

# Procjena pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom i utjecaj na nutritivni status, aktivnosti bolesti i kvalitetu života

---

Rotim, Cecilija

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:436327>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Cecilija Rotim**

**Procjena pridržavanja bezglutenske  
dijete u bolesnika s celijakijom i  
utjecaj na nutritivni status, aktivnosti  
bolesti i kvalitetu života**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Cecilija Rotim**

**Procjena pridržavanja bezglutenske  
dijete u bolesnika s celijakijom i  
utjecaj na nutritivni status, aktivnosti  
bolesti i kvalitetu života**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2023.**

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Željko Krznarić

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Željku Krznariću na vrijednim uputstvima, savjetima i bezgraničnoj podršci prilikom izrade doktorske disertacije.

Hvala prof.dr.sc. Dariji Vranešić koja me svojim razumijevanjem, savjetima i primjedbama potaknula na ustrajnost u realizaciji rada. Također se zahvaljujem Ivi Kallay, prof. za lekturu rada.

Hvala kolegicama i kolegama iz Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb na iznimnom doprinosu, dostupnosti, potpori te razumijevanju prilikom provedbe istraživanja.

Naposljetku, najviše zahvaljujem svojoj obitelji, suprugu Krešimiru, djeci Anti, Mariji Dolores, Nini i Angeli čija mi je podrška i motivacija tijekom ovih godina neizmjereno značila.

## SADRŽAJ

<b>1 UVOD</b> .....	1
1.1 Celijakija .....	3
1.2 Dijagnostika celijakije .....	8
1.3 Klinička slika .....	14
1.3.1 Osobitosti kliničke slike u odrasloj dobi .....	14
1.3.2 Nutritivni status oboljelih od celijakije .....	17
1.4 Bezglutenska dijeta .....	19
1.4.1 Kakvoća prehrane oboljelih od celijakije .....	28
1.5 Kvaliteta života bolesnika s celijakijom .....	32
1.6 Pregled dosadašnjih istraživanja .....	37
1.7 Svrha rada .....	42
<b>2 HIPOTEZA</b> .....	43
<b>3 CILJEVI RADA</b> .....	44
<b>4 ISPITANICI I METODE</b> .....	45
<b>5 REZULTATI</b> .....	47
<b>6 RASPRAVA</b> .....	68
<b>7 ZAKLJUČAK</b> .....	84
<b>8 SAŽETAK</b> .....	85
<b>9 SUMMARY</b> .....	86
<b>10 LITERATURA</b> .....	87
<b>11 ŽIVOTOPIS</b> .....	112

## KRATICE

GI	gastrointestinalni
SAD	Sjedinjene Američke Države
tTG	tkivna transglutaminaza
GFD	bezglutenska dijeta
CEZIH	centralni zdravstveni informacijski sustav
DTP	dijagnostičko terapijski postupak
EMA	endomizijska antitijela
DGP	deamidirani glijadinski peptid
ESPGHAN	Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterološku hepatologiju i prehranu
ELISA	enzimski povezani imunosorbentni test
IEL	intraepitelni limfociti
GIP	glutenski imunogeni peptidi
QoL	kvaliteta života
GF	bez glutena
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
anti-TG2	antitijela protiv tkivne transglutaminaze tip 2
EU	Europska unija
mTG	mikrobna transglutaminaza
ITM	indeks tjelesne mase
BMD	mineralna gustoća

## 1 UVOD

Kronični gastrointestinalni (GI) poremećaji su izvor značajnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji te čine velik udio u troškovima zdravstvenog sustava ali i zajednice u cijelosti, radi svoje učestalosti, dugotrajnosti dijagnostičkih postupaka i postavljanja konačne dijagnoze, te često nedostatno učinkovite terapije i potrebe za dugotrajnim liječenjem. Ekonomski utjecaj očituje se i u visokim stopama bolovanja ove skupine bolesnika. Izravni i neizravni troškovi liječenja GI bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) procjenjuju se na 142 milijarde dolara, dok se primjerice samo troškovi ambulantne GI endoskopije procjenjuju na 32,4 milijarde dolara (1). U Republici Hrvatskoj su 2019. godine bolesti probavnoga sustava zauzele šesto mjesto među uzrocima smrti sa 2172 umrle osobe ili ukupno 4,19 %, odnosno frekvencijom od 53,43 na 100 000 stanovnika. Opaženo je da muškarci češće umiru od žena, pa je od ukupnog broja umrlih od bolesti probavnoga sustava, umrlo 1298 muškaraca ili 5,12 % s frekvencijom od 65,87 na 100 000 muškaraca, te 874 žena ili 3,31 % s frekvencijom od 41,73 na 100 000 žena (2).

Iz navedenih je podataka vidljiva velika učestalost GI bolesti u ukupnom mortalitetu i morbiditetu. Štoviše, bolesti su probavnog sustava i među najčešćim razlozima hospitalizacije ali i među najčešćim razlozima pregleda u ambulantama obiteljske medicine (tim primarne zdravstvene zaštite) (3). Prema tome, prva selekcija i detekcija GI oboljenja obavlja se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Tim primarne zdravstvene zaštite, liječnik i medicinska sestra, imaju središnju ulogu u ranom otkrivanju gastrointestinalnih poremećaja; akutnih, kroničnih, autoimunih i/ili malignih. Glavni izazov s kojima se suočavaju zdravstveni radnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je racionalno odlučivanje o dijagnostici i liječenju, odnosno potrebi eventualnog smanjenja broja nepotrebnih pretraga i izdavanja uputnica, te uspostavljanja modela dugoročno učinkovitih kontrola simptoma i smanjenja rizika komplikacija osnovne bolesti. Nadalje, povezanost probavnih poremećaja sa životnim navikama i njihov veliki utjecaj na kvalitetu života zahtijevaju holistički pristup s pažnjom ne samo na organske, već i na psihosocijalne aspekte GI bolesti.

Osim dijagnostičkog i kurativnog djelovanja, na razini primarne zdravstvene zaštite od osobite je javnozdravstvene važnosti i prevencija nastanka GI bolesti. Prevencija podrazumijeva sprečavanje nastanka bolesti, a u kontekstu primarne prevencije GI bolesti ona znači kontinuitet edukacije stanovništva o zdravoj prehrani i zdravom načinu života te simptomima koje pojedinci trebaju prepoznati i slijedom toga se javiti na ambulantni pregled. Ako se govori o sekundarnoj prevenciji, ona podrazumijeva otkrivanje bolesti u ranoj fazi kako bi se postigao što bolji rezultat liječenja i zaustavila progresija već postojeće bolesti ili pak minimalizirala mogućnost komplikacija. Sekundarna prevencija ima za cilj postići što bolju kvalitetu života bolesnika i što manju potrebu za hospitalizacijom.

Jedan od izazova u prepoznavanju, odnosno postavljanju konačne dijagnoze u GI bolestima jest i simptomatologija bolesti koja je za mnoge GI bolesti gotovo jednaka ili uvelike slična. Zbog toga je nerijetko potrebno provesti dugotrajan dijagnostički postupak te pomno pratiti kliničku sliku oboljelog. Pojedine studije navode podatak da je u nekim slučajevima, od pojave prvih simptoma do konačno postavljene dijagnoze prošlo više od deset godina (4). Navedena problematika je naročito izražena u autoimunih bolesti probavnog sustava.

Autoimune bolesti probavnog sustava kao što su autoimune bolesti jetre i žučnih vodova, upalne bolesti crijeva i celijakija također predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Njihov tijek je kroničan, a dijagnostika i liječenje složeno i dugotrajno. Autoimune bolesti probavnog sustava odnose se na patološka stanja uzrokovana autoimunim mehanizmima, a njihova etiologija često ostaje nepoznata. Riječ je o skupini relativno rijetkih bolesti, međutim, posljednjih se godina primjećuje izrazita tendencija porasta incidencije i prevalencije, što je dovelo do povećanja broja kliničkih istraživanja o etiologiji, patogenezi i sukladno tome, razvoju novih dijagnostičkih metoda i terapija. Unatoč novim dostignućima u istraživanju autoimunih bolesti probavnog sustava, terapije su nisko učinkovite i popraćene su velikim brojem nuspojava. Nadalje, spomenute bolesti imaju znatan utjecaj na kvalitetu života oboljelih i na njihovu svakodnevicu. Osim doživotnog specifičnog dijetnog režima, sa sobom nose i rizik od niza različitih zdravstvenih komplikacija, povećanog rizika za razvoj malignih i drugih autoimunih bolesti. Stoga ove bolesti zahtijevaju daljnja



istraživanja u svrhu preciznijih dijagnostičkih metoda za otkrivanje bolesti u ranim fazama i razvoja novih učinkovitih i sigurnih terapija.

Autoimuni poremećaji mogu biti potaknuti dijetalnim komponentama i antigenima iz GI sustava. Celijakija je autoimuna bolest koju karakterizira promijenjena struktura i funkcioniranje GI sustava do čega dolazi interakcijom gena i okolišnih čimbenika. Od nje obolijevaju ljudi različite životne dobi sa značajnim utjecajem na njihovu kvalitetu života. Ima prilično homogenu globalnu distribuciju, s prosječnom prevalencijom od 1 - 2 %, a učestalost se posljednjih desetljeća povećava (5).

## 1.1 Celijakija

Značajan trenutak u razumijevanju celijakije bila je identifikacija tkivne transglutaminaze kao autoantigena, čime je potvrđena njezina autoimuna priroda. Genetsko podrijetlo (HLA-DQ2/DQ8 geni pozitivnosti i ne-HLA geni) odrednica je razvoja bolesti koja se javlja uz doprinos čimbenika okoliša (npr. virusne infekcije i disbioza crijevne mikrobiote). Kako je prethodno navedeno, prevalencija celijakije u općoj populaciji iznosi približno 1 – 2 %, pri čemu više dominira u osoba ženskog spola. Celijakija se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi i manifestira se različitim simptomima. Raznolikost kliničke slike dovodi do nekoliko fenotipova, poput gastrointestinalnog, ekstraintestinalnog, subkliničkog, potencijalnog ili pak seronegativnog. Iako biopsija tankog crijeva ostaje dijagnostički „zlatni standard”, visoko osjetljivi i specifični serološki testovi, poput tkivne transglutaminaze, postupno zauzimaju sve važnije mjesto prilikom dijagnosticiranja celijakije. Trenutno se smatra da je jedini način liječenja celijakije doživotna, stroga bezglutenska dijeta koja vodi ka poboljšanju kvalitete života oboljelih, ublažava simptome i sprječava pojavu komplikacija (6).

Celijakija (engl. *Coeliac Disease*) je doživotna autoimuna bolest, karakterizirana specifičnim serološkim i histološkim profilom, u kojoj unos glutena izaziva stanični i humoralni imunološki odgovor koji dovodi do oštećenja sluznice tankog crijeva u genetski predisponiranih osoba. Preciznije, u celijakičnim bolesnika vidimo široke ravne resice i gustu kroničnu infiltraciju limfoepitelnih upalnih stanica u sluznici tankog

crijeva. U osoba s celijakijom, izloženost glutenu uzrokuje dakle kronične upalne promijene u stijenci crijeva. Ponovljeno izlaganje postupno oštećuje tanko crijevo, na način da kada se unese hrana koja sadrži gluten, imunološki sustav crijeva prepoznaje proizvode dobivene djelomičnom hidrolizom proteina glutena, izazivajući eroziju i progresivno uništavanje resica tankog crijeva. Takav proces dovodi do promijenjene ili smanjene apsorpcije hranjivih tvari, minerala i vitamina.

Gluten je glikoprotein koji se nalazi u sjemenkama i prisutan je u mnogim žitaricama, uključujući raž, ječam i pšenicu. Sastoji se od četiri skupine proteina: prolamina, glutenina, globulina i albumina. Glijadin, prolamin bogat aminokiselinama glutaminom i prolinom, glavni je antigeni stimulans celijakije. Konkretno, interakcija između glutenskih peptida i molekula humanog leukocitnog antigena HLA DQ2/DQ8, temelji se na autoimunoj reakciji protiv transglutaminaze tipa 2 koja dovodi do atrofije sluznice tankog crijeva (7).

Navedeno je kako je gluten opći izraz koji se koristi za opisivanje mješavine proteina pšenice (prolamini i glutenini). Međutim i druge žitarice imaju proteine koji imaju negativan učinak na bolesnike s celijakijom; prolamini uključuju glijadin u pšenici, sekalini u raži i hordein u ječmu. Spomenute žitarice koje sadrže gluten postale su sastavni dio ljudske prehrane prije 10 000 godina tijekom prijelaza s nomadskog načina života u poljoprivredna naselja. Štoviše, gluten je jedan od rijetkih proteina otpornih na probavu koji se konzumira u značajnim količinama, a sastoji se od neprobavljivih imunogenih peptida.

Posljednjih godina došlo je do značajnih promjena u dijagnozi, patogenezi i razumijevanju celijakije kao bolesti zbog stalnog povećanja broja dijagnosticirane celijakije u populaciji, čak i u gerijatrijskih bolesnika. To se uglavnom pripisuje većoj dostupnosti osjetljivih i specifičnih testova probira koji omogućuju identifikaciju osoba izloženih riziku pojave celijakije (8). Celijakija ima višefaktorsku etiologiju koja obuhvaća gene, okolinu i međusobne interakcije navedenih čimbenika koji mogu u konačnici utjecati na imunološke odgovore te povećati ili smanjiti rizik manifestacije bolesti. Spomenute interakcije se odnose na interakcije između glutenskih peptida i crijevnog epitela, autoantigena (uključujući i sveprisutnu enzimsku tkivnu transglutaminazu - tTG). Različite su pretpostavke o razlozima naglog porasta broja

oboljelih od celijakije, no većinom ukazuju da su globalizacija i češća konzumacija vrlo velikih količina glutena (do 20 g/dan), doveli do povećane prevalencije celijakije (9). Osim prekomjerne konzumacije glutena, porast broja oboljelih može biti posljedica i kvalitete glutena kakvog danas konzumiramo. Naime, proizvodnja novih varijanti žitarica zbog tehnoloških i kvantitativnih razloga u odnosu na nutritivne i kvalitativne, mogla bi imati utjecaj na uočeno povećanje broja dijagnoza celijakije posljednjih godina (9). Međutim, ove pretpostavke nisu sasvim potvrđene, a pravi uzrok značajnog porasta dijagnosticiranih slučajeva celijakije ostaje i dalje nepoznanica. Nadalje, epidemiološko opažanje da se i broj drugih autoimunih bolesti na zapadnoj hemisferi povećava ukazuje na to da postoji utjecaj i nekih drugih okolišnih čimbenika, osim glutena (10). Poboljšana higijena i neizlaganje raznim mikroorganizmima također su povezani s naglim porastom autoimunih poremećaja u industrijski razvijenim zemljama u posljednjim desetljećima (11). Hipoteza o higijenskim navikama tvrdi da sve veća učestalost mnogih autoimunih bolesti može djelomično biti posljedica načina života i promjena u okolišu koje su smanjile izloženost čovjeka patogenima. Navedena pretpostavka je danas predmet većeg broja istraživanja, konkretno, istražuje se utjecaj mikrobiološkog ekosustava crijeva u diktiranju ravnoteže između tolerancije organizma i okolinskih agenasa te imunološkog odgovora koji dovodi do autoimunosti.

Celijakija, poput drugih autoimunih bolesti, ima snažnu nasljednu komponentu čemu u prilog idu brojni slučajevi dijagnosticirane celijakije u različitim obiteljskim generacijama (10 - 15 %) i velika podudarnost bolesti među monozigotnim blizancima (75 – 80 %) (12). Genetska osnova celijakije leži na kromosomu 6 koji kodira leukocitne antigene tipa HLA histokompatibilnosti tipa II i čiji su najčešći markeri HLA-DQ2 (90 %) i HLA-DQ8 (5 – 10 %) u osoba s celijakijom (7). Time je utvrđena relevantna uloga heterodimera HLA klase II, DQ2 i DQ8, u nasljeđivanju celijakije. HLA-DQ2 daje puno veći rizik (25 – 30 %) nastanku celijakije u dojenčadi s bliskim članom obitelji oboljelog od celijakije (13).

U konačnici, osim genetske predispozicije i izloženosti glutenom, značajan čimbenik u nastanku celijakije jest i gubitak funkcije crijevne barijere, zatim proupalni urođeni imunološki odgovor potaknut glutenom, te neprikladan adaptivni imunološki odgovor i neuravnotežen crijevni mikrobiom.

Neki autori smatraju i da celijakija više nalikuje višesustavnom imunološkom poremećaju, a ne bolesti ograničenoj samo na gastrointestinalni sustav (14).

Iako se konstantno razmatraju nove strategije liječenja celijakije, zasad je doživotno pridržavanje bezglutenske dijeta (engl. *Gluten free diet*, GFD) jedina prihvaćena terapija za bolesnike s celijakijom. Ova dijeta podrazumijeva izbjegavanje hrane koja sadrži čak i male količine prolamina koji se nalaze u pšenici, raži i ječmu. Negativni učinak avenina, prolamina zobi, koji je spomenut u početku ovog poglavlja, još uvijek je predmet rasprava u brojnim kliničkim istraživanjima (15). Pridržavanje stroge GFD može izazvati remisiju bolesti, a može i smanjiti rizik od dugoročnih komplikacija poput malignosti (uglavnom limfoma T-stanica), bolesti jetre, osteoporoze, mikrocitne anemije, malokluzije, psihijatrijskih bolesti, poremećaja reproduktivnog sustava i drugih autoimunih bolesti (15). Iako rijetke, teške komplikacije celijakije (oko 1 % bolesnika s dijagnosticiranom celijakijom) uključuju hiposplenizam, adenokarcinom tankog crijeva, ulcerozni jejunoileitis i crijevni limfom (16). Općenito se pokazalo da kasna dijagnoza celijakije, primjerice nakon 50. godine života i/ili nepridržavanje strogog GFD - a može dovesti do većeg mortaliteta oboljelih u usporedbi s općom populacijom (17). Na komplikacije treba posumnjati u svih bolesnika koji se, unatoč pridržavanju GFD - a, žale na neobjašnjivu postojanost simptoma ili ponovno pogoršanje simptoma kao što su proljev, gubitak tjelesne težine ili bol u trbuhu. Ove se komplikacije češće javljaju kada je dijagnoza celijakije postavljena u bolesnika starije životne dobi i/ili u onih koji ne poštuju strogi režim GFD - a (18). Nažalost značajan broj bolesnika ne podnosi stroga ograničenja u prehrani kakva zahtijeva GFD. Prema dostupnim podacima, pridržavanje GFD - e nije se poboljšalo u posljednjih dvadeset godina. Štoviše, dugoročno je opaženo da je GFD povezana sa smanjenjem kvalitete života bolesnika pa čak i pojavom psiholoških poremećaja (19).

## Epidemiologija

Smatra se da je celijakija prvi puta opisana već u antičko doba u 1. i 2. stoljeću. Prvi precizan opis datira iz 1888. godine autora Samuela Gee-ja, koji je savjetovao dijetalan režim prehrane kao način tretiranja ove bolesti. Tek je doktorska disertacija Wim Dicke-a 1950. godine jasno etablirala uklanjanje pšeničnih prerađevina iz prehrane kao uvjet dramatičnog oporavka bolesnika od simptoma bolesti. Zapravo, do

tada je celijakija smatrana rijetkom bolešću ljudi, pa je bila relativno podcijenjena od strane zdravstvenih djelatnika (20).

Prevalencija klinički dijagnosticirane celijakije procjenjuje se na oko 1 % opće populacije u većini zemalja i jedan je od najčešćih doživotnih autoimunih poremećaja u populaciji zapadne hemisfere (6). To su potvrdile i brojne studije diljem svijeta koje su pokazale da se prevalencija u djece kreće između 0,33 i 1,06 % a u odraslih i do 1,2 %. (21-23) Prevalencija celijakije kontinuirano raste u zapadnim zemljama. Učestalost celijakije u SAD-u se između 1975. i 2000. godine, povećala pet puta iz zasad nepoznatih razloga (24). Prevalencija celijakije veća je kod srodnika celijakije prvog stupnja (10–15 %) i u drugim rizičnim skupinama, osobito kod bolesnika s Down sindromom, dijabetesom tipa 1 ili nedostatkom IgA (11).

Celijakija pogađa i djecu i odrasle, s omjerom žena prema muškarcima 2 : 1 i procijenjenom globalnom prevalencijom 1 na 266 (25). Uzimajući u obzir podatke o prevalenciji prema rasama, celijakija se učestalije pojavljuje u osoba bijele rase (26). Na globalnoj razini, izuzetak od obolijevanja od celijakije su područja koja pokazuju nisku učestalost gena koji predisponiraju celijakiju i nisku konzumaciju glutena, kao što su Saharska Afrika i Japan (6). Populacijske studije također pokazuju da veliki dio celijakičnih bolesnika ostaje nedijagnosticiran, no to se pripisuju tome što mnogi kliničari celijakiju pripisuju nekim drugim dijagnozama/stanjima ili heterogenim simptomima koji mogu biti nespecifični i raznoliki.

Celijakija se u Europi pojavljuje u otprilike 1 na 100 osoba i također je češća pojavnost u žena nego u muškaraca (27). Nekoliko je istraživanja provedeno o prevalenciji celijakije u Hrvatskoj. Jedno istraživanje, koje su proveli Greco i suradnici procijenilo je da je u Hrvatskoj 44 915 oboljelih od celijakije, od čega većina neotkrivenih. Isto istraživanje, procijenilo je da u Hrvatskoj ima 7087 djece oboljele od celijakije (28). Marčec i suradnici su iz šestomjesečnih podataka Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) za primarnu zdravstvenu zaštitu 2015. godine utvrdili da se 2324 osobe vode pod dijagnozom K90.0 (Celijakija), da je za njih evidentirano 8177 posjeta liječniku, a broj dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTP) iznosio je 12 473. Nadalje, prema podacima iz Registra za osobe s invaliditetom, kao uzrok invaliditeta ili kao komorbiditetnu dijagnozu koja pridonosi funkcionalnom oštećenju

osobe utvrdili su da 518 ljudi ima dijagnozu K90.0 (29). Petričević-Vidović i suradnici su 2019. godine proveli studiju na uzorku od 2000 školske djece. Uzorak je obuhvaćao 15,8 % osnovnoškolske populacije prvog razreda Grada Zagreba, u dobi od 6-7 godina. Za potrebe istraživanja korišten je SimtomaX in vitro test za otkrivanje IgA i IgG deamidiranog gliadin peptida i/ili nedostatka IgA. Studija je finalno obuhvatila 1404 djece (51 % djevojčica). Pozitivan rezultat nađen je u 5,6 % djece (42 djevojčice i 37 dječaka). Rezultati studije pokazali su prevalenciju celijakije od 0,5 % u asimptomatske djece prvog razreda osnovne škole (30).

Ako bolest dosegne teže kliničke stadije, a oboljela osoba ne slijedi nikakav program liječenja ili ograničenja prehrane, izvjesno slijede ozbiljne komplikacije bolesti (navedene u prethodnom potpoglavlju). Međutim, mnogi ljudi imaju i bolest bez ikakvih prepoznatljivih manifestacija.

## **1.2 Dijagnostika celijakije**

Zlatni standard dijagnostike celijakije jest kombinacija biopsije tankog crijeva koja potvrđuje promjenu sluznice i pozitivna serološka pretraga (protutijela na tTG, protutijela na endomizij - EMA i protutijela na deamidirani glijadinski peptid - DGP). Unatoč naprednim tehnikama serologije, niti jedan test na antitijela ne daje osjetljivost i specifičnost od 100 % pouzdanosti, stoga je nužno učiniti biopsiju crijeva kao ključ ispravne dijagnoze (31). Prema preporukama Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterološku hepatologiju i prehranu (ESPGHAN), bolesnici pedijatrijske populacije s visokim titrom antitijela na tTG, pozitivnom EMA-om, HLA-DQ2/HLA-DQ8 te pozitivnom kliničkom slikom i simptomima koji ukazuju na celijakiju ne moraju nužno učiniti biopsiju crijeva (32). Biopsija u djece sa sumnjom na celijakiju ima svoje prednosti i nedostatke, međutim, većina pedijatrijskih slučajeva, osobito onih s niskim do srednjim titrom anti-tTG, zahtijeva histopatološku procjenu kako bi se potvrdila dijagnoza celijakije. Biopsija kao takva i dalje predstavlja temelj u dijagnostici odraslih bolesnika sa sumnjom na celijakiju.

Trenutni standard dijagnostike celijakije temelji se na "pravilu četiri od pet", što ukazuje da su četiri od pet sljedećih kriterija dovoljna za postavljanje dijagnoze celijakije:

1. tipični znakovi i simptomi (proljevi i malapsorpcija)
2. pozitivnost protutijela
3. HLA-DQ2 i/ili HLA-DQ8 pozitivnost
4. crijevna oštećenja (atrofija resica i manje lezije)
5. klinički odgovor na GFD (33).

Osim toga, ovo pravilo pomaže pri identifikaciji različitih podvrsta celijakije:

- seronegativna celijakija (odsutnost točke 2)
- potencijalna celijakija (odsutnost točke 4)
- neklasična celijakija (odsutnost točke 1)
- celijakija koja ne reagira (izostanak točke 5).

Rutinski testovi krvi mogu dovesti do postavljanja sumnje na celijakiju. Kod oboljelih od celijakije često je vidljiva niska razina hemoglobina, kalcija, kalija, albumina, fosfora i magnezija u serumu. Za celijakiju je specifično da većina bolesnika razvije mikrocitnu anemiju, nedostatak željeza s niskim vrijednostima feritina. Normocitna, makrocitna ili dimorfna anemija rjeđa je u bolesnika s celijakijom s povećanom varijabilnošću veličine crvenih krvnih stanica zbog istodobne malapsorpcije folata i/ili vitamina B12, osobito u slučajevima povezanim s autoimunim atrofičnim gastritisom (34). Povišene razine koštano-specifične alkalne fosfataze i značajan nedostatak vitamina D3 mogu se pronaći u celijakičara sa osteopenijom i osteoporozom (35). Kriptogeno povećanje transaminaza može biti predisponirajući faktor pojave celijakije čak i u nedostatku drugih relevantnih simptoma. Vrijedi napomenuti da se transaminaze vraćaju u normalu unutar 6-12 mjeseci nakon GFD-e (36).

### 1.2.1 Serološki testovi

Rutinska je upotreba seroloških testova posljednjih dvadesetak godina dovela do značajnog boljeg dijagnosticiranja celijakije. Otkriće antitijela protiv t-TG-a također je pružilo uvid u osnovne patogenetske mehanizme koji dovode do razvoja bolesti. Antitijela povezana s celijakijom pouzdano upućuju na celijakiju, a bolest se dodatno potvrđuje histološkom procjenom. U serumu bolesnika s celijakijom može se dokazati prisutnost specifičnih antitijela (serološki markeri). Protutijela protiv glijadina su

početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća bila prvi serološki marker koji se koristio za probir bolesnika s rizikom za oblijevanje od celijakije. Međutim, zbog njihove niske specifičnosti, ovaj je serološki test odbačen i njegova je uloga sada ograničena na moguću identifikaciju podskupa slučajeva s osjetljivošću na necelijakijski gluten (37). Trenutno se serološka dijagnoza celijakije temelji na testovima koji su visoko precizni, uključujući EMA-u, anti-tTG i anti-DGP. Antitijela povezana s celijakijom pripadaju klasama IgA i IgG, ali samo se ona iz klase IgA mogu smatrati visoko osjetljivima i specifičnima za celijakiju. Korištenje markera IgG često je zavaravajuće zbog visokog postotka lažno pozitivnih rezultata, a njihovu uporabu treba ograničiti na bolesnike s nedostatkom IgA (31).

Kako je prethodno navedeno, u dijagnostičkim postupcima dokazuje se prisutnost antiglijadinskih antitijela klase IgG i IgA. Razine serumskih protutijela IgG i IgA razreda određuju se pomoću enzimsko – imunoloških testova (enzimski povezani imunosorbentni test, prema engl. *enzyme linked immunosorbent assay* - ELISA).

Antiendomizijska protutijela (EMA) u bolesnika s celijakijom prvi su put opisana 1984. godine i ubrzo uvedena u kliničku upotrebu te se kao takve i danas koriste (38).

Protutijela na tkivnu transglutaminazu (t-TG) prvi su put opisana 1997. godine, a njihovo otkrivanje je, zajedno s otkrivanjem prisutnosti EMA protutijela, jedan od temelja za dijagnozu celijakije (39). Transglutaminaza tkiva zapravo je autoantigen za EMA antitijela. U dijagnostičke svrhe otkriva se prisutnost t-TG antitijela IgA razreda, ali se također mogu utvrditi antitijela IgG razreda. Određuje ih ELISA test.

Jedan od seroloških markera za celijakiju jest i DGP (40). U usporedbi s nativnim peptidima, deamidacija glijadina pomoću tTG čini modificirane glijadinske peptide imunogenima. IgG DGP osobito su korisni za identifikaciju celijakije u ranom djetinjstvu, odnosno u dobi do dvije godine. Pokazalo se da je IgA DGP od male koristi u dijagnostici celijakije pa se ne preporučuje u postavljanju konačne dijagnoze (31). U testiranjima za odrasle serologija bi trebala uključivati ispitivanje anti-tTG IgA zajedno s ukupnim IgA-om. Ako je anti-tTG IgA pozitivan u visokom titru s normalnom ukupnom razinom IgA, može se provesti biopsija bez procjene EMA. Stroga usklađenost s GFD-om kod većine bolesnika s celijakijom dovodi do nestanka ili značajnog smanjenja



antitijela unutar 12 mjeseci (18 - 24 mjeseca ako je titar antitijela vrlo visok) zajedno s ponovnim rastom crijevnih resica (6).

### 1.2.2 Endoskopija

Endoskopski usmjerena biopsija je iznimno vrijedna za dobivanje tkiva za definiranje histopatoloških značajki koje ukazuju na neliječenu celijakiju i može biti korisna za praćenje liječenja. Godine 1955. izvršena je prva oralna biopsija tankog crijeva, koja je omogućila histološki pregled biopsija sluznice tankog crijeva (41). U to su vrijeme već bili poznati zapisi o promijenjenoj sluznici tankog crijeva u umrlih bolesnika s celijakijom, ali prevladavalo je mišljenje da se radi o postmortalnim promjenama. Samo je mikroskopski pregled svježe biopsirane sluznice tankog crijeva mogao potvrditi da su karakteristične histološke promjene sluznice tankog crijeva bile prisutne u bolesnika s celijakijom. Promjene uzrokovane konzumacijom glutena u bolesnika s celijakijom često se nazivaju atrofijom sluznice tankog crijeva. Budući da sluznica tankog crijeva zapravo nije atrofična (Lieberkühnovе kripte su izdužene), koriste se i izrazi ravna sluznica tankog crijeva ili hiperplastična atrofija crijevnih resica.

Biopsija sluznice tankog crijeva, posebno u male djece, može se izvesti pomoću sonde za aspiracijsku biopsiju modificirane prema Zachoreczu, ali s modernim endoskopima malog promjera u dojenčadi danas se biopsije obično uzimaju ezofagogastroduodenoskopijom, koja je također metoda izbora za starije bolesnike. Na taj način pažljivo se proučava mjesto biopsije prije i nakon biopsije, a metoda također omogućuje uzimanje većeg broja uzoraka s različitih mjesta u dvanaesniku.

