophilus*, *Serratia*, *Klebsiella*) (40).

Mehanizmi putem kojih crijevna mikrobiota doprinosi razvoju bolesti su različiti. Neke bakterije imaju sposobnost pojačanog imunološkog odgovora ekspresijom epitopa sličnih gliadinu, dok gram-negativne bakterije posjeduju molekulu lipopolisaharida koja može stimulirati imunološki sustav proizvodnjom interleukina-15 (IL-15) (41). U slučaju *Pseudomonas*

*aeruginosa*, njegova interakcija s glutenom može dovesti do pojačane upale sluznice zbog proizvodnje proupalnog enzima elastaze (45). Nadalje, mikrobna probava glutena može dovesti do stvaranja imunogenih i tolerogenih glutenskih peptida, koji zauzvrat utječu na proizvodnju antigena. Mikrobiota također ima utjecaj na protein zonulin koji regulira prolazak većih čestica kroz stijenke crijeva. Kada se oslobodi, zonulin može povećati propusnost tankog crijeva (41).

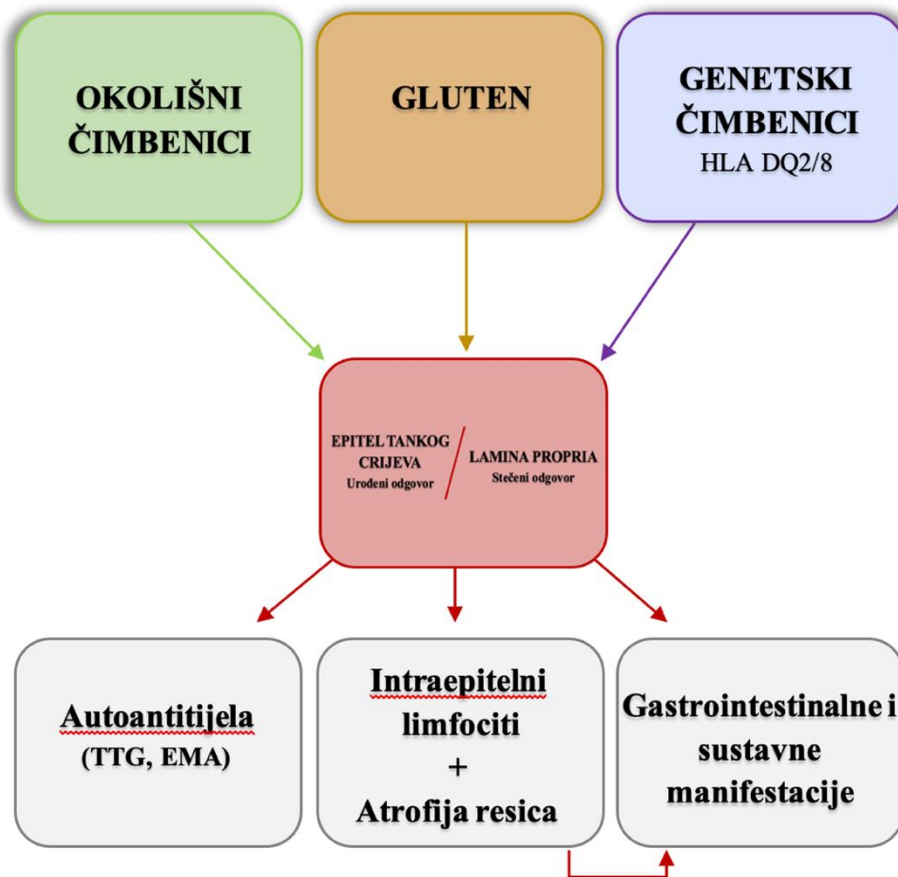
Kod osoba sa celijakijom koje se pridržavaju GFD-a studija je utvrdila smanjeni broj bakterijskih vrsta *Bifidobacterium longum*, *Clostridium lituseburense*, *Lactobacillus* uz povišenu razinu *Enterobacteriaceae* i sojeva *E. coli* kao posljedica smanjene proizvodnje protuupalnih i regulatornih citokina uzrokovanih GFD-om (46).

Zbog prestanka konzumacije glutena kod osoba na GFD, sastav mikrobiote se razlikuje u odnosu na zdrave pojedince te je u prehranu bitno uvesti probiotike kako bi se ojačao organizam i mikrobiota (46). Probiotici su živi mikroorganizmi koji uneseni u odgovarajućoj dozi imaju pozitivan učinak na zdravlje (47). Istraživanje (48) provedeno među pacijentima u fazi remisije bolesti tijekom 60 dana, pokazalo je pozitivan učinak *Lactobaccila* na razgradnju glutena pri čemu kod pacijenata nije došlo do pogoršanja simptoma ili propusnosti crijeva, što sugerira da enzim endopeptidaza koja se nalazi u bakteriji *Lactobacillus* može u potpunosti razgraditi gluten i smanjiti njegov toksični učinak kod oboljelih od celijakije (48).

Virusne infekcije (rotavirus, reovirus i enterovirus) su također jedan od faktora u nastanku celijakije pri čemu dovode do oštećenja i narušavanja oralne i crijevne tolerancije na gluten, zbog aktivacije imunološkog odgovora od strane pomoćničkih limfocita T (49,50). Studija koja je provedena među dojenčadi s i bez dijagnoze autoimune bolesti provodila se uzimanjem uzoraka stolice svaka tri mjeseca do dvije godine života. Nakon dvije godine utvrđena je pozitivna korelaciju između virusnih infekcija i rizika od razvoja celijakije u djece u dobi od 1-2 godine. Najveći je broj slučajeva bio povezan s virusnom infekcijom enterovirusom. Također, u slučaju enterovirusa povećan rizik od celijakije utvrđen je kod djece koja su konzumirala gluten u velikim količinama. Studija je također pokazala kako je nakon prestanka dojenja došlo do povećanog rizik od celijakije, što se pripisuje smanjenom imunitetu djeteta zbog prestanka konzumiranja majčinog mlijeka (51).

### 3.3. Patogeneza celijakije

Patogenezi celijakije pridonose svi prethodno navedeni etiološki čimbenici: genska predispozicija, okolišni faktori i proteinska komponenta gluten (Slika 6). Njihovim djelovanjem potiče se imunološki odgovor, prije svega u epitelu početnog dijela tankog crijeva pri čemu dolazi do aktivacije mehanizama urođene i stečene imunosti. Aktivacija rezultira histološkim promjenama (intraepitelna limfocitoza s atrofijom crijevnih resica) i pojavom kliničkih simptoma bolesti (52) (Slika 6).



Slika 6. Shematski prikaz patogeneze celijakije (TTG- tkivna transglutaminaza, EMA – anti-endomizijsko protutijelo). Prilagođeno prema: (52)

U usporedbi s alergijskom reakcijom na pojedine namirnice ili vrstu hrane, IgE protutijela ne stvaraju direktni odgovor kod preosjetljivosti na gluten, već ga specifični enzim tkivna transglutaminaza (TTG) aktivira pri čemu ga stvara vidljivim za specifične CD41+ imunološke stanice u lamini propriji tankog crijeva (52).

