Celijakija kao javno zdravstveni problem

Marčec, Marcela

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:535327

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marcela Marčec

Celijakija kao javno zdravstveni problem

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Antoljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis kratica:

AFRO – Afrička regija

AGA – antiglijadinska antijela

anti tTg- antitijela na tkivnu transglutaminazu

CDAT – Celiac Disease Adherence Test

DGP – deaminirani glijadinski peptid

DTP - dijagnostičko terapijski postupak

EATL – T-stanični limfom povezan s enteropatijom

EMA – endomizijska antitijela

EMRO – regija Istočnog Mediterana

EURO – Europska regija

GMO – genetski modificirana hrana (*engl.* genetically modified organism)

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IEL – intraepitelni limfociti

IFN γ - interferon gama

Il-15 – interleukin 15

MMP – matriks metaloproteinaza

NSAID – nesteroidni antiupalni lijekovi

PAHO – Panamerička regija

SEARO – regija Jugoistočne Azije

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

WPRO – Zapadnopacifička regija

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. CELIJAKIJA..... 1
    3.1. Gluten..... 1
    3.2. Etiopatogeneza celijakije..... 2
    3.3. Patologija..... 3
    3.4. Dijagnostički postupak..... 4
        3.4.1. Serologija i biopsija..... 4
        3.4.2. Probir na celijakiju..... 5
        3.4.3. Diferencijalna dijagnoza celijakije..... 6
    3.5. Klinička slika..... 7
        3.5.1. Simptomi probavnog sustava..... 7
        3.5.2. Komplikacije izvan probavnog sustava..... 8
        3.5.3. Podjela celijakije..... 11
        3.5.4. Razlike između djece i odraslih..... 12
    3.6. Epidemiologija celijakije..... 12
        3.6.1. Epidemiologija celijakije u svijetu..... 12
        3.6.2. Epidemiologija celijakije u Republici Hrvatskoj..... 16
    3.7. Liječenje celijakije..... 17
4. UTJECAJ CELIJAKIJE NA ŽIVOT PACIJENATA..... 18
    4.1. Kvaliteta života..... 18
    4.2. Suradnja pacijenata u liječenju..... 19
    4.3. Problematika bezglutenske prehrane..... 20
    4.4. Prijelaz iz dječje u odraslu dob..... 21
    4.5. Alternativne mogućnosti terapije..... 22
    4.6. Financijsko opterećenje..... 22
    4.7. Zdravstvena politika Republike Hrvatske..... 23
5. CELIJAKIJA KAO JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM..... 26
6. ZAHVALE..... 27
7. LITERATURA..... 28
8. ŽIVOTOPIS..... 36

1. SAŽETAK

Marcela Marčec: Celijakija kao javno zdravstveni problem

Celijakija ili glutenska enteropatija je kronična autoimuna bolest koja najčešće zahvaća tanko crijevo, a karakterizira ju nepodnošljivost glutena, široko upotrebljavanog sastojka u prehrambenoj industriji. Nastaje u osoba u kojih postoji genska podloga, promjena normalne crijevne bakterijske flore kao i infekcije. U oboljelih se nalazi povećana propusnost međustaničnih spojeva u crijevnim resicama što dovodi do ulaska čestica glutena u međustanične prostore i razvoja upalne reakcije. Najčešće su zahvaćene crijevne resice duodenuma i početnog dijela jejunuma koje su atrofične, infiltrirane intraepitelnim limfocitima i ostalim upalnim stanicama, enterociti pokazuju određen stupanj oštećenja, a postoji i hiperplazija kripti, što se klasificira prema Marsh-Oberhuber patohistološkoj klasifikaciji. Zlatni standard za dijagnostiku bolesti je biopsija sluznice koju nadopunjuje određivanje serumskih antitijela. Zasada se ne provodi masovni probir na bolest jer za to nisu zadovoljeni uvjeti. Klinička slika je raznolika i obuhvaća nekoliko tipova bolesti te simptome ne samo gastrointestinalnog već i ostalih organskih sustava, ovisno također i o dobi u kojoj se bolest javlja, što uvelike otežava diferencijalnu dijagnozu. Prevalencija bolesti u svijetu i Republici Hrvatskoj je u porastu, i prema procjenama iznosi oko 1%, iako se bolest često ne dijagnosticira na vrijeme te se pacijenti vode pod drugim dijagnozama što povećava učestalost komplikacija bolesti, hospitalizacija i invaliditeta te visinu troškova liječenja što predstavlja opterećenje za zdravstveni sustav. Kvaliteta života brojnih pacijenata je smanjena. Liječenje celijakije obuhvaća uvođenje bezglutenske prehrane koja je skupa, ima brojne nuspojave i ne dovodi uvijek do povlačenja simptoma, stoga se velik dio pacijenata ne pridržava uputa o pravilnoj prehrani. U različitim fazama istraživanja su moguće alternativne terapije. U Hrvatskoj je u 2015. evidentirano nekoliko tisuća oboljelih od celijakije, na listama HZZO su tri namirnice za pacijente s dokazanom celijakijom, a troškovi liječenja iznose i do nekoliko milijuna kuna. Može se zaključiti kako je celijakija trenutno neprepoznati rastući globalni javno zdravstveni problem te bi za bolji nadzor i pravovremeno liječenje trebalo podizati svijest o ovoj bolesti.

Ključne riječi: celijakija, komplikacije, bezglutenska prehrana, epidemiologija, Hrvatska

2. SUMMARY

Marcela Marčec: Celiac disease as a public health issue

Celiac disease or gluten enteropathy is chronic, autoimmune disease which mostly affects small intestine and is characterized with gluten intolerance, widely used ingredient in food industry. Genetics, reduction of normal bacterial flora and infections also play the role in the etiology of the disease. Intercellular connections have higher permeability for gluten particles what causes inflammatory response. Intestinal villi of duodenum and jejunum are atrophic, infiltrated with intraepithelial lymphocytes and other inflammatory cells, enterocytes are also damaged and there is crypt hyperplasia, which is all classified in Marsh-Oberhuber pathohistology classification. Biopsy is a gold standard in diagnostics which is complemented with determination of specific serum antibodies. At the moment, there is no mass screening for the disease because there are yet no conditions for it. Clinical presentation is diverse, there are several clinical types, and symptoms vary from gastrointestinal to extraintestinal, depending also on the age of onset, making it more difficult to set a proper diagnosis. The prevalence of the disease is rising and is currently estimated around 1%, although most patients are not diagnosed on time and have the wrong diagnosis which increases the frequency of complications, number of hospitalizations, disability and also expenses which is a great burden for the health care system. The quality of life is also reduced. The treatment is gluten-free diet which is expensive, has side-effects and does not always lead to improvement so many patients do not follow instructions on their proper diet. Also, there are some alternative therapy options that are currently in different research stages. In Croatia in 2015 there have been several thousand patients registered with the diagnosis of celiac disease. On the Croatian Health Insurance Fund lists there are three groceries available for diagnosed patients and total therapy expenses rise up to several billion kuna. In conclusion it can be said that celiac disease is not yet recognized as a global public health burden that is rising in its importance. The main goal should be rising the awareness about this disease for better supervision and timely diagnosis.

Key words: celiac disease, disease complications, gluten-free diet, epidemiology, Croatia

3. CELIJAKIJA

Celijakija ili glutenska enteropatija je kronična, autoimuna bolest koja zahvaća tanko crijevo, a karakterizirana je nepodnošljivošću glutena; mješavine glijadina, glutenina i sličnih bjelančevina u pšenici, raži i ječmu (Čuković-Čavka S et al. 2012). Prvi mogući opis bolesti potječe iz 1. stoljeća, no prvi klinički opis dao je Samuel Gee 1887. godine. Do 1980ih smatrala se rijetkom bolešću koja se javlja uglavnom u djece, međutim, posljednjih godina prevalencija bolesti je naglo porasla, ne samo u djece već i u odraslih (Ludvigsson JF et al. 2014). Danas se zna da se javlja u genski predisponiranih osoba, u bilo kojoj životnoj dobi, s raznolikim simptomima, ali se najčešće manifestira u ranom djetinjstvu s kliničkom slikom malapsorpcijskog sindroma ili u trećem i četvrtom desetljeću života s ne samo probavnim, već i ekstraintestinalnim simptomima. Može se javiti i kao asimptomatska bolest (Holtmeier W, Caspary WF 2006, Abenavoli L et al. 2015). Ukoliko se pravovremeno ne otkrije i liječi, može uzrokovati niz komplikacija poput manjka brojnih vitamina i minerala uslijed malapsorpcije, povećati rizik za razvoj malignih i autoimunih bolesti te konačno smanjiti kvalitetu života. Terapija je doživotno konzumiranje prehrane koja ne sadrži gluten što predstavlja veliko opterećenje za pacijente u socioekonomskom pogledu (Tack GJ et al. 2010).

3.1. Gluten

Gluten je široko upotrebljavan sastojak prehrambene industrije; nalazi se prvenstveno u pekarskim proizvodima, kruhu, pecivu i tjestenini, ali i u mesnim prerađevinama, juhama, sladoledu te raznim umacima (Catassi C et al. 2007). Sadrži brojne bjelančevine i aminokiseline, od kojih su najzastupljenije aminokiseline glutamin, važan izvor energije za enterocite i obnovu stanica (Apper-Bossard E et al. 2013) i prolin koji čini gluten otpornim na razgradnju probavnim enzimima (Ehsani-Ardakani MJ et al. 2013).

2000. godine u zapadnoeuropskim zemljama prosječan unos pšenice bio je 102 kilograma po osobi u razdoblju godine dana (Byass et al. 2011). U visoko razvijenim zemljama prosječan unos glutena je također visok i iznosi prosječno 15-50 g/dan (Čuković-Čavka S et al. 2012).

Gluten može izazvati tri poremećaja: celijakiju koja je glavni predstavnik autoimunih poremećaja, alergiju na pšenicu i osjetljivost na gluten (Sapone A et al. 2012).

Alergija na pšenicu je alergija na hranu posredovana T limfocitima, IgE antitijelima, eozinofilima ili kombinacijom navedenih. Može se očitovati kao rinitis, astma, gastroenteritis ili kao urtikarija, odnosno anafilaksija. Dijagnosticira se određivanjem IgE antitijela i alergena, a liječi se izostavljanjem pšenice iz prehrane (Cianferoni A 2016).

Simptomi nepodnošenja glutena karakteriziraju i osjetljivost na gluten, ali testovi na alergiju, patohistološki nalazi sluznice crijeva i serološki testovi su negativni. Javlja se u oko 6% populacije SADa, a dijagnosticira se isključivanjem celijakije i alergije na gluten (Lebwohl B et al. 2015, Shewry PR, Hey SJ 2016).