Pokazalo se da biopsijom pojedinačno uzeti uzorci tkiva poboljšavaju kvalitetu analize u usporedbi s takozvanom metodom "dvostrukog zagriža", a svaki uzorak tkiva dobiven biopsijom treba staviti u zasebnu bočicu s fiksatorom s točno definiranim mjestom biopsije. Najkarakterističnije histološke promjene uočene kod celijakije su: potpuna ili djelomična atrofija crijevnih resica, produljenje Lieberkühnovih kripta i porast broja IEL-a (intraepitelnih limfocita).

Različite vrste lezija crijevne sluznice povezane s celijakijom mogu se kategorizirati u pet stadija prema Marshovoj klasifikaciji, koju je izmijenio Oberhuber, a koja se

trenutno koristi u svim referentnim centrima za dijagnostiku celijakije (42). Prema njoj, razlikuje se 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 može sugerirati da bi se moglo raditi o celijakiji. Ovakva slika se može vidjeti i u bolesnika na bezglutenskoj dijeti. Za tip 2 je karakteristična hiperplazija kripti, a kod tipa 3, koji se dijeli 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 (43).

Neki autori predlažu pojednostavljivanje ove klasifikacije, jer vjeruju da klasifikacija koja pretpostavlja veći broj razina može biti izvor dijagnostičkih nesporazuma i pogrešaka (44). Iako Marshova klasifikacija uzima u obzir prisutnost i broj IEL-a, ne navodi pojedinačne podtipove IEL-a.

Bez obzira što je histologija "zlatni standard" za dijagnostiku celijakije, histološki kriteriji za celijakiju radikalno se mijenjaju uključivanjem blage atrofije resica i minimalnih lezija (karakteriziranih izoliranim povećanjem IEL-a) kao moguće manifestacije oštećenja crijeva povezanih s glutenom (44).

### 1.2.3 Glutenski imunogeni peptidi u stolici

Liječenje celijakije podrazumijeva doživotnu GFD. Cilj liječenja dijetnim režimom je ublažavanje simptoma, postizanje oporavka sluznice crijeva i sprečavanje pojave komplikacija povezanih s neliječenom celijakijom. Međutim, iako se pridržavanje GFD može činiti jednostavnim, potpuno izbjegavanje glutena u prehrani bogatoj glutenom priličan je izazov i može značajno utjecati na kvalitetu života oboljelih od celijakije. Procijenjene stope usklađenosti s dijetom se značajno razlikuju (17–80 %), ovisno o dobi bolesnika ili dobi u kojoj je postavljena dijagnoza te o drugim okolinskim i socio-ekonomskim čimbenicima (45). Pridržavanje GFD može se procijeniti putem intervjua o prehrani ili samoizvješća bolesnika, te serološkim pretragama koje pokazuju smanjenje razine antitijela ali i ponavljanjem biopsija tankog crijeva koje ukazuju na zacjeljivanje sluznice crijeva. Međutim, niti jedna od ovih metoda ne nudi točnu mjeru

usklađenosti s bezglutenskom dijetom. Izvještaji bolesnika se smatraju nepouzdanima jer pojedinci mogu, namjerno ili nenamjerno, netočno prijaviti svoju razinu pridržavanja. Mnogi se zdravstveni profesionalci oslanjaju na naknadne serološke testove kako bi nadzirali pridržavanje bezglutenske dijeta u oboljelih. No, podaci ukazuju na to da serologija pri praćenju ima lošu korelaciju sa zacjeljivanjem sluznice pa stoga oslanjanje isključivo na serologiju može podcijeniti aktivnost celijakije (46). Iako je normalizacija strukture tankog crijeva na više biopsija definitivni dokaz ispravnog liječenja celijakije dijetnim režimom, ne postoji konsenzus o važnosti naknadnih biopsija, osobito u asimptomatskih bolesnika kod kojih se vidi kliničko poboljšanje.

Glutenski imunogeni peptidi (GIP), posebice peptidi povezani s imunotoksičnim peptidom  $\alpha$ -gliadin-33-mer, otporni su na utjecaj probavnog sustava, te se zbog toga značajna količina unesenog glutena izluči stolicom. Posljedično, detektibilne količine imunotoksične frakcije u stolici ukazuju na to da je gluten prošao kroz probavni sustav i, prema tome, da su prekršena pravila stroge bezglutenske dijeta (47). GIP se izlučuje stolicom samo kada se unese gluten, pa njegovo otkrivanje u stolici bolesnika s celijakijom na GFD-u implicira da je došlo do izlaganja glutenu u smislu konzumacije istog. U jednom istraživanju otkriveno je da se GIP može detektirati u urinu 6 – 48 sati nakon konzumacije glutena, dok se pokazalo da se u stolici može otkriti i do 4 dana nakon konzumacije glutena (47). Analiza urina mogla bi se koristiti zajedno s fekalnim testom za rano otkrivanje kršenja režima prehrane i praćenje usklađenosti GFD.

Rezultati studije objavljene 2016. godine navode da je 30 % analiziranih bolesnika s celijakijom na GFD najmanje godinu dana imalo detektibilne količine GIP-a u stolici, što ukazuje na to da se gotovo jedna trećina bolesnika s celijakijom nije pridržavala GFD. Nasuprot tome, neusklađenost s dijetnim režimom je otkrivena u 18 % bolesnika pri procjeni pridržavanja bezglutenske dijeta pomoću prehrambenog upitnika ili određivanjem samo anti-tTG-a u serumu (48). Nemogućnost izravnog mjerenja pridržavanja GFD neriješen je problem i za kliničare i za istraživače, a za koje je analiza GIP-a u konačnici moguće rješenje. Također, GIP analiza omogućava i bolesnicima s celijakijom da otkriju nenamjernu kontaminaciju glutenom i spriječe komplikacije povezane s neliječenom celijakijom.

## 1.3 Klinička slika

### 1.3.1 Osobitosti kliničke slike u odrasloj dobi

Klinički simptomi celijakije uvelike se razlikuju i ovise o dobi bolesnika, trajanju i opsegu ekstraintestinalnih manifestacija. Celijakija ima različite kliničke prezentacije, primjerice simptomatski slučajevi pokazuju intestinalne (kronični proljev, gubitak tjelesne težine) ili ekstraintestinalne značajke (anemija, osteoporoza, neurološki poremećaji); tihi oblici povremeno se otkrivaju serološkim testiranjima; potencijalni oblici bivaju otkriveni kada su prisutna autoantitijela, ali endoskopskim pregledom se ne utvrđuju evidentne autoimuno uzrokovane ozljede sluznice crijeva. Pokazalo se da se u novo dijagnosticiranih bolesnika s celijakijom ili onih koji se ne pridržavaju GFD manifestira neravnoteža makronutrijenata i mikronutrijenata. Osim toga, oko 40–70 % bolesnika s celijakijom ima nisku mineralnu gustoću kostiju (BMD), osteomalaciju, osteoporozu i sekundarni hiperparatiroidizam (49). Što se tiče tjelesne mase, većina odraslih bolesnika s celijakijom ima normalan ili povišen indeks tjelesne mase (ITM) pri uspostavljanju dijagnoze celijakije (50).

Klasifikacija celijakije iz Osla 2011. godine identificirala je sljedeće kliničke prezentacije: klasičnu, neklasičnu, subkliničku, potencijalnu i refraktornu (51).

U klasifikaciji simptoma se često koristi i terminologija intestinalni i ekstraintestinalni simptomi.

Intestinalni simptomi češće se prezentiraju u pedijatrijskoj populaciji i kod djece mlađe od 3 godine, a karakteriziraju ih proljev, gubitak apetita i nadutost trbuha. Starija djeca i odrasli mogu se žaliti na proljev, opstipaciju, nadutost, bolove u truhu ili gubitak tjelesne težine. Bez obzira na to, kod odraslih je sindrom malapsorpcije s kroničnim proljevom, gubitkom težine i značajnom astenijom prilično rijedak. Unatoč rijetkom otkrivanju, ovaj fenotip može uzrokovati hospitalizaciju zbog kaheksije, sarkopenije, značajne hipoalbuminemije i abnormalnosti vrijednosti elektrolita. Nasuprot tome, učestalija je pojava slična sindromu iritabilnog crijeva (IBS) s opstipacijom ili naizmjeničnim simptomima poput mučnine i ponekad povraćanja (6).

Ekstraintestinalni simptomi česti su i kod djece i kod odraslih. Oni uključuju mikrocitnu anemiju s nedostatkom željeza, koja se može otkriti u do 40 % slučajeva (zbog malapsorpcije željeza ili kronične upale) ili rjeđe, makrocitne anemije zbog nedostatka folne kiseline i/ili vitamina B12 (6, 34). Promjene mineralne gustoće kostiju, uključujući osteopeniju ili osteoporozu povezane su s promijenjenom apsorpcijom kalcija i vitamina D3 (6). Osteoporoza je nepovoljna komplikacija koja proizlazi iz dugotrajnog smanjenja gustoće kostiju. Obično se pojavljuje samo u odrasloj dobi. Međutim, pokazalo se da je barem u djetinjstvu postupak još uvijek reverzibilan s bezglutenskom prehranom. Artritis također može biti povezan s celijakijom. Slično tome, mogu se uočiti karakteristični nedostaci zubne cakline koji su vidljivi uglavnom na trajnim zubima, ali istodobno se promjene u obliku afti mogu dogoditi i u usnoj šupljini. Kožne promjene također prate celijakiju. Brojni dokazi sugeriraju da je herpetiformni dermatitis (Duhring) ustvari kožni fenomen celijakije, jer se prisutnost specifičnih antitijela i oštećenje crijevne sluznice može dokazati u bolesnika s celijakijom (52).

Širok raspon neuroloških simptoma, poput glavobolje, parestezije, upalnih stanja, tjeskobe i depresije, također se mogu prezentirati u oboljelih od celijakije. Pri tome, celijakija može biti povezana i s drugim neurološkim bolestima, kao što su cerebelarna ataksija, periferna neuropatija, i epilepsija. Anksioznost, depresija i umor, na primjer, najčešće su pritužbe u bolesnika s celijakijom, osobito u onih koji još uvijek nisu na bezglutenskoj dijeti. Navedene poteškoće značajno smanjuju kvalitetu života oboljelih (53).

Celijakija može biti povezana i s drugim različitim autoimunim i idiopatskim bolestima, uključujući diabetes mellitus tipa 1, Hashimotov tiroiditis, selektivni nedostatak IgA, alopeciju areatu, kromosomske bolesti (Down, Turnerov i Williamov sindrom), Addisonovu bolest, bolesti vezivnog tkiva (uglavnom Sjogrenov sindrom), jetrene autoimune bolesti (primarni bilijarni kolangitis, autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis) te idiopatsku dilatiranu kardiomiopatiju (6). Povišene serumske transaminaze, koje ukazuju na oštećenje jetre, relativno su česte, osobito u starijih bolesnika s celijakijom, međutim smatramo ih reverzibilnim te uz pravilnu prehranu ne dovode do kroničnih oštećenja jetre (54).

Promjene u broju i pokretljivosti spermatozoida, kasna menarha, amenoreja, ponavljajući pobačaji, prijevremeni porod i rana menopauza su promjene u reproduktivnoj funkciji koje mogu biti karakteristične za kliničku sliku celijakije. Značajno je da se ove manifestacije mogu preokrenuti kada bolesnici započnu strogi GFD, iako umor i neke neurološke manifestacije, kao i funkcionalni GI simptomi mogu još dugo perzistirati u nekim podskupinama bolesnika s celijakijom (6).

Subklinički oblik uključuje bolesnike sa simptomima ispod kliničkog identifikacijskog praga. Tipičan primjer subkliničkih slučajeva su oni bolesnici koji učine analizu antitijela zbog toga što su rođaci bolesnika s potvrđenom celijakijom ili slučajeva identificiranih kao rezultat strategije probira u općoj populaciji (51).

Potencijalni oblik karakteriziraju pozitivni serološki i genetski markeri s normalnom crijevnom sluznicom i minimalnim znakovima upale (51). Bolesnici s potencijalnim oblikom celijakije prema kliničkoj slici mogu biti simptomatski ili pak potpuno asimptomatski.

U kliničkoj slici refraktorne celijakije prezentiraju se trajni simptomi i atrofija crijevnih resica nakon najmanje 12 mjeseci strogog GFD što u konačnici može dovesti do komplikacija kao što su ulcerozni jejunoileitis i crijevni limfom (51).

Celijakija se smatra doživotnom bolešću koja je snažno povezana s narušenom kvalitetom života (QoL), kako među bolesnicima koji su na bezglutenskoj dijeti, tako i među onima koji nisu. Također, procjenjuje se da je celijakija stanje koje u mnogome povećava rizik mortaliteta i od komorbiditeta (55). Najozbiljnija komplikacija celijakije nesumnjivo je razvoj malignih bolesti, posebice zloćudnog limfoma tankog crijeva. Važnost dijagnosticiranja celijakije dvostruka je budući da se uz GFD mogu ukloniti simptomi, spriječiti komplikacije i poboljšati stanja nekih bolesti povezanih s celijakijom.

Posljednjih godina u kliničkoj praksi identificirani su i oni oblici celijakije koji nisu uključeni u Klasifikaciju iz Osla, tj. seronegativna celijakija i celijakija koja ne reagira na GFD. Seronegativni oblik karakterizira nedostatak seroloških markera zajedno s kliničkim znakovima teške malapsorpcije i atrofije crijevne sluznice. Njega valja uključiti u diferencijalnu dijagnozu s drugim bolestima koje uzrokuju atrofiju crijevnih

resica. Izraz celijakija koja ne reagira na GFD ukazuje na simptome GI sustava koji traju unatoč GFD-u duljem od 12 mjeseci (6).

### 1.3.2 Nutritivni status oboljelih od celijakije

Provedene studije pokazale su da od 20 do 38 % bolesnika s celijakijom ima neke prehrambene nedostatke poput nedostatka kalorija, proteina, dijetalnih vlakana, minerala i vitamina (Tablica 1) (56, 57).

**Tablica 1.** Uobičajeni nedostaci hranjivih tvari kod osoba s celijakijom pri dijagnozi i nakon bezglutenske dijeta (GFD)

Kod dijagnoze	Dugotrajna GFD
Kalorije/proteini	Vlakna
Vlakna	
Željezo	
Kalcij	
Magnezij	
Vitamin D	
Cink	
Folati, niacin, vitamin B12, riboflavin	Folati, niacin, vitamin B12

Malapsorpcija željeza, folata i kalcija česta je pojava jer se te hranjive tvari apsorbiraju u proksimalnom tankom crijevu. U pojedinim studijama zabilježeno je da učestalost nedostatka željeza u celijakiji seže od 12 % do 69 % (58).

Učestalost nedostatka vitamina B12 u neliječenih bolesnika kreće se od 8 % do 41 % (59). Piridoksin (vitamin B6) i folna kiselina čine važne karike u ulozi neurotransmitera, stoga većina studija ukazuje na njihov nedostatak kod bolesnika s celijakijom (60). Tako primjerice jedna studija potvrđuje učinak suplementacije vitamina B u GFD i otkriva da su bolesnici s dugogodišnjom celijakijom, a koji su uzimali dodatne vitamine B tijekom 6 mjeseci, javljali značajno poboljšano opće stanje (61). U drugim pak,

studijama o depresiji među bolesnicima s celijakijom, nedostaci folne kiseline, vitamina B12, vitamina B6 i triptofana zbog nepoštivanja režima prehrane i malapsorpcije, naznačeni su kao potencijalni čimbenici razvoja psihijatrijskih simptoma (62).

Nedostatak kalcija, fosfora i vitamina D može se pojaviti zbog malapsorpcije ili smanjenog unosa mlijeka i mliječnih proizvoda u nastojanju da se izbjegne laktoza, što je zapravo posljedica sekundarne netolerancije na laktozu uzrokovane smanjenom proizvodnjom laktaze u oštećenim resicama (63). Kako je nedostatak vitamina D zabilježen u bolesnika s celijakijom, vjeruje se da je niska mineralna gustoća kostiju kod osoba koji se ne pridržavaju GFD posljedica nedostatka vitamina D (64). Nedostatak vitamina D često je povezan i s poremećajima raspoloženja te slabijim kognitivnim učinkom na psihološkom testiranju (65).

Neadekvatan unos vlakana vjerojatno je povezan sa sastavom mnogih GF (engl. *Gluten free*) namirnica napravljenih od škroba i/ili rafiniranog brašna s niskim sadržajem vlakana (66). Tijekom rafiniranja, vanjski se sloj zrna koji sadrži većinu vlakana uklanja, ostavljajući samo škrobni unutarnji sloj.

Provedene studije koje su istraživale nutritivni sastav prerađenih proizvoda bez glutena pokazale su da takvi GF proizvodi često imaju visoku razinu lipida, šećera i soli. Osobe s celijakijom imaju tendenciju kompenzirati ograničenja bezglutenske dijeta konzumiranjem hrane koja sadrži visoku razinu masti, šećera i kalorija, pa nerijetko imaju visoke laboratorijske vrijednosti ukupnih masti i zasićenih masti (67).

Mariani u svojoj studiji tvrdi da prehrana adolescenata oboljelih od celijakije sadrži previše proteina i masnoća i niske količine željeza, kalcija, ugljikohidrata i vlakana (67). U drugim studijama potvrđen je višak energije i unosa životinjskih bjelančevina i lipida, što je djelomično odgovor za visok postotak bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom (68). Što se tiče sastava masti bezglutenskih proizvoda, dokazano je da oni mogu sadržavati transmasne kiseline koje imaju nepovoljan utjecaj na kardiovaskularno zdravlje zbog izraženog aterogenog djelovanja (68). Sve te komponente imaju negativan učinak na zdravlje što svakako treba uzeti u obzir jer ograničen izbor prehrambenih proizvoda u bezglutenskoj dijeti izaziva veliku konzumaciju tvornički pakiranih proizvoda bez glutena, poput grickalica i keksa (68). Visok unos prehrambenih masti je glavni čimbenik koji utječe na kasniji razvoj bolesti



kao što su koronarna bolest srca i pretilost. Stoga zapravo, stroga prehrana bez glutena može biti i nutritivni čimbenik rizika za bolesnike s celijakijom, jer vodi bolesnike ka pogrešnom izboru hrane. Ipak, posljednjih godina sve je prisutniji trend reformuliranja bazglutenskih proizvoda s ciljem kreiranja nutritivno bogatijih inačica kao i sve veća svijest oboljelih o postulatima pravilne prehrane u svrhu prevencije spomenutih metaboličkih bolesti.

Ozbiljnost nutritivnih nedostataka uvjetovana je različitim čimbenicima, kao što su duljina vremena tijekom kojeg su bolesnici živjeli s aktivnom, ali nedijagnosticiranom bolešću, opsegom oštećenja sluznice crijeva i stupnjem malapsorpcije.

Istraživanja su dokazala da većina nutritivnih nedostataka nestaje nakon strogo pridržavanja bezglutenske dijeta kao što je prikazano u Tablici 1 (57).

#### **1.4 Bezglutenska dijeta**

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), prehrana je zdrava kada pridonosi zaštiti od malnutricije u svim oblicima, te kada nije nedovoljna niti prekomjerna (69). Zdrava prehrana također štiti od nezaraznih bolesti, poput dijabetesa, bolesti srca i moždanog udara, koje su u fokusu djelovanja javnog zdravstva ali predstavljaju i sve veći financijski teret zdravstvenih sustava u zapadnim zemljama. Bitna značajka zdrave prehrane je raznolikost i uravnoteženost. Ona bi trebala sadržavati puno voća i povrća i biti bogata cjelovitim žitaricama, namirnicama s niskim udjelom masti, ribom, mahunarkama i orašastim plodovima, te malim udjelom rafiniranih žitarica (69). Također, treba osigurati visok unos dijetalnih vlakana i višestruko nezasićenih masnih kiselina, te nizak unos masti, šećera, soli i zasićenih masnih kiselina.

Bezglutenska dijeta našla se u središtu pozornosti početkom devedesetih godina prošlog stoljeća te je univerzalno promijenila kulturu prehrane. Ne samo da je porastao interes javnosti za celijakiju, već se pojavilo zanimanje i za druge poremećaje povezane s glutenom (70-72). Trenutni dokazi ukazuju da gluten i drugi proteini pšenice imaju važnu ulogu u pojavi simptoma kod nekih ljudi bez celijakije (73). Isto

tako, povećao se interes za dijetetsku prehranu kao način liječenja sindroma iritabilnog crijeva i funkcionalnih poremećaja crijeva (74, 75). Istraživanjima je utvrđeno da žitarice koje sadrže gluten imaju potencijal antigenosti, što se odnosi ne samo na sam gluten, već i na njihove druge proteine i aditive (76). Junker i suradnici ukazuju da inhibitori - amilaze/tripsina (ATI) u pšenici predstavljaju snažne aktivatore urođenih imunoloških odgovora u monocitima, makrofagima i dendritičkim stanicama (77). Stoga, veliki dio svjetske populacije trenutno izbjegava žitarice koje sadrže gluten iz razloga preosjetljivosti, netolerancije i moguće alergijske reakcije. Unos glutena, posebno proteina glutena prolamina, dobro je poznat pokretački antigen koji pokreće imunološki odgovor adaptivnih T stanica kod osoba koje nose HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 protiv stanica tankog crijeva. To zauzvrat dovodi do arhitektonskog izobličenja stanica crijeva kod celijakije. Oštećenje epitelnih stanica prvi je događaj koji se dogodi u tankom crijevu, što dovodi do povećane propusnosti crijeva i malapsorpcije antigena. Neke studije sugeriraju da gluten može utjecati na razvoj dijabetesa utječući na proporcionalne promjene u populaciji imunoloških stanica ili modificirajući obrazac citokina/kemokina prema upalnom profilu. Prema tome, neliječena celijakija povećava rizik od drugih autoimunih poremećaja i dugoročnih komplikacija.

U preradi žitarica, gluten se odnosi na kombiniranu frakciju pšenice glijadina (prolamin) i glutenina (glutelin) (78). Frakcija proteina glutena pokazuje jedinstvena svojstva građenja strukture koja se koriste u preradi hrane. Ova svojstva građenja strukture također se odražavaju u terminologiji, jer pojam gluten na latinskom znači *ljepilo* (79). Gluten u pšeničnom brašnu, uz pravilnu hidrataciju i miješanje stvara trodimenzionalnu proteinsku mrežu. Ova svojstva oblikovanja mreže koriste se tijekom termičke obrade tijesta za stvaranje viskoelastičnih matrica. Osim stvaranja mreže, funkcionalnost glutena u hrani uključuje i vezanje vode te viskoznost, što gluten čini široko korištenim aditivom za hranu (80). Gluten je također prehrambeni pojam koji se koristi za određene prolamine žitarica, tj. u etanolu topive bjelančevine pšenice, raži, ječma, njihovih križanih žitarica i zobi (78, 81). Ti su prolamini vrlo važni u kontekstu celijakije, necelijakijske osjetljivosti na gluten (NCGS), glutenske ataksije (GA) i dermatitisa herpetiformisa (DH). Za ljude koji pate od celijakije, NCGS-a, GA-a i DH-a, jedini učinkoviti "tretman" do danas sastoji se u potpunom uklanjanju glutena i cjeloživotnoj bezglutenskoj prehrani.

## Funkcionalnost glutena

Jedinstvena svojstva pšeničnog brašna prvenstveno se mogu pripisati njegovoj frakciji glutena. Gluten ima svojstva oblikovanja mreže, koja su važna za proizvode izrađene od tvrde sorte pšenice, a obično uključuju srednju kohezijsku fazu tijesta tijekom njihovog proizvodnog procesa (82). Primjeri takvih proizvoda su kruh, tjestenina i pereci. Glijadin je 70 % etanol topiva proteinska frakcija pšeničnog brašna i u osnovi je prisutan u ekstraktima zrna pšenice kao monomerni protein (78). S druge strane, glutenin je proteinska frakcija koja se ne može ekstrahirati vodom, razrijeđenim otopinama soli i 70 postotnim etanolom, a često se naziva polimernim glutenom (78). I glijadin i glutenin važni su za stvaranje mreže i kvalitetu konačnog prehrambenog proizvoda. Iako se o točnoj strukturi i interakcijama ove proteinske mreže još uvijek raspravlja, opće je prihvaćeno da glijadin ima učinak povećanja viskoznosti, dok elastična svojstva mreže i tijesta od pšeničnog brašna pretežno proizlaze iz frakcije glutenina (78, 82). Za proizvode od meke pšenice poput kolača, svojstva stvaranja mreže glutena nisu toliko presudne, ali se vjeruje da gluten ipak doprinosi strukturi i teksturi konačnog proizvoda (83, 84).

## Zamjena glutena

Proizvodnja, odnosno pečenje kruha bez glutena u osnovi uklanja najvažniji sastojak za strukturu i kvalitetu proizvoda što predstavlja glavni izazov pekarima i istraživačima žitarica. Uz to, proizvode bez glutena često konzumiraju ljudi koji su imali priliku probati i uživati u hrani koja sadrži gluten. Stoga ovi potrošači već imaju usađena očekivanja od proizvoda u pogledu teksture, strukture, okusa i ukupne kvalitete. Osim što dizajniraju krušne proizvode bez glutena maksimalno oponašajući teksturu krušnih proizvoda koji sadrže gluten, oni također moraju imati isti senzorski profil i rok trajanja (85). Jedna od mogućih strategija koja je identificirana za podudaranje hlapivog okusa proizvoda koji sadrže pšenicu jest kombiniranje prolina i glukoze u receptu bezglutenskih proizvoda, jer je zapravo riječ o pretečama hlapljivih komponenti koje se nalaze u krušnim proizvodima na bazi pšenice (86). Većina istraživanja provedenih na formulacijama bezglutenskog kruha usredotočila su se na učinak dodatnog sastojka ili zamjenu jednog od osnovnih sastojaka obećavajućim drugim spojem. Kako je navedeno, stvarni cilj formuliranja visokokvalitetnih proizvoda bez glutena je postići iste karakteristike proizvoda i kvalitetu običnog kruha koji sadrži gluten.

Dijeta bez glutena, DASH (dijetalni pristupi zaustavljanja hipertenzije), zdrava bubrežna prehrana, ketogena prehrana i dijeta s niskim udjelom FODMAP-a (fermentabilni oligo-, di-, mono-saharidi i poliol) neki su od primjera medicinski uvjetovane dijetne prehrane. Sve ove dijetne dijele ograničenja ili isključenja određenih sastojaka ili kategorija hrane koji mogu pokrenuti alergiju/netoleranciju ili mogu biti štetni za neke bolesnike. Bezglutenska dijeta zahtijeva potpuno isključenje glutena, proteinskog kompleksa prisutnog u prehrambenim proizvodima od pšenice, raži, ječma, zobi ili njihovih hibridnih sojeva. Bazira se isključivo na prirodnim bezglutenskim prehrambenim proizvodima (npr. mahunarke, voće i povrće, neprerađeno meso, riba, jaja i mliječni proizvodi) i/ili zamjenama za hranu na bazi pšenice, posebno proizvedene bez glutena ili sa sadržajem glutena nižim od 20 ppm, prema europskom zakonodavstvu (87, 88). Tri medicinska stanja zahtijevaju liječenje bezglutenskom dijetom: alergija na pšenicu, necelijakijaska osjetljivost na gluten te naravno, celijakija. Alergija na pšenicu imunološka je reakcija na proteine pšenice i posebno je česta među djecom (89). Necelijakijaska osjetljivost na gluten je poremećaj koji se manifestira unosom gore spomenutih bjelančevina žitarica, te očekivano, promptnim poboljšanjem ako se uklone iz prehrane (89). Celijakija je kronična, imunološki uvjetovana enteropatija tankog crijeva, koju karakteriziraju specifična antitijela protiv tkivne transglutaminaze tipa 2 (anti-TG2), endomizija i/ili deamidiranog gliadin peptida (90). Zabilježeni su dugoročni rizici povezani s celijakijom, poput limfoma, osteoporoze i anemije (59, 91, 92).

Strogo pridržavanje bezglutenske dijetne, odnosno doživotno isključivanje glutena iz prehrane prvi je korak u liječenju i trenutno je jedina učinkovita terapija za celijakiju. Iako je konceptualno jednostavno, trajno pridržavanje bezglutenske dijetne praćeno je nerijetko smanjenom kvalitetom života, zbog potrebe nabave skupljih bezglutenskih proizvoda, sužene mogućnosti izbora vrste obroka u restoranima i sl. To naravno ovisi i o okolišu te pojedinačnim čimbenicima. Dostupnost bezglutenske hrane, cijena i jasno označavanje glavni su čimbenici koji utječu na usklađenost s prehrambenim preporukama. Dostupnost proizvoda bez glutena dramatično je porasla u posljednjih pet godina, te se danas proizvodi bez glutena mogu kupiti u gotovo svim velikim supermarketima, trgovinama zdrave hrane i internetskim trgovinama (93). Oni su, međutim i dalje znatno skuplji od prehrambenih proizvoda koji sadrže gluten (94-98). Kao komponenta nekih žitarica, gluten obično nije zasebno naveden na oznaci

proizvoda, stoga je ponekad hranu koja sadrži gluten teško raspoznati. Štoviše, gluten može biti prisutan kao skrivena komponenta hrane. Zbog svojih tehnoloških svojstava koristi se kao pojačivač okusa, zgušnjivač, emulgator, punilo i pojačivač okusa, a mogao bi biti skriven pod izrazima „arome” ili „hidrolizirani biljni proteini” (99).

### Proizvodi bez glutena

Podaci na globalnom tržištu pokazuju rast prodaje bezglutenskih proizvoda složenom godišnjom stopom rasta od 10,4 % u periodu od 2015. do 2020. godine (100). Kako klinička primjena i popularnost prehrane bez glutena eskaliraju, potrošački zahtjevi opravdano nastavljaju utjecati na tržište hrane i standarde označavanja proizvoda bez glutena. Uredba Europske unije 609/2013 utvrdila je 2013. godine pravila o zahtjevima za sastav i označavanje proizvoda bez glutena (101). Ove smjernice omogućuju ljudima koji ne podnose gluten da se na odgovarajući način informiraju o razlici između hrane koja je prirodno bez glutena i hrane koja se proizvodi, priprema ili prerađuje na način koji bi smanjio njihov sadržaj glutena (101). Na taj se način celijakima omogućuje lakše snalaženje na tržištu i zaštitu od konzumiranja proizvoda koji mogu pogoršati njihove simptome ili aktivirati imunološki posredovano oštećenje sluznice čak i u odsustvu simptoma. Dijeta bez glutena obuhvaća skupine hrane koje su prirodno lišene glutena, poput svježeg voća, povrća, plodova mora, mesa, peradi, mahunarki, orašastih plodova i većine mliječnih proizvoda (102). Međutim, pojedini proizvodi mogu sadržavati "skriveni" gluten. Stoga bi korisnici trebali pažljivo proučiti naljepnice proizvoda i popise sastojaka hrane koju kupuju. Za tradicionalnu hranu koja sadrži gluten, poput pekarskih proizvoda, trenutno je na raspolaganju široka paleta opcija bez glutena koje kao osnovne sastojke koriste žitarice i pseudožitarice bez glutena, poput riže, kukuruza, kvinoje, prosa i amaranta (103).

Prisutvo glutena u hrani u današnje vrijeme, ne može se prikriti jer je označavanje alergena uvedeno kao obveza u Europskoj uniji (EU) 2005. godine. Od tada, svi sastojci pojedinih proizvoda poput pšenice, raži, ječma i zobi moraju biti jasno istaknuti na ambalaži. Procijenjeno je da je količina glutena koja može pokrenuti antigenu reakciju > 20 mg/kg (može se iskazati i kao broj dijelova na milijun = ppm) glutena, a onečišćenje ispod 20 ppm smatra se sigurnim u širokom rasponu hrane u dnevnoj konzumaciji. Deklariranje prehrane bez glutena u Europskoj uniji provodi se od 2009. godine, a dodatno je regulirano 2012. godine te određuje dvije razine GF prehrane:

bezglutensku ( $\leq 20$  ppm/mg/kg) i nisko glutensku (21-100 ppm/mg/kg) ali se u praksi primjenjuje samo standard bez glutena (15).