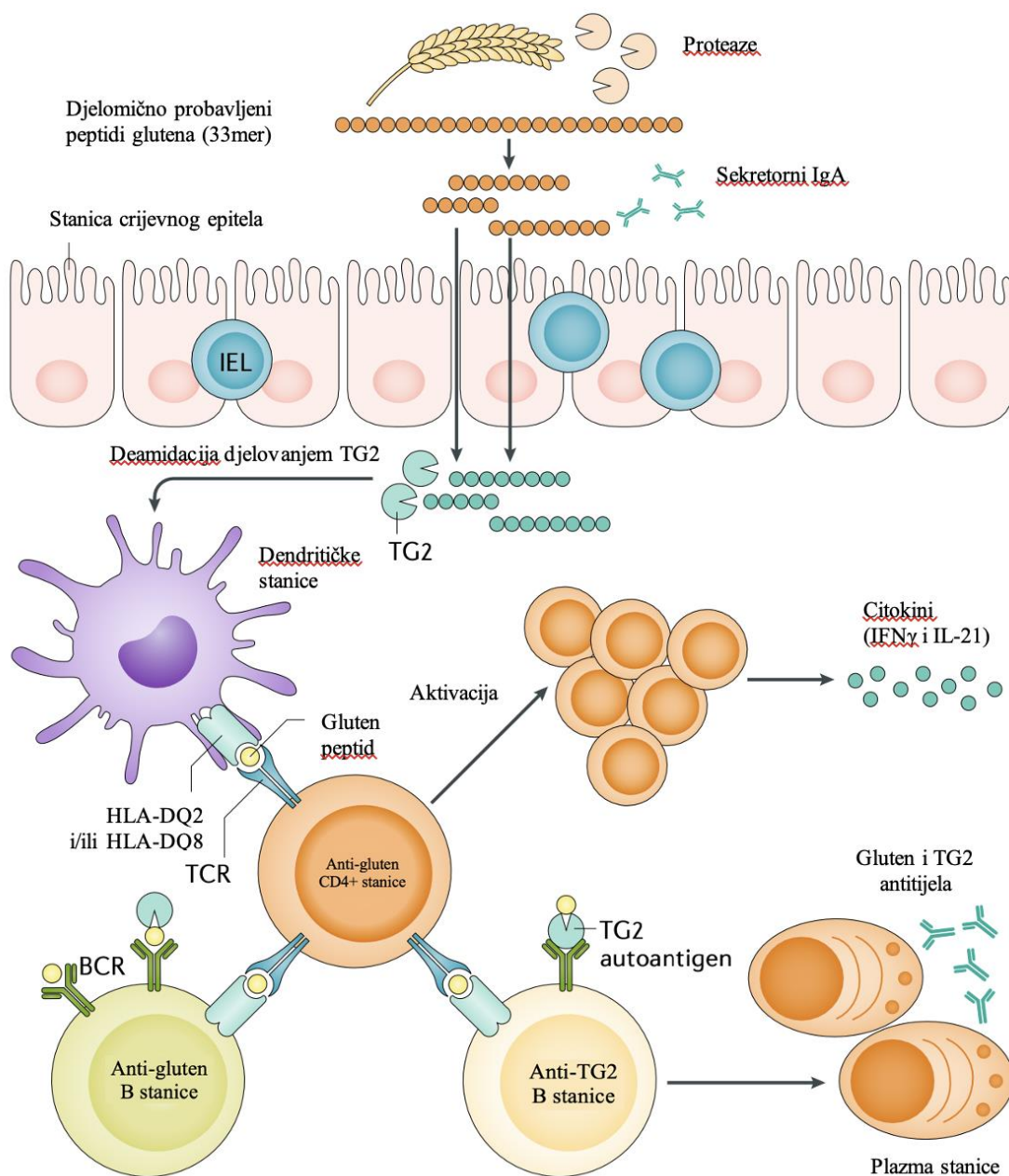
TTG, također poznat kao transglutaminaza 2, ima vrlo važnu ulogu u patogenezi celijakije. U fiziološkim uvjetima TTG je u crijevima uglavnom katalitički inaktivan, a postaje aktivan u stanjima upale i upalnog stresa (53). Prilikom ljuštenja enterocita, TTG može dospjeti u lumen crijeva, izaći iz stanica i postati katalitički aktivan (54).

TTG spada u skupinu enzima koji kataliziraju modifikaciju proteina stvaranjem izopeptidnih veza između dva specifična proteina. Ovi enzimi zahtijevaju vezanje iona kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) kako bi izvršili svoju funkciju. Novonastali umreženi produkti velike su molekularnu mase te pokazuju otpornost na proteolitičku degradaciju i mehanički stres. TTG katalizira enzimske reakcije kroz procese transamidacije, esterifikacije i hidrolize, što je važno za povećanje imunogenosti glutena i za pokretanje imunološkog odgovora. TTG može imati različite uloge, ovisno o tkivu u kojem se nalazi pa tako može sudjelovati u stabilizaciji izvanstaničnog matriksa, poticanju zgrušavanja krvi i olakšavanju zacjeljivanja rana (55).

### 3.3.1. Mehanizam imunološkog odgovora

Kada se u organizam osoba s celijakijom unese gluten, visoki udio prolina čini gluten otpornim na proteolitičku razgradnju probavnim enzimima. Posljedično dolazi do stvaranja dužih glijadinskih peptida, kao što je 33-mer, unutar lumena tankog crijeva. Novonastali dugolančani peptidi imaju dva načina pristupa lamini propriji: aktivno kroz transepitelni put ili pasivno paracelularnim prolazom preko kompromitirane funkcije epitelne barijere (56,3).

Nakon ulaska u laminu propriju, imunogeni glijadinski peptidi podliježu modifikaciji TTG-om. Funkcija TTG-a je deaminacija glutaminskih ostataka u glutaminsku kiselinu, čime se povećava afinitet vezanja peptida za humani leukocitni antigen HLA-DQ2 ili HLA-DQ8. Deaminirane peptide sa specifičnim epitopima hvataju i vežu antigen-prezentirajuće stanice (APC – engl. *Antigen Presenting Cells*). Kod celijakije su u ulozi APC-a najčešće dendritičke stanice, koje prezentiraju antigen CD4+ limfocitima T specifičnim za gluten u obliku vezanom za HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 molekule (3) (Slika 7).



**Slika 7. Mehanizam stečenog imunološkog odgovora uključenog u patogenezu celijakije** (IgA – imunoglobulin A; IEL – intraepitelni limfocit; TG2 – tkivna transglutaminaza; IFN $\gamma$  – interferon gama; IL-21 – interleukin 21; TCR – T-stanični receptor; BCR – B-stanični receptor). Prilagođeno prema: (3)

CD4<sup>+</sup> T stanice prepoznaju specifične epitope od strane peptida vezanih za HLA-DQ molekule pomoću T-staničnih receptora (TCR - engl. *T-Cell Receptors*). Aktivacija CD4<sup>+</sup> limfocita T specifičnih za gluten dovodi do lučenja proupalnih citokina, uključujući interferon