3.2. Etiopatogeneza celijakije

Celijakija se smatra bolešću s više uzroka. Osim glutena, postoji još nekoliko čimbenika koji se povezuju s nastankom celijakije: povećano korištenje antibiotika što uzrokuje promjenu i redukciju normalne bakterijske flore organizma (Lebwohl B et al. 2015), nasljedna predispozicija povezana s HLA antigenima II. razreda, točnije HLADQ2 i HLADQ8 haplotipovi, povećana aktivnost imunološkog sustava, ponajviše T-staničnog upalnog odgovora (Holtmeier W, Caspary WF 2006) te prema nekim radovima moguće infekcije adenovirusom, rotavirusom (Ehsani-Ardakani MJ et al. 2013, Rostami Nejad M et al. 2015) ili candidom albicans (Corouge M et al. 2015). Prevalencija celijakije u srodnika u prvom koljenu oboljelih kreće se oko 7.5% (Singh P et al. 2015).

Prema najnovijim istraživanjima, suprotno dosadašnjim razmatranjima, duljina dojenja kao i dob prvog kontakta s glutenom nisu utvrđeni kao rizični faktori za nastanak celijakije (Zingone F et al. 2015).

S druge strane, kolonizacija želučane sluznice s Helicobacter pylori smatra se protektivnim čimbenikom (Lebwohl B et al. 2013).

U patogenezi celijakije bitnu ulogu imaju enzim tkivna transglutaminaza i histološka struktura stijenke crijeva. U oboljelih je pronađena povišena razina zonulina, proteina odgovornog za povećanu propusnost tijesnih spojeva između stanica endotela

crijevnih resica, što ima za posljedicu ulazak čestica glutena u međustanične prostore sluznice (Bakshi A et al. 2012). Tkivna transglutaminaza tipa 2 je crijevni enzim čija je uloga mijenjanje strukture glijadina procesom deaminacije i stvaranje njegovog stabilnog kompleksa koji ima veći afinitet za vezanje HLADQ2 i HLADQ8 molekula. Kao posljedica tih složenih promjena aktiviraju se CD4+ T limfociti koji pokreću daljnji upalni odgovor: otpuštanje proupalnih citokina, prvenstveno IFNγ, MMP i Il-15 koji potom oštećuju i mijenjaju strukturu crijevne sluznice (Castillo NE et al. 2015).

3.3. Patologija

Patološke promjene nalaze se isključivo u sluznici, uglavnom u gornjim dijelovima tankog crijeva, duodenumu i početnom dijelu jejunuma, međutim, u rijetkim slučajevima promjene se mogu naći i u ileumu i debelom crijevu što je u proporcionalnom odnosu s težinom kliničke slike (Krznarić Ž, Kolaček S 2008). 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 (Antonioli DA 2003).

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 (Dickson BC et al. 2006).

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, parazitarnim infekcijama ili autoimunim bolestima (Mišak et al. 2007).

Tablica 1: Modificirana Marsh-Oberhuber patohistološka klasifikacija celijakije, modificirano prema Švajdler et al. 2014

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

3.4. Dijagnostički postupak

3.4.1. Serologija i biopsija

Zlatni standard kod sumnje na celijakiju, iako invazivna metoda, je biopsija sluznice početnog dijela tankog crijeva, obavezno dok je bolesnik na glutenskoj prehrani minimalno 6 tjedana prije zahvata. Obično se uzima 4-6 uzoraka duž duodenuma, barem jedan u području ampule. Dijagnoza se smatra potvrđenom ukoliko se histološki uoče atrofija crijevnih resica, hiperplazija kripti kao i infiltracija limfocita. U bolesnika s poremećajima zgrušavanja te za vrijeme trudnoće biopsija se ne preporuča. Međutim, budući da se atrofija resica može se vidjeti i u stanjima imunodeficijencije, kroničnoj upali druge etiologije ili kod prisutnosti tumora nije patognomoničan nalaz za celijakiju te s obzirom na to da postoji i određen broj pacijenata s latentnim tipom bolesti, koji nemaju promjena na sluznici, prema najnovijim smjernicama Britanskog društva za gastroenterologiju i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, u djece i odraslih se preporuča odrediti i razina serumskih antitijela (Ludvigsson JF et al. 2014, Ciccocioppo R et al. 2015).

Određivanje serumskih antitijela vrši se dakle u svrhu probira za biopsiju sluznice i kasnije u praćenju oboljelih i u pozitivnoj su korelaciji s histopatološkim nalazom. Ključna u algoritamskom postupku su endomizijska IgA antitijela (EMA) i IgA antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG antijela). Nekada se mjerio i titar IgA antiglijadinskih antitijela (AGA), no to je danas napušteno zbog veće osjetljivosti anti

tTG antitijela. Uvijek je potrebno izmjeriti i ukupni IgA kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati u pacijenata s IgA imunodeficijencijom. U slučaju IgA imunodeficijencije mjere se IgG antitijela na deaminirani glijadinski peptid (IgG DGP antitijela) (Rashid M, Lee J 2016). Pri vrijednostima anti tTg iznad 5 IU/ml preporuča se napraviti biopsiju radi konačne potvrde dijagnoze. Vrijednosti anti tTg iznad 20 IU/ml i EMA titar >1:160 ukazuju na vrlo vjerojatnu dijagnozu celijakije s pozitivnom prediktivnom vrijednošću 83% dok vrijednost titra EMA 1:10 s negativnom prediktivnom vrijednošću 92% vrlo vjerojatno isključuje dijagnozu (Wakim-Fleming J et al. 2013). U bolesnika u kojih nije moguće postaviti dijagnozu na temelju biopsije i serologije određuju se HLA DQ2/DQ8 haplotipovi, visoke negativne prediktivne vrijednosti, koji služe za isključivanje celijakije kao dijagnoze. Konačna dijagnoza se postavlja pozitivnim nalazom biopsije i antitijela te na temelju dobrog odgovora na uvođenje bezglutenske prehrane (Rashid M, Lee J 2016). Autori pedijatrijskih smjernica zaključuju kako u djece nije potrebno provoditi biopsiju ukoliko je titar anti tTG veći od 100 IU/ml, što se u odraslih ne preporuča zbog češće atipične kliničke slike (Vivas S et al. 2009). U bolesnika s negativnom serologijom ili nejasnim histološkim nalazom te dvojbenim odgovorom na bezglutensku prehranu, odnosno perzistiranje simptoma godinu dana nakon uvođenja iste, preporučuje se rebiopsija i ponavljanje nalaza titra antitijela; ako je nalaz uredan, uvodi se glutenska prehrana kroz minimalno 2 tjedna u količini većoj od 3 grama dnevno te se ponavlja biopsija. Pogoršanje histološkog nalaza potvrđuje dijagnozu celijakije. Uvođenjem bezglutenske prehrane, potvrdi li se dijagnoza celijakije, vrijednosti antitijela se normaliziraju kroz 6-12 mjeseci (Ludvigsson JF et al. 2014, Ciccocioppo R et al. 2015).

Potrebno je napomenuti kako se s dobi otkrivanja bolesti smanjuje titar antijela i češće se uoče tek manje upalne promjene sluznice što je otežavajući faktor pravovremene dijagnoze (Vivas S et al. 2009).

3.4.2. Probir na celijakiju

Postoji nekoliko razloga zašto još nema ujednačenog stava oko provođenja masovnog probira. Kao prvo, iako se prevalencija bolesti u svijetu kreće oko 1%, još uvijek nema ujednačenih kriterija za definiranje bolesti. Drugo, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, za uvođenje nekog testa kao probira potrebno je

da taj test bude jeftin, siguran i najvažnije točan, što bi značilo da bi se u slučaju celijakije trebala uzeti u obzir kombinacija anti tTg i EMA radi povećanja preciznosti, što s druge strane može dovesti do većih troškova. Zatim, iako je bezglutenska prehrana zasada jedina terapijska opcija, nije uvijek učinkovita u sprječavanju komplikacija. Nadalje, još nije usuglašeno u kojoj dobi bi se probir provodio. Ono što ide u prilog uvođenju masovnog probira je činjenica da je klinička slika raznolika i da bi testovi probira smanjili postotak nedijagnosticiranih slučajeva i posljedičnih komplikacija bolesti (Ludvigsson JF et al. 2015).

Prema najnovijim smjernicama Britanskog gastroenterološkog društva predlaže se provođenje individualnih probira samo za rođake oboljelih, u pacijenata s blagim gastrointestinalnim simptomima kod kojih se sumnja na celijakiju te u osoba s drugim bolestima za koje je poznato da imaju veći rizik od istovremene pojave celijakije. Ipak treba imati na umu kako je serologija negativna u čak 6-22% oboljelih (Ludvigsson JF et al. 2014). Uzrok tomu može biti dob ispod 2 godine, laboratorijska greška, IgA imunodeficijencija, izbacivanje glutena iz prehrane prije određivanja vrijednosti antitijela te upotreba kortikosteroida ili imunomodulatora (Rashid M, Lee J 2016).

Jedina europska zemlja koja se odlučila za provođenje masovnog probira djece je San Marino. Mjereni su titrovi antiglijadinskih (do 2005. godine) i anti tTG antitijela (od 2006.) te ako su nalazi bili pozitivni, provodila se biopsija sluznice. Cijena probira je iznosila oko 5000 eura za 250 pregledane djece godišnje (*Tablica 2*) (Alessandrini et al 2013).

Tablica 2: Troškovi probira u San Marinu, prema Alessandrini et al. 2013

Pretraga	anti Ttg + ukupni IgA	EMA + uk.IgA	biopsija	HLA
Cijena	15 € + 5 €	25 € + 5 €	200 €	300 €
Napomena			samo ako je serologija pozitivna	samo u rođaka oboljelih

3.4.3. Diferencijalna dijagnoza celijakije

U dijagnostici bolesti od iznimne je važnosti prvo razmotriti celijakiju kao jednu od mogućih diferencijalnih dijagnoza. Diferencijalno-dijagnostički s obzirom na patohistološku sliku u obzir dolaze intolerancija laktoze i soje, parazitarne infekcije kao primjerice Giardia lamblia ili Cryptosporidium, infekcija H. pylori, uporaba

inhibitora protonske pumpe ili nesteroidnih antiupalnih lijekova (NSAID), razne autoimune i upalne bolesti poput Chronove bolesti, imunodeficijencije, bakterijski kolitis ili tumori (Brown I et al. 2006).

S obzirom na kliničku sliku, diferencijalna dijagnoza celijakije je mnogo šira, o čemu će biti riječi u daljnjem tekstu.

3.5. Klinička slika

Celijakija je bolest s mnogo lica jer uzrokuje simptome u raznim organskim sustavima; probavnom, imunološkom, hematološkom, koštanom, živčanom, reprodukcijskom te na koži.