Oponašanje kohezivnosti i elastičnosti tijesta koje sadrži gluten okušano je korištenjem širokog raspona alternativnih sirovih sastojaka i aditiva. Sastojci koji zamjenjuju gluten uključuju škrob, brašno bez glutena od žitarica ili pseudožitarica, hidrokoloide i proteine. Manji sastojci koji se dodaju kako bi pomogli u izgradnji i jačanju strukture tijesta i kruha bez glutena su enzimi i emulgatori. Njihove kombinacije često se koriste za poboljšanje reoloških karakteristika proizvoda bez glutena. Općenito, izmjene recepata za bezglutenski kruh nažalost često dovode i do povećane cijene proizvoda (104). Škrob se prirodno pojavljuje u proizvodima na bazi pšenice, jer se 80 % pšeničnog brašna sastoji od škroba. Iako škrob pretežno djeluje kao inertni materijal za punjenje tijekom početnih faza izrade kruha, škrob se želatinizira prilikom termičke obrade u pećnici. Škrob, naime, ima ključnu ulogu u određivanju strukture kruha. Stoga uklanjanje pšeničnog brašna također uklanja škrob iz recepta proizvoda. Bezglutenske alternative škroba, poput kasave, tapioke, kukuruza, krumpira, graha i riže, dodaju se receptima bez glutena (105). Posljednjih godina razvijen je i pšenični škrob bez glutena, koji je testiran u kombinaciji s rižinim brašnom i kukuruznim škrobom za proizvodnju proizvoda bez glutena (106). U ovim studijama pretpostavljalo se da su pekarski proizvodi pšeničnog škroba općenito bolje prihvaćeni i da imaju poboljšani volumen pogače u usporedbi s alternativom kukuruznog škroba. Međutim, bezglutenska priprema pšeničnog škroba kontroverzna je tema. Škrob prirodno pokazuje široku varijabilnost u pogledu morfologije, ponašanja želatizacije i popuštanja viskoznosti. Važnost morfologije škrobnih granula proučavana je s rižinim škrobom. Utvrđeno je da su okrugle škrobne granule bolje u odnosu na poligonalne škrobne strukture zbog kvalitete proizvoda (107). Osnovni razlozi za to mogli bi se, međutim, proširiti i izvan morfologije, a leže u brzjoj želatizaciji i dobrom zadržavanju viskoznosti nakon želatizacije. Visoka viskoznost tijesta bitna je za izgradnju strukture prehrambenih proizvoda bez glutena. U nekim slučajevima prirodna varijabilnost škroba nije dovoljna, a škrobovi se tada modificiraju na karakterističan način. Upotreba modificiranog škroba također je istražena i u bezglutenskih proizvoda. Utvrđeno je da acetilirani distarhirani adipat i hidroksipropil-distarhirani fosfat povećavaju volumen krušnog kruha, proizvode elastičniju krušnu mrvicu i rezultiraju blagim smanjenjem tvrdoće žvakanja krušne mrvice (108). Osim škroba u širokoj su

uporabi i bezglutenska brašna. Primjeri su brašno pseudožitarica, poput amaranta, heljde, čije i kvinoje, ali i brašno od žitarica koje ne sadrže gluten, poput sirka, riže, kukuruza, tefa i prosa. Korištenje zobenog brašna je kontroverzno mada neke studije tvrde da umjerena konzumacija zobi ne utječe štetno na zdravlje u većine celijakičara (109). Međutim, zob koja se koristi mora biti certificirana kao bezglutenska. Zob često postane zagađena žitaricama koje sadrže gluten tijekom berbe, a razdvajanje tih žitarica i zobi koje sadrže gluten nije tako jednostavno. Osim žitnih i pseudocerealnih brašna, mahunarke (slanutak, grašak, klice rogača, rogač i soja) i brašno od kestena također se uspješno koriste u izradi kruha bez glutena (110). Svojstva bezglutenskog brašna, poput veličine čestica i sadržaja vlakana, također značajno utječu na završne karakteristike kruha (111). Prehrambena vlakna se često koriste kao pomoćno sredstvo u obradi ili pak, sporedni sastojak za poboljšanje kvalitete proizvoda. Dodatak prehrambenih vlakana ne nadoknađuje samo prehrambeni gubitak kada se iz recepta proizvoda isključuje pšenično brašno, već uvodi i sastojak s izvrsnim svojstvima vezanja vode, povećanja viskoznosti, pa čak i stvaranja gela. Primjeri prehrambenih vlakana koja su korištena u proizvodima bez glutena su gluklan, inulin, oligofruktoza, sluz lanenog sjemena, vlakna rogača, bambusova vlakna, polidekstroza i rezistentni škrob (112). Struktura vlakana i molekularna težina igraju presudnu ulogu u kvaliteti kruha bez glutena (113). Wolter i suradnici istražili su alternativni način uvođenja vlakana u recept za kruh te su utvrdili da proizvodnja egzopolisaharida (u osnovi dekstrana), kojeg stvaraju bakterije, poput *Weissella cibaria*, povećava čvrstoću tijesta (114). Hidrokoloidi su polimeri koji pokazuju svojstva zgušnjavanja vezanjem vode. Kao rezultat toga, poboljšava se viskoznost bezglutenskog tijesta, zadržavanjem zraka u matrici tijesta, i povećava se volumen pogače te se poboljšava struktura mrvice kruha. Najčešće korišteni hidrokoloidi su ksantan guma i hidroksipropil metil celuloza (HPMC) (115). Gluten je u osnovi protein te su stoga istraženi alternativni proteini kako bi se nadoknadio gubitak funkcionalnosti glutena u proizvodima bez glutena. U nedostatku drugih molekula koje tvore strukturu, istražena je sposobnost stvaranja strukture proteina. Proteini koji nisu gluten, imaju uvelike različite učinke na reologiju tijesta, kao i na konačne karakteristike i izgled kruha. U studiji koju su proveli Ziobro i suradnici, protein koji najviše obećava u smislu povećanja volumena bio je albumin, dok su proteini graška i lupine imali prednost nad proteinima soje (116).

Primjeri proteina koji se nerijetko koriste su proteini mahunarki, jaja, mliječnih proizvoda i neglutenskih žitarica.

Ovi alternativni proteini često pokazuju i bolji aminokiselinski profil od glutena kojem nedostaju esencijalne aminokiseline kao što je lizin, pa se stoga ne može smatrati "uravnoteženim" proteinom. Kao rezultat, ovi se alternativni proteini, iz nutricionističke perspektive, preferiraju u odnosu na gluten. Ti proteini također rezultiraju kvalitetnijom senzornom paletom, koja poboljšava boju i okus proizvoda u odnosu na bezglutenske proizvode na bazi hidrokoloida. Enzimi se kao pomoćna sredstva za obradu često biraju na temelju njihovog potencijala umrežavanja između polimera, čime se potiče stvaranje mreže, slično onome što bi bio slučaj da je prisutan gluten. Primjeri proučavanih enzima su transglutaminaza, glukoza oksidaza i tirozinaza (117). Uz navedeno, istraženo je i djelovanje peptidaza. Ti enzimi, slično onome što bi dodavanje glutatona pokrenulo u receptima za kruh, dovode do depolimerizacije. Na primjer, u rižinom brašnu je dokazano da je razgradnja visokomolekulske mase proteinske frakcije riže potrebna, kako bi se malim proteinskim agregatima omogućilo umrežavanje disulfidnim vezama. Ovaj postupak pomaže osigurati bolja reološka svojstva, poboljšano zadržavanje zraka tijekom pečenja i povećanu ukupnu kvalitetu proizvoda (118).

Pored racionalnog izbora sastojaka ili aditiva, istraženi su i različiti putovi prerade kako bi se promijenio sadržaj glutena u brašnima koja sadrže gluten i poboljšala reološka svojstva proizvoda bez glutena. Brašna koja sadrže gluten korištena su u kombinaciji sa hidroliziranim proteinima ili pak uz fermentaciju kiselog tijesta za proizvodnju krušnih proizvoda bez glutena, jer se smatra da obje spomenute tehnologije uklanjaju ili barem značajno smanjuju razinu glutena u tijestu. Detoksikacija glutena proteolizom usmjerenom na prolin i glutamin peptidne veze također se smatra postupkom koji obećava (119). Naime, takvi proteolitički enzimi u osnovi cijepaju peptidne veze, na koje ljudske peptidaze ne mogu utjecati. Proizvodi hidrolize trebaju se razgraditi na manje od devet aminokiselina kako ne bi došlo do reakcije u gastrointestinalnom sustavu oboljelih od celijakije. Fermentacija kiselog tijesta još je jedna strategija za koju se vjeruje da smanjuje razinu glutena. U tom je okviru presudan pravi izbor bakterija mliječne kiseline koje pokazuju aktivnost peptidaze hidrolizirajući odgovarajuće peptidne veze (120). Uz modificiranje pšeničnog brašna, brašno bez



glutena također se može preraditi na određeni način kako bi se promijenilo njegovo reološko ponašanje.

Istražene su različite strategije:

- Kukuruzno brašno mljeveno raznim instrumentima. Odabrane su različite sorte kukuruza kako bi se istražio sortni učinak i utjecaj fizikalnih svojstava brašna na njegovu potencijalnu proizvodnju visokokvalitetnih proizvoda bez glutena (121).
- Klijanje smeđe riže proučavano je kao predtretman kako bi se promijenila funkcionalnost brašna smeđe riže prilikom pečenja kruha bez glutena (122). Klijanje riže je promijenilo svojstva hidratacije i lijepljenja brašna. To je rezultiralo povećanom mekoćom mrvica. Međutim, postupak klijanja morao se pažljivo nadzirati kako bi se kontrolirala aktivnost  $\alpha$ -amilaze.
- Slično sustavima na bazi pšeničnog brašna, također je istražena i fermentacija kiselog tijesta od tefovog brašna. Pokazalo se da fermentacija ima velik utjecaj na fizikalno-kemijska svojstva škrobnog sloja i ograničeni učinak na proteinsku frakciju. Kruhovi od fermentiranog tefovog brašna dali su bolje bezglutenske kruhove od onih proizvedenih od nefermentiranog tefovog brašna (123).
- Fosforilacija rižinog brašna dala je kao rezultat nižu tvrdoću i poboljšani volumen bezglutenskog kruha, kao i izgled mrvica i boju (124).
- Istraženo je i predželatiziranje škroba koji se koristi kao osnovni sastojak, što je rezultiralo smanjenom elastičnošću tijesta, ali većom otpornošću na deformacije, osiguravajući bolje zadržavanje zraka u strukturi tijesta (125).
- Pokazalo se da čestice proteina sirutke pokazuju elastične karakteristike i karakteristike stvrdnjavanja u smjesi sa škrobom. Proteini sirutke pretvoreni su u čestice proteina sirutke metodom hladnog geliranja prije nego što su korišteni za proizvodnju kruha bez glutena. Van Riemsdijk i suradnici otkrili su da je učinak čestica proteina sirutke na kvalitetu kruha u velikoj mjeri ovisio o količini disulfidnih veza prisutnih u tijestu i česticama (126).

Sigurnost i onečišćenje

Unatoč dostupnosti brojnih bezglutenskih proizvoda na trenutnom tržištu, pridržavanje bezglutenske dijeta i dalje je izazov za mnoge bolesnike. Stoga su prehrambeni poremećaji glavni čimbenik za refraktorne simptome i trajno abnormalnu histologiju. Ipak, treba napomenuti da je u posljednje vrijeme došlo do bitnog napretka u

komercijalnoj dostupnosti raznih bezglutenskih proizvoda. Ohrabrujući su rezultati studije koja je ukazala da se sigurnosni profil bezglutenskih proizvoda poboljšava zahvaljujući pravilnicima o osiguranju kvalitete. Ova studija objavljena u časopisu *Nutrients* analizira rizik onečišćenja i promjene u sadržaju glutena u impresivnom broju bezglutenskih proizvoda (3141) između 1998. i 2016. godine (127). Međutim, zabrinjava činjenica da je u razdoblju od 2013. do 2016. godine zabilježen porast broja uzoraka brašna s onečišćenjem glutenom na 100 mg/kg (127). Namirnice koje prirodno ne sadrže gluten su malo proučavane, te je stoga procjena sigurnosti tih proizvoda još jedan vrijedan dio u planiranju bezglutenske dijete, pogotovo jer su cjelovite žitarice i takvi prehrambeni proizvodi dobrodošli dodaci bezglutenskoj dijeti obzirom na zabrinutost zbog visokog udjela šećera u nekim bezglutenskim namirnicama.

#### 1.4.1 Kakvoća prehrane oboljelih od celijakije

Prethodne studije pokazale su da od 20 do 38 % bolesnika s celijakijom ima dokazane prehrambene nedostatke poput manjka kalorija, proteina, prehrambenih vlakana, minerala i vitamina (128, 129). Rezimirajući istraživanja o prehrambenim proizvodima bez glutena, u usporedbi s prehrambenim proizvodima koji sadrže gluten, Melini i suradnici su utvrdili da je bezglutenska dijeta nedostatna vlaknima, proteinima, folatima, željezom, kalijem i cinkom (130). Zamjena glutena rižom i kukuruzom povećava rizik manjka proteina, vlakana i folata te povećanog glikemijskog indeksa (59).

Često se dijagnosticira i malapsorpcija željeza, folata i kalcija, jer se ti hranjivi sastojci apsorbiraju u proksimalnom tankom crijevu. Konkretno, zabilježeno je da učestalost nedostatka željeza u celijakiji seže od 12 % do 69 % (131). Incidencija nedostatka vitamina B12 u neliječenih bolesnika kreće se od 8 % do 41 %, iako je atrofija vilusa u ileumu gdje se vitamin B12 apsorbira nešto rjeđa (131). Nedostatak kalcija, fosfora i vitamina D može nastati uslijed malapsorpcije ili smanjenog unosa mlijeka i mliječnih proizvoda u nastojanju da se izbjegne laktoza, a moguća je i sekundarna netolerancija na laktozu koja je posljedica smanjene proizvodnje laktaze u oštećenim resicama (63). Ozbiljnost prethodno navedenih prehrambenih nedostataka modulira se različitim

čimbenicima: duljinom vremena koje su osobe proživjele s aktivnom, ali nedijagnosticiranom bolešću, zatim opsegom oštećenja crijeva i stupnjem malapsorpcije. Prethodne studije pokazale su da većina ovih prehrambenih nedostataka nestaje nakon strogog pridržavanja bezglutenske dijeta (132, 133). Drugi su autori pokazali da bezglutenska dijeta ne jamči uvijek odgovarajući prehrambeni unos, a neki su prehrambeni nedostaci opisani nakon liječenja dugotrajnom bezglutenskom dijetom u periodu od 8 do 12 godina (128, 132). U studiji Hallerta i suradnika, 37 % sudionika bilo je pothranjeno i imalo je povišenu razinu homocisteina unatoč endoskopskim rezultatima koji su ukazivali na cijeljenje tankog crijeva. U usporedbi obroka sudionika na bezglutenskoj dijeti s kontrolnom skupinom opće populacije, navedeni autori otkrili su da je broj obroka kruha bio isti u obje skupine. Međutim, hranjivi udio bezglutenskog kruha bio je inferioran u odnosu na kruh na bazi pšenice (132). U studiji o standardnim obrascima unosa bezglutenskih proizvoda još iz 2005. godine, zapisi o bezglutenskoj prehrani otkrivaju nedostatke vitamina B, vlakana, kalcija i željeza (128). U studiji koju su proveli Lee i suradnici, uključivanje alternativnih bezglutenskih žitarica može biti rješenje prehrambenog deficita u bezglutenskoj dijeti. Slično drugim studijama, tipični unos kod oboljelih od celijakije uvelike se oslanjao na pripremljenu hranu, prerađene brze i praktične proizvode i pretežno bijelu rižu. Zamjenom samo zrnastog dijela prehrane s integralnom smeđom rižom, kvinojom i bezglutenskom zobi, udio hranjivih sastojaka je značajno poboljšan i praćen porastom ključnih hranjivih sastojaka poput vlakana, folata, željeza i riboflavina (134).

Neadekvatan unos vlakana vjerojatno je povezan sa sastavom mnogih namirnica bezglutenske hrane od škroba ili rafiniranog brašna, gdje se tijekom pročišćavanja uklanja vanjski sloj zrna koji sadrži većinu vlakana, a ostaje samo škrobni unutarnji sloj. Neke studije istraživale su prehrambeni sastav prerađenih proizvoda bez glutena i dokazale visoku razinu lipida, šećera i soli. Ispitanici s celijakijom imaju tendenciju kompenzirati ograničenja bezglutenske dijeta jedući hranu koja sadrži visoku razinu masti, šećera i kalorija, stoga su bolesnici s celijakijom izloženi riziku prekomjernog unosa ukupnih i zasićenih masti (67). Mariani i suradnici utvrdili su je da je bezglutenska dijeta u adolescenata bila hiperproteinska i hiperlipidna te da je sadržavala male količine ugljikohidrata, željeza, kalcija i vlakana (67). Polito i suradnici i Rea i suradnici primijetili su višak unosa kalorija, životinjskih bjelančevina i lipida, što

je djelomično uzrokom visokog postotka celijakičara s prekomjernom težinom (135, 136). Što se tiče sastava masti bezglutenskih proizvoda, dokazano je da oni sadrže transmasne kiseline koje mogu izazvati metaboličku neravnotežu u kombinaciji s neadekvatnim unosom esencijalnih masnih kiselina (68). Sve ove komponente imaju negativan učinak na zdravlje i to treba uzeti u obzir jer ograničeni izbor prehrambenih proizvoda u prehrani od celijakije uzrokuje veliku potrošnju proizvoda bez glutena, poput grickalica i keksa (68). Visok unos prehrambenih masti glavni je čimbenik koji utječe na razvoj bolesti poput koronarne bolesti srca i pretilosti. Stoga se često naglašava da, paradoksalno, stroga bezglutenska dijeta može biti prehrambeni čimbenik rizika za bolesnike s celijakijom jer dovodi bolesnike do pogrešnih prehrambenih odluka (137).

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost sve su češći u početnoj prezentaciji celijakije u dječjoj dobi (138). Pojedina istraživanja procijenjuju prevalenciju prekomjerne tjelesne težine na 9 do 21 % u pedijatrijskih bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze celijakije (139). Iako se učinak bezglutenske dijeta na ITM bolesnika s novootkrivenom dijagnozom celijakije razlikuje u različitim studijama, izgleda da je, ukupno gledajući, većina bolesnika ipak sklonija debljanju (140). Tortora i suradnici utvrdili su u celijakičara povećan rizik od metaboličkog sindroma godinu dana nakon početka bezglutenske dijeta, te u istom periodu i četverostruko povećanje rizika od sistemske hipertenzije (141). Bezglutenski proizvodi često sadrže rafinirano brašno i škrob te sadrže povećane količine masti, šećera i soli u usporedbi s proizvodima na bazi pšenice (57). U pojedinim slučajevima, kontinuirani gubitak težine na bezglutenskoj dijeti može biti uzrokovan socijalnom izolacijom, rezistentnom celijakijom ili neadekvatnim unosom kalorija (142). Celijakična kriza je po život opasno stanje koje karakteriziraju ozbiljni metabolički poremećaji, pothranjenost i obilni proljev. To relativno rijetko stanje zahtijeva hitnu hospitalizaciju i potporu prehrani (143). No, povećane stope prekomjerne tjelesne težine, pretilosti i metaboličkog sindroma u oboljelih od celijakije očekuju se u skladu sa svjetskim trendom rasta opće populacije (139). Zbog tog razloga bi bezglutenska dijeta trebala biti personalizirana na način da rješava točno određene zdravstvene probleme pojedinog bolesnika. Iako postoji određena zabrinutost zbog preporučene biljne prehrane kod celijakičara, koja uključuje vegansku, vegetarijansku i mediteransku prehranu, taj način prehrane nudi i

niz prednosti poput izglednog smanjivanja tjelesne težine, smanjenog rizika od raka te smanjenog rizika za ishemijsku bolest srca.

### Križna kontaminacija i toksičnost

Do križne kontaminacije dolazi kada je bezglutenska hrana izložena hrani koja sadrži gluten, što je čini nesigurnom za bolesnika s celijakijom. Križna kontaminacija se može dogoditi tijekom uzgoja, prijevoza, proizvodnje i pripreme hrane u restoranu, na radnom mjestu ili u kući. Iako zob nudi velik potencijal za povećanje hranjivih profila prehrane, uloga zobi u bezglutenskoj dijeti je kontroverzna. Zob sadrži avenin, protein koji je sličan glutenu. Osjetljivost na zob može se prikazati kao imunološka reakcija na avenin, odnosno kao crijevna reakcija na povećani sadržaj vlakana u zobi (144). Čista zob je prirodno bez glutena, ali većina se uzgaja u blizini ječma, raži i pšenice. Zob se također može preraditi pomoću iste opreme, što rezultira značajnom križnom kontaminacijom, što ju pak čini neprikladnom za osobe s celijakijom. Godine 2006. razvijen je postupak uzgoja i proizvodnje bezglutenske zobi koji se naziva protokolom čistoće. Koraci u procesu uključuju mjere predostrožnosti kako bi se izbjegla križna kontaminacija, poput uporabe namjenske opreme i uređaja koji ne prerađuju žitarice koje sadrže gluten (144). Za zob koja nije uzgajana prema protokolu čistoće, tvrtke su počele koristiti mehaničke i optičke metode sortiranja za "čišćenje" zobi. Za sortiranje zobi od žitarica koje sadrže gluten koristi se posebna oprema koja razlikuje veličinu, oblik, gustoću, teksturu i boju. Od velike je važnosti potreba za pravilnim i strogim ispitivanjima, bez obzira na vrstu zobi. Preporuka je da konzumacija zobi treba biti ograničena na 50 do 60 g/dan u bezglutenskoj prehrani (145). Kada se zob uvede u bezglutensku dijetu, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog kliničkih ili seroloških dokaza o nuspojavama.

Dva su glavna izvora otrovnih ili potencijalno štetnih spojeva koji se mogu pojaviti u bezglutenskoj dijeti. Prvi izvor nastaje zajedničkom konzumacijom ribe i riže. Oboje imaju povećanu razinu teških metala poput olova, kadmija, žive i arsena (146). U jednom istraživanju, osobe na bezglutenskoj prehrani, uključujući bolesnike koji nisu oboljeli od celijakije, imale su povećanu razinu arsena u urinu i povećanu razinu žive, olova i kadmija u krvi, u usporedbi s osobama koje konzumiraju gluten (147). Budući da veliki broj potrošača bezglutenskih proizvoda danas čine ljudi koji nisu oboljeli od

celijakije, podatak o povećanom akumuliranju toksičnih teških metala rezultat je prije restriktivne bezglutenske prehrane, a ne same celijakije kao bolesti. Drugi potencijalni izvor otrovnih štetnih spojeva su enzimi koji se koriste kao aditivi u hrani, u prerađenim prehrambenim proizvodima bez glutena, poput mikrobnog transglutaminaze (mTg) koja oponaša tkivnu transglutaminazu (148).

Postoji zabrinutost i zbog potencijala povećane izloženosti arsenu i drugim teškim metalima i kod odrasle i kod dječje populacije uzrokovane velikim unosom proizvoda na bazi riže (147). Jedno je istraživanje otkrilo više razine arsena, žive i olova te niže razine selena, željeza, bakra i cinka u riži i rižinim proizvodima u odnosu na druge bezglutenske žitarice (149). Iz navedenog razloga potrebno je poticati konzumaciju širokog spektra cjelovitih bezglutenskih žitarica kako bi smanjili izloženost arsenu i povećali sadržaj mikroelemenata.

## **1.5 Kvaliteta života bolesnika s celijakijom**

Svijest o kroničnoj bolesti može sama po sebi imati snažan utjecaj na kvalitetu života oboljelih. Ovaj bi se utjecaj mogao djelomično objasniti stigmom, što je potvrđeno i kod mnogih drugih kroničnih bolesti (150). Pojedine su studije pokazale kako dijagnostika i liječenje dijetom mogu stvoriti stigmatizirana iskustva kod bolesnika s celijakijom i utjecati na kvalitetu života i poštivanje prehrane, otkrivajući da strah od različitosti i poteškoće u društvenim aktivnostima mogu imati važnu ulogu (151). Postavljanje dijagnoze celijakije može utjecati na kvalitetu života i percepciju zdravstvenog stanja. Međutim, neki autori naglašavaju da postavljanje rane dijagnoze može imati utjecaj na percipiranu kvalitetu života i dugoročno poštivanje liječenja, poboljšavajući dobrobit, a u nekim slučajevima i psihičke simptome (152). Posljednjih godina povećan je interes za to kako bolesnici s celijakijom percipiraju utjecaj poremećaja, dijagnozu, liječenje i s tim povezano opterećenje na kvalitetu njihova života. Utvrđeno je da se ta percepcija može povezati s kvalitetom komunikacije liječnika i bolesnika o kliničkoj prezentaciji bolesti i kako se zdravlje može modificirati doživotnom bezglutenskom prehranom (139). Podrška u razvijanju znanja i svijesti o celijakiji i njezinim fizičkim i psihološkim implikacijama može utjecati na poštivanje liječenja. Prepoznato je da klinički pristup, i dijagnostički i terapijski, treba proširiti izvan uobičajenih bioloških parametara, uključujući i socijalno funkcioniranje i psihološka

pitanja. Nadalje, uključivanje bolesnika, posebno onih najmlađih, u grupe za podršku u kojima mogu susresti oboljele s celijakijom s više i duže iskustva, može povećati njihovu usklađenost s liječenjem i dobiti na kvalitetu života (153).

Iako farmakološka potpora može biti nadopuna cjelokupnom liječenju, bezglutenska dijeta je osnova u terapiji celijakije te ključni element dobiti bolesnika s celijakijom. Mnoga su istraživanja provedena s ciljem da se provjeri kako bi dijagnoza i promjene načina života, koje zahtijeva prehrana, mogle utjecati na moguće pridržavanje dijetetskog liječenja i psihološki teret. U jednom pregledu 38 provedenih studija, pridržavanje bezglutenske dijeta nije uvijek lako, ali može se provoditi uz adekvatnu motivaciju (154). Studije u kojima su istraženi glavni čimbenici povezani s pridržavanjem bezglutenske dijeta kod odraslih bolesnika s celijakijom pokazali su da je pridržavanje najjače povezano s kognitivnim, emocionalnim i socio-kulturnim utjecajima, kao što je članstvo u grupama podrške, a može ga podržati i kontinuirana medicinska skrb (155). Specifični alati za mjerenje kvalitete života (QoL) bolesnika s celijakijom izrađeni su i za pedijatrijsku i za odraslu populaciju: Celiakija DUX (CDDUX), dječji HRQoL instrument (CDPQoL) specifičan za celijakiju, CD upitnik (CDQ) i CD-QoL upitnik. Ipak, većina studija koje procjenjuju kvalitetu života u bolesnika s celijakijom koristi generičke instrumente razvijene za druge kronične poremećaje, poput indeksa psihološke opće dobiti i upitnika o kvaliteti života kratkog oblika (SF12) (25). Zbog svoje višestranе i presječne prirode, takav upitnik dobro kombinira i sažima u jedan okvir fizičko i socijalno opterećenje i teret psihopatologije koji se mogu naći u mnogim kroničnim poremećajima. Općenito je zabilježeno da su bolesnici s celijakijom, koji se strogo pridržavaju bezglutenske dijeta, pokazali značajno poboljšanje kvalitete života. Metaanalizom koju su proveli Burger i suradnici, a koja je verificirala studije od 1965. do rujna 2015. o kvaliteti života u bolesnika s celijakijom koji se pridržavaju bezglutenske dijeta, zaključeno je da se prehrana značajno poboljšava, ali da ne normalizira u potpunosti kvalitetu života, sugerirajući da bolje pridržavanje prehrane može odgovarati višoj kvaliteti života (155). Jednom studijom istraženo je koliko biokemijski učinci i subjektivna percepcija bolesnika o bolesti i liječenju mogu utjecati na percepciju psihološkog opterećenja, a upitnik o kvaliteti života je pokazao da su anksioznost, depresija i umor najčešći prigovori u bolesnika s neliječenom celijakijom i da doprinose nižoj kvaliteti života. Iako se neki aspekti ovih stanja mogu poboljšati u roku od nekoliko mjeseci nakon početka

bezglutenske dijete, podskupina bolesnika i dalje pati od značajnog psihološkog morbiditeta, pogoršanja percepcije kvalitete života i pridržavanja prehrane (153). Podržavajući ovakve rezultate, još su neka istraživanja izvijestila o smanjenoj kvaliteti života oboljelih od celijakije snažnije povezanom s depresijom a u vezi gastrointestinalnih simptoma (53,156), sugerirajući da simptomi depresije mogu biti jedan od glavnih čimbenika odgovornih za lošiju kvalitetu života u bolesnika s celijakijom. Kao i za ostale kronične bolesti, kvaliteta života koju percipiraju oboljeli od celijakije može rezultirati unutarnjim čimbenicima same bolesti, poput ozbiljnosti i trajnosti simptoma i postojanja popratnih bolesti s drugim poremećajima. U nekoliko studija utvrđeno je da je postojanost psihijatrijskih simptoma koji se općenito mogu pripisati depresiji i anksioznosti, odlučujući čimbenik u percepciji kvalitete života bolesnika s celijakijom i vjerojatno će imati negativan učinak na sposobnost pridržavanja dijetetskog režima (157, 158) .

Većina studija povezanih s tjelesnim i psihološkim promjenama dosljedno je pokazala da postoji visoka razina anksioznosti kod osoba s celijakijom, ali da se to rješava usvajanjem bezglutenske dijete kao liječenja (159). Anksioznost koju su bolesnici prezentirali rezultat je dijagnoze celijakije ili čak simptoma bolesti, a ne posljedica osobine ličnosti (159). S druge strane, ove osobe trpe malo, ali značajno psihosocijalno pogoršanje i općenito smanjenu kvalitetu života u usporedbi s ostatkom populacije zbog isključenosti iz društvenih i slobodnih aktivnosti. Uz to, subjektivne zdravstvene tegobe koje imaju žene (u smislu pretjeranog umora) izraženije su nego kod muškaraca, a to se objašnjava činjenicom da žene općenito imaju niži indeks dobrobiti i nižu kvalitetu života (160). U usporedbi s muškarcima, smanjenu kvalitetu života kod žena prati i povećani rizik od obolijevanja od anksioznih poremećaja. Međutim, Mazzone i suradnici (161) su identificirali obrnute spolne razlike kod osoba s celijakijom: muškarci su pokazali više depresivnih simptoma u odnosu na žene. Bez obzira na to, ti su rezultati pronađeni samo u njihovom članku, a drugi autori pretpostavljaju da je istina suprotan učinak. U skladu s većinom studija koje su navedene u dosadašnjem tekstu, Urban-Kowalczyk i suradnici (162) utvrdili su da je uvođenje bezglutenske dijete rezultiralo značajnim kognitivnim poboljšanjima u pogledu mentalnog stanja bolesnika i svakodnevnog funkcioniranja. Štoviše, na taj su način suzbijeni simptomi anksioznosti i depresije i poboljšala se kvaliteta života bolesnika. Odrasli bolesnici s celijakijom obično pokazuju visoku razinu pridržavanja



dijete bez glutena, ali također prepoznaju da konzumacija glutena na društvenim okupljanjima može predstavljati problem (163).