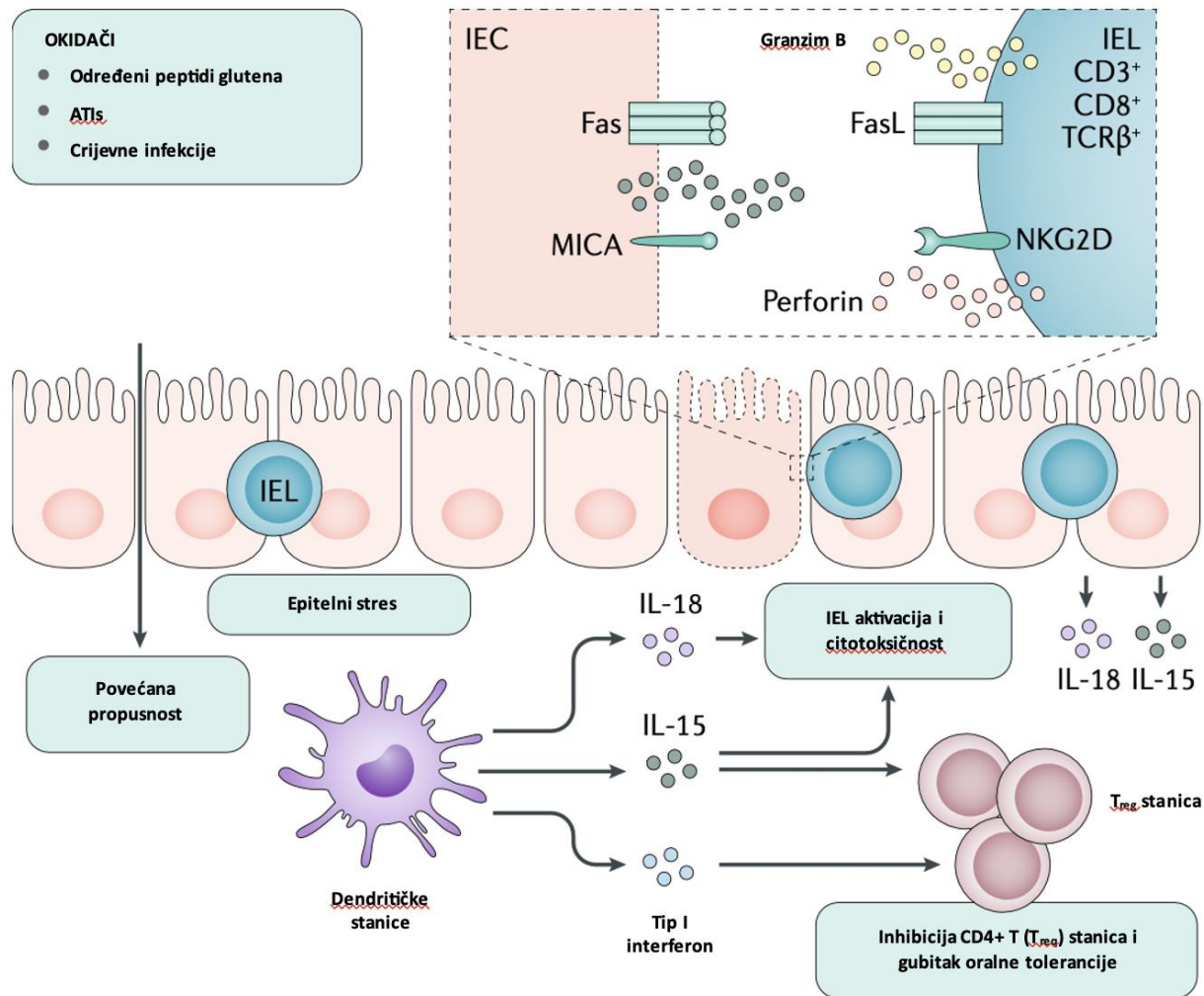
gama (IFN $\gamma$ ) i IL-21, koji stvaraju upalnu okolinu unutar lamine proprije tankog crijeva (3) ili mogu inducirati citotoksičnost intraepitelnih limfocita (IEL - engl. *Intraepithelial Lymphocytes*) (57). IEL su dio populacije limfocita T smještene u crijevnom epitelu. Glavna uloga im je imunološka zaštita crijevnog epitela sprječavanjem ulaska patogena iz lumena crijeva i njihovog širenja. Time se izbjegava pojava neželjenih i pretjeranih upalnih reakcija koje mogu oštetiti crijevni epitel (58). Kod celijakije mogu pak dovesti do destrukcije enterocita (57).

Još jedna uloga CD4<sup>+</sup> stanica je stimulacija proizvodnje protutijela aktivacijom limfocita B putem B-staničnih receptora. Aktivirani limfociti B imaju sposobnost diferencijacije u plazma stanice koje proizvode protutijela usmjerena na gluten, TTG i IEL (53).

Anti-TTG protutijela javljaju se u 98% oboljelih od celijakije te se koriste u dijagnostici bolesti. Ova protutijela dovode do povećane propusnosti epitelne barijere što dovodi do olakšanog pristupa glijadinskih peptida u laminu propriju (59).

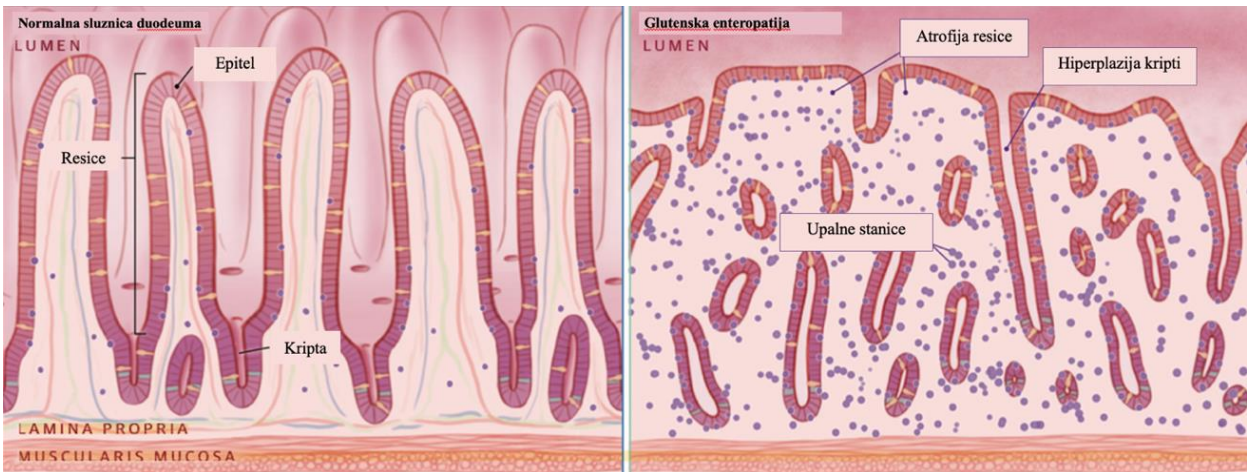
Osim stečenog, može doći do aktivacije urođenog imunološkog odgovora pokrenutog glutenskim peptidima, crijevnim infekcijama ili tripsinskim inhibitorima  $\alpha$ -amilaze. Glavnim stanicama u urođenom odgovoru smatraju se IEL koji se nalaze u epitelu sluznice tankog crijeva. Ove stanice posjeduju citotoksična svojstva koja mogu biti potaknuta od strane drugih molekula poput Fas liganda, perforina, granzima B i NKG2D receptora. Citotoksični odgovor aktivira se epitelnim stresom izazvanim molekulama humanog leukocitnog antigena (HLA) klase I (MICA) na intestinalnim epitelnim stanicama. Ključni regulator NKG2D-MICA puta je IL-15 koji povećava ekspresiju NKG2D receptora na IEL-u što dovodi do pojačane apoptoze i povećane propusnosti epitela. Nadalje, IL-15 također može inhibirati učinak CD4<sup>+</sup> limfocita T, što dovodi do gubitka oralne tolerancije. Urođeni odgovor također uključuje otpuštanje interferona tipa I, IL-18 i TCR $\beta$  (Slika 8) (3).