Smatra se da se udio simptomatskih bolesnika kreće do najviše 40%, stoga se može reći kako je celijakija uglavnom asimptomatska, nespecifična bolest (Mišak et al. 2007).

3.5.1. Simptomi probavnog sustava

Zbog smanjenja apsorpcijske površine i količine enzima četkaste prevlake crijeva javljaju se malapsorpcija i proljev, vodeći simptom koji nastaje zbog nakupljenih neapsorbiranih hranjivih tvari koje osmotski navlače vodu. Osim malapsorpcije i proljeva, najčešći simptomi su bol u trbuhu, dispepsija, meteorizam i gubitak tjelesne težine. Stolice mogu biti obilne, masne i smrdljive, ali u pojednih pacijenata može nastupiti i kronična opstipacija. Također, apetit može varirati od anoreksije do stalnog osjećaja gladi (Ehsani-Ardakani et al. 2013). Postoji povezanost celijakije i poremećaja hepatobilijarnog trakta; nejasno povišenje jetrenih transaminaza, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, masna jetra, autoimuni hepatitis i rijetki T-stanični jetreni limfom (Freeman HJ 2010). U usnoj šupljini mogu se javiti afte, atrofični glositis te poremećaji zubne cakline (Rashid M et al. 2011). Dugotrajnost probavnih simptoma, poglavito malapsorpcija hranjivih tvari, dovodi do poremećaja u normalnom funkcioniranju ostalih organskih sustava (Abenavoli L et al. 2015).

3.5.2. Komplikacije izvan probavnog sustava

U prosječno 20% bolesnika javlja se anemija: sideropenična radi smanjene apsorpcije željeza u duodenumu i/ili megaloblastična radi manjka vitamina B12 i folata. Također, u kliničkoj slici može se naći hiposplenizam i rjeđe koagulopatija kao posljedica deficita vitamina K (Avery RA et al. 1996, Harper JW et al. 2007).

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 (Grace-Farfaglia P 2015).

Od psihičkih poremećaja najčešće se javljaju depresija, anksioznost i umor što se objašnjava općenito lošim raspoloženjem zbog ostalih simptoma i deficijencijom nutrijenata zbog malapsorpcije te mogućim povezanim komorbiditetima. Kroničan umor može biti i jedini simptom celijakije, a oko 3% pacijenata koji boluju od kroničnog umora u podlozi imaju celijakiju kao uzrok (Zingone F et al. 2015).

Neurološke komplikacije se javljaju u do 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 (Lionetti E et al. 2010).

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 (Kotze LM 2013).

Nadalje, češća je pojava neplodnosti u neprepoznatih oboljelih kao i povećan rizik spontanih pobačaja, niske porođajne težine djece trudnica s neliječenom bolesti, razne komplikacije u trudnoći i rana menopauza (Lasa JS et al. 2014).

U nekih bolesti i stanja, poput anemije, osteopenije, dijabetesa tipa 1, Downova i Turnerova sindroma, ataksije, miastenije gravis, i IgA nefropatije postoji veća mogućnost istovremene pojave celijakije zbog već spomenute genetske predispozicije i povećane aktivnosti imunološkog sustava (Freeman HJ 2010).

Prosječna prevalencija celijakije u ovih osoba kreće se između 2 i 5% (Ludvigsson JF et al 2014).

Češća je i istodobna pojava raznih autoimunih bolesti; Sjögrenova sindroma, sistemskog eritematoznog lupusa, autoimunosne bolesti štinjače, juvenilnog idiopatskog i reumatoidnog artritisa, psorijaze, sarkoidoze, pankreatitisa, dilatativne kardiomiopatije itd. (Lauret E, Rodrigo L, 2013).

Tablica 3: Bolesti i stanja povezana s celijakijom,
preuzeto i modificirano prema https://celiac.org/celiac-disease/what-is-celiac-disease/

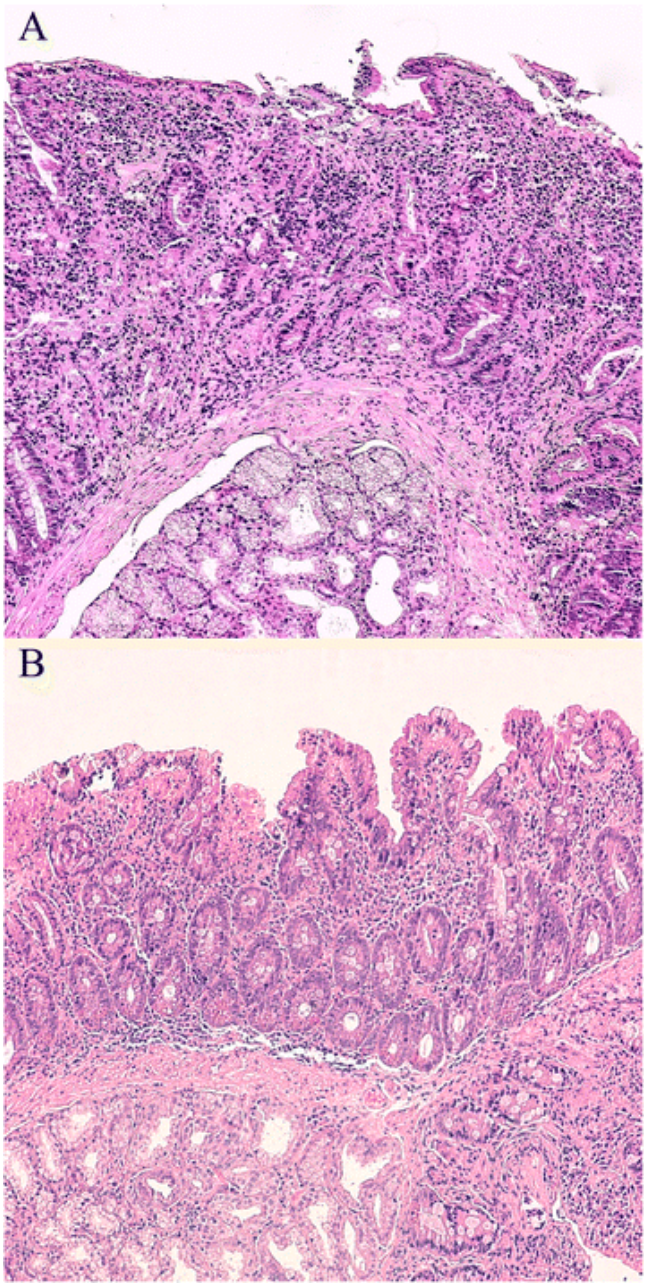
Bolest/stanje	**Prevalencija u pacijenata s celijakijom**
Anemija	12-69%
Autoimunosni hepatitis	2%
Autoimuna bolest štitnjače	26%
Bolesti jetre	10%
Dermatitis herpetiformis	5%
Dijabetes tip I	8-10%
Downov sindrom	12%
Juvenilni idiopatski artritis	1,5-6,6%
Kronični umor	2-3%
Mikroskopski kolitis	4%
Neplodnost	12%
Periferna neuropatija	10-12%
Primarna bilijarna ciroza	3%
Sjögrenov sindrom	3%

U bolesnika s celijakijom, pogotovo s refrakternim oblikom, postoji i do nekoliko puta veći rizik za oboljevanje i 0,15% veći rizik za smrt od non-Hodgkinovog limfoma (Abdul Sultan A et al. 2015). Nakon minimalno pet godina stroge bezglutenske prehrane rizik za oboljevanje od limfoma se izjednači s rizikom ostatka populacije. Također, pacijenti s celijakijom imaju minimalno 2 puta veći rizik za razvoj tumora usne šupljine, ždrijela i jednjaka (Holmes GK et al. 1989). Što se tiče drugih mogućih uzroka smrti, nije pronađena značajna razlika u smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i tumora u odnosu na opću populaciju (Abdul Sultan A et al. 2015). Zanimljiv je podatak kako je u pacijenata s celijakijom smanjen rizik za oboljevanje od tumora dojke i endometrija (Rodríguez Almagro J et al. 2016).

U pacijenata bez gastrointestinalnih simptoma celijakija se često otkrije tek nakon brojnih pretraga drugih kliničkih specijalnosti, ovisno o samim simptomima;

hematologa, dermatologa, endokrinologa, ortopeda, neurologa itd., te se celijakija često vodi kao neprepoznata upravo pod svim ovim mnogobrojnim dijagnozama.

Bitno je za napomenuti kako pravovremenim uvođenjem bezglutenske prehrane većina ovih promjena nestane i simptomi povezanih bolesti se umanje. Već nakon nekoliko dana od početka njene primjene počinje normalizacija građe sluznice, a proces može potrajati i do nekoliko mjeseci (Ciccocioppo R et al. 2015).



Slika 1: Histološka slika duodenuma pacijenta oboljelog od celijakije: A) Na prehrani koja sadrži gluten; uočavaju se lezije Marsh-Oberhuber tip 3c, B) Nakon uvođenja bezglutenske prehrane; može se uočiti slijeva nadesno oporavak sluznice: desno lezije March-Oberhuber tip 3a (prema Elli L et al. 2015)

Treba imati na umu i kako se u oboljelih može pojaviti slabiji odgovor na cjepivo protiv hepatitisa B. Patogenetski mehanizam ove pojave nije u potpunosti razjašnjen no smatra se kako je u podlozi genski polimorfizam staničnih receptora i promjene imunološkog sustava (Vitaliti G et al. 2013).

3.5.3. Podjela celijakije

Posebnost celijakije je u tome što pacijenti mogu imati mnogo prethodno navedenih simptoma ili samo jedan. Stoga celijakiju prema kliničkoj slici možemo podijeliti u četiri podtipa: klasičan, atipičan, subklinički i latentan. Dok klasičan podtip karakteriziraju tipični simptomi malapsorpcije: proljev, gubitak na težini, anemija, za atipičan su karakteristični upravo ekstraintestinalni simptomi i poremećaj funkcije jetre. O subkliničkoj ili tihoj celijakiji govorimo kada su serološki testovi pozitivni i prisutna je atrofija sluznice ili laboratorijski znakovi primjerice anemije ili povišenje jetrenih proba, a bez ikakvih kliničkih simptoma, što se često može primjetiti u bliskih srodnika oboljelih. Postoji i mali broj pacijenata s potencijalnom, odnosno latentnom bolešću s povećanim rizikom za razvoj simptomatske bolesti; serološki testovi su pozitivni, a crijevna sluznica je normalna, bez ikakvih promjena (Ludvigsson JF et al. 2013).