Odgodena dijagnoza celijakije povezana je s povećanjem simptomatologije i produljenim smanjenjem kvalitete života (164). Ovi rezultati ističu potrebu za poboljšanjem strategija otkrivanja, uključujući probir stanovništva, kako bi se povećala svijest o kasnoj dijagnozi celijakije u kliničkoj praksi. Nekoliko je studija ocjenjivalo različita područja kvalitete života u bolesnika s celijakijom nakon što su počeli s bezglutenskom dijetom. Mustalahti i suradnici (165) procijenili su kvalitetu života pomoću Upitnika za procjenu općeg blagostanja i utvrdili da su se nakon godinu dana nakon bezglutenske dijetete rezultati istraživanja značajno poboljšali. Međutim, važno je uzeti u obzir da alternativne dijetete ne rezultiraju uvijek onako kako se očekivalo. Na primjer, Peräaho i suradnici u istraživanju su imali 23 bolesnika na bezglutenskoj dijeti bez zobi koji su nakon jedne godine imali više crijevnih simptoma i upala nego tradicionalna kontrolna skupina bez glutena. Ovi rezultati naglašavaju potrebu pomnog praćenja bolesnika s celijakijom, čak i kada se pridržavaju prehrane bez glutena (166).

Da bi se na primjeren način izmjerila percepcija kvalitete života među osobama s celijakijom u odnosu na opću populaciju, moraju se uzeti u obzir čimbenici koji uključuju pitanja koja se odnose na emocije, zanimanje i životna iskustva. U nekim populacijama kao što su adolescenti, najistaknutiji osjećaj prema bezglutenskoj dijeti je njihova želja da jedu hranu koja sadrži gluten, jer se zbog ograničene prehrane osjećaju drugačije od svojih vršnjaka (167). U tom kontekstu Silvester i suradnici otkrili su da su bolesnici s celijakijom osjećali socijalnu izolaciju i osjećaji povezani s prehranom bili su različiti na javnim mjestima u odnosu na osjećaj koji su imali kod kuće. Međutim, njihovi su afektivni odgovori odražavali prilagodljivost, na primjer, prihvaćanje i olakšanje doživljavali su češće od anksioznosti ili ljutnje (168). Dowd i suradnici otkrili su da je kod nekih pojedinaca strogo pridržavanje bezglutenske dijetete povezano s osjećajem očaja i potrebom za debljanjem. Bolesnici s celijakijom izražavaju različite osjećaje, od osjećaja nejednakosti do osjećaja bijesa, srama ili čak krivnje. Ovi se osjećaji mogu djelomično objasniti činjenicom da te osobe moraju donijeti vlastitu hranu na društvene događaje kako bi osigurale da imaju nešto prikladno za jesti ili piti. Bolesnici ponekada navode kako restorani ili grupe prijatelja ponekad tvrde da im se "ništa ne bi dogodilo" ako bi jeli hranu koja sadrži gluten i da

to stvara osjećaj stigmatizacije (169). Većina bolesnika s celijakijom dobrobit i kvalitetu života slijedeći bezglutensku dijetu ocjenjuju vrlo visoko i ne osjećaju se drugačije od opće populacije, ali priznaju da se ponekad srame jer traže da hranu jedu odvojeno (170). Ti osjećaji nisu prisutni samo kod adolescenata. Iako je odrasla populacija s celijakijom svjesnija njihove netolerancije na gluten i rizika od njegove konzumacije, oni također priznaju da se osjećaju tužno zbog gubitka svoje prethodne prehrane i zbog gubitka povjerenja u njihove slobodne aktivnosti. Studija koju su proveli Hallert i suradnici jasno definira osjećaj tjeskobe povezan s ograničenjima koja bolest donosi u svakodnevni život i naglašava da su one izraženije kod žena, dok muškarci imaju bolji emocionalni odgovor na suočavanje s bolešću (171). I žene i muškarci s celijakijom slažu se da prepoznaju osjećaj nelagode zbog nemogućnosti da pojedu bilo što što im se sviđa na zabavama ili u restoranima, ali također navode da su se prije dijagnoze osjećali fizički bolesno i sada su uvjereni da je pridržavanje bezglutenske dijetе ključno za poboljšanje njihove ukupne kvalitete života. Nadalje, Rosen i suradnici naglašavaju da se psihički simptomi, uključujući osjećaj bijesa ili promjene raspoloženja, povećavaju u skladu s brigom oko naručivanja bezglutenske hrane, nedostatkom znanja o bolesti i posebno nedostatkom proizvoda kada se jede daleko od kuće, zbog čega se kod bolesnika stvara osjećaj frustracije (172). U dvije različite studije, većina osjećaja frustracije i izolacije među oboljelima od celijakije bila je izravno povezana s prehranom iz razloga što su smatrali da je potrebno pripremiti nekoliko različitih namirnica kako bi se pridržavali prehrane bez glutena što je dodatni teret koji predstavlja povećanje kućanskih poslova (173, 174). Osim toga, visoki troškovi bezglutenske dijetе i poteškoće u restoranima uzrokovane nedostatkom informacija, edukacije i razumijevanja, također su navedeni kao poteškoće u pridržavanju bezglutenske dijetе.

Lee i suradnici su analizirali troškove nekoliko proizvoda bez glutena i utvrdili su da su znatno skuplji od proizvoda na bazi pšenice. Primjerice, dvije uobičajene namirnice, kruh i tjestenina, bile su najmanje dvostruko skuplje od proizvoda na bazi pšenice (175). Uz to, Stevens je utvrdio da su proizvodi bez glutena 242 % skuplji od standardnih proizvoda (176). U opsežnoj analizi Heymann i suradnici primijetili su da su troškovi bolesnika s celijakijom bili znatno veći od troškova kontrolne skupine i da to predstavlja povećani socijalni trošak. Štoviše, ovo istraživanje je također ukazalo da bolesnici s celijakijom češće koriste zdravstveni sustav od ostatka populacije (177).

Slično tome, studija koju su proveli Long i suradnici utvrdila je da su troškovi zdravstvene zaštite za oboljele od celijakije veći nego kod kontrolne skupine te je istaknuta važnost ekonomskog tereta ove bolesti (178). Jedna od provedenih studija sugerira da je u supermarketima dostupno više hrane bez glutena nego u manjim trgovinama te da je, kada je prisutna u malim trgovinama, hrana bez glutena znatno skuplja u odnosu na supermarkete (179). Većina bolesnika s celijakijom izvijestila je da je teško pronaći hranu bez glutena, što pogoršava njihova ograničenja u prehrani, a ponekada negativno utječe na njihove izgleda ili želju za putovanjem (radi razonode ili posla) i sudjelovanja na društvenim sastancima (180). Troškovi i dostupnost hrane bez glutena uzrok su većine pritužbi na ekonomske troškove oboljelima od celijakije i njihovim obiteljima (181) što sugerira da bi zdravstvene vlasti trebale razmotriti mogućnost pružanja ekonomske potpore oboljelima od celijakije, posebno onima s niskim dohotkom.

## **1.6 Pregled dosadašnjih istraživanja**

Celijakija kao bolest je predmet velikog broja istraživanja, a obzirom na sve veći broj oboljelih i komplikacija nastalih tijekom bolesti, pojačani naglasak se stavlja na procjenu pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom. Danas postoje različiti alati koji se koriste za procjenu pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom. Kako bi se nadzirala učinkovitost bezglutenske dijeta Rodrigo i suradnici izdvojili su najznačajnije postupke koji uključuju različite pristupe: (a) povremene posjete nutricionistima; (b) kliničko praćenje; (c) serološke kontrole specifičnih antitijela; (d) endoskopije s duodenalnim biopsijama; (e) korištenje strukturiranih upitnika; i (f) određivanje glutenskih peptida u fecesu i/ili urinu. Svi su ti postupci korisni kada se primjenjuju samostalno ili u kombinaciji, ovisno o slučajevima. Neki će se bolesnici trebati konzultirati samo sa svojim liječnicima, dok će drugima biti potreban multidisciplinarni pristup kako bi se procijenilo njihovo pridržavanje bezglutenske dijeta (5).

Iako je pridržavanje bezglutenske dijeta neophodno za učinkovitu kontrolu celijakije, razina pridržavanja bezglutenske dijeta može biti različita. Rajpoot i suradnici su u provedenoj studiji procjenjivali razinu pridržavanja bezglutenske dijeta te su identificirali prepreke za pridržavanje kod bolesnika s celijakijom. Tijekom istraživanja

koristili su procjenu indeksa simptoma celijakije, tjelesne težine i hemoglobina, pridržavanje bezglutenske dijeta pomoću detaljne prehranbene povijesti i upitnika s označenim namirnicama, utvrđivanje prepreka u bezglutenskoj dijeti pomoću upitnika od 36 točaka i kvalitetu života korištenjem standardnog upitnika (SF36) od 36 stavki. Među bolesnicima koji su već bili na dijeti bez glutena, samo je 53,3 % zadržalo izvrsnu ili dobru razinu pridržavanja, koja se povećala na 92,4 % nakon 6 mjeseci ponovljenim savjetovanjem. Među bolesnicima koji nisu liječeni, 64,8 % nije održavalo niti izvrsnu niti dobru usklađenost nakon 1 mjeseca nakon prvog savjetovanja, što se povećalo na 96,3 % nakon 6 mjeseci ponovljenim savjetovanjem. Najčešća prepreka u pridržavanju bila je nedostupnost prehrane bez glutena. Odgovor na bezglutensku dijetu, procjenom indeksa simptoma celijakije, debljanje i poboljšanje razine hemoglobina, bio je bolji u onih koji su se ili izvrsno ili dobro pridržavali prehrane bez glutena u usporedbi s onima koji su se slabo pridržavali navedenog. Također, utvrđeno je da se i ponovljenim savjetovanjima povećala razina pridržavanja bezglutenske dijeta (182). Pridržavanje bezglutenske dijeta trenutno je glavni temelj strategije liječenja celijakije. Cilj jedne studije bio je mjeriti pridržavanje bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom koristeći validiranu metodu dijetetičke procjene (SDE) i test pridržavanja bezglutenske dijeta (CDAT). Izvršena je biopsija dvanaesnika i uzeta je krv za serumska antitijela. Rezultati CDAT-a i SDE-a bili su vrlo konvergentni, ali rezultati SDE -a su u boljoj korelaciji sa serološkim i histološkim nalazima biopsije. Čak 24-52 % sudionika studije nije se dovoljno dobro pridržavalo bezglutenske dijeta. Nedovoljno pridržavanje bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom i dalje je značajan problem. Znanje o sadržaju glutena u sastojcima hrane i aditivima vrlo je malo među odraslim bolesnicima s celijakijom (183). Znanje o sadržaju glutena u hrani i pridržavanje dijeta bez glutena istraženo je u studiji koju su proveli Paganizza i suradnici. Cilj studije bio je istražiti pridržavanje bezglutenske dijeta i potencijalno povezane čimbenike, usredotočujući se na odnos između pridržavanja i znanja o sadržaju glutena u hrani i celijakiji općenito. Upitnik su popunili odrasli bolesnici s dijagnozom celijakije, uključujući demografske podatke, prehranbene navike, izvore informacija i stav prema bolesti. Njihovo znanje o bolestima i prehrani bez glutena procijenjeno je pomoću ljestvice koja se sastoji od 31 izjave o celijakiji općenito i namirnicama primjerenim prehrani bez glutena. U istraživanju je sudjelovalo 104 bolesnika s celijakijom, od kojih je 65 % izvijestilo da se strogo pridržavaju

bezglutenske dijete. Čimbenici povezani s pridržavanjem bili su članstvo u udruzi oboljelih od celijakije i pružena podrška od članova udruge, te Interneta i društvenih medija. Znanje bolesnika o celijakiji i bezglutenskoj dijete uglavnom je bilo loše. Samo jedan bolesnik je točno odgovorio na sva pitanja. Poznavanje celijakije i bezglutenske dijete bilo je snažno i značajno povezano s pridržavanjem bezglutenske dijete. Povezanost znanja o celijakiji i bezglutenske dijete u bolesnika s celijakijom i njihovog pridržavanja prehrane sugerira promicanje programa edukacije i ponašanja u skladu s bolesti (184).

Podaci o čimbenicima koji reguliraju dugoročno pridržavanje bezglutenske dijete kod celijakije su rijetki. U jednoj od provedenih studija kod bolesnika s celijakijom praćenih tijekom 20 godina (2000.-2020.) utvrđeni su trendovi i klinički prediktori dugotrajnog pridržavanja bezglutenske dijete kod odraslih bolesnika s celijakijom. U studiji je sudjelovalo 248 bolesnika. Adherencija se poboljšavala češće nego pogoršavala. Klasični simptomi (proljevi, gubitak težine) kod dijagnoze celijakije upućivali su na strože dugoročno pridržavanje bezglutenske dijete ( $p = 0,02$ ), dok su anemija ( $p = 0,02$ ) i dermatitis herpetiformis ( $p = 0,04$ ) upućivali na slabije dugoročno pridržavanje. Tijekom praćenja, početno pridržavanje bezglutenske dijete ( $p = 0,04$ ) bila je glavna odrednica dugotrajnog pridržavanja bezglutenske dijete. Pridržavanje bezglutenske dijete mijenja se tijekom vremena u < 10 % bolesnika, općenito uz poboljšanje. Glavne odrednice dugotrajnog pridržavanja bezglutenske dijete su klasični simptomi kod dijagnoze i početno pridržavanje bezglutenske dijete. (185)

Obzirom da pridržavanje bezglutenske dijete podrazumijeva poman odabir namirnica i planiranje obroka, Monzani i suradnici proveli su istraživanje o utjecaju poduzetih mjera za suzbijanje širenja COVID-19 pandemije na pridržavanje bezglutenske dijete. Analizirano je ukupno 1983 odgovora na upitnik, 1614 (81,4 %) odraslih bolesnika s celijakijom i 369 (18,6 %) roditelja/njegovatelja djece/adolescenata s celijakijom. Usklađenost s bezglutenskom dijetom ostala je nepromijenjena za 69 % odraslih i 70 % djece, a poboljšala se za 29 % u obje skupine. Čimbenici koji su poboljšali dosljednost bezglutenskoj dijete bili su prisutnost simptoma celijakije u posljednjih godinu dana prije pandemije, djelomično uobičajeno pridržavanje zahtjeva bezglutenske dijete i isprobavanje recepata s prirodno bezglutenskim sastojcima više nego inače. Stoga su mjere suzbijanja širenja COVID-19 pandemije dovele do zabilježenog poboljšanog pridržavanja bezglutenske dijete kod jedne trećine

ispitanika, posebno kod onih s prethodno lošijom kontrolom bolesti, nudeći mogućnost izbjegavanja izvora kontaminacije/prijestupa i povećane upotrebe prirodno bezglutenskih sastojaka proizvoda. (186)

Pridržavanje bezglutenske dijeta u svojoj su studiji proučavali i Mehta i suradnici pri čemu je cilj bio utvrditi je li pozitivnost antitijela na transglutaminazu u tkivu (tTG) povezana s pridržavanjem bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom i identificirati područja na kojima adhezija posustaje. Na temelju rezultata studije, autori sugeriraju da negativne razine tTG-a ne moraju nužno ukazivati na dobro pridržavanje dijeta bez glutena u bolesnika s celijakijom (187).

Kako je već navedeno, liječenje celijakije doživotna je stroga dijeta bez glutena. Bolesnike treba pratiti s prehranbenim intervjuima i serologijom kao što su markeri celijakije kako bi se osiguralo pridržavanje dijeta. Međutim, niti jedna od ovih metoda ne nudi točnu mjeru usklađenosti s prehranom. Grupa autora je procijenila mjerenje GIP-a u stolici kao biljeg pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom te su je usporedili s tradicionalnim metodama praćenja bezglutenske dijeta. Multicentrična studija je provedena na 188 bolesnika s celijakijom i 84 zdrave osobe koje su bile kontrolna skupina istraživanja. Ispitanici su ispunjavali prehranbeni upitnik te je učinjen fekalni GIP ELISA test. Istodobno su izmjerena serološka antitijela na transglutaminazu (anti-tTG) IgA i anti-deamidirani glijadin peptid (anti-DGP) IgA antitijela. Od 188 bolesnika s celijakijom, 56 (29,8 %) je imalo znatne razine GIP-a u stolici. Utvrđena je značajna povezanost između dobi i GIP-a u stolici koja je otkrivala sve veće prehranbene prekršaje s godinama (39,2 % u ispitanika starijih od 13 godina) i spola u određenim dobnim skupinama (60 % u muškaraca starijih od 13 godina). Nije pronađena povezanost između fekalnog GIP-a i prehranbenog upitnika ili anti-tTG. Međutim, otkrivena je povezanost između GIP-a i anti-DGP-a antitijela, iako je 46 od 53 bolesnika pozitivnih na GIP bilo negativno na anti-DGP. Otkrivanje glutenskih peptida u stolici otkriva ograničenja tradicionalnih metoda za praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom. GIP ELISA omogućuje izravnu i kvantitativnu procjenu izloženosti glutenu rano nakon uzimanja i mogao bi pomoći u dijagnozi i kliničkom liječenju nereaktivne celijakije i refraktorne celijakije (188).

Izuzimanje glutena iz prehrane poboljšava kvalitetu života oboljelih od celijakije, ali uključuje poteškoće u pridržavanju prehrane koje bi mogle negativno utjecati na kvalitetu života oboljelih od celijakije. Casellas i suradnici su u multicentričnoj presječnoj studiji utvrdili učinak pridržavanja bezglutenske dijetae dulje od 1 godine na kvalitetu života bolesnika s celijakijom. Pridržavanje bezglutenske dijetae mjereno je pomoću Morisky ljestvice, a zdravstveno stanje pomoću specifičnog upitnika o kvaliteti života i generičkog EuroQol-5D upitnika. 71,5 % bolesnika prijavilo je savršeno pridržavanje, 23,5 % nenamjerno loše pridržavanje i 5 % namjerno loše pridržavanje dijetnog režima. Dobro pridržavanje bezglutenske dijetae povezano je s višim srednjim rezultatom na upitniku o kvaliteti života (75 naspram 68,  $p < 0,05$ ) i EuroQol-5D (0,9 naspram 0,8,  $p < 0,05$ ). Dobra kontrola simptoma također je povezana s boljim rezultatom upitnika o kvaliteti života (ukupni rezultat 78 naspram 67 u asimptomatskih i simptomatskih bolesnika,  $p < 0,01$ ). Studijom je utvrđeno da dobro pridržavanje bezglutenske dijetae i odgovarajuća kontrola simptoma rezultiraju poboljšanjem kvalitete života. Mnogi bolesnici smatraju da nedostatak terapijskih alternativa prehrani pogoršava njihovu kvalitetu života (189). Međutim, postoji oprečnost u rezultatima o kvaliteti života oboljelih od celijakije. Tako je primjerice studija u kojoj je sudjelovalo 60 bolesnika ukazala da je kvaliteta života smanjena u odraslih bolesnika s celijakijom bez obzira na pridržavanje bezglutenske dijetae. Prosječni rezultat kompozitne ljestvice tjelesnog zdravlja i rezultat kompozitne ljestvice mentalnog zdravlja na početku studije su bili  $37,20 \pm 11,09$  i  $41,88 \pm 8,39$ , što je pokazalo statistički značajno poboljšanje nakon dijetnog režima bez glutena na  $50,30 \pm 9,88$  i  $50,22 \pm 9,04$ . Autori su također utvrdili negativnu korelaciju ocjene simptoma prije bezglutenske dijetae (na temelju broja pozitivnih simptoma) s rezultatima kompozitne ljestvice tjelesnog zdravlja i rezultatima kompozitne ljestvice mentalnog zdravlja te pozitivnu korelaciju s ocjenom kvalitete života oboljelih od celijakije (190).

## **1.7 Svrha rada**

Svrha istraživanja s ciljem izrade disertacije je utvrditi ulogu GIP-a u pridržavanju bezglutenske dijeta u odraslih bolesnika s celijakijom, te utvrditi povezanost stupnja pridržavanja s parametrima nutritivnog statusa, aktivnosti bolesti i kvalitetom života.



## **2 HIPOTEZA**

Uvođenjem novog biomarkera za detekciju unosa glutena (GIP) moguće je pouzdanije praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom u odnosu na dosadašnju kliničku praksu, te bolja procjena utjecaja adekvatnosti dijeta na nutritivni status, klinički tijek i kvalitetu života bolesnika.

### 3 CILJEVI RADA

Opći cilj:

1. Utvrditi ulogu GIP-a u pridržavanju bezglutenske dijeta u odraslih bolesnika s celijakijom, te utvrditi povezanost stupnja pridržavanja s parametrima nutritivnog statusa, aktivnosti bolesti i kvalitetom života.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi fekalne koncentracije biomarkera GIP u bolesnika s celijakijom
2. Procijeniti dnevni unos glutena pomoću GIP-a i pridržavanje bezglutenske prehrane pomoću tkivne transglutaminaze i strukturiranog upitnika
3. Procijeniti aktivnost bolesti, kvalitetu života i nutritivni status u bolesnika s celijakijom i njihovu povezanost s pridržavanjem bezglutenske prehrane
4. Analizirati povezanost koncentracija biomarkera GIP s tkivnom transglutaminazom
5. Analizirati korelaciju koncentracija biomarkera GIP s tkivnom transglutaminazom.

## 4 ISPITANICI I METODE

Provedeno je presječno istraživanje u kojem su bili uključeni bolesnici Ambulante za kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb u trajanju od godine dana. Ispitnu skupinu sačinjavalo je 60 odraslih bolesnika s postavljenom dijagnozom celijakije i 10 zdravih dobrovoljaca kontrolne skupine.

Uključujući kriteriji sudjelovanja u istraživanju: životna dob veća od 18 godina, postavljena dijagnoza celijakije i pisani pristanak na istraživanje.

Isključujući kriteriji sudjelovanja u istraživanju: životna dob manja od 18 godina, crijevne bolesti (divertikulitis, enterokolitis, ishemijski kolitis), disfunkcija jetre (ciroza, aktivni hepatitis), disfunkcija bubrega (kronična bubrežna insuficijencija), teška hipertenzija, koronarna bolest, bolest perifernih arterija, hematološke, maligne i autoimune bolesti i trudnoća.

Iz pripremljenog upitnika, dostupne medicinske dokumentacije i mjerenja prikupljeni su demografski i antropometrijski podatci. Iz prikupljenih uzoraka krvi utvrđena je kompletna krvna slika, a biokemijskom analizom utvrđeni rutinski parametri. Procjena pridržavanja bezglutenske prehrane i kakvoća prehrane učinjena je temeljem procjene dijetetičara i validirane metode dnevnika prehrane te mjerenjem tkivne transglutaminaze. Nutritivni status utvrđen je validiranim metodama (NRS-2002, antropometrija) za procjenu uhranjenosti. Kvaliteta života bolesnika procijenjena je validiranim upitnikom za oboljele od celijakije – CDQ. Mjerenja GIP-a u urinu i stolici provedena su komercijalnim testom metodom ELISA (iVYLISA GIP, Biomedal SL).

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb br. 02/21 AG, Klasa: 8.1-19/153-2.

## Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Analizom normalnosti distribucije provedenom Kolmogorov-Smirnovljevim testom ustanovljeno je da većina kontinuiranih vrijednosti ne slijedi normalnu raspodjelu te su se u daljnjoj analizi stoga koristili neparametrijski testovi kao i načini prikaza podataka. Za razlike u vrijednostima kontinuiranih varijabli između dviju nezavisnih skupina koristio se Mann-Whitneyjev U test. Za grafički prikaz značajnih razlika se koristio Box i Whiskerov plot. Razlike kod kategorijskih vrijednosti analizirane su Fisherovim egzaktnim testom. Pri korelacijskoj analizi koristio se Spearmanov korelacijski koeficijent Rho. Kod izračuna unutarnje konzistencije upitnika o procjeni kvalitete života osoba oboljelih od celijakije koristio se Cronbachov koeficijent  $\alpha$ , a kao zadovoljavajuće vrijednosti uzete su one koje su bile veće od 0,700. Sve  $p$  vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc® Statistical Software version 20.022 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021.).

### Izračun snage testa

U analizi snage testa za Fisherov egzaktni test pri čemu se iz pilot istraživanja izračunala očekivana razlika u učestalosti pozitivnog nalaza GIP biomarkera kod ispitanika koji se ne pridržavaju bezglutenske dijeta od 100 %, a kod ispitanika koji se pridržavaju bezglutenske dijeta od 30 % za 90 % snagu testa, razinu značajnosti  $\alpha$  od 0,05 te omjer ispitivana/kontrolna skupina 6 : 1 u istraživanje ukupno treba uključiti najmanje 35 ispitanika (30 u ispitivanoj i 5 u kontrolnoj). Analiza snage testa je provedena pomoću MedCalc® Statistical Software version 20.022 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021.).

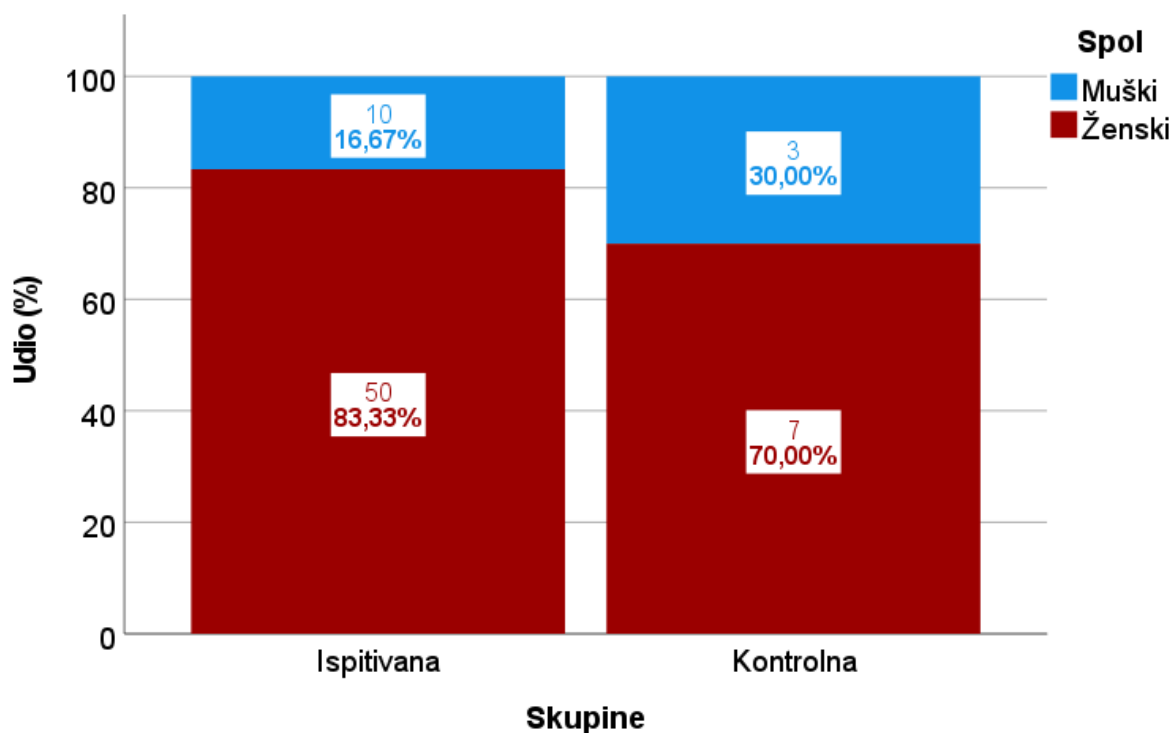
## 5 REZULTATI

Opisna statistika antropometrijskih pokazatelja na uključenim ispitanicima oboljelim od celijakije (N = 60) prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2.** Opisna statistika antropometrijskih pokazatelja na uključenim ispitanicima oboljelim od celijakije (N = 60)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
Dob	45,52	12,91	19,00	77,00	37,25	44,00	55,00
TM (kg)	67,68	15,34	45,60	128,50	57,55	62,70	75,80
TV (cm)	168,56	8,93	143,00	188,00	163,00	169,00	174,00
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	23,73	4,40	18,10	37,80	20,80	22,60	25,75
Bezmasna masa (kg)	47,74	9,86	37,30	82,90	41,85	44,50	49,50
Mišićna masa (kg)	45,32	9,39	35,40	78,80	39,75	42,20	47,00
Koštana masa (kg)	2,42	0,47	1,90	4,10	2,10	2,30	2,50
BMR) kcal	1429,37	295,14	1111,00	2556,00	1260,00	1367,00	1458,00
Indeks visceralne masti	5,54	3,70	1,00	18,00	3,00	5,00	7,00

Medijan (interkvartilni raspon) dobi ispitanika bio je 44,0 (37,3 - 55,0) godina, a indeks tjelesne težine (ITM) 22,6 (20,8 - 25,8) kg/m<sup>2</sup>. Medijan mišićne mase ispitanika iznosio je 42,2 (39,8 - 47,0) kg dok je medijan vrijednosti bazalnog metabolizma iznosio 1367,0 (1260,0 - 1458,0) kcal. Medijan vrijednosti indeksa visceralne masti bio je zadovoljavajući (< 13) i iznosio je 5,0 (3,0 - 7,0).



**Slika 1.** Razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivane (N = 60) i kontrolne skupine (N = 10): Fisherov egzaktni test,  $p = 0,380$

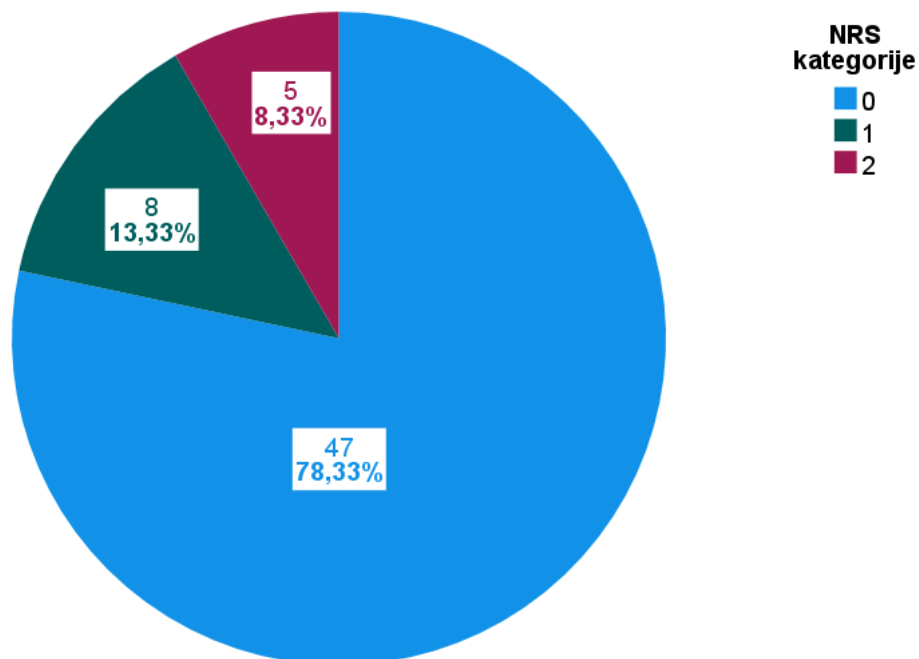
Razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivane (N = 60) i kontrolne skupine (N = 10) prikazane su na Slici 1. Nije bilo značajnih razlika prema spolnoj raspodjeli između ispitivane i kontrolne skupine ( $p = 0,380$ ): u obje skupine dominira ženski spol (ispitivana skupina 83,3 %, a kontrolna skupina 70,0 %).