**Slika 8. Mehanizam urođenog imunološkog odgovora u patogenezi celijakije** (ATI – tripsinski inhibitor  $\alpha$ -amilaze; IEC- epitelne stanice crijeva; FasL- Fas ligand; MICA- humani leukocitni antigen (HLA) klase 1; IEL- intraepitelni limfociti; TCR $\beta$ <sup>+</sup>- T stanični receptor- $\beta$ ; NKG2D- aktivacijskih receptora NK stanica; IL-18- interleukin 18; IL-15- interleukin 15; Treg- regulacijski T-limfociti). Prilagođeno prema: (3)

Kao jedna od posljedica aktivacije CD41<sup>+</sup> limfocita T javlja se degradacija sluznice crijeva, pri čemu dolazi do hiperplazije kripti, atrofije crijevnih resica i smrti staničnog epitela uzrokovane djelovanjem upalnih limfocita (60). Atrofijom se volumen crijevnih resica smanjuje i one postaju kraće, dok hiperplazija kripti dovodi do smanjenja apsorpcije hranjivih tvari jer se kripe izdužuju u odnosu na crijevnu resicu (61) (Slika 9).



**Slika 9. Shematski prikaz zdravih crijevnih resica i atrofiranih crijevnih resica kod celijakije. Prilagođeno prema: (61)**

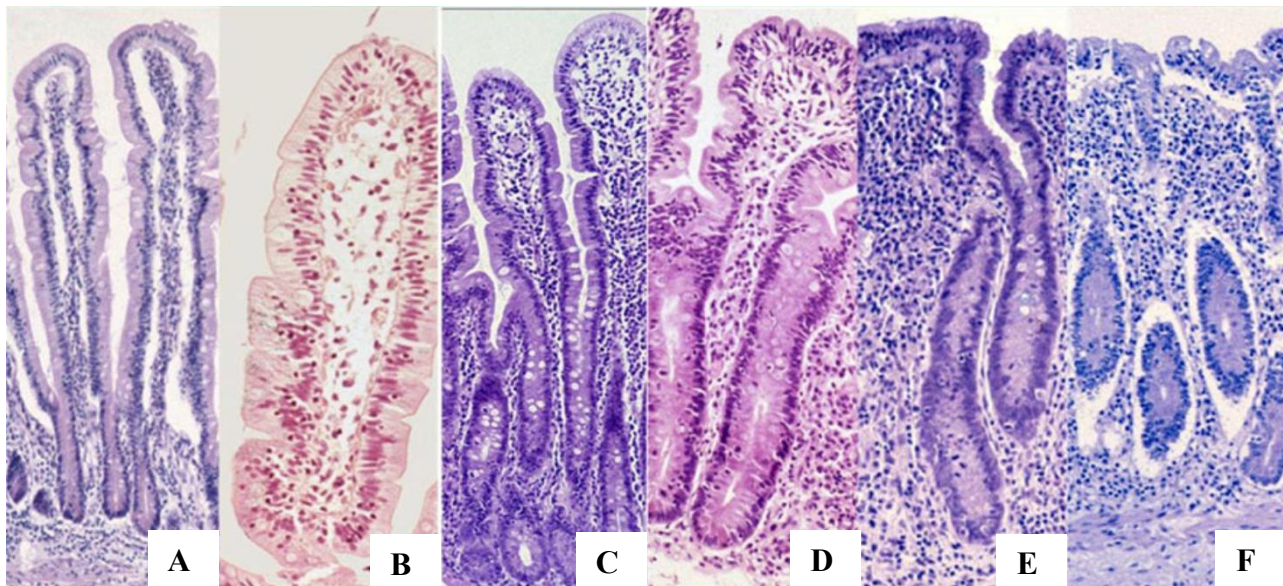
U epitelu crijeva dolazi do infiltracije upalnih leukocita, posebice limfocita T, dok su u lamini propriji prisutne efektorske B stanice (plazma stanice) kao i povećan broj mijeloidnih stanica. T stanice i plazma stanice imaju važnu ulogu u zaštiti crijeva od patogena. Među stanicama prisutnim u stijenci tankog crijeva većina su enterociti. Uloga ovih stanica je apsorpcija hranjivih tvari kao i transport polimernih imunoglobulina u lumen crijeva. Tijekom upalnog odgovora dolazi do pojačane izmjene enterocita, što rezultira povećanom proliferacijom stanica. U tom procesu, odljušteni enterociti mogu potaknuti aktivnost TTG-a i dovesti do pojačanog upalnog odgovora (62).

U crijevima također imamo i IEL-e smještene između epitelnih stanica. IEL mogu imati  $\alpha\beta$  ili  $\gamma\delta$  TCR, pri čemu  $\alpha\beta$  T stanice mogu biti CD4+ ili CD8+. Najdominantniji oblik stanica su CD8+ T stanice. Kod osoba oboljelih od celijakije javlja se povećana koncentracija IEL-a, što se smatra i dijagnostičkim znakom oboljenja (62).

### 3.3.2. Histološke promjene

Imunološki odgovor usmjeren na glijadinske podjedinice nakon glutena unesenog hranom rezultira histološkim promjenama sa znakovima upalnih promjena, atrofijom crijevnih resica i hiperplazijom kripti. Ove promijene utječu na apsorpciju hranjivih tvari što u konačnici rezultira malapsorpcijom (21). Prilikom upale dolazi do povećanog broja limfocita, plazma stanica i drugih upalnih stanica u lamini propriji, pri čemu se na vrhovima crijevnih resica u najvećem broju javljaju intraepitelne stanice (63).

Upravo su histološke promjene crijevnog epitela jedan od kriterija klasifikacije težine bolesti, što se provodi kroz tzv. Marshov kriterij, koji se još naziva klasifikacija po Marsh–Oberhuber-u. Ova klasifikacija daje detaljan opis promjena na crijevnoj sluznici te ih kategorizira u pet tipova. Kod tipa 1 i 2 dolazi do povećanja vrijednosti IEL-a pri čemu može doći do pojave hiperplazije kripti. U prva dva tipa crijevne resice su normalne. Navedene promjene nisu specifične za celijakiju. Minimalne promijene u strukturi crijevnih resica mogu se npr. pripisati i alergijskoj reakciji na mlijeko, Chronovoj bolesti ili crijevnim infekcijama uzrokovanim različitim mikroorganizmima. Tip 3 je ovisno o stupnju atrofije crijevnih resica podijeljen na blagu (3A), djelomičnu (3B) i subtotalnu atrofiju (27) (Slika 10; Tablica 1).