U 0,06/100 000 pacijenata sluznica se usprkos pridržavanja uputa o prehrani nikad u potpunosti ne oporavi i tada govorimo o refrakternoj celijakiji koja, iako rijetka, ima lošiju prognozu. Dijeli se na tip 1 i tip 2, ovisno o tome jesu li intraepitelni limfociti fenotipski normalni ili ne. U tipu 2 javljaju se češće komplikacije poput ulceroznog jejunitisa, EATL i adenokarcinoma tankog crijeva te je 5-godišnje preživljenje 40-58%. Ukoliko nakon 6-12 mjeseci simptomi i atrofija crijevnih resica perzistiraju, potrebno je revidirati postavljenu dijagnozu celijakije te razmotriti i još jednom isključiti druge najčešće moguće diferencijalne dijagnoze: tropska sprue, Chronova bolest, autoimuna enteropatija, hipogamaglobulinemija (Rubio-Tapia A, Murray JA 2010). Međutim, smatra se kako čak 30% pacijenata s celijakijom koja ne odgovara na prestanak unosa glutena ipak na neki način nesvjesno dolazi u kontakt s prehranom koja sadrži gluten zbog nedovoljno znanja, neadekvatnih deklaracija ili kontaminacije bezglutenskih proizvoda prilikom obrade (Matek Z et al. 2000, Leffler DA et al. 2007).

3.5.4. Razlike između djece i odraslih

Smatra se kako je uloga samih gena u razvoju celijakije veća u djetinjstvu, dok u odrasloj dobi u etiologiji dominira poremećaj imunološkog sustava te da rizik pojavnosti već navedenih pridruženih autoimunih bolesti raste s dobi, odnosno duljini izloženosti glutenu. U prilog tomu govori i podatak kako su od pridruženih bolesti u dječjoj dobi češće upravo one u čijoj etiopatogenezi geni imaju veliku ulogu, primjerice dijabetes tipa 1, Downov i Turnerov sindrom, bolesti štitnjače i jetre, dok u odrasloj dobi prevladavaju imunološke bolesti; reumatske bolesti, neplodnost i češći idiopatski pobačaji, mikroskopski kolitis, neuropsihijatrijska stanja itd. Također, maligne komplikacije se gotovo uvijek jave u odrasloj dobi. U djece je i bolji i brži oporavak nakon uvođenja bezglutenske prehrane (Ciccocioppo R et al. 2015).

Za razliku od djece, kod kojih se bolest češće manifestira probavnim simptomima, prvenstveno kroničnim proljevom, povraćanjem, izbočenim i napetim trbuhom i zastojem u rastu, u čak trećine odraslih prisutni su isključivo ekstraintestinalni simptomi što otežava dijagnosticiranje bolesti i općenito je češća atipična klinička slika. U odrasloj dobi nejasna bol u trbuhu često je jedini probavni simptom, dok se proljev javlja rijetko, a čest je znak zatvor. U dijelu odraslih pacijenata prisutan je i retroanamnestički podatak o učestalim proljevima i zaostajanju u rastu u djetinjstvu, smirivanju simptoma u adolescenciji te ponovnom javljanju simptoma u odrasloj dobi (Mišak et al. 2007, Krznarić Ž, Kolaček S 2008, Čuković-Čavka S et al. 2012).

U dojenčadi se ponekad javlja i celijakična kriza za koju su karakteristični obilni vodenasti proljevi, jaka distenzija trbuha, dehidracija i disbalans elektrolita, hipotenzija, letargija, a može se javiti i hipoproteinemija, hipoprotrombinemija i hipokalcemični rahitis (Mišak et al. 2007).

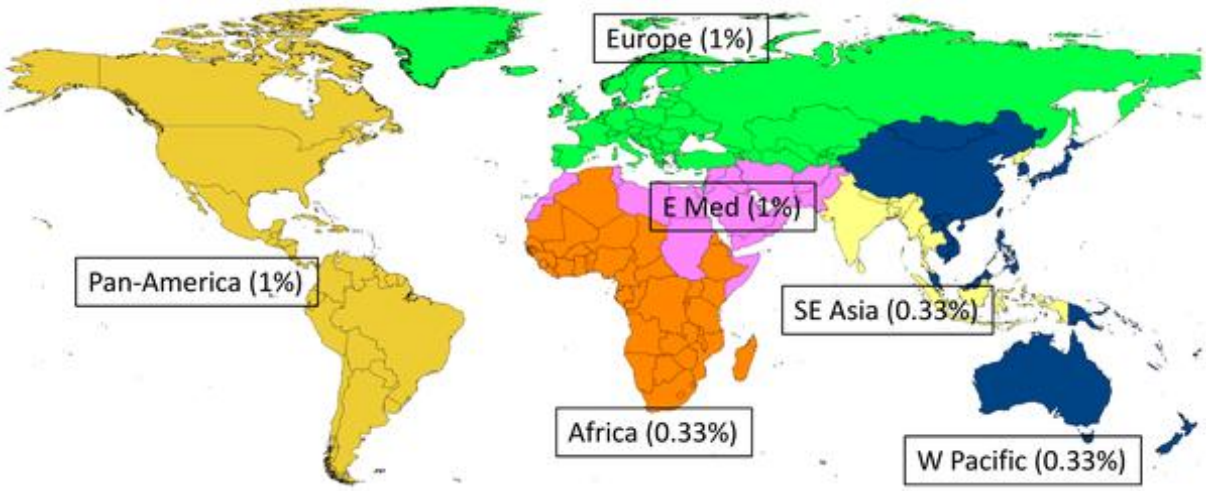
3.6. Epidemiologija celijakije

3.6.1. Epidemiologija celijakije u svijetu

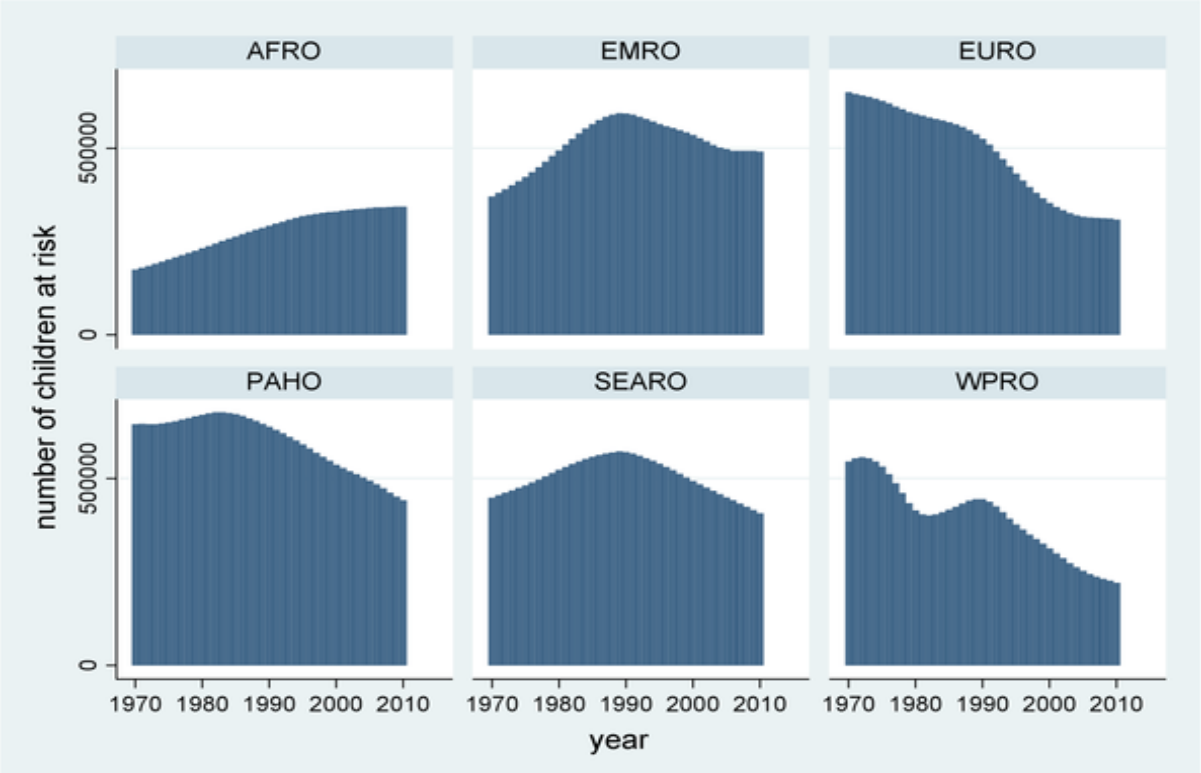
Celijakija se javlja u oko 1% svjetske populacije. Gledajući europske zemlje, najveću prevalenciju bilježe skandinavske zemlje, pogotovo Finska i Švedska gdje se prevalencija kreće u rasponu 2-3%. S druge strane, u Njemačkoj prevalencija iznosi 0,2% (Catassi C et al. 2014).

Posljednjih 50 godina incidencija u razvijenijim zemljama je porasla 4-5 puta zbog apsolutnog povećanja broja oboljelih što se povezuje s većom izloženosti glutenu, ali i boljim dijagnostičkim metodama i kriterijima te većom svijesti o samoj bolesti (Lebwohl B et al. 2015). Smatra se ipak kako je brojka oboljelih još i veća jer su još uvijek brojni oboljeli zbog raznolikosti i nespecifičnosti simptoma neprepoznati ili se vode pod drugim dijagnozama (Čuković-Čavka S et al. 2012). Prema Catassi C et al. omjer dijagnosticiranih i neotkrivenih se kreće između 1:3 i 1:5 (Catassi C et al. 2014). Najveći broj nedijagnosticiranih je pedijatrijske dobi jer djeca često imaju blage gastrointestinalne simptome ili nedovoljan broj simptoma koji bi upućivali na pravilnu dijagnozu (Myléus A et al. 2014). Procijenjeno je kako u svijetu ima oko 2,2 milijuna djece ispod 5 godina s nedijagnosticiranom celijakijom (Byass P et al. 2011). U Kanadi je prosječno vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze 11,7 godina (Rashid M et al. 2011). Osobe koje žive s nedijagnosticiranom celijakijom imaju 4 puta veći rizik smrti od osoba čija je serologija negativna na celijakiju (Rubio-Tapia A et al. 2009).

Siromašnije azijske i afričke zemlje, te Japan, Indonezija, Koreja i pacifičke zemlje bilježe nisku incidenciju, oko 0,33%. Smatra se kako su razlog tomu prvenstveno drugačije prehrambene navike u odnosu na razvijenije zemlje, genetska uloga, ali i nedostatan broj dijagnostičkih centara u slabije razvijenim zemljama (Byass P et al. 2011, Catassi C et al. 2014). Također, djeca koja žive u lošije razvijenim područjima imaju skoro upola manju šansu za obolijevanje od celijakije nego ona iz socioekonomskih razvijenijih područja, iako razlog tomu može biti činjenica da se celijakija upravo češće otkrije u djece u razvijenijim dijelovima svijeta radi veće svjesnosti o bolesti kao i češćem korištenju zdravstvene zaštite (Zingone F et al. 2015).