**Tablica 3.** Analiza razlika dobi između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

Skupine		N	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	Ispitivana	60	19,00	77,00	37,25	44,00	55,00
	Kontrolna	10	30,00	59,00	33,50	47,00	53,25

	Mann-Whitney U	Z	P
Dob (godine)	291,500	- 0,143	0,886

Analiza razlika dobi između ispitivane i kontrolne skupine prikazana je u Tablici 3. te također pokazuje da nije bilo značajnih razlika u dobi ( $p = 0,886$ ). Rezultati prikazani na Slici 1. i u Tablici 3. pokazuju da nije bilo značajnih razlika u dobi i spolu između ispitivane i kontrolne skupine, odnosno da su ove dvije skupine dobno i spolno ujednačene.



**Slika 2.** Raspodjela NRS kategorija (stanja neuhranjenosti) kod uključenih ispitanika oboljelih od celijakije kao pokazatelja dugotrajne aktivnosti bolesti

Raspodjela NRS kategorija (stanja neuhranjenosti) kod uključenih ispitanika oboljelih od celijakije kao pokazatelja dugotrajne aktivnosti bolesti prikazana je na Slici 2. Očekivano je najzastupljenija NRS kategorija 0 (dobro stanje uhranjenosti) s 47 (78,33 %), dok je NRS kategorija 2 (lošije stanje uhranjenosti) zastupljena kod 5 (8,33 %) ispitanika oboljelih od celijakije.



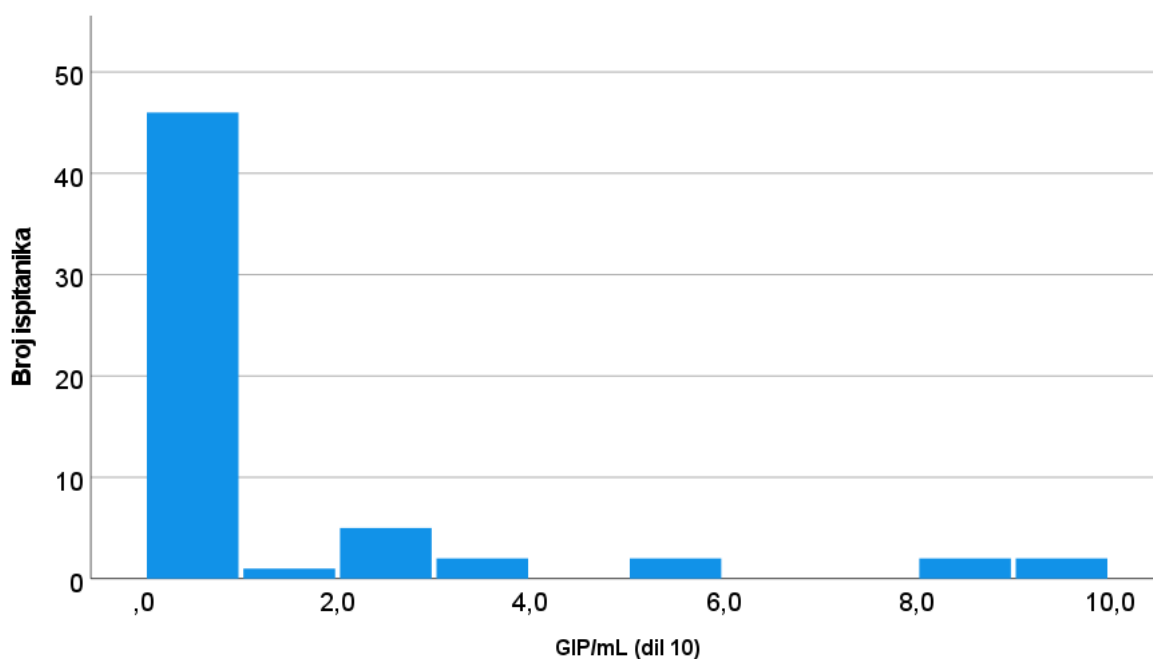
**Tablica 4.** Opisna statistika prehrambenih karakteristika i energetskeg unosa (dnevni prosjek) na uključenim ispitanicima oboljelim od celijakije (N = 60)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
Energetska vrijednost (kcal)	1771,75	341,64	1061,40	2568,40	1534,25	1768,72	2006,73
Ugljikohidrati (g)	192,33	46,91	57,70	303,30	164,43	189,92	219,48
Bjelančevine (g)	77,14	21,06	40,37	152,80	61,50	76,09	91,47
Masti (g)	77,00	20,87	26,80	118,97	62,37	77,07	92,00
Vlakna (g)	15,95	5,76	5,50	32,77	11,43	14,77	19,03

Opisna statistika prehrambenih karakteristika i energetskeg unosa (dnevni prosjek) na uključenim ispitanicima oboljelim od celijakije prikazana je u Tablici 4. Medijan prosječnog dnevnog unosa ugljikohidrata bio je najveći: 189,9 (164,4 - 219,5) g, bjelančevina i masti podjednako s medijanom oko 77 g dnevnog unosa, dok je medijan prosječnog dnevnog unosa vlakana iznosio 14,8 (11,4 - 19,03) g.

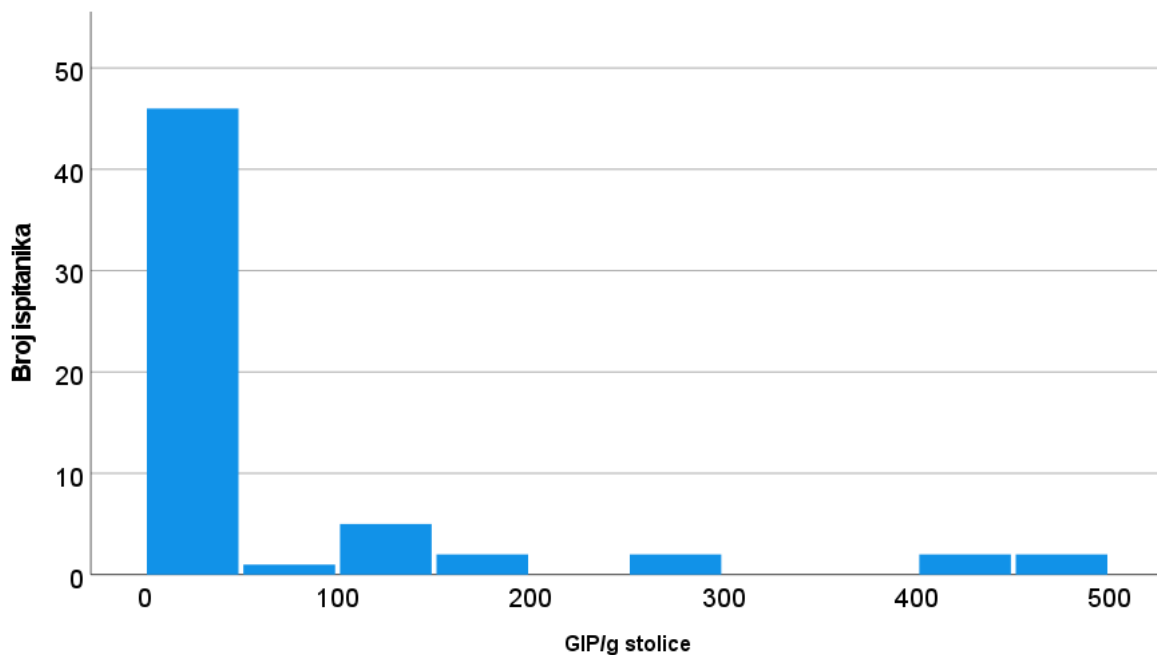
**Tablica 5.** Opisna statistika biomarkera kod ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
GIP/mL (dil 10)	1,74	2,27	0,78	9,95	0,78	0,78	0,78
GIP/g u stolici	86,96	113,43	39,00	497,70	39,00	39,00	39,00
tTg (IgA)	111,12	634,52	0,85	4861,10	0,85	5,20	14,70

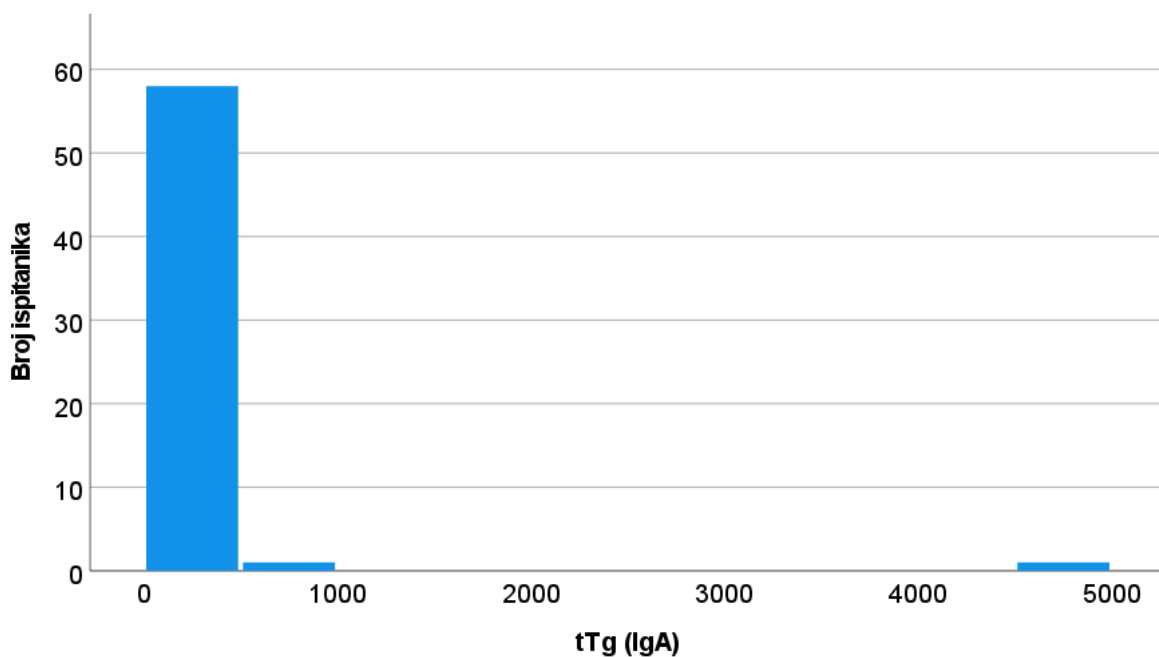


**Slika 3.** Raspodjela izmjerenih koncentracija GIP/mL (dil 10) u ispitivanoj skupini (oboljeli od celijakije)

Opisna statistika biomarkera kod ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60) prikazana je u Tablici 5. te na Slikama 3. - 5. Medijan vrijednosti GIP u serumu iznosio je 0,78 (0,78-0,78)/mL, dok je u stolici iznosio 39,0 (39,0 - 39,0) /g. Medijan tkivne transglutaminaze (tTg) iznosio je 5,20 (0,85 - 14,70). Vrijednosti GIP-a u serumu u potpunosti koreliraju s vrijednostima GIP-a u stolici ( $Rho = 1,000$ ,  $p < 0,001$ ) pa obje izmjerene koncentracije biomarkera možemo promatrati i kao jednu varijablu.



**Slika 4.** Raspodjela izmjerenih koncentracija GIP/g u uzorku stolice u ispitivanoj skupini (oboljeli od celijakije)



**Slika 5.** Raspodjela izmjerenih koncentracija tkivne transglutaminaze u ispitivanoj skupini (oboljeli od celijakije)

**Tablica 6.** Opisna statistika laboratorijskih pokazatelja te pokazatelja aktivnosti bolesti kod ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
Eritrociti	4,59	0,44	3,05	5,72	4,31	4,57	4,88
Hemoglobin	134,47	11,03	102,00	171,00	128,25	134,00	141,00
Hematokrit	0,40	0,03	0,31	0,49	0,38	0,40	0,42
Leukociti	5,97	1,51	2,70	11,80	4,93	5,90	7,00
Trombociti	253,00	66,87	133,00	481,00	208,50	238,00	277,00
Željezo	15,77	6,72	3,00	34,00	11,00	15,50	19,00
UIBC	42,13	12,57	24,00	77,00	32,00	40,00	51,00
TIBC	57,77	9,20	43,00	87,00	51,00	56,00	62,75
CRP	2,20	5,69	0,30	43,80	0,30	0,90	2,28
Kalprotektin	27,27	26,03	20,00	217,00	20,00	20,00	26,00
25-hidroksi vitamin D	72,00	30,62	26,00	168,00	46,25	66,50	92,25
Vitamin B12	314,90	111,47	145,00	798,00	238,00	296,50	367,25
Folna kiselina	18,81	10,82	5,30	45,00	10,93	15,55	24,75
Feritin	77,37	70,65	5,00	297,30	26,85	46,60	117,90
IgG	12,31	2,88	7,07	21,30	10,50	11,48	13,81
IgA	2,38	2,53	0,05	18,57	1,33	1,84	2,78
IgM	1,19	0,58	0,35	3,78	0,79	1,11	1,42

Opisna statistika laboratorijskih pokazatelja te pokazatelja aktivnosti bolesti kod ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60) prikazana je u Tablici 6. Medijani su bili u svojim referentnim rasponima što govori u prilog dobro reguliranoj osnovnoj bolesti (celijakiji).

**Tablica 7.** Opisna statistika pojedinih odgovora na pitanja o kvaliteti života (CDQ)

	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>SD</b>
CDQ 1	2,90	0,95
CDQ 2	3,28	1,08
CDQ 3	2,93	1,13
CDQ 4	2,88	1,38
CDQ 5	3,65	1,16
CDQ 6	2,28	1,21
CDQ 7	3,27	1,31
CDQ 8	3,48	0,98
CDQ 9	3,08	1,21
CDQ 10	4,28	1,04
CDQ 11	3,93	1,33
CDQ 12	3,47	1,02
CDQ 13	3,53	1,38
CDQ 14	3,60	1,25
CDQ 15	2,07	1,10
CDQ 16	3,60	1,32
CDQ 17	2,43	1,18
CDQ 18	2,97	1,25
CDQ 19	3,83	0,96
CDQ 20	3,38	1,15

Opisna statistika pojedinih odgovora na pitanja o kvaliteti života (CDQ) prikazana je u Tablici 7. Odgovori na pojedina pitanja bili su rangirani na ljestvici od 1 do 5. U Tablici 8. prikazana je analiza unutarnje konzistencije upitnika o kvaliteti života osoba oboljelih o celijakije te se dodatno radila analiza raščlambe pojedinih čestica upitnika kako bi se eventualno povisila unutarnja konzistencija upitnika izbacivanjem kritičnih pitanja. Sva pitanja značajno doprinose većoj ili jednakoj ukupnoj unutarnjoj konzistenciji upitnika koja iznosi 0,925 što je zadovoljavajuće.

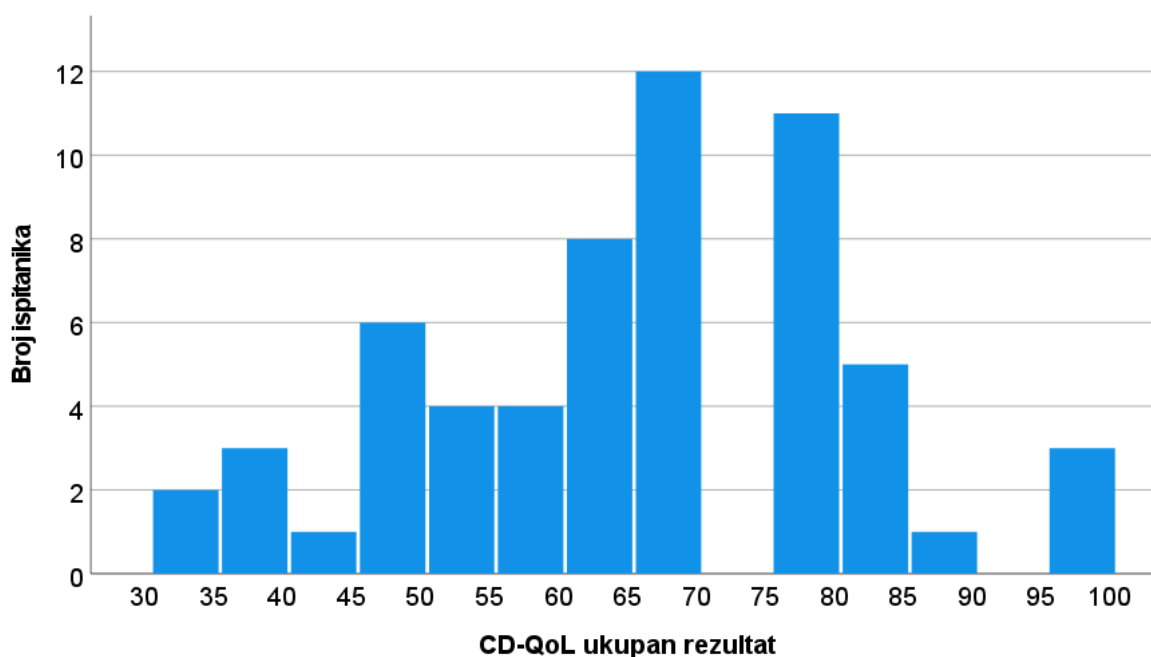
**Tablica 8.** Analiza unutarnje konzistencije upitnika o kvaliteti života osoba oboljelih od celijakije (N = 60)

	Ukupan rezultat skale ako se čestica izbacila	Ukupna varijanca skale ako se čestica izbacila	Korigirana korelacija čestice sa ukupnim rezultatom	Cronbachov $\alpha$ koeficijent ako se čestica izbacila
CDQ 1	61,97	206,507	0,775	0,918
CDQ 2	61,58	204,925	0,731	0,919
CDQ 3	61,93	200,843	0,824	0,917
CDQ 4	61,98	206,017	0,522	0,923
CDQ 5	61,22	215,054	0,358	0,926
CDQ 6	62,58	214,688	0,351	0,926
CDQ 7	61,60	198,753	0,759	0,917
CDQ 8	61,38	218,512	0,314	0,926
CDQ 9	61,78	207,495	0,562	0,922
CDQ 10	60,58	211,332	0,533	0,922
CDQ 11	60,93	200,809	0,693	0,919
CDQ 12	61,40	216,549	0,368	0,925
CDQ 13	61,33	194,599	0,831	0,916
CDQ 14	61,27	206,809	0,562	0,922
CDQ 15	62,80	215,180	0,377	0,925
CDQ 16	61,27	198,199	0,773	0,917
CDQ 17	62,43	207,911	0,565	0,922
CDQ 18	61,90	205,617	0,598	0,921
CDQ 19	61,03	211,660	0,573	0,922
CDQ 20	61,48	200,932	0,807	0,917

Cronbachov $\alpha$ koeficijent	Broj čestica
0,925	20

**Tablica 9.** Opisna statistika ukupnog rezultata upitnika o kvaliteti života osoba oboljelih od celijakije (CDQ)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
CDQ	64,87	15,12	33,00	96,00	53,50	66,00	76,00



**Slika 6.** Raspodjela rezultata ukupnog rezultata upitnika o kvaliteti života osoba oboljelih od celijakije (CDQ)

Opisna statistika ukupnog rezultata upitnika o kvaliteti života osoba oboljelih o celijakije (CDQ) prikazana je u Tablici 9. te na Slici 6. Medijan vrijednosti kvalitete života je 66,0 (53,5 - 76,0) što upućuje na dobru kvalitetu života.

**Tablica 10.** Analiza razlika u raspodjeli pojedinih nalaza GIP biomarkera između ispitivane i kontrolne skupine: Fisherov egzaktni test

		Skupine				P
		Ispitivana		Kontrolna		
		N	%	N	%	
GIP / mL (dil 10) kategorije	Normalna razina	47	78,3 %	0	0,0 %	< 0,001
	Povišen	13	21,7 %	10	100,0 %	
GIP / g stolice kategorije	Normalna razina	47	78,3 %	0	0,0 %	< 0,001
	Povišen	13	21,7 %	10	100,0 %	

Tablica 10. prikazuje analiza razlika u raspodjeli pojedinih nalaza GIP biomarkera između ispitivane i kontrolne skupine gledanih kao kategorijske skupine (pozitivan vs. negativan nalaz). Kao pozitivan nalaz uzete su sve vrijednosti GIP-a koje su bile detektabilne s korištenom analitičkom metodom. Kontrolna skupina ispitanika koji nisu bili na bezglutenskoj dijeti ima značajno veću učestalost pozitivnih nalaza.

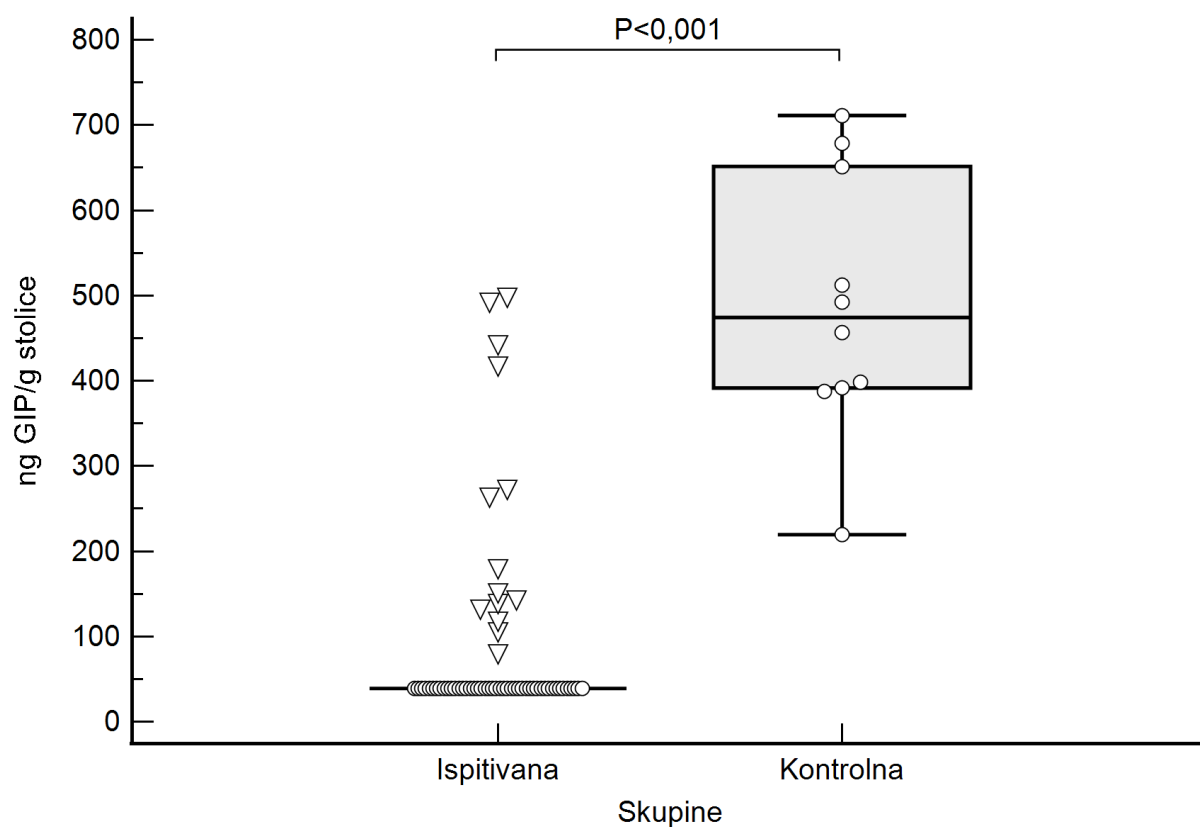
Analiza razlika GIP / mL (dil 10) između ispitivane i kontrolne skupine prikazana je u Tablici 11. i na Slici 7. Također, analiza razlika fekalne koncentracije biomarkera GIP između ispitivane i kontrolne skupine prikazana je u Tablici 12. te na Slici 8. Iz ovih analiza razvidna je značajno veća koncentracija biomarkera GIP u ispitanika koji se ne pridržavaju bezglutenske dijetete (kontrolna skupina),  $p < 0,001$  što govori u prilog odgovarajućeg pridržavanja bezglutenske dijetete u skupini ispitanika oboljelih od celijakije. Ovim analizama smo utvrdili koncentracije biomarkera GIP u bolesnika s celijakijom kao i to da se pridržavaju dijetnog režima bezglutenske prehrane što nije bio slučaj kod kontrolne skupine.



**Tablica 11.** Analiza razlika GIP / mL (dil 10) između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

Skupine	N	Min	Max	Centili			
				25.	Medijan	75.	
GIP / mL (dil 10)	Ispitivana	60	0,78	9,95	0,78	0,78	0,78
	Kontrolna	10	4,39	14,22	7,80	9,49	13,16

	Mann-Whitney U	Z	P
GIP / mL (dil 10)	21,000	-5,533	< 0,001

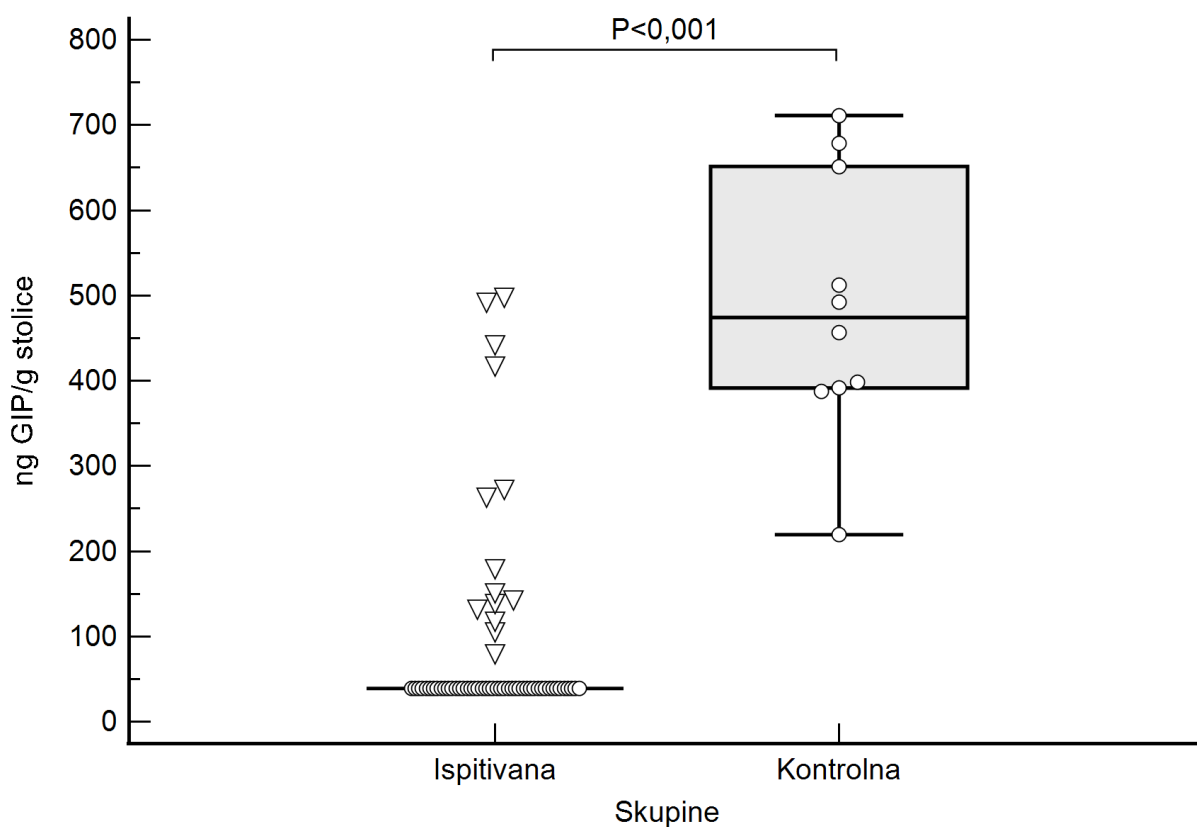


**Slika 7.** Analiza razlika GIP / mL (dil 10) između ispitivane i kontrolne skupine

**Tablica 12.** Analiza razlika fekalne koncentracije biomarkera GIP između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

Skupine		N	Min	Max	Centili		
					25.	Medijan	75.
GIP / g stolice	Ispitivana	60	39,00	497,70	39,00	39,00	39,00
	Kontrolna	10	219,43	711,23	390,38	474,20	658,32

	Mann-Whitney U	Z	P
GIP / g stolice	21,000	-5,533	< 0,001



**Slika 8.** Analiza razlika fekalne koncentracije biomarkera GIP između ispitivane i kontrolne skupine

**Tablica 13.** Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s antropometrijskim karakteristikama ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60): Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		<b>GIP / mL (dil 10)</b>	<b>GIP/g stolice</b>	<b>tTg (IgA)</b>
Dob	Korelacijski koeficijent	-0,018	-0,018	0,045
	P	0,892	0,892	0,732
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	Korelacijski koeficijent	0,092	0,092	0,14
	P	0,496	0,496	0,298
Masna masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,007	0,007	0,144
	P	0,959	0,959	0,284
Bezmasna masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,082	0,082	-0,07
	P	0,542	0,542	0,604
Mišićna masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,081	0,081	-0,071
	P	0,548	0,548	0,602
Koštana masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,118	0,118	-0,039
	P	0,383	0,383	0,771
BMR (iz BIE) kcal	Korelacijski koeficijent	0,094	0,094	-0,023
	P	0,488	0,488	0,863
Indeks visceralne masti	Korelacijski koeficijent	0,096	0,096	0,143
	P	0,476	0,476	0,287

Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s antropometrijskim karakteristikama ispitanika oboljelih od celijakije prikazana je u Tablici 13. Nije bilo značajnih korelacijskih koeficijenata s izmjerenim koncentracijama biomarkera i antropometrijskih karakteristika.

**Tablica 14.** Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s kalorijskim unosom, prehranbenim navikama te stanjem uhranjenosti ispitanika oboljelih od celijakije: Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		ng GIP / mL (dil 10)	ng GIP / g stolice	tTg (IgA)
Ugljikohidrati (g) prosjeak	Korelacijski koeficijent P	0,004 0,973	0,004 0,973	-0,167 0,203
Bjelančevine (g) prosjeak	Korelacijski koeficijent P	0,07 0,593	0,07 0,593	<b>0,271</b> <b>0,036</b>
Masti (g) prosjeak	Korelacijski koeficijent P	0,101 0,445	0,101 0,445	0,125 0,342
Vlakna (g) prosjeak	Korelacijski koeficijent P	-0,209 0,108	-0,209 0,108	<b>-0,298</b> <b>0,021</b>
NRS	Korelacijski koeficijent P	0,038 0,775	0,038 0,775	0,051 0,7

Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s kalorijskim unosom, prehranbenim navikama te stanjem uhranjenosti ispitanika oboljelih od celijakije prikazana je u Tablici 14. Jedine značajne povezanosti bile su pozitivna korelacija između razine tkivne transglutaminaze i unosa bjelančevina ( $Rho = 0,271$ ,  $p = 0,036$ ) te negativna korelacija između razine tkivne transglutaminaze i unosa vlakana ( $Rho = -0,298$ ,  $p = 0,021$ ).

Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti te kvalitetom života kod ispitanika oboljelih od celijakije prikazana je u Tablici 15. Razine biomarkera GIP značajno pozitivno koreliraju s brojem eritrocita ( $Rho = 0,255$ ,  $p = 0,049$ ), hemoglobinom ( $Rho = 0,433$ ,  $p = 0,001$ ), hematokritom ( $Rho = 0,421$ ,  $p = 0,001$ ), feritinom ( $Rho = 0,344$ ,  $p = 0,007$ ) te razinom IgA ( $Rho = 0,259$ ,  $p = 0,046$ ). Značajno negativno koreliraju s razinom IgM-a ( $Rho = -0,274$ ,  $p = 0,034$ ).