**Slika 10. Histološki prikaz promjena crijevne sluznice u različitim tipovima celijakije prema Marsh-ovom kriteriju ( A - tip 0; B - tip 1; C - tip 2; D – tip 3a; E - tip 3b; F – tip 3c). Preuzeto iz: (64)**

**Tablica 1. Modificirana klasifikacija histoloških promijena crijevne sluznice po Marsh (Oberhuber)** (IEL/100 enterocita- intraepitelni limfociti na 100 enterocita; Tip 0- mala vjerojatnost oboljenja; Tip 1- pacijenti na bezglutenskoj dijeti ili s *Dermatitis herpetiformisom*, nespecifična; Tip 2- rijetka, kod osoba sa *Dermatitis herpetiformisom*; Tip 3- promijene vidljive kod simptomatske celijakije). Prilagođeno prema: (65)

| Marsh-ov tip | IEL / 100 enterocita - jejunum | IEL / 100 enterocita-duodenum | Hiperplazija kripti | Crijevne resice     |
|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| 0            | <40                            | <30                           | Normalna            | Normalne            |
| 1            | >40                            | >30                           | Normalna            | Normalne            |
| 2            | >40                            | >30                           | Povećana            | Normalne            |
| 3a           | >40                            | >30                           | Povećana            | Blaga atrofija      |
| 3b           | >40                            | >30                           | Povećana            | Djelomična atrofija |
| 3c           | >40                            | >30                           | Povećana            | Totalna atrofija    |

### 3.4. Klinička slika

Celijakija se može javiti u bilo kojoj dobi te je karakterizirana kao simptomatska bolest sa gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim manifestacijama. Klinička slika se dodatno može podijeliti na tipičan (klasični) i atipičan (neklasični) oblik bolesti. Tipičan oblik bolest manifestira se u mlađoj populaciji (do 2. godine života) nakon uvođenja glutena u prehranu, pri čemu su najčešći simptomi vezani uz probavni trakt poput dijareje i bolova u trbuhu, dok ukoliko se ne liječi na vrijeme može doći do gubitka na težini i mišićnoj slabosti. Atipičan oblik razvija se u kasnijoj dobi te je karakteriziran kroničnim proljevima ili dispepsijom, dodatno se mogu javiti i ekstraintestinalni simptomi poput osteoporoze, depresivno raspoloženje, umor i malaksalost (66). Bolest se češće javlja kod žena nego u muškaraca u omjeru 3:1, pri čemu su najčešće manifestacije bolesti u ženskoj populaciji konstipacija, nadutost i anemija uzrokovana manjkom željeza. U muškoj populaciji pojava bolesti je češća nakon 65. godine života pri čemu su gastrointestinalne tegobe u ovoj skupini rjeđe i manje izražene. Općenito, najčešća primarna manifestacija bolesti je proljev, dok se od ostalih simptoma mogu javiti nadutost, aftozni stomatitis, konstipacija, kronična abdominalna bol i povraćanje (67).

Od ekstraintestinalnih manifestacija, koje se mogu javiti i kod 2/3 oboljelih, najčešća je osteoporoza, anemija i ponavljajući spontani pobačaji (67). Osim toga može se javiti i *Dermatitis*

*herpetiformis* koji je prisutan u do 10% odraslih osoba s celijakijom. Bolest je karakterizirana pojavom mjehurića koji svrbe na laktovima, koljenima, stražnjici i tjemenu (3).

Poznato je da je celijakija povezana s nekoliko drugih autoimunih poremećaja, što rezultira većom vjerojatnošću da osobe s celijakijom imaju više autoimunih bolesti. Najčešća autoimuna bolest koja se javlja u 20% do 30% oboljelih od celijakije je Hashimoto tireoiditis. Među odraslim osobama s bolešću štitnjače, celijakija je češća kod osoba s hipertireozom sa stopom od 2,7%. Osim toga, psorijaza se javlja u 4,3% osoba s celijakijom, šećerna bolest tipa 1 u 4%, a Sjogrenov sindrom u 2,4%.

Kod djece je najčešća manifestacija bolesti abdominalna bol, dok se od ekstraintestinalnih manifestacija javljaju oralne manifestacije poput defekta zubne cakline, glavobolja, artralgiya ili artritis, anemije i osteoporoza. Djeca s manjkom IgA protutijela imaju povećan rizik od obolijevanja (67).

### **3.5. Dijagnostika celijakije**

Osnovne metode koje se primjenjuju prilikom dijagnostike bolesti jesu kombinacija seroloških testova i određivanja morfologije sluznice tankog crijeva. Testovi koji se primjenjuju tijekom dijagnostike bolesti su anti-endomizijsko protutijelo (EmA) i anti-TTG. U većoj mjeri se prilikom dijagnostike bolesti koristi mjerenje titra IgA protutijela na TTG (anti-TTG). Kod osoba s IgA deficijencijom koristi se mjerenje deaminiranih glijadinskih peptida koji sadrže IgG protutijela koji imaju sličnu specifičnost i osjetljivost kao anti-TTG IgA. Test s najvećom specifičnošću za celijakiju je EmA koji se provodi mjerenjem IgA protutijela na endomzijum, no zbog visoke cijene i subjektivnosti koristi se kao potvrdni test. Ranije se provodilo mjerenje na IgA anti-glijadinska protutijela (AGA – engl. *Anti-Gliadin Antibodies*), no u današnje vrijeme se zbog veće osjetljivosti koristi anti-TTG test (61).

Endoskopija s biopsijom tankog crijeva smatra se zlatnim standardom za dijagnozu celijakije. Za pravilnu analizu potrebno je napraviti 4 do 6 biopsija duž duodenuma (68). Biopsijom tankog crijeva uzimaju se uzorci koji se histološki analiziraju pri čemu je nalaz pozitivan ukoliko se uoči atrofija crijevnih resica, hiperplazija kripti i povećan broj IEL (21). Kod djece s povišenim udjelom anti-TTG protutijela, pozitivnim EmA i genotipom za DQ2 i/ili DQ8, kao i općim simptomima bolesti, biopsija crijeva se ne provodi (68).

Najbolja metoda dijagnostike celijakije bazira se na pravilu 4 od 5, pri čemu 4 od 5 kriterija moraju biti zadovoljena za potvrdu bolesti. Kriteriji se baziraju na simptomima i znakovima bolesti, pozitivnim serološkim testovima, prisutnošću HLA DQ2/DQ8 gena, oštećenju crijeva i odgovoru na GFD (68).

Prilikom dijagnostike bolesti 2-3% pojedinaca s celijakijom je seronegativno, te su potrebni daljnji testovi poput histološke analize duodenuma ili traženje specifičnih markera (HLA DQ2/DQ8). Diferencijalna dijagnoza je potrebna kako bi se mogla isključiti druga stanja koja mogu dovesti do histoloških promjena u tankome crijevu. Osim celijakije atrofiju crijevnih resica mogu uzrokovati parazitarne infekcije (*Giardia lamblia*), bakterijske infekcija, autoimuna i enteropatija izazvana lijekovima (nesteroidni protuupalni lijekovi), Chronova bolest i slično. Posljedica atrofije crijevnih resica uzrokovana seronegativnom celijakijom javlja se u 28-45% slučajeva. Bolesnici koji su seronegativni imaju klasične simptome u vidu proljeva i malapsorpcije, a u njih je također povećan rizik od razvoja drugih autoimunih bolesti. Problem kod ovih pacijenata je što se bolest dijagnosticira vrlo kasno, obično tek oko 50-te godine života (27).

Također, u 10% pojedinaca s pozitivnim serološkim testovima (IgA EmA i anti-TTG) i HLA-DQ2/DQ8 genotipom bez ili s blagom atrofijom crijevnih resica, rizik od nastanka bolesti javlja se kao potencijalna celijakija. Oboljele osobe mogu biti asimptomatske ili sa simptomima sličnim celijakiji. U djece 80% je asimptomatsko, dok je kod ostalih 20% oboljelih prisutan kronični proljev, malapsorpcija i bolovi u trbuhu. Za razliku od djece, kod odraslih se češće javljaju ekstraintestinalni simptomi poput anemija zbog nedostatka željeza (27).