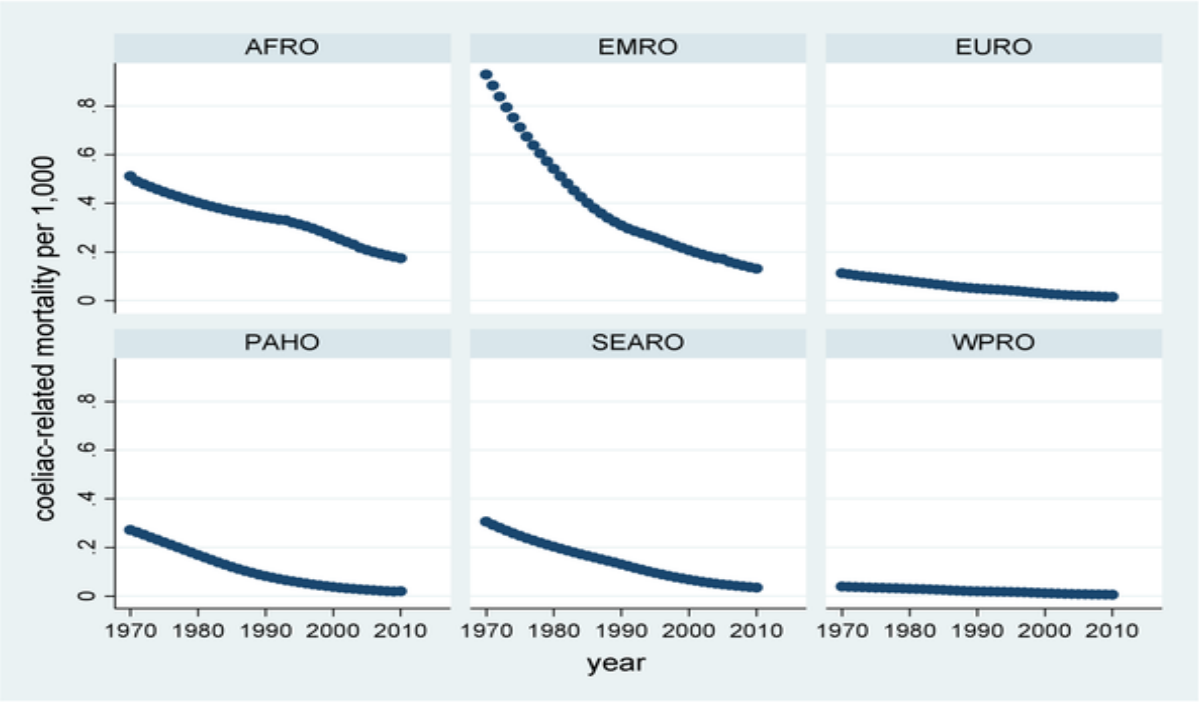
Slika 2: Procjena prevalencije celijakije u dječjoj dobi prema mapi SZO, preuzeto iz Byass P et al. 2011



Slika 3: Procjenjen broj djece ispod 5 godina starosti s nedijagnosticiranom celijakijom prema SZO regijama svijeta (AFRO-Afrička regija, EMRO-regija Istočnog Mediterana, EURO-Europska regija, PAHO-Panamerička regija, SEARO-regija Jugoistočne Azije, WPRO-Zapadnopacifička regija), preuzeto iz Byass et al. 2011

Pretpostavlja se kako je godišnje u svijetu 42 000 smrti djece ispod 5. godine života povezano s celijakijom (Byass P et al. 2011). Greco et al. su procijenili kako će u mediteranskim zemljama 2020. čak 250 000 smrti godišnje biti povezano s celijakijom (Greco L et al. 2011).

Stopa smrtnosti raste proporcionalno s vremenom od pojave prvih simptoma do dijagnoze kao i s neodgovarajućim pridržavanjem bezglutenske prehrane (Mišak et al. 2007).



Slika 4: Procijenjene stope smrtnosti povezane s celijakijom na 1000 djece ispod 5 godina starosti prema SZO regijama svijeta (AFRO-Afrička regija, EMRO-regija Istočnog Mediterana, EURO- Europska regija, PAHO-Panamerička regija, SEARO-regija Jugoistočne Azije, WPRO-Zapadnopacifička regija), preuzeto iz Byass et al. 2011

Gledajući prema rasi, prevelancija je veća u bijele rase (Mardini HE et al. 2015).

Promatrajući razlike među spolovima, prevalencija je veća u žena u odnosu na muškarce u omjeru 2,3:1 (Bardella MT et al. 2005).

3.6.2. Epidemiologija celijakije u Republici Hrvatskoj

Prema podacima iz CEZIHa za primarnu zdravstvenu zaštitu, dobivenim iz HZJZ za prvih šest mjeseci 2015. godine, u Republici Hrvatskoj su pod dijagnozom K90 (crijevna malapsorpcija, odnosno sve dijagnoze K90-K90.9) 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.

Nadalje, prema podacima iz Registra za osobe s invaliditetom, ili kao uzrok invaliditeta ili kao komorbiditetnu dijagnozu koja pridonosi funkcionalnom oštećenju osobe 780 osoba ima dijagnozu K90, dok 518 osoba ima dijagnozu K90.0.

S obzirom da postoji mogućnost da liječnici vode pacijente s celijakijom pod dijagnozom K90, odnosno crijevna malapsorpcija, za navedeno su izdvojeni podaci posebno za K90 i K90.0.

Što se tiče broja hospitalizacija u 2015. godini, pod dijagnozom K90 ukupno je hospitalizirano 288 pacijenata, najviše u dječjoj dobi, 0-4 godine, od toga 147 pacijenata pod dijagnozom K90.9 (crijevna malapsorpcija, nespecificirana), a 101 pod dijagnozom K90.0, najviše u dobi 10-19 godina *(Tablica 4)* (HZJZ, 2015.).

Tablica 4: Broj hospitalizacija zbog dijagnoze K90 (crijevna malapsorpcija) u 2015., Izvor podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za SKZ i bolničku zdravstvenu zaštitu, BSO obrazac, 2015.g (redovita prijava, dnevna bolnica)

Šifra dijagnoze	**Naziv dijagnoze**	**Ukupno**	**Dobne skupine**						
			0	1-4	5-9	10-19	20-39	40-59	60+
K90.0	Celijakija (morbus coeliacus)	101	7	10	16	32	18	13	5
K90.4	Malapsorpcija zbog intolerancije, nesvrstana drugamo	37	8	19	7	3	0	0	0
K90.8	Druga crijevna malapsorpcija	3	0	1	0	1	0	1	0
K90.9	Crijevna malapsorpcija, nespecificirana	147	6	61	21	33	9	9	8
Sveukupno		288	21	91	44	69	27	23	13

Prema istraživanju koje su proveli Greco et al. za područje Mediterana, procijenjeno je kao u Hrvatskoj ima oko 44 915 pacijenata s celijakijom, većinom neotkrivenih, od toga 7087 djece. Prema istom istraživanju smatra se kako će u slijedećih 10 godina oko 9450 smrti u Hrvatskoj biti povezano s celijakijom (Greco L et al. 2011).

Također, Matek i suradnici su proveli istraživanje koje je uključilo pacijente s celijakijom u Međimurskoj županiji rođene između 1985. i 1994. (N=31). Rezultati su pokazali kako je kumulativna incidencija celijakije u toj županiji 1:519 živorođenih, od toga se 60% prezentiralo tipičnim oblikom, a 45% pacijenata je otkriveno u prve dvije godine života. Bezglutenske prehrane se u potpunosti pridržavalo svega 50% pacijenata, 23% je bezglutensku hranu konzumiralo povremeno, a 27% je bilo na normalnoj prehrani. U istom istraživanju 40% pacijenata je navelo kako bezglutenska prehrana ne utječe na njihov život, 30% smatra da ima umjeren utjecaj, 20% velik utjecaj i 10% pacijenata je izjavilo kako nije moguće pridržavati se bezglutenske dijete (Matek Z et al. 2000).

3.7. Liječenje celijakije

Jedina terapija je doživotna bezglutenska prehrana; izbjegavanje svih proizvoda koji sadrže pšenicu, raž ili ječam. Kukuruz, riža i čista nekontaminirana zob, heljda, leća, soja, proso i slično, kao i ostale skupine namirnica koje ne sadrže gluten, primjerice meso, riba, voće i povrće, smiju se konzumirati. U trgovinama postoje proizvodi s oznakom „bez glutena“ ili simbolom prekriženog klasa pšenice za bolesnike s celijakijom (Čuković-Čavka S et al. 2012). Nekim pacijentima je potrebno i uvođenje nadomjestaka raznih vitamina i minerala ovisno o simptomima i komplikacijama; željeza, kalcija, cinka, vitamina B skupine, folata, magnezija, vitamina K, vitamina D3 (Kupper C 2005). Oporavak najčešće započne u roku nekoliko dana do nekoliko tjedana od početka primjene dijete, a može potrajati i do nekoliko mjeseci. Simptomi se smiruju za prosječno 4 tjedna, ovisno o individualnoj kliničkoj slici (Murray JA et al. 2004).

Simptomi se također prije povlače u djece nego u odraslih; u 95% pedijatrijskih pacijenata dolazi do skoro potpunog oporavka sluznice u roku dvije godine od prelaska na bezglutensku prehranu (Wahab PJ et al. 2002) dok se sluznica oporavi u oko 40% odraslih u istom vremenskom razdoblju (Tursi A et al. 2006).

Potrebno je i do 5 godina da se potpuno obnovi gustoća kostiju, stoga se pacijentima koji imaju povećani rizik za osteoporozu i koji su stariji od 55 godina preporučuje jednom godišnje napraviti denzitometriju, a svim odraslim pacijentima se savjetuje minimalan dnevni unos kalcija od 1000 mg (Ludvigsson JF et al. 2014, Grace-Farfaglia P 2015).

Europska Unija je u siječnju 2009. donijela Uredbu br. 41/2009 po kojoj se namirnicama bez glutena smatraju one koje sadrže manje od 20 mg glutena u kilogramu hrane. Po istoj Uredbi namirnice koje sadrže manje od 100 mg/kg moraju imati oznaku „vrlo mali sadržaj glutena“ (Uredba Europske komisije, 2009).

Postavilo se i pitanje maksimalnog dnevnog unosa glutena koji ne izaziva simptome te se došlo do zaključka, iako se zbog individualnosti svakog pojedinog pacijenta ne može utvrditi jedinstvena granica, kako dnevni unos glutena manji od 10 mg neće uzrokovati histološke promjene sluznice (Akobeng AK 2008).