**Tablica 15.** Povezanost izmjerene koncentracije biomarkera s laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti te kvalitetom života kod ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60): Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		ng GIP / mL (dil 10)	ng GIP / g stolice	tTg (IgA)
Eritrociti	Korelacijski koeficijent	<b>0,255</b>	<b>0,255</b>	0,025
	P	<b>0,049</b>	<b>0,049</b>	0,849
Hemoglobin	Korelacijski koeficijent	<b>0,433</b>	<b>0,433</b>	0,105
	P	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,423
Hematokrit	Korelacijski koeficijent	<b>0,421</b>	<b>0,421</b>	0,088
	P	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,503
Leukociti	Korelacijski koeficijent	0,123	0,123	0,160
	P	0,347	0,347	0,222
Trombociti	Korelacijski koeficijent	0,013	0,013	0,137
	P	0,920	0,920	0,297
Željezo	Korelacijski koeficijent	0,063	0,063	0,013
	P	0,633	0,633	0,921
UIBC	Korelacijski koeficijent	-0,075	-0,075	0,069
	P	0,570	0,570	0,599
TIBC	Korelacijski koeficijent	-0,142	-0,142	0,088
	P	0,280	0,280	0,505
CRP	Korelacijski koeficijent	0,237	0,237	-0,078
	P	0,068	0,068	0,556
Kalprotektin	Korelacijski koeficijent	0,089	0,089	0,058
	P	0,498	0,498	0,661
25-hidroksi vitamin D	Korelacijski koeficijent	-0,045	-0,045	-0,004
	P	0,735	0,735	0,976
Vitamin B12	Korelacijski koeficijent	0,204	0,204	0,056
	P	0,118	0,118	0,670
Folna kiselina	Korelacijski koeficijent	-0,189	-0,189	-0,007
	P	0,149	0,149	0,958
Feritin	Korelacijski koeficijent	<b>0,344</b>	<b>0,344</b>	0,119
	P	<b>0,007</b>	<b>0,007</b>	0,365
IgG	Korelacijski koeficijent	0,131	0,131	-0,086
	P	0,319	0,319	0,514
IgA	Korelacijski koeficijent	<b>0,259</b>	<b>0,259</b>	<b>0,328</b>
	P	<b>0,046</b>	<b>0,046</b>	<b>0,010</b>
IgM	Korelacijski koeficijent	<b>-0,274</b>	<b>-0,274</b>	-0,047
	P	<b>0,034</b>	<b>0,034</b>	0,723
CD-QoL total score	Korelacijski koeficijent	0,092	0,092	0,014
	P	0,486	0,486	0,918

**Tablica 16.** Povezanost koncentracija biomarkera GIP s tkivnom transglutaminazom  
Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		<b>tTg (IgA)</b>
ng GIP / mL (dil 10)	Korelacijski koeficijent	0,114
	P	0,387
ng GIP / g stolice	Korelacijski koeficijent	0,114
	P	0,387

Nije bilo značajne povezanosti koncentracija biomarkera GIP s tkivnom transglutaminazom (Rho = 0,114,  $p = 0,387$ ).

**Tablica 17.** Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s antropometrijskim karakteristikama ispitanika oboljelih od celijakije (N = 60): Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		<b>CD-QoL ukupan rezultat</b>
Dob (godine)	Korelacijski koeficijent	-0,186
	P	0,154
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Korelacijski koeficijent	0,200
	P	0,135
Bezmasna masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,231
	P	0,083
Mišićna masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,231
	P	0,083
Koštana masa (kg)	Korelacijski koeficijent	0,218
	P	0,104
BMR kcal	Korelacijski koeficijent	<b>0,268</b>
	P	<b>0,044</b>
Indeks visceralne masti	Korelacijski koeficijent	0,066
	P	0,626

Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s antropometrijskim karakteristikama ispitanika oboljelih od celijakije prikazana je u Tablici 17. Postoji značajna pozitivna povezanost kvalitete života s razinom bazalnog metabolizma (Rho = 0,268,  $p = 0,044$ ).

**Tablica 18.** Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s kalorijskim unosom, prehrambenim navikama te stanjem uhranjenosti (N = 60): Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		<b>CD - QoL ukupan rezultat</b>
Energetska vrijednost (kcal) prosjek	Korelacijski koeficijent	0,104
	P	0,430
Ugljikohidrati (g)	Korelacijski koeficijent	0,073
	P	0,577
Bjelančevine (g)	Korelacijski koeficijent	-0,050
	P	0,704
Masti (g)	Korelacijski koeficijent	0,120
	P	0,363
Vlakna (g)	Korelacijski koeficijent	0,003
	P	0,984
NRS kategorije	Korelacijski koeficijent	0,001
	P	0,994

Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s kalorijskim unosom, prehrambenim navikama te stanjem uhranjenosti prikazana je u Tablici 18. Nije bilo značajnih korelacijskih koeficijenata.

Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti prikazana je u Tablici 19. Nađena je značajna negativna povezanost s razinom kalprotektina ( $Rho = -0,276$ ,  $p = 0,033$ ) što nam govori da ispitanici koji su imali veću razinu kalprotektina imali nižu vrijednost kvalitete života.



**Tablica 19.** Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti (N = 60): Spearmanov koeficijent korelacije Rho

		<b>CD - QoL ukupan rezultat</b>
Eritrociti	Korelacijski koeficijent P	-0,006 0,962
Hemoglobin	Korelacijski koeficijent P	0,075 0,569
Hematokrit	Korelacijski koeficijent P	0,050 0,707
Leukociti	Korelacijski koeficijent P	-0,149 0,257
Trombociti	Korelacijski koeficijent P	0,017 0,900
Željezo	Korelacijski koeficijent P	0,161 0,220
UIBC	Korelacijski koeficijent P	-0,066 0,617
TIBC	Korelacijski koeficijent P	0,042 0,752
CRP	Korelacijski koeficijent P	0,044 0,736
Kalprotektin	Korelacijski koeficijent P	<b>-0,276</b> <b>0,033</b>
25-hidroksi vitamin D	Korelacijski koeficijent P	0,020 0,879
Vitamin B12	Korelacijski koeficijent P	0,183 0,161
Folna kiselina	Korelacijski koeficijent P	-0,214 0,101
Feritin	Korelacijski koeficijent P	-0,054 0,681
IgG	Korelacijski koeficijent P	0,088 0,502
IgA	Korelacijski koeficijent P	-0,107 0,417
IgM	Korelacijski koeficijent P	-0,120 0,362

## 6 RASPRAVA

Celijakija je autoimuna upalna enteropatija izazvana unosom glutena kod genetski osjetljivih osoba. Dugi niz godina smatrana je gotovo isključivo pedijatrijskom bolešću (191), no bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi uz značajno povećanje prevalencije postavljanja dijagnoze u odrasloj dobi na koju se ranije nije niti sumnjalo (192).

U istraživanju provedenom u svrhu izrade doktorske disertacije, medijan dobi ispitanika bio je 44,0 (37,3 - 55,0) godina, a gotovo isti medijan od 45,0 godina dobiven je i u ispitivanju oboljelih od celijakije velikim američkim istraživanjem *National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010* kojim je obuhvaćeno 7,798 ispitanika. Medijan dobi pri tome ne označava dob potvrđivanja dijagnoze celijakije, odnosno je li celijakija dijagnosticirana u dječjoj ili odrasloj dobi. Studije pokazuju da je prevalencija potvrđivanja dijagnoze celijakije dva do pet puta češća u dječjoj dobi u odnosu na odraslu životnu dob (193-196). No, sistematičnim pregledom literature svjetske učestalosti CD-a, uglavnom na temelju europskih studija, utvrđeni su slični omjeri prevalencije i incidencije između djece i odraslih (192). Oprečni rezultati svjetskih studija mogu biti povezani i s dostupnošću i primjenom seroloških testova, endoskopskih dijagnostičkih metoda te GIP-a u stolici, ali i osviještenosti odrasle populacije o simptomatologiji bolesti.

U našem istraživanju nije bilo statistički značajnih razlika raspodjele spola, niti u ispitivanoj grupi niti u kontrolnoj skupini ( $p = 0,380$ ). Svjetski podatci govore u prilog podatku da je pojavnost celijakije nešto veća kod osoba ženskog spola u odnosu na muški spol, 1.85 : 1 do 10 : 1 (197-199). Slični podatci su i u našem istraživanju, naime u obje skupine dominirao je ženski spol (ispitivana skupina 83,3 %, a kontrolna skupina 70,0 %). Celijakija pri tome može utjecati na zdravlje žena smanjujući mineralnu gustoću kostiju i plodnost, povećavajući rizik od autoimunih bolesti i negativno utječući na kvalitetu života. Kod žena je također i veća učestalost pojavnosti bolova u truhu, depresije, opstipacije, osteoporoze i fibromijalgija (197, 200). Značajan podatak je da žene češće oboljevaju od anemije zbog nedostatka željeza, a uslijed celijakije. U studiji koju su proveli Jansson-Knodell i suradnici utvrđeno je da su žene koje imaju menstruaciju sklonije nedostatku željeza i da ti podatci mogu predstavljati lažno smanjenje razine feritina u populaciji osoba oboljelih od celijakije. Više od 50 % žena imalo je nizak feritin, a anemija je tvrđena u 36,6 % žena kao glavni

simptom celijakije (197). Navedena studija je pokazala i da je celijakija ranije dijagnosticirana u ženskoj populaciji, otprilike 4 godine ranije u odnosu na muškarce (197). Taj podatak se može racionalizirati činjenicom da žene liječničku pomoć traže ranije od muškaraca.

Podatci iz literature ukazuju da niži ITM i nižu tjelesnu masnoću imaju muškarci s celijakijom u usporedbi s muškarcima koji nemaju celijakiju. U skupini žena, značajne razlike uočene su samo kada se uspoređuje tjelesna masnoća, koja je bila veća u žena s celijakijom (201). U našoj studiji indeks tjelesne težine (ITM) iznosio je 22,6 (20,8 - 25,8) kg/m<sup>2</sup> što odgovara normalnom indeksu 18,5 – 24,9 kg m<sup>2</sup> prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za europsko stanovništvo (202). U prilog tom podatku idu rezultati drugih studija koji pokazuju da dobra usklađenost s GFD-om ima pozitivan učinak na tjelesni sastav uz normalizaciju ITM-a i kod ispitanika s manjom i prekomjernom tjelesnom težinom (203 - 205). Visok postotak tjelesne masnoće u ženskoj populaciji naveden prethodno u tekstu (201) je rezultat visokog unosa masti, zajedno s višim sadržajem zasićenih masti i hidrogeniranih masnih kiselina u proizvodima bez glutena. Takav podatak upućuje na neophodno praćenje nutritivnog statusa u oboljelih od celijakije na GFD s ciljem sprečavanja zdravstvenih komplikacija, kao što je rizik od razvoja metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti. U našoj studiji medijan vrijednosti indeksa visceralne masti bio je zadovoljavajući (< 13) i iznosio je 5,0 (3,0 - 7,0), kao i medijan mišićne mase koji je iznosio 42,2 (39,8 - 47,0) kg te medijan vrijednosti bazalnog metabolizma koji je iznosio 1367,0 (1260,0 - 1458,0) kcal. Često celijakija rezultira općim nedostatkom energije i snage što može stvoriti abnormalna stanja koja se opisuju kao kronični umor. Studije su pokazale da je pojava umora i problema povezanih s umorom češća u neliječenih bolesnika s celijakijom nego u bolesnika na GFD-u (206). Dodatno, stopa metabolizma u mirovanju bila je veća u bolesnika s celijakijom (liječenih i neliječenih) nego u kontrolnim skupinama. Štoviše, neliječeni bolesnici s celijakijom pokazali su viši npRQ (neproteinski respiratorni kvocijent) što može ukazivati na to da oksidiraju veće količine ugljikohidrata u mirovanju nego kod oboljelih od celijakije koji su liječeni i zdravi ispitanici (207).

U raspodjeli NRS kategorija (stanja neuhranjenosti) kod uključenih ispitanika oboljelih od celijakije kao pokazatelja dugotrajne aktivnosti bolesti najzastupljenija NRS kategorija bila je kategorija dobrog stanja uhranjenosti (78,33 %). GFD može dovesti

do mogućih nedostataka hranjivih tvari, kao što su vlakna i specifični mikronutrijenti ili viška hranjivih tvari tj. zasićenih masti, a dugotrajan i strog GFD često uzrokuje disbalans nutritivnog statusa u korist nedostatka nutritivnih elemenata (208). Proizvodi bez glutena obično imaju manje vlakana, magnezija i folne kiseline, a žitarice bez glutena niži sadržaj magnezija u usporedbi s onima koje sadrže gluten (209, 210). Strogi GFD ograničava izbor hrane oboljelima od celijakije, nerijetko utječući na njih da biraju hranu s visokim udjelom kalorija i većim udjelom masti i proteina. U presječnoj studiji koju su proveli Ballester-Fernández i suradnici, istražen je nutritivni status španjolskih bolesnika s celijakijom. Autori su izvršili procjenu nutritivnog statusa odraslih osoba s dijagnozom celijakije pri čemu su utvrdili ekvivalentan nutritivni status u odraslih osoba s celijakijom, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, uz utvrđena odstupanja u prehrani sličnim onima u španjolskoj populaciji (201). Zamjena pšenice i drugih srodnih žitarica s ekvivalentima bez glutena povezana je s povećanom potrošnjom zasićenih masti, soli, saharoze i fosfora što može dovesti do razvoja metaboličkih poremećaja i drugih kardiovaskularnih komplikacija (130). Gladys i suradnici procijenili su u svojoj studiji nutritivnu vrijednost GFD-a u odraslih bolesnika s celijakijom prije i nakon jedne godine standardne edukacije o prehrani. Autori su otkrili da se 38 % bolesnika s celijakijom ne pridržava standardnog GFD-a te da konzumiraju više nezdrave hrane. Stoga se mora povećati uloga dijetetičara ili nutricionista u liječenju CD-a (211). Nutritivni nedostaci su potvrđeni i u drugim studijama pri čemu se naglasak stavlja na kontinuirano i personalizirano praćenje bolesnika s celijakijom od trenutka postavljanja dijagnoze (212). Za takav nadzor bitna je uloga nutricionista. Kako bi se pratilo zdravstveno stanje i optimizirao plan prehrane bolesnika s celijakijom na GFD, neophodan je godišnji pregled s pregledom vrijednosti nutrijenata uz kontinuiranu edukaciju razumijevanja važnosti oznaka, izbora hrane i kombinacije makro i mikronutrijenata.

Prehrambene karakteristike naših ispitanika oboljelih od celijakije ukazuju da je prosječni dnevni unos ugljikohidrata bio 189,9 (164,4 - 219,5) g. Za osobu koja unosi 2000 kalorija dnevno, prosjek unesenih ugljikohidrata bi trebao biti od 225 do 325 grama (213). Podatci o niskom unosu ugljikohidrata u oboljelih od celijakije potkrijepljeni su i rezultatima drugih studija (201,214 - 216). Takvi rezultati mogu biti posljedica njihovog straha od konzumiranja glutena zbog čega izbjegavaju žitarice. Točnije, oboljeli od celijakije ne konzumiraju dovoljno složenih ugljikohidrata. Wild i

suradnici utvrdili su nizak unos složenih ugljikohidrata, međutim, pokazalo se da je ukupni unos ugljikohidrata dovoljan zbog velike potrošnje jednostavnih šećera i prerađene hrane (217). To je u skladu s činjenicom da prehrambeni proizvodi bez glutena obično imaju viši glikemijski indeks u odnosu na proizvode koji sadrže gluten (218). Slijedom toga se može pretpostaviti da uočena neravnoteža nije samo posljedica niske ili nepostojeće konzumacije žitarica koje sadrže gluten, već i visokog unosa prerađenih proizvoda bez glutena.

Kada je o proteinima riječ, u GFD-u obično je najčešći izvor životinjska hrana. Međutim, nekoliko studija je potvrdilo da neke pseudožitarice imaju veći sadržaj proteina od običnih žitarica (57, 219). Medijan prosječnog dnevnog unosa bjelančevina i masti u našoj studiji je bio podjednak, odnosno iznosio je oko 77 g dnevnog unosa. Prema važećim smjernicama o dnevno preporučenim količinama proteina, odrasla osoba treba konzumirati 0,8 grama proteina po kilogramu tjelesne težine, a za masnoće kod odraslih je 20 % do 35 % ukupnih kalorija iz masti. To je oko 44 grama do 77 grama masti dnevno (220). Proizvodi bez glutena obično su bogatiji mastima u odnosu na one s glutenom (218). U pseudožitaricama sadržaj lipida mogao bi se smatrati visokim u usporedbi s drugim žitaricama, ali ih karakterizira veći sadržaj nezasićenih masnih kiselina (57). U nekim je studijama utvrđeno da ukupno 47 % energetskog unosa dolazi upravo iz prerađenih proizvoda (217). Stoga je potrebna točna klasifikacija bezglutenskih proizvoda kako bi bolesnici s celijakijom bili informiraniji i na odgovarajući način odabrali te proizvode. Neuravnotežena prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama dovodi do niza zdravstvenih problema kao što su povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti ili inzulinske rezistencije kod svih pojedinaca, opće populacije i populacije oboljele od celijakije (218).

Istraživanjem smo utvrdili da je medijan prosječnog dnevnog unosa vlakana iznosio 14,8 (11,4 - 19,03) g. Preporučeni dnevni unos vlakana za žene iznosi najmanje od 21 do 25 grama vlakana dnevno, a za muškarce od 30 do 38 grama dnevno (220). Može se zaključiti kako je unos vlakana u oboljelih od celijakije nedostatan, što je u korelaciji i s rezultatima drugih studija (49, 218). Nedostatak vlakana može biti utvrđen i prilikom dijagnostike i tijekom provođenja bezglutenske dijeta. Kod postavljanja dijagnoze nedostatak je povezan s malapsorpcijom zbog atrofije resica. Tijekom već aktualne dijeta bi moglo biti povezano s lošom kvalitetom proizvoda bez glutena, izborom niskokvalitetnih proizvoda od strane bolesnika te izbjegavanjem namirnica

koje su prirodno bogate vlaknima. Kako je prethodno spomenuto, sastav proizvoda bez glutena može biti razlog za manji unos vlakana. Takav proizvod se obično proizvodi od škroba i/ili rafiniranog brašna karakteriziranog niskim sadržajem vlakana. Tijekom proizvodnog procesa, posebno rafiniranog postupka, uklanja se vanjski sloj zrna ostavljajući škrobni unutarnji dio. Kao što je poznato, vanjski sloj sadrži najviše vlakana pa je rafinirani proces povezan sa smanjenjem sadržaja vlakana (218). Martin i suradnici su u studiji od 88 njemačkih bolesnika s celijakijom utvrdili da je sadržaj vlakana u navedenih bolesnika značajno niži od onog u općem stanovništvu (221). Mariani i suradnici ispitali su prehranu 47 adolescenata s celijakijom i 47 zdravih kontrolnih ispitanika iste dobi. Njihova studija je pokazala nižu potrošnju ugljikohidrata, a posebno nizak sadržaj vlakana u prehrani oboljelih adolescenata od zdravih adolescenata (67). Kao što je poznato, konzumacija adekvatnih količina vlakana povezana je s važnim zdravstvenim dobrobitima kao što su prevencija raka debelog crijeva, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (218). Tu činjenicu potvrđuje i Svjetska zdravstvena organizacija koja tvrdi da je odgovarajuća količina vlakana u prehrani povezana s potencijalnim zdravstvenim dobrobitima, a posebno u prevenciji pretilosti, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i raznih karcinoma (222). Studije naglašavaju važnost odabira hrane bogate vlaknima i upotrebe pseudožitarica (57). Saturni i suradnici tvrde da su pseudožitarice dobar izvor vlakana s udjelom vlakana u rasponu od 7 do 10 g / 100 g. Uspoređujući ih s drugom biljnom hranom, moguće je primijetiti da je sadržaj vlakana veći u pseudožitaricama u odnosu na druge žitarice, kao i u odnosu na drugu biljnu hranu kao što su voće i orašasti plodovi (57).

Promatrajući vrijednosti mikronutrijenata, medijan vrijednosti željeza u našoj studiji iznosio je 15,50  $\mu\text{mol} / \text{L}$  a feritina 46,60. Referentne vrijednosti željeza za muškarce iznose 11 - 32  $\mu\text{mol} / \text{L}$  a za žene 8 - 30  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , dok su referentne vrijednosti feritina za muškarce 30 – 400  $\mu\text{g} / \text{L}$  a za žene 13 - 150  $\mu\text{g} / \text{L}$ . Nedostatak željeza najčešće je prepoznati uzrok anemije u bolesnika s celijakijom, a zatim slijedi manjak folata i vitamina B12, koji su također česti u vrijeme postavljanja dijagnoze (223). Malapsorpcija nutrijenata nije jedini uzrok anemije kod oboljelih od celijakije, njenom nastanku doprinosi i kronični upalni proces u crijevima. U Sjedinjenim Američkim Državama, endoskopska procjena bolesnika s anemijom zbog nedostatka željeza otkrila je celijakiju u 8,7 % sudionika (224). Osim toga, niske razine HDL-a ili ukupnog kolesterola mogu ukazivati na prisutnost celijakije u bolesnika s anemijom nastalom

zbog nedostatka željeza (225). Još jedan važan nalaz koji bi mogao ukazivati na prisutnost celijakije je neuspjeh oralne suplementacije željeza, u usporedbi s brzim odgovorom na intravensku suplementaciju željeza (226). U britanskoj studiji koja je uključivala ukupno 1605 bolesnika s celijakijom, proljev i anemija zbog nedostatka željeza bile su najčešće prisutne značajke. Prevalencija proljeva bila je najveća među dobnom skupinom od 16 do 34 godine ( $p = 0,005$ ), dok nije bilo značajne povezanosti između prisutnosti anemije zbog nedostatka željeza pri postavljanju dijagnoze i dobi pojave ( $p = 0,312$ ). Nizak feritin bez anemije bio je prisutan u 19,9 % ispitivane populacije, u rasponu od 12,1 % u dobnoj skupini od 16 - 34 do 22,5 % u starijoj dobnoj skupini u trenutku postavljanja dijagnoze ( $p = 0,222$ ). Prevalencija nedostatka vitamina B12 bila je dvostruko češća u starijoj skupini ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađim dobним skupinama ( $p = 0,037$ ) (227). Medijan vitamina B12 u našoj studiji iznosio je 296,50 pmol / L. Referentne vrijednosti za muškarce i žene iznose 145 – 637 pmol / L. Također, izmjerili smo vrijednosti folne kiseline, medijan 15,55 nmol / L, a referentne vrijednosti iznose 10,4 – 42,4 nmol / L i za muškarce i žene. Što se tiče vitamina B skupine, uočene niže vrijednosti slažu se s biokemijskim podacima Hallerta i suradnika koji su utvrdili niske razine B12 i folata te izjavili da su razine homocisteina povišene u bolesnika s celijakijom, više nego u općoj populaciji (132). Povišeni homocistein je neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti i povezan je s prijelomima osteoporoze, koji su povećani čimbenik rizika za oboljele od celijakije. Proizvodi bez glutena sadrže mnogo niže razine vitamina B, posebno niže koncentracije folata od proizvoda koji sadrže gluten. Unos folata smatra se glavnom prehrambenom determinantom koncentracije homocisteina u plazmi u zdravoj populaciji. U istraživanju provedenom u Hrvatskoj na 52 bolesnika s celijakijom na bezglutenskoj dijeti, utvrđen je nizak unos folata i suboptimalan status folata i vitamina B12, vjerojatno zbog niskog sadržaja folata u proizvodima bez glutena. Autori studije stoga preporučuju da bi obogaćivanje folatom ili obogaćivanje bezglutenskih proizvoda moglo biti od koristi za bolesnike s celijakijom i od velikog interesa za prehrambenu industriju (228). Osim toga, zabilježeno je da su niske razine vitamina B skupine povezane s lošijim osjećajem kvalitete života, a njihova suplementacija s boljom općom dobrom (61, 132). Vrijednosti vitamina D u našoj studiji pokazale su medijan vrijednosti 66,50 nmol / L, s tim da su referentne vrijednosti za muškarce i žene 50,0 - 200,0 nmol / L. Kod osoba oboljelih od celijakije, protein gliadin, komponenta

glutena, pokreće proupalnu reakciju i oslobađanje citokina u crijevnoj submukozi, što dovodi do kronične upale, atrofije resica i slijedom toga i poremećene apsorpcije mikronutrijenata kao što je vitamin D. Procjenjuje se da do trenutka kada se celijakija dijagnosticira u djetinjstvu, jedna trećina oboljele djece ima osteoporozu, jedna trećina ima osteopeniju, a samo preostala trećina zadržava normalnu mineralnu gustoću kostiju (229). U svakom slučaju, nakon što se uvede bezglutenska dijeta, većina djece s celijakijom dostiže svoju krivulju rasta visine i težine i ubrzava svoju mineralizaciju kostiju, tako da većina postiže normalnu vršnu koštanu masu do trenutka završetka rasta kosti. Značajan problem nastaje kada se celijakija dijagnosticira u odrasloj dobi, kada je rast kosti gotov i kada se dosegne vršna koštana masa. Među tim bolesnicima, prevalencija osteoporoze je najmanje dvostruko veća od neoboljele populacije u istoj dobnoj skupini (230). Podatci iz literature potvrđuju jasno povećanu prevalenciju niske mineralne gustoće kostiju među bolesnicima s celijakijom u usporedbi s općom populacijom koja se općenito kreće oko 40 % (231). U poljskoj studiji kojom je ispitivana mineralna gustoća kostiju u odraslih bolesnika s celijakijom mineralna gustoća kostiju negativno je korelirala s dobi bolesnika ( $p < 0,05$ ). Mineralna gustoća kostiju prilagođena dobi na svim mjestima tijela pozitivno je korelirala s koncentracijom kalcija u serumu, a u lumbalnoj kralježnici i cjelokupnom tijelu pozitivno je korelirala s koncentracijom vitamina D ( $p < 0,05$ ), ali negativno s osteokalcinom ( $p < 0,01$ ). Mineralna gustoća kostiju i biokemijski parametri u bolesnika koji su dosljedno slijedili bezglutensku dijetu bili su općenito bolji nego u novo dijagnosticiranih bolesnika i bolesnika koji nisu dosljedno primjenjivali dijetu. Nakon prvog mjerenja, kroz godinu dana primjenjivana je bezglutenska dijeta, suplementacija vitamina D i kalcija. Nakon godinu dana liječenja autori su ponovili mjerenje mineralne gustoće kostiju pri čemu su utvrdili da je mineralna gustoća kostiju bolesnika s celijakijom bila značajno viša na svim mjestima ( $p < 0,05$ ) (232).

Vrijednosti antitijela izmjerene u našem istraživanju iznosile su IgA 1,84 g / L, IgG 11,48 g / L, i IgM 1,11 g / L, a referentne vrijednosti za muškarce i žene iznose IgA 0,7 – 4,0 g / L, IgG 7 – 16 g / L, IgM 0,4 – 2,3 g / L. Pokazalo se da serumski IgA u bolesnika s neliječenom celijakijom i anti-TG2 autoantitijela induciraju proliferaciju epitelnih stanica (233). IgA bolesnika s celijakijom također je sposoban inhibirati diferencijaciju crijevnih epitelnih stanica (234). Osim toga, neki autori sugeriraju da antitijela na celijakiju također moduliraju funkciju epitelne barijere (235). Literatura



ukazuje da je nedostatak imunoglobulina A (IgA) 10 do 15 puta češći u bolesnika s celijakijom nego u zdravih osoba. Kako je navedeno u uvodu disertacije, serološki testovi su važan aspekt dijagnosticiranja celijakije u simptomatskih i asimptomatskih bolesnika. Međutim, komercijalno dostupne serološke metode su ograničene po tome što otkrivaju samo IgA izotip protutijela (s izuzetkom IgG glijadin testova), stoga, bolesnici s nedostatkom IgA mogu dati lažno negativnu serologiju (236). Studija koju su proveli Kumar i suradnici pokazala je da su svi bolesnici s celijakijom s nedostatkom IgA bili pozitivni na endomizijska protutijela izotipa IgG i na IgG glijadin antitijela. Također, svi osim jednog bolesnika s celijakijom s nedostatkom IgA su bili pozitivni na IgG tkivna transglutaminazna antitijela. Prema tome, autori sugeriraju da testovi na IgG antitijela zajedno s testovima koji se rutinski koriste u kliničkim laboratorijima mogu pouzdano otkriti sve aktivne bolesnike s celijakijom (236).

Uvođenjem novog biomarkera za detekciju unosa glutena (GIP) moguće je pouzdanije praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom (Tablice 11. i 12. i Slike 7. i 8.) u odnosu na dosadašnju kliničku praksu. Iz ovih analiza razvidna je značajno veća koncentracija biomarkera GIP u ispitanika koji se ne pridržavaju bezglutenske dijeta (kontrolna skupina),  $p < 0,001$  što govori u prilog odgovarajućem pridržavanju bezglutenske dijeta u skupini ispitanika oboljelih od celijakije. Ovim analizama smo utvrdili koncentracije biomarkera GIP u bolesnika s celijakijom kao i to da se pridržavaju dijetnog režima bezglutenske prehrane što nije bio slučaj kod kontrolne skupine. Za procjenu utjecaja adekvatnosti dijeta na nutritivni status, GIP se nije pokazao značajnim parametrom. U poglavlju rezultata u Tablici 14. je prikazano da nije bilo značajnih korelacija prehrambenog unosa s GIP-om, jedino s tTG-om. Također, GIP nije značajno povezan s kliničkim tijekom (osim pozitivne povezanosti s razinom eritrocita, Hb, Htc, feritinom, IgA te negativne s IgM-om) niti s kvalitetom života. Pridržavanje dijeta bez glutena može se procijeniti kroz razgovor o prehrani koji vodi dijetetičar ili samoprocjenom bolesnika, te praćenjem biopsije tankog crijeva koja pokazuje zacjeljivanje sluznice ili serološkim testovima za celijakiju koji pokazuju smanjenje razine antitijela. Međutim, nijedna od ovih metoda ne nudi točnu mjeru usklađenosti s prehranom. Primjerice, jedan od široko korištenih instrumenata je *Celiac Disease Adherence Test* (CDAT) koji procjenjuje čimbenike kao što su percipirana samoučinkovitost, motivacija za pridržavanje, povezani simptomi, poznavanje bolesti, rizično ponašanje i subjektivna percepcija pridržavanja (237). Ovaj

upitnik, kao i drugi instrumenti, identificira posljedice kontinuirane izloženosti glutenu, ali ne otkriva samu izloženost. Poznato je da povremene manje izloženosti, koje često proizlaze iz unakrsne kontaminacije ili nedostatka svijesti o konzumaciji glutena, mogu pokrenuti autoimune mehanizme i uzrokovati oksidativni stres, kroničnu upalu i histološka oštećenja (238). Samoprocjene bolesnika smatraju se nepouzdanima jer su pojedinci skloni netočno prijaviti svoju razinu pridržavanja, bilo namjerno ili nenamjerno. Zanimljivo je kako u jednoj studiji čak 70 % bolesnika kod kojih je potvrđen GIP u stolici nije navelo nikakvu potrošnju glutena u upitniku o prehrani. To može biti zbog toga što namjerno ne bilježe potrošnju glutena u upitniku ili zbog nenamjernog unosa glutena koji upitnik, za razliku od GIP ELISA-e, ne bi mogao otkriti (188).