### **3.6. Terapija**

Jedina trenutno dostupna terapija koja se koristi kod osoba sa celijakijom je GFD koja se provodi izbjegavanjem proizvoda koji sadrže gluten poput pšenice, raži i ječma. Zbog slabijeg unosa vlakana može doći do konstipacije pri čemu se oboljele savjetuje da konzumiraju hranu bogatu vlaknima. GFD uključuje hranu s povećanim udjelom ugljikohidrata i lipida te se osobe potiče da konzumiraju druge hranjive izvore poput voća, povrća, ribe, mesa i proizvoda bez glutena.

Pravilna prehrana bazirana na GFD-u kod osoba s celijakijom, dovodi do poboljšanja kliničkih simptoma bolesti od povećane gustoće kostiju, promijene u tjelesnoj težini i poboljšanju

nutritivnih vrijednosti. Proizvod bez glutena definiran je kao proizvod s <20 ppm glutena, uzimajući u obzir moguću kontaminaciju tijekom proizvodnje proizvoda (69,70).

Stroga GFD može obnoviti sluznicu tankog crijeva u 95% djece unutar dvije godine života, dok se u odraslih pacijenata oporavak sluznice može uočiti u 34% oboljelih nakon dvije godine, a u 66% oboljelih nakon pet godina konzumacije hrane koja ne sadrži gluten. Uz oporavak tankog crijeva, GFD također može poboljšati simptome malapsorpcije, uključujući proljev, steatoreju i gubitak težine (71).

S obzirom da namirnice koje sadrže gluten imaju značajnu ulogu u prehrani brojnih kućanstava diljem svijeta, prihvaćanje GFD-a podrazumijeva znatnu promjenu načina života koja može predstavljati razne prepreke. Jedan od izazova za osobe na GFD-u je križna kontaminacija hrane. Kako bi se osigurala maksimalna sigurnost, preporučljivo je hranu pripremati i čuvati odvojeno od hrane koja sadrži gluten. Slična zabrinutost proteže se na prehranu u restoranima i štandovima s hranom, što dodatno otežava pronalaženje prikladnih bezglutenskih opcija (72). Važno je napomenuti da je jedno istraživanje pokazalo da je 32% hrane u restoranima s oznakom bez glutena bilo pozitivno na gluten, ponajviše bezglutenska pizza i pašta (73).

Prerađena hrana napravljena od sastojaka koji sadrže gluten još je jedno područje koje zabrinjava. Potencijalno skriveni izvori glutena uključuju određene juhe, prerađeno meso, pomfrit, začine i pivo.

Nutritivna vrijednost GFD-a također je razlog za zabrinutost, zbog nedostatka esencijalnih vitamina i minerala poput vitamina D, željeza, kalcija, folata i dijetalnih vlakana. Kao rješenje preporučuje se izbjegavanje prerađenih alternativa bezglutenskih opcija i povećanje unosa prirodne hrane bez glutena s visokim udjelom željeza, poput mesa, ribe i zelenog povrća (69).

Trošak hrane koja ne sadrži gluten još je jedan od izazov povezan s GFD-om. Namirnice koje prirodno sadrže gluten, poput kruha i tjestenine, zahtijevaju minimalnu obradu te su stoga relativno jeftine. Nasuprot tome, alternative bez glutena mogu biti znatno skuplje u rasponu cijena koje su za 75-518% skuplje od običnih. Osim toga, dostupnost bezglutenskih opcija u supermarketima predstavlja izazov, osobito u manjim trgovinama gdje izbor i količina ovih artikala mogu biti ograničeni (69).

#### 4. RASPRAVA

Celijakija je autoimuna bolest koja primarno zahvaća tanko crijevo, a manifestira se nakon unosa glutena kod osoba s genetskom podlogom za razvoj bolesti (4). Incidencija celijakije je u značajnom porastu posljednjih desetljeća, dijelom zbog bolje dijagnostike, ali vjerojatno i zbog za sada još nepoznatih okolišnih čimbenika koji utječu na smanjenje tolerancije na gluten (74). Jedan od takvih mogućih čimbenika jesu i promjene u genomu pšenice. One se intenzivno dešavaju posljednjih desetljeća u svrhu povećanja prinosa pšenice kako bi se zadovoljile veće potrebe za hranom koje prate porast broja stanovnika u svijetu (75).

Za celijakiju se zna da uzrokuje oštećenja crijevne sluznice pri čemu se mogu javiti simptomi vezani uz gastrointestinalni trakt ili druge organe. Opsežna studija iz 2021. godine (76) provela je istraživanje s ciljem praćenja kliničkih karakteristika bolesti među ispitanicima različitih dobnih i spolnih skupina. Ispitanicima se mjerio titar protutijela anti-TTG i razina IgA, te se kod pozitivnih slučajeva dodatno radila endoskopija i biopsija tankog crijeva.

Od ukupno 3416 ispitanika njih 473 imalo je potvrđenu celijakiju, od čega je 32,77 % odraslih, 42,07% adolescenata i 25,16% djece. Veći postotak oboljelih bio je među ženama (63,8%) naspram muškaraca (36,2%).

Kod većine ispitanika, njih 86,9%, nastali su simptomi vezani uz druge organe, dok je u 68,7% ispitanika problem bio vezan za gastrointestinalni trakt. Najčešći gastrointestinalni simptom među sve tri dobne skupine bila je bol u trbuhu. Među ekstraintestinalnim manifestacijama kod djece zabilježen je problem vezan uz mišićno-koštani sustav dok kod mladih i odraslih više od 40% ispitanika bilježi psihijatrijske poremećaje.

Među ostalim ne-gastrointestinalnim simptomima javlja se anemija koja je dokazana u 15% slučajeva među djecom koja nastaje kao posljedica malapsorpcije folata, vitamina B12 i željeza (76). Upravo je velika raznolikost simptoma koji se mogu javljati u oboljelih od celijakije otežavajući faktor u pravovremenom postavljanju dijagnoze. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti nerijetko odvođe obradu pacijenta u drugom smjeru i celijakija ostaje nedijagnosticirana za još dodatni vremenski period.

Učestali proljevi, atrofija crijevnih resica s malapsorpcijom kod oboljelih uglavnom dovodi do gubitka tjelesne mase. Ipak, novije studije pokazuju da je kod oboljelih od celijakije sve veći broj pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom, od čega je prema studiji iz 2021. godine preko



40% oboljelih pretilo (76), što dodatno potvrđuje i studija Agarwala i sur. (77) koja je kod oboljelih od celijakije pokazala trend porasta broja oboljelih s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih. Ova studija je ispitala učinak GFD-a na pojavu metaboličkog sindroma i masne jetre na dvije skupine ispitanika. U prvoj skupini ispitanika nakon godine dana na GFD-u, od 44 ispitanika u njih 25% zabilježena je povišena tjelesna težina ili pretilost, što je porast od 11,4 % u odnosu na godinu ranije kada je udio ispitanika s povišenom tjelesnom težinom/pretilošću iznosio 13,6%. U slučaju masne jetre zabilježen je porast u incidenciji bolesti sa 14,3% (6 pacijenata) na 29,5% (13 pacijenata) pri čemu je kod 8 osoba zabilježen III stupanj bolesti masne jetre od prvotnih 1 prije početka dijete. U slučaju metaboličkog sindroma nakon godinu dana njih 18,2% (9 pacijenata) zabilježilo je povećanu učestalost od početnih 11,4% (5 pacijenata). Uz to, 30,9% i 15,9% ispitanika imalo je povišene vrijednosti glukoze i triglicerida u krvi što je porast od prvotnih 11,9% i 9,1%.