4. UTJECAJ CELIJAKIJE NA ŽIVOT PACIJENATA

4.1. Kvaliteta života

Kvaliteta života u oboljelih od celijakije je smanjena u odnosu na zdravu populaciju čemu pridonosi kronična narav bolesti, komplikacije koje mogu zahvatiti razne organske sustave, potreba za redovitim kontrolama i doživotnom konzumacijom bezglutenske prehrane što utječe na promjenu stila života ne samo pacijenta već i njegove obitelji i okruženja.

Brojni pacijenti se osjećaju ograničeni bolešću te su često anksiozni, disforični, ograničeni te je prisutan i strah od stigmatizacije na poslu i među prijateljima, pogotovo prilikom zajedničkih proslava ili odlaska u restorane. Kao problem se navodi i nedovoljno terapijskih mogućnosti, odnosno manjak bezglutenskih namirnica na izbor u trgovinama i restoranima (Rodríguez Almagro J et al. 2016).

Poseban problem predstavlja prehrana u vrtićima i školama s obzirom da velik dio obrazovnih ustanova ne nudi bezglutenski jelovnik te stoga djeca moraju konzumirati obroke spravljene kod kuće što predstavlja još jedan oblik financijskog i vremenskog

opterećenja roditelja koji rade, a financije im ne omogućavaju boravak djece u privatnim vrtićima i školama. I to je jedan od faktora koji može doprinijeti stigmatizaciji djece. Kao posljedica toga može se javiti smanjena suradljivost u konzumaciji bezglutenske prehrane i posljedično smanjena kvaliteta života radi komplikacija bolesti.

Ono što međutim može bar djelomično pomoći u navedenoj problematici je boravak u tzv. bezglutenskom kampu namijenjenom djeci od 7 do 17 godina u kojem mogu provoditi vrijeme neopterećeni brigom o prehrani i stigmatizaciji (Knez R et al. 2010).

Važno je da pacijenti budu informirani o samim karakteristikama bolesti kao i bezglutenskoj prehrani u trenutku dijagnoze te da od tog trena aktivno budu uključeni u odluke vezane uz terapiju i daljnje kontrole (Ludvigsson JF et al. 2015).

4.2. Suradnja pacijenata u liječenju

Leffler et al. su 2009. osmislili Celiac Dietary Adherence Test (CDAT), jednostavan, kratak, lakoprimjenjiv, visokospecifičan (76,7%) i visokoosjetiljiv (73.7%) upitnik koji sadrži sedam pitanja, a kojim se ocjenjuje pridržavanje uputa o bezglutenskoj dijeti (Leffler DA et al. 2009). Osim upitnika, postoji još nekoliko načina kojima se ispituje suradljivost: direktan razgovor s pacijentom, suradnja i komunikacija s nutricionistom i ostalim suradnicima, serološki testovi i endoskopska pretraga, iako samo pitanje kontrole pridržavanja uputa o prehrani još uvijek nije međunarodno usuglašeno (Fueyo Díaz R et al. 2016).

U pedijatrijskih pacijenata, pogotovo adolescenata, lošija je suradnja u odnosu na odraslu populaciju (Wagner G et al. 2008). Utvrdilo se kako se uputa o bezglutenskoj dijeti pridržava 42-91% pacijenata. Općenito se može reći kako je suradnja bolja u onih pacijenata koji su se u početku bolesti prezentirali s težim simptomima, u onih koji se češće kontroliraju, pogotovo u prvim mjesecima nakon postavljanja dijagnoze te u onih koji imaju dobru podršku obitelji koja je upućena u samu problematiku bolesti i važnost adekvatne prehrane. Suradnja je lošija u odraslih kojima je bolest dijagnosticirana u djetinjstvu te su duže vrijeme na bezglutenskoj prehrani, što se može objasniti poboljšanjem simptoma i dobrim osjećanjem (Matek Z et al. 2000), u etničkih manjina i u osoba nižeg socioekonomskog statusa. Pravilna edukacija, savjetovanje i kontinuirano pridržavanje uputa o prehrani su ključni čimbenici o

kojima ovisi stavljanje bolesti pod trajni nadzor, povlačenje simptoma i smanjenje mogućnosti pojave komplikacija (Hall NJ et al. 2009).

Pridržavanje uputa o prehrani ovisi i o psihološkom statusu pacijenata te je slabija suradnja u onih pacijenata koji su se osjećali anksiozno, depresivno ili su bili izloženi stresu (Hall NJ et al. 2009).

Sam prelazak na bezglutensku prehranu je težak iz više razloga. Kao prvo, u razvijenim zemljama namirnice koje prirodno sadrže gluten (kruh, tjestenina) su široko zastupljene u svakodnevnoj prehrani. Drugo, prilikom kupovine potrebno je pažljivo proučiti listu sastojaka svakog proizvoda s ciljem izbjegavanja onih namirnica koje sadrže gluten, što može oduzeti podosta vremena (Missbach B et al. 2015). Stoga je od iznimne važnosti uzeti dovoljno vremena za kvalitetan razgovor kako bi se pacijentima pažljivo i detaljno objasnilo koje namirnice treba izbjegavati i kako pravilno čitati deklaracije (Ludvigsson JF et al. 2015). Treće, bezglutenske namirnice nisu svugdje dostupne (Rashtak S, Murray JA 2012).

Preporuča se i učlanjenje u nacionalne udruge oboljelih od celijakije (Ludvigsson JF et al. 2014). U pacijenata koji imaju potporu grupe dokazan je viši postotak pridržavanje uputa o terapiji (66-90%) (Hall NJ et al. 2009). U Republici Hrvatskoj djeluje Hrvatsko društvo za celijakiju koje provodi razna predavanja, radionice, okrugle stolove i savjetovanja.

Konačno se može zaključiti kako je nužno kontinuirano praćenje, savjetovanje o prehrani i pridržavanje uputa o istoj, bez obzira na možebitno dugotrajno popravljanje kliničke slike, što pridonosi ne samo smirivanju simptoma i smanjenju pojave komplikacija bolesti već i poboljšanju kvalitete života (Hall NJ et al. 2009, Rodríguez Almagro J et al. 2016).

4.3. Problematika bezglutenske prehrane

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. Dakako da točan sastav bezglutenske prehrane ovisi o samim namirnicama i proizvođaču, stoga se napominje kako kalorijske vrijednosti i sadržaj mikro- i makronutrijenata može varirati (Ciccocioppo R et al. 2015, Missbach B et al. 2015).

Usprkos porastu konzumacije bezglutenske prehrane u zdravoj populaciji, provedena su istraživanja koja nisu pronašla zdravstvenu korist ove prehrane u zdravih osoba (Missbach B et al. 2015). Štoviše, izbjegavanje žitarica može postati potencijalni javnozdravstveni problem jer su žitarice važan izvor raznih makro- i mikronutrijenata (Shewry PR, Hey SJ 2016).

Postavlja se i pitanje sadržaja i količine GMO u bezglutenskim namirnicama, pogotovo genetski modificiranog kukuruza koji se često dodaje u iste te mogućih negativnih posljedica na zdravlje oboljelih i razvoj bolesti uopće, no zasada nema značajnih znanstvenih istraživanja koja bi rasvijetlila tu problematiku.

4.4. Prijelaz iz dječje u odraslu dob

Postoji i problem prelaska iz dječje u odraslu dob, odnosno iz pedijatrijske u internističku liječničku skrb. S obzirom na to da se celijakija tek nekoliko posljednjih godina ne smatra više isključivo pedijatrijskom bolešću još je uvijek neadekvatan broj liječnika internista gastroenterologa koji su specijalizirani za dijagnosticiranje i kasnije praćenje pacijanata oboljelih od celijakije (Ciccocioppo R et al. 2015).

Svoju ulogu u javno zdravstvenoj problematici celijakije imaju i mediji, pogotovo socijalne mreže, forumi i razne internetske stranice na kojima oboljeli, ponajviše adolescenti, imaju prilike izmjenjivati iskustva vezano uz simptome, dijagnozu, prehranu te korištenje zdravstvene zaštite što olakšava nošenje s bolešću. Upravo je online mreža vezana uz celijakiju najveća u području gastroenterologije (Park K et al. 2014).

4.5. Alternativne mogućnosti terapije

S obzirom na sve navedene probleme s bezglutenskom prehranom sve više pacijenata traži alternativnu terapiju. Kao mogućnosti u literaturi navodi se potencijalna primjena inhibitora zonulina i tkivne transglutaminaze, uvođenje cjepiva i konzumacija probiotika, no sve je još uvijek u različitim fazama kliničkih istraživanja (Bakshi A et al. 2012).

U fazi IIb kliničkog ispitivanja trenutno su dva lijeka; larazotid acetat, peptid koji učvršćuje tijesne spojeve sluznične epitelne barijere inhibirajući ekspresiju zonulina s ciljem sprječavanja nastanka imunološkog odgovora na glutenske čestice i kombinacija oralne endopeptidaze i endoproteaze. Za oba lijeka planira se daljnji nastavak istraživanja (Lebwohl B et al. 2015).

Također, u fazi I kliničkog ispitivanja je i cjepivo koje sadržava fragmente glutena s namjerom razvijanja tolerancije na gluten, međutim, u daljnjim fazama istraživanja još se treba utvrditi može li se ovim načinom potaknuti senzibilizacija imunološkog sustava u slučaju celijakije i postoji li mogućnost nuspojava prekomjernom aktivacijom imunološkog odgovora (Rashtak S, Murray JA et al 2012).

Što se tiče probiotika, studije su pokazale kako Flavobacterium meningosepticum, Lactobacillus fermentum i Bifidobacterium lactis potpomažu razgradnju glutena na netoksične dijelove, odnosno smanjuju propusnost crijevne stijenke i štetan učinak glutena pa su potencijalno korisni kao dodatak u terapiji celijakije (Bakshi A et al. 2012).

4.6. Financijsko opterećenje

Prosječni godišnji troškovi prije postavljanja dijagnoze celijakije, uključujući troškove dijagnostike, procjenjeni su na 5457 $ po pacijentu, a u godini nakon dijagnosticiranja reducirani su na 3339 $ (p-vrijednost <0,001). Troškovi su posljedica mnogobrojnih provedenih dijagnostičkih postupaka i posjeta liječnicima primarne zdravstvene zaštite i specijalistima. Stoga se može uvidjeti kako pravovremeno postavljanje dijagnoze može donijeti značajne uštede u financijskom smislu (Long KH et al. 2010).