Mnogi se liječnici stoga oslanjaju na naknadne serologije kako bi pratili usklađenost s bezglutenskom dijetom. No podaci iz literature pokazuju da serologija u praćenju ima slabu korelaciju sa zacjeljivanjem sluznice i stoga oslanjanje isključivo na serologiju može podcijeniti aktivnost celijakije (46, 239, 240). U nekim studijama je objavljeno kako je periodično testiranje na IgA anti-tTG ili IgA anti-DGP neinvazivna metoda za praćenje usklađenosti tijekom započinjanja GFD-a (241), te da se pad koncentracije antitijela u serumu smatra korisnim pokazateljem usklađenosti s prehranom (242). Međutim, dok su visoko povećane koncentracije snažno povezane s kontinuiranim konzumiranjem glutena, serološki testovi ne identificiraju manje nepravilnosti u prehrani, a normalni titri nisu dovoljno osjetljivi za stalnu izloženost glutenu ili perzistenciju enteropatije (243). Iako je normalizacija arhitekture tankog crijeva na višestrukim biopsijama definitivni dokaz ispravnog dijetalnog liječenja celijakije, ne postoji konsenzus o važnosti naknadnih biopsija, osobito u asimptomatskih bolesnika kod kojih se vidi kliničko poboljšanje (32). Biopsija tankog crijeva za procjenu upale sluznice i atrofije resica dugo se smatrala "zlatnim standardom" za dijagnostiku celijakije. Stoga bi zacjeljivanje sluznice bilo idealan parametar za praćenje pridržavanja GFD-a i za kliničko liječenje. Međutim, zbog svoje invazivnosti, relativnog rizika i cijene (osobito u asimptomatskih bolesnika), biopsija tankog crijeva nije praktična metoda za praćenje aktivnosti bolesti i procjenu usklađenosti s prehranom u bolesnika s celijakijom (244). Coto i suradnici su proveli sistematičan pregled literature kojim su utvrdili da je u utvrđivanju pridržavanja bezglutenske dijetе najčešće korišten GIP ELISA metodom. Povezanost statusa sluznice i detekcije GIP-a uočena

je u nekim publikacijama koje su bile obuhvaćene u njihovom pregledu, gdje su serologija, upitnici i simptomatologija pokazali nižu osjetljivost. Nadalje, autori su posebno istaknuli kako otkrivanje GIP-a može pomoći kod simptomatskih bolesnika da se utvrdi javlja li se refraktorna celijakija zbog ponavljane izloženosti glutenu ili zbog dodatnih čimbenika (245). U našem istraživanju su upravo podatci GIP-a potkrijepili činjenicu da se ispitanici studije pridržavaju bezglutenske dijeta. Medijan vrijednosti GIP-a u serumu iznosio je 0,78 (0,78 - 0,78) / mL, dok je u stolici iznosio 39,0 (39,0 - 39,0)/g. Medijan tkivne transglutaminaze (tTg) iznosio je 5,20 (0,85 - 14,70). Vrijednosti GIP-a u serumu u potpunosti koreliraju s vrijednostima GIP-a u stolici ( $Rho = 1,000$ ,  $p < 0,001$ ). Glutenski peptidi, posebno peptidi koji se odnose na imunotoksični- $\alpha$ -gliadin-33-mer peptid, otporni su na probavu u probavnom sustavu što osigurava da se značajna količina unesenog glutena izlučuje stolicom. Posljedično, pronalaženje detektabilnih količina imunotoksične frakcije u stolici ukazuje na to da je gluten prošao kroz probavni sustav i, prema tome, da je gluten konzumiran (47). U studiji koju su proveli Comino i suradnici, mjerenjem GIP-a u stolici, utvrđeno je da se broj bolesnika s celijakijom koji nisu usklađeni s prehranom kretao od 15 % u djece mlađe od 3 godine do gotovo 40 % u tinejdžera i odraslih. Takva povezanost između slabije usklađenosti s GFD-om i povećanjem životne dobi vjerojatno posljedica sve veće autonomije bolesnika i sposobnosti donošenja prehrambenih odluka koje povećavaju rizik od prijestupa u prehrani. Djeca mlađa od 3 godine, s druge strane, uvelike ovise o hranjenju roditelja i imaju strogu kontrolu nad prehranom. Štoviše, ovi autori su otkrili da su među ispitanicima starijim od 13 godina, prehrambeni prijestupi bili znatno češći kod muškaraca nego kod žena, na što ukazuju pozitivne razine GIP-a nađene u stolicama 60 % muškaraca u usporedbi s 30 % žena iste dobne skupine. Autori taj podatak pripisuju blažim simptomima u muškaraca ili strožoj samokontroli prehrane u žena. Osim toga, primijetili su i tendenciju da više bolesnika bude neusklađeno što su duže bili na bezglutenskoj dijeti (188). Podatci koje su iznijeli ovi autori pokazuju kako bi povećana kontrola bezglutenske prehrane mogla dovesti do povećanja pridržavanja dijeta, što je u ovoj studiji pokazano četverostruko većim pridržavanjem kod djece mlađe od 3 godine koja imaju jaku roditeljsku kontrolu nad svojom prehranom. Studija objavljena u *The American Journal of Gastroenterology* koristila je mjerenje GIP-a u stolici za procjenu usklađenosti bolesnika s bezglutenskom dijetom. Sveukupno, oko 18 % bolesnika s celijakijom imalo je tragove

glutena u stolici. Utvrđeno je da je usklađenost najveća kod najmlađih bolesnika, a djeca do tri godine imaju najnižu stopu pronađenih tragova glutena. Neusklađenost se povećavala sa svakom sljedećom dobnom skupinom, a muškarci su značajno češće pokazivali tragove glutena nego žene (188). Glutenski imunogeni peptidi mogu se otkriti u stolici između 2. i 7. dana nakon gutanja (47), a također se mogu otkriti u urinu. Postoji korelacija između količine konzumiranog glutena i količine GIP-a koji se izlučuje stolicom (246, 247). Neki autori su potvrdili i da je otkrivanje GIP-a u korelaciji s budućim histološkim oštećenjima (248).

Značajna povezanost utvrđena našom studijom bila je pozitivna korelacija razine tkivne transglutaminaze i unosa bjelančevina ( $Rho = 0,271$ ,  $p = 0,036$ ). Istraživanjem provedenim u Španjolskoj, 2018. godine istraživački tim izvršio je pregled i praćenje bolesnika sa sumnjom na celijakiju, koji su pokazali povećane razine anti-tTG-a i gastrointestinalne simptome, ali atipične krvne pretrage, pozitivan anti-tTG s prehranom bez glutena, zajedno sa smanjenim razinama anti-tTG-a, neovisno o unosu glutena. Ispitanici su započeli dijetu koja je bila i bez glutena i bez proteina kravljeg mlijeka. Kada je protein kravljeg mlijeka ponovno uveden, anti-tTG se povećao, a vratio se u normalu nakon što je ponovno povučen iz prehrane. Budući da su kliničari sumnjali na alergiju na kravlje mlijeko koja nije posredovana IgE-om u ostala četiri bolesnika s normalnom početnom biopsijom u drugoj skupini ispitanika, ta skupina nije konzumirala bezglutensku prehranu, ali je započela dijetu bez proteina kravljeg mlijeka. U ovoj skupini simptomi su nestali, a anti-tTG se normalizirao na bezglutenskoj dijeti i dijeti bez proteina kravljeg mlijeka. Povišenje razine anti-tTG-a proteina kravljeg mlijeka može se dogoditi čak i bez konzumacije glutena. Otkrivanje da konzumacija proteina kravljeg mlijeka nakon isključujuće dijete može povisiti razinu anti-tTG-a kod nekih bolesnika s celijakijom daje potrebu za dodatnim oprezom kliničarima u dijagnostici i liječenju celijakije (249). Jedna od značajnih povezanosti koje smo utvrdili našom studijom bila je i negativna korelacija razine tkivne transglutaminaze i unosa vlakana ( $Rho = -0,298$ ,  $p = 0,021$ ). Primjerice, konzumacija zobi poboljšava sadržaj hranjivih tvari u bezglutenskoj prehrani povećanjem unosa vlakana, vitamina B, magnezija i željeza. Dok je u prošlosti postojala zabrinutost da zob može uzrokovati oštećenje crijevne sluznice kod osoba s celijakijom, provedene studije upućuju na to da zob koja je čista i nezagađena drugim žitaricama koje sadrže gluten može sigurno unositi većina ljudi s celijakijom pod uvjetom da se uzima u

ograničenim količinama (250 - 252). Međutim, još uvijek postoji potreba za oprezom pri uvođenju zobi u prehranu oboljelih od celijakije jer postoji velika vjerojatnost da komercijalna zob može biti kontaminirana glutenom iz drugih žitarica. Čak i ako se potvrdi da je čista, ako se zob kod namirnica bogatim vlaknima uvede u bezglutensku prehranu, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti seroloških testiranja (253). U našoj studiji nije bilo značajne povezanosti koncentracija biomarkera GIP s tkivnom transglutaminazom ( $Rho = 0,114$ ,  $p = 0,387$ ). Talijanski istraživači su 2020. godine usporedili GIP biomarker s tradicionalnim metodama ocjenjivanja usklađenosti s bezglutenskom dijetom u dječjoj i odrasloj dobi bolesnika koji su dvije godine na GFD-u. Osam bolesnika je bilo pozitivno na GIP, 71,4 % GIP pozitivnih bolesnika bilo je asimptomatsko, tTG antitijela su otkrivena u 3/8 GIP pozitivnih bolesnika. Analiza GIP-a u stolici identificirala je više bolesnika koji se nisu pridržavali prehrane nego upitnici, procjena simptoma ili anti-tTG antitijela. Detekcija GIP-a u stolici nudi izravnu, objektivnu, kvantitativnu procjenu, čak i povremene izloženosti glutenu i potvrđena je kao praktičan način provjere usklađenosti s prehranom (254). Naše istraživanje je potvrdilo da razine biomarkera GIP značajno pozitivno koreliraju s brojem eritrocita ( $Rho = 0,255$ ,  $p = 0,049$ ), hemoglobinom ( $Rho = 0,433$ ,  $p = 0,001$ ), hematokritom ( $Rho = 0,421$ ,  $p = 0,001$ ), feritinom ( $Rho = 0,344$ ,  $p = 0,007$ ) te razinom IgA ( $Rho = 0,259$ ,  $p = 0,046$ ). Značajno negativno koreliraju s razinom IgM-a ( $Rho = -0,274$ ,  $p = 0,034$ ). U nedavno provedenom istraživanju, autori su utvrdili da su se serumski eritrociti razlikovali između skupina ispitanika oboljelih od celijakije i zdrave populacije ( $p = 0,016$ ), pri čemu su usporedbe pokazale niži broj eritrocita u skupini bolesnika s celijakijom u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ( $p < 0,05$ ). Hematokrit se također razlikovao između skupina ( $p = 0,031$ ), pri čemu su usporedbe u paru pokazale nižu koncentraciju hematokrita u skupini s celijakijom nakon bezglutenske dijeta u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $38,6 \pm 0,7$  prema  $41,0 \pm 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Također, razine hemoglobina razlikovale su se između skupina ( $p < 0,05$ ), odnosno bile su niže kod ispitanika s celijakijom (255). Vrijednost laboratorijskih testova krvi u oboljelih od celijakije ne smiju biti umanjene niti podcijenjene. Naime, u umjerenom postotku odraslih bolesnika s celijakijom, krvni testovi mogu otkriti promjene na membrani i citoplazmi eritrocita (Howell–Jollyjeva tjelešca), što može upućivati na bolesti poput hiposplenizma (256). Stoga je vrijednosti laboratorijskih testova krvi važno uzeti u obzir kao važan indikator, ne samo u praćenju celijakije nego i mogućih

komorbiditeta. GIP je u našem slučaju pokazatelj važnosti kvalitetne bezglutenske prehrane i njezinog utjecaja na laboratorijske pokazatelje. Određivanje izlučenog GIP-a u stolici razvijeno je kao neinvazivan, izravan i specifičan test za praćenje pridržavanja bezglutenske dijete. Detekcija izlučenog GIP-a precizan je pristup za određivanje dobrovoljne ili nevoljne konzumacije glutena u bolesnika s celijakijom čime se sprječavaju buduće komplikacije koje proizlaze iz izloženosti glutenu (245). Opažanja različitih autora pokazuju da je detekcija GIP-a u stolici korisno sredstvo za praćenje pridržavanja bezglutenske dijete u stvarnim životnim uvjetima liječenih bolesnika s celijakijom te da uključivanje mjerenja fekalnog GIP-a treba biti uključeno u strategiju praćenja celijakije (247, 248).

Istraživanjem koje smo proveli, utvrdili smo da medijan vrijednosti kvalitete života oboljelih od celijakije iznosi 66,0 (53,5 - 76,0) što upućuje na dobru kvalitetu života, a u skladu je i s drugim provedenim studijama (257-260). Veliki dio iz spomenutih studija povezuje dobru kvalitetu života s dužinom trajanja i pridržavanja bezglutenske dijete, ranog postavljanja dijagnoze. Primjerice u studiji iz 2020. godine, ukupno su proučavana 354 ispitanika (111 bolesnika s celijakijom i 243 kontrolna). U upitniku SF-36, QOL je bio usporediv između oboljelih i kontrolne skupine u svim domenama osim u domeni općeg zdravlja, što je pokazalo razliku u korist kontrolne skupine ( $p = 0,005$ ). QOL pokazao je dobre rezultate za 79,3 % oboljelih u ostalim testiranim domenama. Bolesnici s lošim pridržavanjem bezglutenske dijete pokazali su lošije rezultate kvalitete života u svim SF-36 domenama (258). Tu je činjenicu potvrdila i studija koju su proveli Nachman i suradnici, odnosno da se dugotrajno pogoršanje kvalitete života moglo pripisati pogoršanju većine dimenzija u bolesnika koji se nisu striktno pridržavali bezglutenske dijete ( $p < 0,05$  do  $p < 0,001$ ) (257). U multivarijantnoj analizi, potvrđeno je da su glavni čimbenici povezani s boljom kvalitetom života bili dugo trajanje GFD-a, dobra usklađenost s GFD-om i broj kontrola u zdravstvenoj ustanovi. Također je potvrđeno da su usklađenost i trajanje GFD-a povezani s boljom kvalitetom života u bolesnika s celijakijom (260). Kada je riječ o pedijatrijskoj populaciji, jedna je španjolska studija potvrdila da se čimbenici vezani za kvalitetu života oboljelih od celijakije vežu uz nepridržavanje bezglutenske dijete, poteškoćama pridržavanja dijete te u onih koji nemaju klasičnu kliničku prezentaciju bolesti (261). U toj su studiji i djeca i roditelji izjavili da bolest nema značajnih negativnih učinaka na HRQOL bolesnika (260). S druge strane, brojne studije su potvrdile da celijakija kao bolest, kasno

postavljanje dijagnoze te poteškoće u realizaciji i pridržavanju bezglutenske dijeta imaju negativan utjecaj na kvalitetu života oboljelih od celijakije (190, 262-267). Jedna od studija koja je utvrdila smanjen HR-QOL u odraslih bolesnika s celijakijom je studija koju su proveli Deepak i suradnici pri čemu su koristili i generički (SF-12) i specifični (CD-QOL) upitnik, te učinak bezglutenske prehrane na HR-QOL. Autori su u navedenoj studiji utvrdili poboljšanje HR-QOL uvođenjem bezglutenske dijeta (190). O značaju pravovremenog postavljanja dijagnoze celijakije pisali su britanski autori u čijoj je studiji došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života od 0,20 (95 % CI: 0,18, 0,22;  $p < 0,001$ ) od prije (0,65) do post-dijagnoze (0,85). Broj simptoma i niski prihodi povezani su sa smanjenom kvalitetom života. Također, utvrdili su da je nedijagnosticirana celijakija povezana sa znatnim smanjenjem kvalitete života. Vrijeme do postavljanja dijagnoze nije se značajno skratilo u vremenu od 2006. do 2015. Slijedom toga, autori sugeriraju usklađivanje kliničkih smjernica za aktivno otkrivanje slučajeva celijakije što se posljedično pomoći u poboljšanju kvalitete života osoba s celijakijom (260). Na problematiku s postavljanjem dijagnoze ukazali su i autori iz Finske u čijoj je studiji sudjelovalo 611 osoba, od čega su 332 (54 %) osobe, prijavile kašnjenje postavljanja dijagnoze  $\geq 3$  godine. Broj dana bolovanja i posjeta liječniku, kao i uporaba lijekova za dispepsiju i antidepresiva u toj grupi ispitanika bili su povećani i prije i nakon dijagnoze. Kašnjenje u dijagnozi celijakije predisponira smanjenoj dobrobiti i povećanju upotrebe lijekova i zdravstvenih usluga, i prije dijagnoze i godinu dana nakon dijagnoze (264). Obzirom da je domena postavljanja dijagnoze i pružanja usluga zdravstvene skrbi podložna pozitivnoj promjeni od strane zdravstvenih djelatnika, još je jedno istraživanje potvrdilo da se na navedeno mora obratiti posebna pozornost. Tako su Crocker, Jenkinson i Peters proveli studiju u kojoj je prijavljeno u prosjeku 5,5 problema sa zdravstvenim uslugama. Ukupni rezultat problema bio je značajno povezan s ukupnim indeksom CDAQ i svim ocjenama CDAQ dimenzija (stigma, opterećenje ishranom, simptomi, društvena izolacija te druge brige) ( $p < 0,001$ ). Analizama su istaknuta četiri ključna područja zdravstvenih iskustava koja su značajno povezana s kvalitetom života, a to su informiranje, znanje liječnika opće prakse, komunikacija sa zdravstvenim djelatnicima i pristup receptima. Studijom je utvrđeno da su loša iskustva zdravstvenih usluga povezana s lošijom kvalitetom života oboljelih od celijakije (265). Poboljšanje pružanja zdravstvenih usluga stoga može pomoći odraslim osobama oboljelim od celijakije da postignu bolju kvalitetu života.

Dodatna opterećenja koja se ističu su nedostatak znanja o bolesti i bezglutenskoj dijeti, poteškoće u tumačenju oznaka hrane, kao i nezadovoljstvo organoleptičkim svojstvima bezglutenske hrane. S druge strane, bolja emocionalna podrška okoline i jače organizacijske vještine povezane su s boljim pridržavanjem bezglutenske dijetete i slijedom toga i bolje kvalitete života (263). Bolja edukacija o bolesti, dostupni proizvodi bez glutena i ispravno označavanje hrane mogli bi poboljšati usklađenost s dijetom i kvalitetu života (268). Nažalost, pridržavanje bezglutenske dijetete se u praksi pokazalo izazovnim. Kako je razvidno iz prethodno opisanih studija, bolesnici s celijakijom često imaju smanjen QOL. Žene pri tome češće prijavljuju emotivni odgovor na bezglutensku dijetetu (174). Oko 90 % od 98 odraslih bolesnika s celijakijom izjavljuje da su prekršili obrazac dijetalne prehrane, a oko 58 % ih je konzumiralo gluten zbog nedostatka znanja o proizvodima koji sadrže ili ne sadrže gluten (269). Međutim, također navedeno prethodno u diskusiji, studije koje su proučavale kvalitetu života oboljelih od celijakije sugeriraju da bolesnici imaju koristi od bezglutenske dijetete kao i da bezglutenska dijeta umanjuje rizik od povezanih komplikacija (270).

Povezanost kvalitete života kod ispitanika oboljelih od celijakije s laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti prikazana je u Tablici 19. Nađena je značajna negativna povezanost s razinom kalprotektina ( $Rho = -0,276$ ,  $p = 0,033$ ) što govori da ispitanici koji su imali veću razinu kalprotektina imali nižu vrijednost kvalitete života. Utvrđeno je da je koncentracija fekalnog kalprotektina povećana u djece s celijakijom (270). Koncentracija fekalnog kalprotektina vraća se na normalu na strogoj bezglutenskoj prehrani. Povećana koncentracija fekalnog kalprotektina može se koristiti kao neinvazivni marker koji bi mogao pomoći u dijagnozi celijakije, osobito u bolesnika s gastrointestinalnom bolešću. Dodatno, može se koristiti za diferencijaciju celijakije od funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog sustava (271). Naši rezultati ovdje potvrđuju da je kalprotektin povezan s bezglutenskom prehranom, a ukoliko ista nije adekvatna, posljedično utječe i na vrijednosti kvalitete života. U opisnoj studiji različitih alata koji se koriste za procjenu pridržavanja bezglutenske dijetete u bolesnika s celijakijom navedeno je da je praćenje pridržavanja dijetete ključno za identifikaciju uzroka simptoma. Pri tome autori navode niz alata koji se mogu koristiti, a jedan od njih je i prethodno navedeni kalprotektin kao indikator unosa glutena: kontrole kod nutricionista, strukturirani upitnici, kliničko praćenje, praćenje specifičnih antitijela, GIP-a u stolici i/ili urinu, serijske endoskopije s prikupljanjem duodenalnih biopsija (5).



U istraživanju provedenom za potrebe izrade disertacije, kvaliteta života ispitanika je bila pozitivno povezana s razinom bazalnog metabolizma ( $Rho = 0,268$ ,  $p = 0,044$ ). Kada je povezanost pozitivna, veća vrijednost jedne varijable povezana je s većom vrijednošću druge varijable, a ako je negativna, onda je veća vrijednost jedne varijable povezana s manjom vrijednosti druge varijable. Kako je ovdje pozitivna povezanost možemo reći da je veća vrijednost kvalitete života značajno povezana s većim bazalnim metabolizmom (Tablica 17). Općenito se pretpostavlja da će bolesnici s celijakijom koji se godinama pridržavaju stroge dijeta bez glutena konzumirati prehranu koja je nutritivno adekvatna (272) i da će slijedom toga imati adekvatne vrijednosti metabolizma i kvalitete života, kao što je primjer u našem istraživanju. Ponekada bolesnici s celijakijom podcjenjuju svoj energetske unos, što je i dokazano istraživanjem u kojem je ta podcijenjenost energetske unosa iznosila čak 25 % (132). U toj studiji su autori validirali zapise o prehrani te usporedili omjer energije/ bazalnog metabolizma s faktorom razine tjelesne aktivnosti. Za muškarce s celijakijom, omjer je bio 1,3 : 1,8 (72 %), a za žene s celijakijom 1,3 : 1,7 (76 %) (132).

Obzirom na pojavnost pandemije COVID-19 bolesti, važno je naglasiti da su zabrana kretanja i ograničena mobilnost zbog korona virusa ozbiljno utjecali na kontinuitet zdravstvene skrbi bolesnika s akutnim i kroničnim bolestima. U jednoj studiji su autori procijenili utjecaj COVID-19 na pridržavanje GFD-a, kontrolu simptoma i kvalitetu života u bolesnika s celijakijom. U studiju je ukupno bilo uključeno 505 bolesnika. Dok je samo 6,7 % bolesnika imao lošu usklađenost s GFD-om ( $CDAT > 17$ ) prije pandemije COVID-19, broje se gotovo udvostručio na 12,6 % tijekom pandemije COVID-19 ( $p = 0,02$ ). Zanimljivo u ovoj studiji je i da je 73,2 % bolesnika više preferiralo online pregled nego fizički pregled. Najčešće poteškoće s kojima su se suočavali tijekom razdoblja izolacije bile su visoke naknade za dostavu hrane bez glutena (54,4 %), povećane cijene hrane (43,1 %) i putovanje na velike udaljenosti radi kupovine (44,9 %). Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na pridržavanje, kontrolu simptoma i kvalitetu života u bolesnika s celijakijom, što se može pripisati nedostupnosti, nestašici novca i povećanom trošku bezglutenske hrane. S druge strane, autori navode kako je pandemija ponudila priliku da se bolesnicima s celijakijom omoguće novi tehnološki pristupi kao što su telekonzultacije (267).

## 7 ZAKLJUČAK

Presječno kliničko istraživanje s ciljem izrade doktorskog rada „*Procjena pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom i utjecaj na nutritivni status, aktivnost bolesti i kvalitetu života*“ provedeno je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb 2020. godine.

Ciljevi rada bili su utvrditi ulogu glutenskih imunogenih peptida (GIP) u pridržavanju bezglutenske dijeta u odraslih bolesnika s celijakijom, te utvrditi povezanost stupnja pridržavanja s parametrima nutritivnog statusa, aktivnosti bolesti i kvalitetom života. U istraživanju je sudjelovalo 60 odraslih bolesnika s postavljenom dijagnozom celijakije i 10 zdravih dobrovoljaca kontrolne skupine. Iz pripremljenog upitnika, dostupne medicinske dokumentacije i mjerenja prikupljeni su demografski i antropometrijski podaci. Iz prikupljenih uzoraka krvi utvrđena je kompletna krvna slika, a biokemijskom analizom utvrđeni rutinski parametri. Procjena pridržavanja bezglutenske prehrane i kakvoća prehrane učinjena je temeljem procjene dijetetičara i validirane metode dnevnika prehrane te mjerenjem tkivne transglutaminaze. Nutritivni status utvrđen je validiranim metodama (NRS-2002, antropometrija) za procjenu uhranjenosti. Kvaliteta života bolesnika procijenjena je validiranim upitnikom za oboljele od celijakije – CDQ. Mjerenja GIP-a u urinu i stolici provedena su komercijalnim testom metodom ELISA (iVYLISA GIP, Biomedal SL).

Istraživanjem je dokazano da je uvođenjem novog biomarkera za detekciju unosa glutena (GIP) moguće pouzdanije praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom u odnosu na dosadašnju kliničku praksu, dok se za procjenu utjecaja adekvatnosti dijeta na nutritivni status GIP-a nije pokazao značajnim parametrom.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je utvrđeno pouzdano praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom u odnosu na dosadašnju kliničku praksu. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da će primjena GIP-a za detekciju unosa glutena značajno pridonijeti boljoj kontroli pridržavanja bezglutenske dijeta. Nadalje, primjenom ove metode bi se mogli stratificirati i adekvatno liječiti oni bolesnici koji se pridržavaju bezglutenske dijeta, ali unose gluten nenamjerno, iz skrivenih izvora.

## 8 SAŽETAK

Celijakija je doživotna autoimuna bolest karakterizirana specifičnim serološkim i histološkim profilom, u kojoj unos glutena izaziva stanični i humoralni imunološki odgovor koji dovodi do oštećenja sluznice tankog crijeva. Glutenski imunogeni peptidi (GIP) otporni su na utjecaj probavnog sustava te se slijedom toga izlučuju stolicom što ukazuje da se bolesnik ne pridržava bezglutenske dijeta. U izradi doktorskog rada postavljena je hipoteza da je uvođenjem novog biomarkera za detekciju unosa glutena (GIP) moguće pouzdanije praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom u odnosu na dosadašnju kliničku praksu, te bolja procjena utjecaja adekvatnosti dijeta na nutritivni status, klinički tijek i kvalitetu života bolesnika. Ciljevi rada bili su utvrditi ulogu GIP-a u pridržavanju bezglutenske dijeta u odraslih bolesnika s celijakijom te utvrditi povezanost stupnja pridržavanja s parametrima nutritivnog statusa, aktivnosti bolesti i kvalitetom života. U istraživanju je sudjelovalo 60 odraslih bolesnika s postavljenom dijagnozom celijakije i 10 zdravih dobrovoljaca kontrolne skupine Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb 2020. godine. Znanstvenim doprinosom presječnog istraživanja je utvrđeno pouzdano praćenje pridržavanja bezglutenske dijeta u bolesnika s celijakijom u odnosu na dosadašnju kliničku praksu. Za procjenu utjecaja adekvatnosti dijeta na nutritivni status GIP se nije pokazao značajnim parametrom. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da će primjena GIP-a za detekciju unosa glutena značajno pridonijeti boljoj kontroli pridržavanja bezglutenske dijeta.

## 9 SUMMARY

Assessment of adherence to a gluten-free diet in celiac disease patients and its influence on nutritional status, the activity of the disease and the quality of life

Cecilija Rotim, 2023.

Celiac disease is a lifelong autoimmune disease characterized by a specific serological and histological profile, in which gluten intake elicits a cellular and humoral immune response leading to the small intestine mucosa damage. Gluten immunogenic peptides (GIP) are resistant to the digestive tract effects, and are therefore excreted in the stool, indicating patient's non-adherence to a gluten-free diet. Hypothesis of this dissertation is that the GIP allows more reliable monitoring of gluten-free diet in patients with celiac disease compared to current clinical practice, and better assessment of the dietary adequacy impact on nutritional status, clinic presentation and patient's quality of life. The objectives of the study were to determine the role of GIP in gluten-free diet adherence in adult patients with celiac disease, and to determine the relationship between adherence to parameters of nutritional status, disease activity and quality of life. The study included 60 adult patients diagnosed with celiac disease and 10 healthy volunteers from the control group of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb in 2020. The scientific contribution of cross-sectional research has confirmed the reliable monitoring of gluten-free adherence in patients with celiac disease compared to previous clinical practice. In the assessment of diet adequacy impact on nutritional status, GIP did not show a significant relevance. Based on the results obtained, it can be concluded that the application of GIP for the detection of gluten intake will significantly contribute to better control of adherence to a gluten-free diet.

## 10 LITERATURA

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, i sur. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
3. Banić M, Prka L, Stevanović R. Epidemiologija, primarna i sekundarna prevencija bolesti probavnog sustava: tko, kada i kako? *Medix*. 2015;(21)117:150-155.
4. Khangura J, Van den Bruel A, Perera R, Heneghan C, Price CP, Wolstenholme J, i sur. Point-of-care testing for coeliac disease: primary care diagnostic technology update. *Br J Gen Pract*. 2013;63(611):e426-428.
5. Rodrigo L, Pérez-Martinez I, Lauret-Braña E, Suárez-González A. Descriptive Study of the Different Tools Used to Evaluate the Adherence to a Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Nutrients*. 2018;10(11):1777.
6. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, i sur. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
7. Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J Food Sci*. 2017;82(2):270-277.
8. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:194.
9. de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(5):577–581.
10. Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):105–120.
11. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-2426.
12. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):507–515.
13. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, i sur. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42–49.

14. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1099–1106.
15. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. *Nutrients.* 2017;9(8):846.
16. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, Borsotti E, Zingone F, Ciacci C, i sur. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(3):227-230.
17. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Choung RS, Brantner TL, Rajkumar SV, Landgren O, i sur. Increased mortality among men aged 50 years old or above with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: NHANES III. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):136.
18. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):315-319.
19. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011;20(3):241-245.
20. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636-651.
21. Sood A, Midha V, Sood N, Malhotra V. Adult celiac disease in northern India. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(4):124-126.
22. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, i sur. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
23. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, i sur. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292.
24. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, i sur. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42(7):530-538.

25. Cossu G, Carta MG, Contu F, Mela Q, Demelia L, Elli L, i sur. Coeliac disease and psychiatric comorbidity: epidemiology, pathophysiological mechanisms, quality-of-life, and gluten-free diet effects. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):489-503.
26. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1738–1742.
27. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
28. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrà F, i sur. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*. 2011;17(45):4971-4978.
29. Marčec M, Antoljak N, Benjak T. Celijakija – Nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem. *Liječnički vjesnik*. 2018;140(9-10):261-66.
30. Petričević-Vidović TPV, Musil VM, Sičaja E, Mišak, ZM. Screening for celiac disease in school aged children in Croatia. *Eur. J Public Health*. 2019;29(Suppl 4)
31. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, i sur. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(1):31-35.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-160.
33. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123(8):691–693.
34. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1401-1411.
35. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(2):43–48.
36. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*. 1998;352(9121):26-29.