U drugoj skupini ispitanika istraživanje je provedeno među ispitanicima koji su bili izloženi GFD-u periodu duljem od godine dana. Od 130 ispitanika kod 41,5% (54 pacijenata) nije došlo do povećanja tjelesne težine, kod 39% se javila prekomjerna tjelesna težina, a kod 25,4% pretilost. Masna jetra javila se u 23% pojedinaca, od čega je u najvećoj mjeri bio zabilježen I i III stupanj masne jetre. Kod 114 osoba ustanovljene su povećane vrijednosti parametara koje omogućuju postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, od čega je 26,3% (30 pacijenata) bilo pozitivno na metabolički sindrom, dok je njih 35,1% (40 bolesnika) zabilježilo pojavu hiperglikemije. Ovakve promjene kod oboljelih povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara (77).

Tortora i sur. (78) pokazali su u svom istraživanju porast broja dijagnoza metaboličkog sindroma u pacijenata s celijakijom s 2% u vrijeme postavljanja dijagnoze celijakije na 30% nakon 12 mjeseci na GFD-u. To je potvrdila i ranije spomenuta studija Agarwala i sur. i pokazala kako osobe koje boluju od celijakije imaju povećan rizik od nastanka metaboličkog sindroma i masne jetre konzumacijom GFD-a. Naime, ovakva hrana je često nutritivno neuravnotežena. Može sadržavati veću količinu jednostavnih šećera s većim glikemijskim indeksom, a radi poboljšanja organoleptičkih svojstava takve hrane dodaju se zasićene masti, što kao posljedica rezultira prekomjernim unosom kalorija i povećanom tjelesnom masom (79). Takve osobe treba savjetovati o važnosti uravnotežene i nutritivne prehrane s manjim udjelom dodatnih masti i šećera, kao i važnosti tjelesne aktivnosti.

Obzirom na mogućnost razvoja brojnih komplikacija i ozbiljnih bolesnih stanja kao što su kardiovaskularne bolesti i moždani udar kod oboljelih od celijakije, razumljivo je nastojanje da se bolest nastoji otkriti u što ranijoj fazi, da se razviju što efikasniji dijagnostički testovi, a za oboljele omogući što bolja GFD koja će omogućiti normalnu funkciju gastrointestinalnog sustava i spriječiti razvoj neželjenih komplikacija bolesti.

## 5. ZAKLJUČCI

U današnje vrijeme, celijakija je sve češće dijagnosticirana autoimuna bolest koja se može javiti u bilo kojem periodu života. Unatoč napretku, većina slučajeva ostaje nedijagnosticirana što otežava daljnje liječenje.

Bolest je izazvana unosom glutena i namirnica koje ga sadrže poput pšenice, ječma i raži te se javlja kod genetički predisponiranih osoba. Osim genetskog faktora ključnu ulogu u razvoju bolesti imaju i okolišni čimbenici što potvrđuju i brojne studije koje naglašavaju povezanost crijevne mikrobiote i virusnih infekcija u razvoju bolesti te se dovodi u pitanje kada i u kojem trenutku se javlja povećan rizik od oboljenja.

Klinička slika je kompleksna jer može dovesti do raznih simptoma koji mogu biti vezani i uz druge organe. Prilikom dijagnosticiranja celijakije koriste se brojni serološki testovi uz biopsiju tankog crijeva pri čemu kod osoba koje su seronegativne ili imaju povećan rizik od razvoja bolesti potrebna su daljnja ispitivanja u svrhu postavljanja pravilne dijagnoze.

Trenutno najefikasnija metoda liječenja celijakije je doživotna bezglutenska dijeta koja dovodi do poboljšanja kvalitete života i prevencije daljnjih komplikacija bolesti.

Istraživanja pokazuju kako bezglutenska prehrana može dovesti do povećanog rizika od nastanka metaboličkog sindroma i masne jetre kao posljedica povišene tjelesne mase ili pretilosti zbog konzumacije visokog udjela ugljikohidrata i lipida. Osim toga, trošak i dostupnost kao i smanjena nutritivna vrijednost ovakve prehrane može dovesti do narušavanja kvalitete života pojedinaca sa celijakijom.

U konačnici, oboljele je potrebno informirati o važnosti uravnotežene prehrane i tjelesne aktivnosti u cilju pravilnog liječenja bolesti.

## 6. LITERATURA

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi:10.1038/ajg.2013.79.
2. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011;269(6):582-90. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02385.x.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. doi:10.1038/s41572-018-0054-z.
4. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet.* 2022;399(10344):2413-26. doi:10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-36.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037.
6. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, Camilleri MJ, Rajkumar SV, Landgren O, Everhart JE, Murray JA. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):455-61. doi:10.1038/ajg.2015.8.
7. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010;2(1):16–34. doi:10.3390/nu20100016.
8. Yan CY, Zhou L. Research progresses on wheat gluten-related diseases. *J Food SafQual.* 2019;7:1776–81.
9. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med.* 2021;53(1):1797-805. doi:10.1080/07853890.2021.1990392.
10. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity, *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(15):2606-21. doi:10.1080/10408398.2019.1651689.
11. Inomata, N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):238–43. doi:10.1097/ACI.0b013e32832aa5bc.

12. Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2015;14(3):285-302. doi:10.1111/1541-4337.12129.
13. Rotondi Aufiero V, Fasano A, Mazzarella G. Non-celiac gluten sensitivity: How its gut immune activation and potential dietary management differ from celiac disease. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62:e1700854. doi:10.1002/mnfr.201700854.
14. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):449-59. doi:10.1007/s00394-016-1238-5.
15. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(Suppl. 1):78-81. doi:10.1111/jgh.13703.
16. de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved?. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):577-81. doi:10.3109/09637486.2014.886185.
17. van den Broeck HC, de Jong HC, Salentijn EM, Dekking L, Bosch D, Hamer RJ, et al. Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theor Appl Genet.* 2010;121(8):1527-39. doi:10.1007/s00122-010-1408-4.
18. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2556-71. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.019.
19. Makharia, GK, Chauhan, A, Singh, P, Ahuja, V. Epidemiology of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(Suppl. 1):3-17. doi:10.1111/apt.16787.
20. Hodson R. Autoimmune disease. *Nature.* 2021;595(7867):S45-S45. doi:10.1038/d41586-021-01833-y.
21. DeGeorge KC, Frye JW, Stein KM, Rollins LK, McCarter DF. Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Prim Care.* 2017;44(4):693-707. doi:10.1016/j.pop.2017.07.011.
22. Aboulaghras S, Piancatelli D, Taghzouti K, Balahbib A, Alshahrani MM, Al Awadh AA, et al. Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1188. doi:10.3390/ijms24021188.
23. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):507-15. doi:10.1038/nrgastro.2015.136.