Za Hrvatsku je procjenjeno kako će u slijedećih 10 godina prosječni troškovi kasnije postavljene dijagnoze celijakije iznositi oko 11 171 € za odrasle u razdoblju od 6 godina od početka simptoma do dijagnoze i 3272 € za djecu, u razdoblju od 2 godine, a ukupni troškovi simptomatskih pacijenata će iznositi oko 64 671 751 € (Greco et al. 2011).

4.7. Zdravstvena politika Republike Hrvatske

Prema podacima dobivenim iz Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u Republici Hrvatskoj osobe oboljele od celijakije, osigurane od strane HZZO, ostvaruju pravo na zdravstvenu zaštitu pod istim uvjetima kao i druge osigurane osobe sukladno Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju („Narodne novine“, broj 88/13., 137/13.) te ne postoje posebno zakonom propisana prava za oboljele od navedene dijagnoze. Na listama lijekova HZZO postoji hrana za posebne medicinske potrebe koja se može propisivati samo bolesnicima s dokazanom celijakijom, na recept HZZO i to u količini koja odgovara objektivnom stanju bolesnika sukladno članku 10. stavku 2 Pravilnika o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept („Narodne novine“, broj 17/09., 46/09., 4/10., 110/10., 131/10., 1/11., 16/11.-ispravak, 52/11., 129/13., 146/13., 45/14., 81/14. i 17/15.). Navedenim je propisano kako liječnik primarne zdravstvene zaštite može osiguranoj osobi propisati na recept dijetetske pripravke, namirnice bez glutena ili namirnice za enteralnu prehranu za potrebe liječenja do 30 dana.

Konkretno, na osnovnoj listi postoji jedna, na dopunskoj listi dvije namirnice bez glutena, u obliku praška, 1x1 kg. Cijena za originalno pakiranje se kreće od 19,95 kn do 21,79 kn. Dok za namirnicu na osnovnoj listi nema doplate, za namirnice na dopunskoj listi postoji doplata od strane pacijenta u iznosu od 2,01 kn, odnosno 3,78 kn s PDVom. HZZO financira 82,65%, odnosno 90% cijene lijeka na dopunskoj listi, ovisno o namirnici *(Tablica 5)* (HZZO, 2016).

Tablica 5: Lista lijekova HZZO za bolesnike s celijakijom
Izvor: statistika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, 2016.

Lista lijekova HZZOa	ATK šifra	Nezaštićeno ime lijeka	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka	Cijena u kn za orig. pakir. s PDVom	Cijena u kn za orig. pakir. koju plaća HZZO s PDVom	Doplata u kn za orig. pak. s PDVom	Oznaka indikacije
osnovna	V06DX02 368	namirnice bez glutena	PRETTI d.o.o.	Mix B prašak	prašak 1x1 kg	19,95	19,95	0,00	NV602 Za bolesnike s celijakijom
dopunska	V06DX02 366	namirnice bez glutena	G-M Pharma Zagreb d.o.o.	Brašno mix svijetlo	prašak 1x1 kg	21,79	18,01	3,78	mv604 Za bolesnike s celijakijom
dopunska	V06DX02 367	namirnice bez glutena	G-M Pharma Zagreb d.o.o.	Bezglutensko brašno	prašak 1x1 kg	20,01	18,01	2,01	mv604 Za bolesnike s celijakijom

Nadalje, prema podacima HZZO, što se tiče godišnjeg utroška financijskih sredstava za liječenje celijakije na primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj razini, možemo uočiti kako se daleko najviše troši upravo na lijekove na recept, što iz osnovnog i dopunskog osiguranja, a što kao nadoplata od strane pacijenata. Nešto manje novaca se troši u području stacionarne zdravstvene zaštite. Međutim, iz tablice 6 možemo uočiti kako su financijski troškovi liječenja celijakije u Republici Hrvatskoj visoki i iznose 3.108.343,66 kn u sklopu osnovnog osiguranja, a 23.625,65 kn od strane pacijenata *(Tablica 6)* (HZZO, 2016).

Tablica 6: Godišnji utrošak financijskih sredstava za liječenje celijakije u RH, u kunama
Izvor: statistika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 2016.

Vrsta računa	Naziv aktivnosti	Broj računa	Osnovno osiguranje	Priz.iznos za naplatu od dopunskog osiguranja	Iznos udjela osigurane osobe
BZZ	Stacionarna zdravstvena zaštita	62	231.044,90	25.187,23	2.260,27
INO	Liječenje ino osiguranika u RH	26	2.151,02	197,61	80,70
POM	Ortopedski uređaji i pomagala	11	13.563,37	176,36	0,00
PZZ	Hitna medicinska pomoć i sanitetski prijevoz	4	44,22	0,00	0,00
PZZ	Lijekovi na recept	12.276	2.381.492,73	66.470,00	11.390,00
PZZ	Primarna zdravstvena zaštita-Ugovor	198	7.418,46	0,00	0,00
SKZ	Specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita-izvanbolnička i stacionari pri domovima zdravlja	81	6.694,65	2.353,22	683,69
SKZ	Stacionarna zdravstvena zaštita	1.484	465.934,31	54.203,83	9.210,99
Ukupno		13.842	3.108.343,66	148.588,25	23.625,65

Bez obzira što u Republici Hrvatskoj postoje namirnice koje su na listi HZZO, pacijenti sami kupuju u trgovinama i druge bezglutenske namirnice te i to predstavlja financijsko opterećenje i jedan je od razloga zašto se pacijenti uvijek ne pridržavaju uputa o prehrani. Štoviše, troškovi bezglutenskih namirnica u trgovinama su više od 200% veći u odnosu na namirnice namijenjene općoj populaciji, odnosno u kojima se ne pridodaje pažnja sadrže li gluten (Missbach B et al. 2015). Neke zapadne zemlje su doskočile tom problemu oslobađanjem bezglutenskih namirnica od poreza (primjerice Kanada) (Ludvigsson JF et al. 2015).

5. CELIJAKIJA KAO JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM

Celijakija je veliki, nažalost još uvijek neprepoznati, javno zdravstveni problem koji poprima globalne razmjere. Javlja se i u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju, u bilo kojoj životnoj dobi, s raznolikom kliničkom slikom koja zahvaća skoro sve organske sustave. Ne postoji usuglašenost oko provođenja masovnog probira. Nadalje, postoji samo jedna terapijska mogućnost u vidu bezglutenske prehrane što zahtijeva od pacijenata promjenu životnog stila i navika, a koja nije u svim slučajevima djelotvorna. Celijakija utječe na život oboljelih i na njihovu okolinu. Utječe na fizičko, ali i psihičko zdravlje jer dovodi do straha od stigmatizacije i anksioznosti. Bez obzira na sve veći broj istraživanja i objavljenih radova, svijest o bolesti nije na dovoljnoj razini kako bi se bolest u većine oboljelih otkrila u ranom stadiju što ima značajnu ulogu u sprječavanju komplikacija koje narušavaju kvalitetu života pacijenata, povećavaju mortalitet i donose dodatno financijsko opterećenje ne samo pacijentima već i cjelokupnom zdravstvenom sustavu. Dodatno opterećenje za pacijente i zdravstveni sustav predstavljaju i mnogobrojne dijagnostičke pretrage i liječenja kojima se pacijenti podvrgavaju dok im se ne postavi ispravna dijagnoza. Velik broj pacijenata još se uvijek vodi pod drugim dijagnozama, od crijevne malapsorpcije do dijagnoza izvan gastrointestinalnog sustava. Uočavajući trend brzog porasta prevalencije u posljednjih nekoliko desetljeća od iznimne je važnosti više uložiti u edukaciju zdravstvenih djelatnika, ali i javnosti kako bi se potaknula senzibilizacija o problematici bolesti i (ne)dostupnosti bezglutenske prehrane te njenoj kvaliteti. Pacijentima treba pristupiti individualno, ali i multidisciplinarno jer je za liječenje i kontrolu bolesti potrebno aktivno sudjelovanje pacijenta i suradnja liječnika obiteljske medicine, gastroenterologa, nutricionista i mnogih drugih struka, ovisno o simptomima s kojima se pacijenti prezentiraju. Također, potrebno je provoditi i kvalitetnu edukaciju pacijenata i njihovih obitelji kako bi se bolest brže i lakše stavila pod kontrolu, ali i kako bi se popravio psihički status pacijenata. Konačno, od velike je važnosti oblikovati i jasnu zdravstvenu politiku s ciljem poboljšanja zdravstvenog stanja i kvalitete života pacijenata.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Nataši Antoljak na vodstvu i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i djelatnicima Službe za javno zdravstvo Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i voditelju službe dr.sc. Tomislavu Benjaku na dostavljenim podacima.

Posebno hvala obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija i vjeri u moj uspjeh.

7. LITERATURA

1) Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J (2015) Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. Gut. Aug;64(8):1220-6. doi:10.1136/gutjnl-2014-308285.

2) Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, De Lorenzo A, Medić-Stojanoska M (2015) Nutritional profile of adult patients with celiac disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Nov;19(22):4285-92.

3) Akobeng AK, Thomas AG (2008) Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. Jun 1;27(11):1044-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x.

4) Alessandrini, S., Giacomoni, E., & Muccioli, F (2013) Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009. Italian Journal of Pediatrics, 39, 67. doi: 10.1186/1824-7288-39-67.

5) Antonioli DA (2003) Celiac disease: a progress report. Mod Pathol. Apr;16(4):342-6.

6) Apper-Bossard E, Feneuil A, Wagner A, Respondek F (2013) Use of vital wheat gluten in aquaculture feeds. Aquat Biosyst. Nov 16;9(1):21. doi: 10.1186/2046-9063-9-21.

7) Autoimmune and Other Conditions Associated with Celiac Disease, dostupno na: https://celiac.org/celiac-disease/what-is-celiac-disease/

8) Avery RA, Duncan WE, Alving BM (1996) Severe vitamin K deficiency induced by occult celiac disease BR96-026. Am J Hematol. Sep;53(1):55.

9) Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB (2012) Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. Gastroenterol Hepatol (NY). Sep;8(9):582-8.

10) Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, Prampolini L (2005) Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. Scand J Gastroenterol. Jan;40(1):15-9.

11) Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY (2006) Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. Jul;130(7):1020-5.

12) Byass P, Kahn K, Ivarsson A (2011) The Global Burden of Childhood Coeliac Disease: A Neglected Component of Diarrhoeal Mortality? PLoS ONE 6(7): e22774. doi:10.1371/journal.pone.0022774.

13) Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA (2015) The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep (Oxf). Feb;3(1):3-11. doi: 10.1093/gastro/gou065.

14) Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A (2007) A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J Clin Nutr. Jan;85(1):160-6.

15) Catassi C, Gatti S, Fasano A (2014) The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Jul;59 Suppl 1:S7-9.

16) Cianferoni A (2016) Wheat allergy: diagnosis and management. J Asthma Allergy. Jan 29;9:13-25. doi: 10.2147/JAA.S81550.

17) Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, Rodrigo L. (2015) The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. Nutrients. Oct 22;7(10):8733-51. doi: 10.3390/nu7105426.

18) Corouge M, Loridant S, Fradin C, Salleron J, Damiens S, Moragues MD, Souplet V, Jouault T, Robert R, Dubucquoi S, Sendid B, Colombel JF, Poulain D (2015) Humoral immunity links Candida albicans infection and celiac disease. PLoS One. Mar 20;10(3):e0121776. doi: 10.1371/journal.pone.0121776.

19) Čuković-Čavka S, Crnčević Urek M, Brinar M, Turk N (2012) Celijakija u odrasloj dobi. Medicus Vol. 21, No. 2, 179 – 186.

20) Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R (2006) Coeliac disease: an update for pathologists. J Clin Pathol. Oct;59(10):1008-16.

21) Ehsani-Ardakani MJ, Rostami Nejad M, Villanacci V, Volta U, Manenti S, Caio G, Giovenali P, Becheanu G, Diculescu M, Pellegrino S, Magazzù G, Casella G, Di Bella C, Decarli N, Biancalani M, Bassotti G, Hogg-Kollars S, Zali MR, Rostami K (2013) Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. Arch Iran Med. Feb;16(2):78-82. doi: 013162/AIM.006.

22) Elli L, Zini E, Tomba C, Bardella MT, Bosari S, Conte D, Runza L, Roncoroni L, Ferrero S (2015) Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients:

the need for different grading criteria during follow-up. BMC Gastroenterology 15:133 doi: 10.1186/s12876-015-0361-8.
23) Freeman HJ (2010) Hepatic manifestations of celiac disease. Clinical and Experimental Gastroenterology, 3, 33–39.
24) Freeman HJ (2010) Risk factors in familial forms of celiac disease. World J Gastroenterol. Apr 21;16(15):1828-31.
25) Fueyo Díaz R, Gascón Santos S, Asensio Martínez Á, Sánchez Calavera MA, Magallón Botaya R (2016) Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. Rev Esp Enferm Dig. Mar;108(3):138-44.
26) Grace-Farfaglia P (2015) Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease--a systematic review. Nutrients. May 7;7(5):3347-69. doi: 10.3390/nu7053347.
27) Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrà F, Cullufi P,Kansu A, Micetic-Turk D, Mišak Z, Roma E, Shamir R, Terzic S (2011) Burden of celiac disease in the Mediterranean area. World J Gastroenterol. Dec 7;17(45):4971-8. doi: 10.3748/wjg.v17.i45.4971.
28) Hall NJ, Rubin G, Charnock A. (2009) Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. Aug 15;30(4):315-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x.
29) Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH (2007) Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am J Hematol. Nov;82(11):996-1000.
30) Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN (1989) Malignancy in celiac disease- effect of a gluten free diet. Gut. Mar;30(3):333-8.
31) Holtmeier W, Caspary WF (2006) Celiac disease. Orphanet J Rare Dis. Mar 1;1:3.
32) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za SKZ i bolničku zdravstvenu zaštitu, BSO obrazac 2015.g. (redovita prijava, dnevna bolnica)
33) Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, godišnji utrošak financijskih sredstava u RH za liječenje celijakije, 2015.
34) Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, lista lijekova HZZO za bolesnike s celijakijom, 2015.
35) Kotze LM (2013) Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin! Arq Gastroenterol. Jul-Sep;50(3):231-5. doi: 10.1590/S0004-28032013000200041.

36) Krznarić Ž, Kolaček S. (2008) Sindrom malaporpcije: Celijakija (glutenska enteropatija). U: Vrhovac B, Jakšić B, Vucelić B (Ur.) Interna Medicina (4. izdanje), Zagreb, Naklada Lijevak, str. 738.-741.

37) Knez R, Ružić K, Nikšić M, Peršić M (2010) Kvaliteta života djece oboljele od celijakije i utjecaj bolesti na cijelu obitelj. Medicina fluminensis 2011, Vol. 47, No. 1, p. 48-52

38) Kupper C (2005) Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology. Apr;128(4 Suppl 1):S121-7.

39) Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO (2014) Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. Arq Gastroenterol. Apr-Jun;51(2):144-50.

40) Lauret E, Rodrigo L (2013) Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. BioMed Research International, vol. 2013, Article ID 127589, doi:10.1155/2013/127589.

41) Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, Genta RM (2013) Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization. Am J Epidemiol. Dec 15;178(12):1721-30. doi: 10.1093/aje/kwt234.

42) Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH (2015) Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ. Oct 5;351:h4347. doi: 10.1136/bmj.h4347.

43) Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. (2007) Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. Apr;5(4):445-50.

44) Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. (2009) A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. May;7(5):530-6, 536.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.032.

45) Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, Giugno R, Ruggieri M (2010) The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. Aug;52(8):700-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x.

46) Long K. H., Rubio-Tapia A, Wagie A. E., Melton L. J., Lahr B. D., Van Dyke C. T., Murray J. A. (2010) The economics of celiac disease: a population-based study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 32(2), 261–269.

47) Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. Jan;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.

48) Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS (2014) 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. Aug;63(8):1210-28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.

49) Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, Ciacci C (2015) Support for patients with celiac disease: A literature review. United European Gastroenterol J. Apr;3(2):146-59. doi: 10.1177/2050640614562599.

50) Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, Murray JA (2015) Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterol J. Apr;3(2):106-20. doi: 10.1177/2050640614561668.

51) Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY (2015) Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2012. Dig Dis Sci. Jun;60(6):1738-42. doi: 10.1007/s10620-014-3514-7.

52) Matek Z, Jungvirth-Hegedus M, Kolacek S (2000) Epidemiology of coeliac disease in children in one Croatian county: possible factors that could affect the incidence of coeliac disease and adherence to a gluten-free diet (Part II). Coll Antropol. Dec;24(2):397-404.

53) Missbach B, Schwingshackl L, Billmann A, Mystek A, Hickelsberger M, Bauer G, König J (2015) Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. PeerJ. Oct 22;3:e1337. doi: 10.7717/peerj.1337.

54) Mišak Z, Kolaček S, Percl M (2007) Celijakija-bolest na koju treba misliti. U: Medix, studeni 2007., god. XIII, broj 72, str. 157.-161.

55) Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F (2004) Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr. Apr;79(4):669-73.

56) Myléus A, Petersen S, Carlsson A, Hammarroth S, Högberg L, Ivarsson A. (2014) Health-related quality of life is not impaired in children with undetected as well

as diagnosed celiac disease: a large population based cross-sectional study. BMC Public Health. May 5;14:425. doi: 10.1186/1471-2458-14-425.

57) Park K, Harris M, Khavari N, Khosla C (2014) Rationale for Using Social Media to Collect Patient-Reported Outcomes in Patients with Celiac Disease. Journal of Gastrointestinal & Digestive System, 4(1), 166. http://doi.org/10.4172/2161-069X.1000166.

58) Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H (2011) Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. J Can Dent Assoc. 2011;77:b39.

59) Rashid M, Lee J (2016) Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. Can Fam Physician. Jan;62(1):38-43.

60) Rashtak S, Murray JA (2012) Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. Aliment Pharmacol Ther. Apr;35(7):768-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05013.x.

61) Rodríguez Almagro J, Hernández Martínez A, Lucendo AJ, Casellas F, Solano Ruiz MC, Siles González J. (2016) Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. Rev Esp Enferm Dig. Feb 22;108. doi: 10.17235/reed.2016.4094/2015.

62) Rostami Nejad M, Ishaq S, Al Dulaimi D, Zali MR, Rostami K (2015) The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. Arch Iran Med. Apr;18(4):244-9. doi: 015184/AIM.0010.

63) Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Murray JA (2009) Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology. Jul;137(1):88-93. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.059.

64) Rubio-Tapia A, Murray JA (2010) Classification and management of refractory celiac disease. Gut. Apr;59(4):547-57. doi: 10.1136/gut.2009.195131.

65) Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. Feb 7;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.

66) Shewry PR, Hey SJ (2016) Do we need to worry about eating wheat? Nutr Bull. Mar;41(1):6-13.

67) Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK (2015) Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. Nov;110(11):1539-48. doi: 10.1038/ajg.2015.296.

68) Švajdler M, Ondřej D, Boris R (2014) Diagnosing Celiac Disease: Role of the Pathologists. International Journal of Celiac Disease 2.2: 70-75.

69) Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ (2010) The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Apr;7(4):204-13. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23.

70) Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchingolo CD, Monardo E, Aiello F (2006) Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: a 2-year prospective study. Endoscopy. Jul;38(7):702-7.

71) UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 41/2009 od 20. siječnja 2009. o sastavu i označivanju hrane prikladne za osobe intolerantne na gluten, dostupno na http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0041&from=HR

72) Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, Leonardi S (2013) Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. World J Gastroenterol. Feb 14;19(6):838-45. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.838.

73) Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, Calleja S, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Rodrigo L (2009) Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. World J Gastroenterol. Oct 14;15(38):4775-80.

74) Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A (2008) Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Nov;47(5):555-61.

75) Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ (2002) Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. Am J Clin Pathol. Sep;118(3):459-63.

76) Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, Lopez R, Kumaravel A, Carey WD, Zein NN (2013) Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy. Clin Gastroenterol Hepatol. May;11(5):511-6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.015.

77) Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC (2015) Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. United European Gastroenterol J. Apr;3(2):136-45. doi: 10.1177/2050640614560786.
78) Zingone F, West J, Crooks CJ, Fleming KM, Card TR, Ciacci C, Tata LJ (2015) Socioeconomic variation in the incidence of childhood coeliac disease in the UK. Arch Dis Child. May;100(5):466-73. doi: 10.1136/archdischild-2014-307105.

8. ŽIVOTOPIS

Marcela Marčec, rođena 1991. u Zagrebu. Završila IV. gimnaziju u Zagrebu. 2010. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sudjeluje u nastavi kao demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju te Katedri za patofiziologiju. Član organizacijskog odbora kongresa s međunarodnim sudjelovanjem Depresija u stoljeću uma 2015. Aktivno sudjeluje na brojnim kongresima: Depresija u stoljeću uma 2015., CROSS 2016., Kongres Hrvatskog udruženja ortopeda i traumatologa 2016. Obogaćuje svoje znanje redovitim pasivnim sudjelovanjem na brojnim kongresima i simpozijima: 10. Hrvatski kongres o aterosklerozi 2015., Skup u spomen na Božidara Špišića: Transplantacija u ortopediji 2015., Simpozij 10 godina Studentske sekcije za neuroznanost 2015. Član Studentske sekcije za neuroznanost i Studentske sekcije za kardiologiju. Član redakcije Gyrusa. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom, položeni jezični ispiti Cambridge English for speakers of another language by Pitman i Deutsches Sprachdiplom C1 razina.