37. Caio G, Riegler G, Patturelli M, Facchiano A, DE Magistris L, Sapone A. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):16-21.
38. Chorzelski TP, Beutner EA, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, i sur. IgA antiendomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol.* 1984;111(4):395–402.
39. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, i sur. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med.* 1997;3(7):797–801.
40. Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, i sur. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci.* 2008;53(6):1582-1588.
41. Shiner M. Small intestinal biopsies by the oral route. *J Mt Sinai Hosp.* 1957;24(3):273–277.
42. Oberhüber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185–1194.
43. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol.* 2006;59(10):1008-1016.
44. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease: some considerations on the histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2005;58:573–574.
45. Galli G, Esposito G, Lahner E, Pillozzi E, Corleto VD, Di Giulio E, i sur. Histological recovery and gluten-free diet adherence: a prospective 1-year follow-up study of adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):639-647.
46. Bannister EG, Cameron DJ, Ng J, Chow CW, Oliver MR, Alex G, i sur. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1478-83.
47. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, i sur. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):670-7.
48. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, i sur. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food



- Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1456-1465.
49. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):121-127.
50. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4):267–271.
51. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, i sur. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
52. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13–20.
53. Carta MG, Conti A, Lecca F, Sancassiani F, Cossu G, Carruxi R, i sur. The Burden of Depressive and Bipolar Disorders in Celiac Disease. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015;11:180-185.
54. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis.* 2001;33(5):420–425.
55. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(2):136-145.
56. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(11):1333-1342.
57. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients.* 2010;2(1):16–34.
58. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):60-65.
59. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412-421.
60. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease--a systematic review. *Nutrients.* 2015;7(5):3347-3369.

61. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(8):811-816.
62. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kähkönen SA, Sipilä I, Savilahti E, i sur. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry.* 2005;5:14.
63. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, i sur. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005;71(2):106-110.
64. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone.* 1995;16(2):231-234.
65. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:100-107.
66. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet.* 2005;18(3):163-169.
67. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, i sur. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(5):519-523.
68. Caponio F, Summo C, Clodoveo ML, Pasqualone A. Evaluation of the nutritional quality of the lipid fraction of gluten-free biscuits. *Euro Food Res Technol.* 2008;227(1):135-139.
69. World Health Organization. Healthy Diet. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> Pristupljeno: 28. travnja 2021.
70. Catassi C, Räsäsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, i sur. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet.* 1994;343(8891):200-203.
71. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology.* 1980;79(5):801-806.

72. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, i sur. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.
73. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, i sur. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2015;7(6):4542-4554.
74. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, i sur. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut.* 2016;65(12):1930-1937.
75. Di Liberto D, Mansueto P, D'Alcamo A, Lo Pizzo M, Lo Presti E, Geraci G, i sur. Predominance of Type 1 Innate Lymphoid Cells in the Rectal Mucosa of Patients With Non-Celiac Wheat Sensitivity: Reversal After a Wheat-Free Diet. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(7):e178.
76. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, i sur. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3(7):797-801.
77. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, i sur. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012;209(13):2395-2408.
78. Wrigley C, Bekes F, Bushuk W. Gliadin and Glutenin: The Unique Balance of Wheat Quality. St. Paul, MN, USA: AACC International; 2006.
79. El-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in nonceliac disease. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(3):294-299.
80. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007;24(2):115-119.
81. Capriles VD, Arêas JAG. Novel approaches in gluten-free breadmaking: Interface between food science, nutrition, and health. *Compr. Rev Food Sci Food Saf.* 2014;13:871–890.
82. Delcour JA, Joye IJ, Pareyt B, Wilderjans E, Brijs K, Lagrain B. Wheat gluten functionality as a quality determinant in cereal-based food products. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:469-492.

83. Wilderjans E, Pareyt B, Goesaert H, Brijs K, Delcour JA. The role of gluten in a pound cake system: A model approach based on gluten-starch blends. *Food Chem.* 2008;110(4):909-915.
84. Pareyt B, Wilderjans E, Goesaert H, Brijs K, Delcour JA. The role of gluten in a sugar-snap cookie system: A model approach based on gluten-starch blends. *J Cereal Sci.* 2008;48:8630869.
85. Toufeili I, Shawky D, Sossy S, Abir N, Sarakbi M, Farran MT. Formulation of Gluten-Free Pocket-Type Flat Breads: Optimization of Methylcellulose, Gum Arabic, and Egg Albumen Levels by Response Surface Methodology. *Am Assoc Cereal Chem.* 1994;71:594–601.
86. Pacynski M, Wojtasiak RZ, Mildner-Szkudlarz S. Improving the aroma of gluten-free bread. *LWT Food Sci Technol.* 2015;63(1):706-713.
87. Food and Agriculture Organization of United Nations Standards. Dostupno na: <http://www.fao.org/fao-whocodexalimentarius/codex-texts/list-standards/jp/> Pristupljeno: 30.travnja 2021.
88. European Union law—EUR-Lex. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html> Pristupljeno: 30.travnja 2021.
89. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA.* 2017;318(7):647-656.
90. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(3):365-379.
91. Freeman HJ. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver.* 2009;3(4):237-246.
92. McPhillips J. Understanding coeliac disease: symptoms and long-term risks. *Br J Nurs.* 2000;9(8):479-483.
93. Manufacturers and Retailers. Dostupno na: <https://www.coeliac.org.uk/food-industry-professionals/manufacturers-and-retailers> Pristupljeno 1. svibnja 2021.
94. Lee AR, Wolf RL, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PHR. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Nutrients.* 2019;11(2):399.
95. Panagiotou S, Kontogianni MD. The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: a cost estimation analysis in Greece. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(6):746-752.

96. Pourhoseingholi MA, Rostami-Nejad M, Barzegar F, Rostami K, Volta U, Sadeghi A, i sur. Economic burden made celiac disease an expensive and challenging condition for Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(4):258-262.
97. Panagiotou S, Kontogianni M. A cost comparison between gluten – free and conventional foods. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;13:e56.
98. Burden M, Mooney PD, Blanshard RJ, White WL, Cambray-Deakin DR, Sanders DS. Cost and availability of gluten-free food in the UK: in store and online. *Postgrad Med J*. 2015;91(1081):622-626.
99. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(3):374-382.
100. Market and Markets Gluten-Free Products Market by Type (Bakery Products, Pizzas & Pastas, Cereals & Snacks, Savories, and Others), Source (Oilseeds & Pulses, Rice & Corn, Dairy & Meat Products, and Other Crops), & by Region— Global Trends & Forecast to 2020. Dostupno na: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/gluten-free-products-market-738.html> Pristupljeno: 03.svibnja 2021.
101. European Parliament Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control. *Off J Eur Union*. 2013:35–56.
102. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis*. 2015;33(2):175-82.
103. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449-459.
104. Aguilar N, Albanell E, Miñarro B, Capellas M. Chickpea and tiger nut flours as alternatives to emulsifier and shortening in gluten-free bread. *LWT Food Sci Technol*. 2015;62(1):225-232.
105. Kim M, Yun Y, Jeong Y. Effects of corn, potato, and tapioca starches on the quality of gluten-free rice bread. *Food Sci Biotechnol*. 2015;24(3):913-919.

106. Mancebo CM, Merino C, Martínez MM, Gómez M. Mixture design of rice flour, maize starch and wheat starch for optimization of gluten free bread quality. *J Food Sci Technol*. 2015;52(10):6323-6333.
107. Kang TY, Sohn KH, Yoon MR, Lee JS, Ko S. Effect of the shape of rice starch granules on flour characteristics and gluten-free bread quality. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2015;50(8):1743-1749.
108. Ziobro R, Korus J, Witczak M, Juszczak L. Influence of modified starches on properties of gluten-free dough and bread. Part II: Quality and staling of gluten-free bread. *Food Hydrocoll*. 2012;29(1):68-74.
109. Hager AS, Wolter A, Czerny M, Bez J, Zannini E, Arendt EK, i sur. M. Investigation of product quality, sensory profile and ultrastructure of breads made from a range of commercial gluten-free flours compared to their wheat counterparts. *Eur Food Res Technol*. 2012;235:333–344.
110. Paciulli M, Rinaldi M, Cirlini M, Scazzina F, Chiavaro E. Chestnut flour addition in commercial gluten-free bread: A shelf-life study. *LWT—Food Sci Technol*. 2016;70:88-95.
111. Trappey EF, Khouryieh H, Aramouni F, Herald T. Effect of sorghum flour composition and particle size on quality properties of gluten-free bread. *Food Sci Technol Int*. 2015;21(3):188-202.
112. Rózyło R, Dziki D, Gawlik-Dziki U, Biernacka B, Wójcik, M, Ziemichód, A. Physical and antioxidant properties of gluten-free bread enriched with carbo fibre. *Int Agrophys*. 2017;31:411-418.
113. Pérez-Quirce S, Lazaridou A, Biliaderis CG, Ronda F. Effect of  $\beta$ -glucan molecular weight on rice flour dough rheology, quality parameters of breads and in vitro starch digestibility. *LWT Food Sci Technol*. 2017;82:446-453.
114. Wolter A, Hager AS, Zannini E, Czerny M, Arendt EK. Influence of dextran-producing *Weissella cibaria* on baking properties and sensory profile of gluten-free and wheat breads. *Int J Food Microbiol*. 2014;172:83-91.
115. Dizlek H, Ozer MS. The Impacts of Various Ratios of Different Hydrocolloids and Surfactants on Quality Characteristics of Corn Starch Based Gluten-free Bread. *Cereal Res Commun*. 2016;44:298–308.
116. Ziobro R, Juszczak L, Witczak M, Korus J. Non-gluten proteins as structure forming agents in gluten free bread. *J Food Sci Technol*. 2016;53(1):571-580.

117. Mohammadi M, Azizi H, Neyestani TR, Hosseini H, Mortazavian AM. Development of gluten-free bread using guar gum and transglutaminase. *J Ind Eng Chem.* 2015;21:1398-1402.
118. Hatta E, Matsumoto K, Honda Y. Bacillolysin, papain, and subtilisin improve the quality of gluten-free rice bread. *J Cereal Sci.* 2015;61:41-47.
119. Caputo I, Lepretti M, Martucciello S, Esposito C. Enzymatic strategies to detoxify gluten: implications for celiac disease. *Enzyme Res.* 2010;2010:174354.
120. Diowksz A, Leszczynska J. Hypoallergenic wheat bread: Response to an emerging issue. *Food Agric Immunol.* 2014;25(4):535-544.
121. Brites C, Trigo MJ, Santos C, Collar C, Rosell CM. Maize-based gluten-free bread: Influence of processing parameters on sensory and instrumental quality. *Food Bioprocess Technol.* 2010;3:707–715.
122. Cornejo F, Rosell CM. Influence of germination time of brown rice in relation to flour and gluten free bread quality. *J Food Sci Technol.* 2015;52(10):6591-6598.
123. Marti A, Marengo M, Bonomi F, Casiraghi MC, Franzetti L, Pagani MA, i sur. Molecular features of fermented teff flour relate to its suitability for the production of enriched gluten-free bread. *LWT Food Sci Technol.* 2017;78:296-302.
124. Kringel DH, da Silva Filipini G, de Las Mercedes Salas-Mellado M. Influence of phosphorylated rice flour on the quality of gluten-free bread. *Int J Food Sc. Technol.* 2017;52:1291–1298.
125. Pongjaruvat W, Methacanon P, Seetapan N, Fuongfuchat A, Gamonpilas C. Influence of pregelatinised tapioca starch and transglutaminase on dough rheology and quality of gluten-free jasmine rice breads. *Food Hydrocoll.* 2014;36:143-150.
126. Van Riemsdijk LE, van der Goot AJ, Hamer RJ. The use of whey protein particles in gluten-free bread production, the effect of particle stability. *Food Hydrocoll.* 2011;25(7):1744-1750.
127. Verma AK, Gatti S, Galeazzi T, Monachesi C, Padella L, Baldo GD, i sur. Gluten Contamination in Naturally or Labeled Gluten-Free Products Marketed in Italy. *Nutrients.* 2017;9(2):115.
128. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):937-939.

129. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(1):93-108.
130. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 2019;11(1):170.
131. Hager A-S, Wolter A, Jacob F, Zannini E, Arendt EK. Nutritional properties and ultra-structure of commercial gluten free flours from different botanical sources compared to wheat flours. *J Cereal Sci.* 2012;56:239–247.
132. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, i sur. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1333-1339.
133. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, i sur. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):132-137.
134. Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PH. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(4):359-363.
135. Polito C, Olivieri AC, Marchese L, Desiderio G, Pullano F, Rea F. Weight overgrowth of coeliac children on gluten-free diet. *Nutr Res.* 1992;12:353-358.
136. Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, i sur. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(4):408-412.
137. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):11–15.
138. Diamanti A, Capriati T, Basso MS. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients.* 2014;6(1):207–220.
139. Ukkola A, Maki M, Kurppa K. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):384–388.
140. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, i sur. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):723-729.



141. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, i sur. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):352-359.
142. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(1):1–15.
143. Leffler DA, Dennis M, Kelly CP. Celiac disease. U: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, urednici. *Yamada textbook of gastroenterology. Poglavlje 64, Celiac Disease.* Rochester (United Kingdom): PM Book Publishing; 2015.
144. Gilissen LJWJ, van der Meer IM, Smulders MJM. Why oats are safe and healthy for celiac disease patients. *Med Sci (Basel)* 2016;4(4).
145. Aaltonen K, Laurikka P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, Kurppa K. The Long-Term Consumption of Oats in Celiac Disease Patients Is Safe: A Large Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2017;9(6):611.
146. Freeman HJ. Adverse effects of gluten-free diets. *Int J Celiac Dis.* 2018;6:71–73.
147. Raehsler SL, Choung RS, Marietta EV, Murray JA. Accumulation of heavy metals in people on a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:244–251.
148. Lerner A, Matthias T. Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis. *Nutr Rev.* 2015;73:544–552.
149. Punshon T, Jackson BP. Essential micronutrient and toxic trace element concentrations in gluten containing and gluten-free foods. *Food Chem.* 2018;252:258–264.
150. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies. *Alcohol Alcohol.* 2011;46(2):105-112.
151. Rosén A, Ivarsson A, Nordyke K, Karlsson E, Carlsson A, Danielsson L, i sur. Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life. *BMC Pediatr.* 2011;11:32.

152. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Sharifi N, Fakhari A, Golamnejad M, Hashemi SH, i sur. Celiac disease in patients with chronic psychiatric disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(2):90-93.
153. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(2):136-145.
154. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(4):315-330.
155. Burger JPW, de Brouwer B, Hout J, Wahab PJ, Tummers M, Drenth JPH. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):399-406.
156. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms. *J Psychosom Res.* 2013;75(2):135-141.
157. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Mäki M, i sur. Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:75.
158. Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, Uluca U. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):303-306.
159. Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(3):189-193.
160. Tontini GE, Rondonotti E, Saladino V, Saibeni S, de Franchis R, Vecchi M. Impact of gluten withdrawal on health-related quality of life in celiac subjects: an observational case-control study. *Digestion.* 2010;82(4):221-228.
161. Mazzone L, Reale L, Spina M, Guarnera M, Lionetti E, Martorana S, i sur. Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress. *BMC Pediatr.* 2011;11:46.
162. Urban-Kowalczyk M, OEmigielski J, Gmitrowicz A. Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1961-1964.

163. Sainsbury K, Halmos EP, Knowles S, Mullan B, Tye-Din JA. Maintenance of a gluten free diet in coeliac disease: The roles of self-regulation, habit, psychological resources, motivation, support, and goal priority. *Appetite*. 2018;125:356-366.
164. Ramírez-Cervantes KL, Remes-Troche JM, Del Pilar Milke-García M, Romero V, Uscanga LF. Characteristics and factors related to quality of life in Mexican Mestizo patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:4.
165. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract*. 2002;5(3):105-113.
166. Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, i sur. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):27-31.
167. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, i sur. Hypervigilance to a Gluten-Free Diet and Decreased Quality of Life in Teenagers and Adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1438-1448.
168. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(3):374-382.
169. Dowd AJ, Tamminen KA, Jung ME, Case S, McEwan D, Beauchamp MR. Motives for adherence to a gluten-free diet: a qualitative investigation involving adults with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(6):542-549.
170. Ciacci C, D'Agate C, De Rosa A, Franzese C, Errichiello S, Gasperi V, i sur. Self-rated quality of life in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48(11):2216-2220.
171. Hallert C, Sandlund O, Broqvist M. Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scand J Caring Sci*. 2003;17(3):301-307.
172. Rosén A, Emmelin M, Carlsson A, Hammarroth S, Karlsson E, Ivarsson A. Mass screening for celiac disease from the perspective of newly diagnosed adolescents and their parents: a mixed-method study. *BMC Public Health*. 2011;11:822.
173. Sverker A, Ostlund G, Hallert C, Hensing G. Sharing life with a gluten-intolerant person--the perspective of close relatives. *J Hum Nutr Diet*. 2007;20(5):412-422.

174. Zarkadas M, Dubois S, Maclsaac K, Cantin I, Rashid M, Roberts KC, i sur. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(1):10-23.
175. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PH. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2007;20(5):423-430.
176. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res.* 2008;69(3):147-150.
177. Heymann AD, Leshno M, Endevelt R, Shamir R. The high cost of celiac disease in an Israeli Health Maintenance Organization. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):23.
178. Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE, Melton LJ 3rd, Lahr BD, Van Dyke CT, i sur. The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):261-269.
179. Singh J, Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5):479-486.
180. Fedorak RN, Switzer CM, Bridges RJ. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 4: celiac disease in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(6):350-352.
181. Violato M, Gray A, Papanicolas I, Ouellet M. Resource use and costs associated with coeliac disease before and after diagnosis in 3,646 cases: results of a UK primary care database analysis. *PLoS One.* 2012;7(7):e41308.
182. Rajpoot P, Sharma A, Harikrishnan S, Baruah BJ, Ahuja V, Makharia GK. Adherence to gluten-free diet and barriers to adherence in patients with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(5):380-386.
183. Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients.* 2020;12(8):2300.
184. Paganizza S, Zanotti R, D'Odorico A, Scapolo P, Canova C. Is Adherence to a Gluten-Free Diet by Adult Patients With Celiac Disease Influenced by Their Knowledge of the Gluten Content of Foods? *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(1):55-64.
185. Schieppatti A, Maimaris S, Nicolardi ML, Alimenti E, Venero M, Costetti M, i sur. Determinants and Trends of Adherence to a Gluten-Free Diet in Adult Celiac

- Patients on a Long-Term Follow-Up (2000-2020). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31672-31674.
186. Monzani A, Lionetti E, Felici E, Fransos L, Azzolina D, Rabbone I, i sur. Adherence to the Gluten-Free Diet during the Lockdown for COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey of Italian Subjects with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3467.
187. Mehta P, Pan Z, Riley MD, Liu E. Adherence to a Gluten-free Diet: Assessment by Dietician Interview and Serology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):e67-e70.
188. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, i sur. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-1465.
189. Casellas F, Rodrigo L, Lucendo AJ, Fernández-Bañares F, Molina-Infante J, Vivas S, i sur. Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(4):196-201.
190. Deepak C, Berry N, Vaiphei K, Dhaka N, Sinha SK, Kochhar R. Quality of life in celiac disease and the effect of gluten-free diet. *JGH Open*. 2018;2(4):124-128.
191. Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Caminero A. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):207-212.
192. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:226–245.
193. Rubio-Tapia A, Ludvigsson J, Brantner T, Murray J, Everhart J. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1538-1544.
194. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, i sur. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:477–486.

195. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, i sur. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:747–750.
196. Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, Bhatnagar S, Das P, Goswami A, i sur. Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:894–900.
197. Jansson-Knodell CL, King KS, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA, Rubio-Tapia A. Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):184-192.
198. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, i sur. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2700-2704.
199. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(3-4):43-47.
200. Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, See JA, Murray JA. Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease. *Gac Med Mex*. 2016;152(Suppl 2):38-46.
201. Ballesteros-Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Adults with Celiac Disease Following a Long-Term Gluten-Free Diet Is Similar to Non-Celiac. *Nutrients*. 2021;13(5):1626.
202. World Health Organization. Regional Office for Europe. Body Mass Index. Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> Pristupljeno: 15.siječnja 2022.
203. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(3):294-300.
204. Kautto E, Ivarsson A, Norström F, Högberg L, Carlsson A, Hörnell A. Nutrient intake in adolescent girls and boys diagnosed with coeliac disease at an early age is mostly comparable to their non-coeliac contemporaries. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(1):41-53.

205. Balamtekin N, Aksoy Ç, Baysoy G, Uslu N, Demir H, Köksal G, i sur. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients. *Turk J Pediatr.* 2015;57(4):374-379.
206. Jordá FC, López Vivancos J. Fatigue as a determinant of health in patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):423-427.
207. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, i sur. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):76-81.
208. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1236-1241.
209. Zuccotti G, Fabiano V, Dilillo D, Picca M, Cravidi C, Brambilla P. Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and the role of commercially available gluten-free products. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(5):436e44.
210. Calvo-Lerma J, Crespo-Escobar P, Martínez-Barona S, Fornés-Ferrer V, Donat E, Ribes-Koninckx C. Differences in the macronutrient and dietary fibre profile of gluten-free products as compared to their gluten-containing counterparts. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(6):930–936.
211. Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients.* 2021;13(6):1859.
212. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, i sur. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2021;13(8):2877.
213. Mayo Clinic. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/carbohydrates/art-20045705?pg=2>  
Pristupljeno: 01. veljače 2022.
214. González T, Larretxi I, Vitoria JC, Castaño L, Simón E, Churrua I, i sur. Celiac Male's Gluten-Free Diet Profile: Comparison to that of the Control Population and Celiac Women. *Nutrients.* 2018;10(11):1713.
215. Bascuñán KA, Elli L, Pellegrini N, Scricciolo A, Lombardo V, Doneda L, i sur. Impact of FODMAP Content Restrictions on the Quality of Diet for Patients with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2019;11(9):2220.

216. Jamieson JA, Neufeld A. Food sources of energy and nutrients among Canadian adults following a gluten-free diet. *Peer J*. 2020;8:e9590.
217. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):573-581.
218. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-4565.
219. Bacchetti T, Saturni L, Turco I, Ferretti G. The postprandial glucose response to some varieties of commercially available gluten-free pasta: a comparison between healthy and celiac subjects. *Food Funct*. 2014;5(11):3014-3017.
220. World Health Organisation (WHO) Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fibre, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients) World Health Organisation (WHO); Ženeva, Švicarska: 2007.
221. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion*. 2013;87(4):240-246.
222. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004;7(1a):245-250.
223. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82(11):996-1000.
224. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(9):756-760.
225. Abu Daya H, Lebwohl B, Smukalla S, Lewis SK, Green PH. Utilizing HDL levels to improve detection of celiac disease in patients with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):769-770.
226. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-571.
227. Shiha MG, Marks LJ, Sanders DS. Diagnosing coeliac disease in the elderly: a United Kingdom cohort study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(1):37-43.



228. Bituh M, Žižić V, Panjkota Krbavčić I, Zadro Z, Colić Barić I. Gluten-Free Products Are Insufficient Source of Folate and Vitamin B12 for Coeliac Patients. *Food Technol Biotechnol*. 2011;49(4):511-516.
229. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):705-712.
230. Younes M, Ben Youssef H, Safer L, Fadoua H, Zrour S, Bejia I, i sur. Prevalence of bone loss in adult celiac disease and associated factors: a control case study. *Tunis Med*. 2012;90(2):129-135.
231. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(3):154-162.
232. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol*. 2012;63(4):270-276.
233. Barone MV, Caputo I, Ribecco MT, Maglio M, Marzari R, Sblattero D, i sur. Humoral immune response to tissue transglutaminase is related to epithelial cell proliferation in celiac disease. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1245-1253.
234. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*. 1999;116(3):566-572.
235. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, i sur. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008;205(1):143-154.
236. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(6):1295-1300.
237. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, i sur. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):530-536.
238. Moreno ML, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients*. 2017;9(1):46.
239. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, i sur. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1079-1087.

240. Kaukinen K, Peräaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, i sur. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1237-1245.
241. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43.
242. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, i sur. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(6):473-480.
243. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(3):689-701.
244. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion.* 2002;66(3):178-185.
245. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(37):6306-6321.
246. Costa AF, Sugai E, Temprano MP, Niveloni SI, Vázquez H, Moreno ML, i sur. Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1409-1420.
247. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, Ijaz UZ, Duncan H, Buchanan E, i sur. Comparison of Clinical Methods With the Faecal Gluten Immunogenic Peptide to Assess Gluten Intake in Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):356-360.
248. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, i sur. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66(2):250-257.
249. Garcia-Peris M, Donat Aliaga E, Roca Llorens M, Masip Simó E, Polo Miquel B, Ribes Koninckx C. Anti-tissue transglutaminase antibodies not related to gluten intake. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;89(5):279-285.

250. Sey MS, Parfitt J, Gregor J. Prospective study of clinical and histological safety of pure and uncontaminated Canadian oats in the management of celiac disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(4):459-464.
251. Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(5):559-565.
252. Maglio M, Mazzarella G, Barone MV, Gianfrani C, Pogna N, Gazza L, i sur. Immunogenicity of two oat varieties, in relation to their safety for celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(10):1194-1205.
253. 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):656-676.
254. Porcelli B, Ferretti F, Biviano I, Santini A, Cinci F, Vascotto M, i sur. Testing for fecal gluten immunogenic peptides: a useful tool to evaluate compliance with gluten-free diet by celiacs. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):631-637.
255. Nestares T, Martín-Masot R, Labella A, Aparicio VA, Flor-Aleman M, López-Frías M, i sur. Is a Gluten-Free Diet Enough to Maintain Correct Micronutrients Status in Young Patients with Celiac Disease? *Nutrients.* 2020;12(3):844.
256. Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Gasbarrini G. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):391-397.
257. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, i sur. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis.* 2010 ;42(10):685-691.
258. Al Nofaie ND, Al Ahmadi JR, Saadah OI. Health related quality of life among Saudi children and adolescents with celiac disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(1):26-31.
259. Barrio J, Román E, Cilleruelo M, Márquez M, Mearin ML, Fernández C. Health-Related Quality of Life in Spanish Children With Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):603-608.
260. Enaud R, Tetard C, Dupuis R, Laharie D, Lamireau T, Zerbib F, i sur. Compliance with Gluten Free Diet Is Associated with Better Quality of Life in Celiac Disease. *Nutrients.* 2022;14(6):1210.

261. Violato M, Gray A. The impact of diagnosis on health-related quality of life in people with coeliac disease: a UK population-based longitudinal perspective. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):68.
262. Samasca G, Sur G, Lupan I, Deleanu D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):139-143.
263. White LE, Bannerman E, Gillett PM. Coeliac disease and the gluten-free diet: a review of the burdens; factors associated with adherence and impact on health-related quality of life, with specific focus on adolescence. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(5):593-606.
264. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(4):567-575.
265. Crocker H, Jenkinson C, Peters M. Healthcare experiences and quality of life of adults with coeliac disease: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(6):741-751.
266. Al-Qefari SN, Al Twijri AW, Al-Adhath AM, Al-Rashed OA, Al-Jarallah B. Health-Related Quality of Life among Patients with Celiac Disease in Saudi Arabia. *Ann Med Health Sci Res.* 2018;8:74-77.
267. Mehtab W, Chauhan A, Agarwal A, Singh A, Rajput MS, Mohta S, i sur. Impact of Corona Virus Disease 2019 pandemic on adherence to gluten-free diet in Indian patients with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(6):613-620.
268. Black JL, Orfila C. Impact of coeliac disease on dietary habits and quality of life. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(6):582-587.
269. Pelegrí Calvo C, Soriano del Castillo JM, Mañes Vinuesa J. Quality of life and diagnosis process in adult celiacs from the Valencian Community. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1293-1297.
270. Aziz I, Sanders DS. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? *Proc Nutr Soc.* 2012 Nov;71(4):538-544.
271. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akçören Z, i sur. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(5):503-550.

272. Parnell ND, Ciclitira PJ. Review article: coeliac disease and its management. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):1-13.

## 11 ŽIVOTOPIS

Cecilija Rotim rođena je 21. lipnja 1986. godine u Šibeniku. Srednju medicinsku školu završava u Šibeniku 2005. godine te s uspjehom završava redovni preddiplomski studij sestrinstva pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu. Godine 2013. upisuje sveučilišni diplomski studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu te postaje dobitnicom Dekanove nagrade za najbolji uspjeh u akademskoj godini. Također, uspješno je završila Pedagoško-psihološku naobrazbu pri Učiteljskom fakultetu u Zagrebu (2009.) i program Menadžment u zdravstvu pri Poslovnom učilištu Experta u Zagrebu (2015.). Autor je i koautor velikog broja stručnih i znanstvenih radova te pet stručnih knjiga iz područja sestrinstva i medicine. Član je uredništva informativnog glasila Hrvatske komore medicinskih sestara „Plavi fokus“ i glavna urednica on-line časopisa „SHOCK“ u izdanju Hrvatskog društva medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije. Viši predavač je pri Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvene studije Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu. Predsjednica je Podružnice Hrvatske komore medicinskih sestara Grada Zagreba od listopada 2016. godine, a 2017. godine imenovana je za *Croatian Chief Nursing Officer* pri Ministarstvu zdravstva. Svoje radno iskustvo stekla je na Odjelu za opekline i Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za traumatologiju i u Uredu za osiguranje i unaprjeđenje kvalitete zdravstvene zaštite, KBC Sestre milosrdnice kao viši koordinator za edukaciju u sestrinstvu. Pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar" zapošljava se 2018. godine gdje biva imenovana za Glavnu sestru, pomoćnicu ravnatelja za sestrinstvo. Funkciju Ravnateljice Poliklinike Rotim obnaša od mjeseca studenoga 2021. godine.

## 12 Prilog

### Upitnik o kvaliteti života za oboljele od celijakije – CDQ

Molim Vas da razmislite o Vašem životu unatrag mjesec dana (30 dana) i pogledate sljedeće tvrdnje. Svaka tvrdnja ima 5 mogućih odgovora.

Za svaku tvrdnju označite jedan od odgovora koji se najbolje podudara s Vašim osjećajima.

	1. Iznimno	2. Značajno	3. Djelomično	4. Malo	5. Nimalo
1. Osjećam se limitirano zbog svoje bolesti					
2. Brinem se da ću patiti zbog svoje bolesti					
3. Zabrinut/a sam da će moja bolest posljedično uzrokovati druge zdravstvene probleme					
4. Zabrinut/a sam da zbog svoje bolesti imam povećan rizik od nastanka karcinoma					
5. Osjećam se socijalno stigmatizirano zbog svoje bolesti					
6. Osjećam se limitirano kada objeđujem u društvu					
7. Osjećam se loše jer ne smijem konzumirati hranu koja se poslužuje na raznim proslavama (torte, kolači, pizza..)					
8. Ne smatram kako je bezglutenska prehrana dovoljno učinkovita terapija za moju bolest					
9. Smatram kako nema dovoljno poznatih terapija vezano za moje liječenje					
10. Osjećam se depresivno zbog svoje bolesti					
11. Osjećam strah zbog svoje bolesti					
12. Smatram kako ne znam dovoljno o ovoj bolesti					
13. Osjećam se preopterećeno zbog svoje bolesti					
14. Moj socijalni život pati zbog moje bolesti					
15. Imam poteškoća kada putujem ili sam dulje odsutan/odsutna od kuće					
16. Smatram kako ne mogu voditi normalan život					
17. Bojim se objedovati izvan kuće zbog mogućnosti da je moj obrok kontaminiran glutenom					
18. Zabrinut/a sam za svoje članove obitelji zbog mogućnosti razvitka celijakije/NCGS-a					
19. Stalno razmišljam o hrani					
20. Zabrinut/a sam za dugoročnu kvalitetu života					