24. Leonard MM, Serena G, Sturgeon C, Fasano A. Genetics and celiac disease: the importance of screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(2):209-15. doi:10.1586/17474124.2014.945915.
25. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1587-92. doi:10.14309/ajg.0000000000000310.
26. Piancatelli D, Ben El Barhdadi I, Oumhani K, Sebastiani P, Colanardi A, Essaid A. HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci (Basel).* 2017;5(1):2. doi:10.3390/medsci5010002.
27. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. doi:10.1186/s12916-019-1380-z.
28. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):639-60. doi:10.1016/j.giec.2012.07.003.
29. Rosa-Sibakov N, Poutanen K, Micard V. How does wheat grain, bran and aleurone structure impact their nutritional and technological properties? *Trends Food Sci Technol.* 2015;41(2):118-34. doi:10.1016/j.tifs.2014.10.003.
30. Tosi P, He J, Lovegrove A, Gonz ales-Thuillier I, Penson S, Shewry PR. Gradients in compositions in the starchy endosperm of wheat have implications for milling and processing. *Trends Food Sci Technol.* 2018;82:1-7. doi:10.1016/j.tifs.2018.09.027.
31. Katačić R, Katačić T. Vrste i namjena brašna. [Internet; citirano 5.8.2023.]. Dostupno na: <https://advent.hr/namirnice/vrste-i-namjena-brasna-54/>
32. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007;24(2):115-9. doi:10.1016/j.fm.2006.07.004.
33. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 130932, alpha-Gliadin (43-49). [Internet; citirano 19.7.2023.]. Dostupno na: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Gliadin-\\_43-49#section=Structures](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Gliadin-_43-49#section=Structures)
34. Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J Food Sci.* 2017;82(2):270-7. doi: 10.1111/1750-3841.13612

35. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(41):41ra51. doi:10.1126/scitranslmed.3001012.
36. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304-15. doi:10.1056/NEJMoa1404172
37. Lebowitz B, Murray JA, Verdú EF, Crowe SE, Dennis M, Fasano A, et al. Gluten Introduction, Breastfeeding, and Celiac Disease: Back to the Drawing Board. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):12-4. doi:10.1038/ajg.2015.219.
38. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(8):3074-9. doi:10.1073/pnas.1315792111.
39. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515-522. doi:10.1016/j.alit.2017.07.010.
40. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2020;12(6):1832. doi:10.3390/nu12061832.
41. Olshan KL, Leonard MM, Serena G, Zomorodi AR, Fasano A. Gut microbiota in Celiac Disease: microbes, metabolites, pathways and therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(11):1075-92. doi:10.1080/1744666X.2021.1840354.
42. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi:10.3390/microorganisms7010014.
43. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens*. 2014;3(3):769-90. doi:10.3390/pathogens3030769.
44. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem*. 2011;286(40):34583-92. doi:10.1074/jbc.M111.248138.

45. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(2):G161-G170. doi:10.1152/ajpgi.00099.2019.
46. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):115-26. doi:10.1016/j.gtc.2018.09.008.
47. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.
48. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, Cavallo N, Dal Bello F, Gobbetti M. Selected Probiotic Lactobacilli Have the Capacity To Hydrolyze Gluten Peptides during Simulated Gastrointestinal Digestion. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(14):e00376-17. doi:10.1128/AEM.00376-17.
49. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Mårild K, Rasmussen T, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ*. 2019;364:1231. doi:10.1136/bmj.1231.
50. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44-50. doi:10.1126/science.aah5298.
51. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, et al. Teddy Study Group. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the Teddy study. *Gut*. 2020;69(8):1416-22. doi:10.1136/gutjnl-2019-319809.
52. Green PH, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1099-1107. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.044.
53. Voisine J, Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Front Immunol*. 2021;12-2021. doi:10.3389/fimmu.2021.674313.
54. Iversen R, Amundsen SF, Kleppa L, du Pre MF, Stammaes J, Sollid LM. Evidence That Pathogenic Transglutaminase 2 in Celiac Disease Derives From Enterocytes. *Gastroenterology*. 2020;159:788–90. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.018.



55. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):23-38. doi:10.1007/s12016-016-8557-4.
56. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:493–525
57. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. doi:10.3389/fped.2018.00350.
58. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):551-66. doi:10.1007/s00281-012-0316-x.
59. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):746-53. doi:10.1016/j.autrev.2012.01.007.
60. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res*. 2015;2015:123653. doi:10.1155/2015/123653.
61. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647-56. doi:10.1001/jama.2017.9730.
62. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:47-70. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.
63. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):ITC1-ITC16. doi:10.7326/AITC202001070.
64. Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice : coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(7):1011-1021. doi:10.1007/s00431-012-1714-8.
65. Surgical Pathology Criteria - Stanford University School of Medicine. Celiac Disease. [Internet; citirano 10.8.2023.]. Dostupno na: <https://surgpathcriteria.stanford.edu/gi/ceeliac-disease/marsh.html>
66. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna Medicina : Udžbenik Za Studente Medicine*. Medicinski fakultet Osijek; 2021:704-706.

67. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):19-37. doi:10.1016/j.gtc.2018.09.001.
68. Tarar ZI, Zafar MU, Farooq U, Basar O, Tahan V, Daglilar E. The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211053702. doi:10.1177/23247096211053702.
69. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients.* 2021;13(11):3993. doi:10.3390/nu13113993.
70. Jones AL. The Gluten-Free Diet: Fad or Necessity? *Diabetes Spectr.* 2017;30:118–23.
71. Rubio-Tapi, A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T-T, Murray JA. Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1412–20.
72. Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Comino I. Food Safety and Cross-Contamination of Gluten-Free Products: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13:2244.
73. Lerner BA, Phan Vo LT, Yates S, Rundle AG, Green PHR, Lebwohl B. Detection of Gluten in Gluten-Free Labeled Restaurant Food: Analysis of Crowd-Sourced Data. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(5):792-7. doi:10.14309/ajg.0000000000000202.
74. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(1):63-75. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.098.
75. Walkowiak S, Gao L, Monat C, Haberer G, Kassa MT, Brinton J, et al. Multiple wheat genomes reveal global variation in modern breeding. *Nature.* 2020;588:277–83. doi:10.1038/s41586-020-2961-x.
76. Niknam R, Salehi A, Molavi Vardanjani H, Fattahi MR, Dehghani SM, Honar N, et al. Different Clinical Features of Celiac Disease in Children, Adolescents, and Adults; a Cross-sectional Study. *Middle East J Dig Dis.* 2021;13(2):121-30. doi:10.34172/mejdd.2021.215.
77. Agarwal A, Singh A, Mehtab W, Gupta V, Chauhan A, Rajput MS, et al. Patients with celiac disease are at high risk of developing metabolic syndrome and fatty liver. *Intest Res.* 2021;19(1):106-14. doi:10.5217/ir.2019.00136.
78. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):352-59. doi:10.1111/apt.13062.

79. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients*. 2014;6(1):207-20. doi:10.3390/nu6010207

## 7. ŽIVOTOPIS

Vladimir Šupek rođen je 18.9.2000. godine u Rijeci. Pohađao je Osnovnu školu Čavle te je svoje školovanje nastavio u Prirodoslovnoj i grafičkoj školi u Rijeci, smjer ekološki tehničar/ka. Srednju školu je završio 2019. godine te je 2020. upisao Sveučilišni prijediplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, smjer Sanitarno inženjerstvo. Uz studiranje obavlja i dodatne poslove na fakultetu u vidu uzorkovanja tijekom pandemija COVID-19, radi u knjižnici MEDRI te je aktivno sudjelovao na kongresu Sanitas 2023. godine.