

# Celijakija i necelijalne preosjetljivosti na gluten

---

Jurak, Anđela

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:448726>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anđela Jurak**

**CELIJAKIJA I NECELIJAČNE  
PREOSJETLJIVOSTI NA GLUTEN**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Nevena Baršića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA:**

Anti-tTG – protutijela protiv tkivne transglutaminaze (eng. *anti-tissue transglutaminase*)

ATIs – amilaza tripsin inhibitori (eng. *amylase-trypsin inhibitors*)

DBPC – eng. *double-blind placebo-controlled challenge*

DGP – deaminirani glijadinski peptidi (eng. *deamidated gliadin peptides*)

EATL – s enteropatijom udružen T-stanični limfom (eng. *enteropathy-associated T cell lymphoma*)

EMA – eng. *endomysium antibodies*

ESPGHN – eng. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

FODMAPs – eng. *fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols*

FOS – eng. *fructooligosaccharides*

GOS – eng. *galactooligosaccharides*

HLA - glavni kompleks gena tkivne podudarnosti u čovjeka (eng. *human leukocyte antigen*)

IEL – intraepitelni limfociti (eng. *intraepithelial lymphocytes*)

Ig - imunoglobulin

NCGS – necelijačna preosjetljivost na gluten (eng. *non-celiac gluten sensitivity*)

NHANES - eng. *National Health and Nutrition Examination Survey*

Pr-EATL – eng. *pre-enteropathy-associated T cell lymphoma*

RC – refraktorna celijakija (eng. *refractory celiac disease*)

TEDDY – eng. *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*

TLR – eng. *toll like receptor*

ULN – eng. *upper limit of normal*

## SADRŽAJ

1	SAŽETAK	
2	SUMMARY	
3	UVOD.....	1
4	GLUTEN .....	2
5	CELIJAKIJA .....	3
5.1	DEFINICIJA .....	3
5.2	EPIDEMIOLOGIJA .....	3
5.3	RIZIČNI ČIMBENICI.....	4
5.4	KLINIČKA SLIKA .....	5
5.5	DIJAGNOSTIKA .....	6
5.5.1	SEROLOGIJA .....	6
5.5.2	ENDOSKOPIJA I HISTOPATOLOGIJA .....	7
5.5.3	POSTAVLJANJE DIJAGNOZE U DJEČJOJ DOBI.....	8
5.6	LIJEČENJE .....	9
5.7	REFRAKTORNA CELIJAKIJA.....	10
6	NECELIJAČNE PREOSJETLJIVOSTI NA GLUTEN.....	12
6.1	DEFINICIJA .....	12
6.2	AMILAZA-TRIPSIN INHIBITORI (ATIs) .....	12
6.3	FERMENTABILNI OLIGO-, DI- I MONOSAHARIDI I POLIOLI (FODMAPs).....	13
6.4	KLINIČKA SLIKA .....	13
6.5	DIJAGNOZA.....	14
6.6	LIJEČENJE .....	15
7	ZAKLJUČAK .....	16
8	ZAHVALE.....	17
9	LITERATURA.....	18
10	ŽIVOTOPIS.....	21

## 1 SAŽETAK

### **Celijakija i necelijačne preosjetljivosti na gluten**

**Anđela Jurak**

Celijakija i necelijačne preosjetljivosti na gluten spadaju u skupinu poremećaja povezanih s glutenom. Gluten i njemu slični proteini nalaze se u pšenici, raži, ječmu i zobi. Celijakija je autoimuna bolest koja nastaje kod genetski predisponiranih osoba nakon konzumacije glutena. Tipični simptomi celijakije su dijareja s ili bez steatoreje, gubitak na težini i usporen rast i razvoj. Za postavljanje dijagnoze koristi se kombinacija seroloških testova i endoskopskog pregleda uz uzimanje biopsije i patohistološku analizu. Patohistološki celijakiju karakterizira atrofija resica i hipertrofija kripte te porast broja intraepitelnih limfocita. Trenutno jedina dostupna terapija jest strogo pridržavanje bezglutenskoj dijeti. Refraktorna celijakija je oblik celijakije u kojem ne dolazi do poboljšanja simptoma unatoč prehrani bez glutena tijekom najmanje 12 mjeseci. Razlikuju se tip I i tip II koji se smatra pre-limfomom zbog visokog rizika od transformacije u s enteropatijom udružen T-stanični limfom. Necelijačna preosjetljivost na gluten (NCGS) prezentira se sličnim simptomima kao i celijakija. Postavljanje sigurne dijagnoze NCGS je otežano jer trenutno ne postoje osjetljivi i specifični biomarkeri. Kao i kod celijakije jedina terapija jest prehrana bez glutena.

**KLJUČNE RIJEČI:** celijakija, necelijačna preosjetljivost na gluten, bezglutenska dijeta, refraktorna celijakija

## 2 SUMMARY

### **Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity**

#### **Andela Jurak**

Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity are a part of gluten-related disorders. Gluten and gluten like proteins are found in wheat, rye, barley and oats. Celiac disease is an autoimmune disorder that develops in genetically predisposed individuals after gluten consumption. Typical symptoms are diarrhea with or without steatorrhea, weight loss and failure to thrive. A combination of serology and endoscopy with biopsy and pathohistological analysis is used to establish the diagnosis. Pathohistological findings characteristic of celiac disease are villous atrophy, crypt hyperplasia and increased density of intraepithelial lymphocytes. Currently, the only available treatment is strict adherence to a gluten-free diet. Refractory celiac disease is a form of celiac disease characterized by persisting symptoms despite adhering to the gluten-free diet for at least 12 months. Two types of refractory celiac disease are recognized, type I and type II, which is also considered pre-lymphoma due to a high risk of transformation into enteropathy-associated T cell lymphoma. Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) presents with similar symptoms as celiac disease. Due to the lack of sensitive and specific biomarkers, establishing a clear NCGS diagnosis is difficult. As with celiac disease, the only available treatment is strict adherence to a gluten-free diet.

KEY WORDS: celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, gluten free diet, refractory celiac disease



### 3 UVOD

Poremećaji povezani s glutenom se prema patofiziološkom mehanizmu nastanka dijele u tri velike kategorije. Prvu kategoriju čine autoimune bolesti u koje se ubrajaju celijakija, dermatitis herpetiformis i glutenska ataksija, drugu kategoriju tvore alergije poput alergije na pšenicu, a treću kategoriju čini necelijachna preosjetljivost na gluten. Svim navedenim stanjima zajedničko je da se simptomi javljaju, ovisno o stanju, nekoliko minuta do dana nakon konzumacije glutena te da se prelaskom na dijetu bez glutena ti simptomi povlače (1).

## 4 GLUTEN

Najveći udio proteina u pšeničnom zrnu čini gluten. Glavni proteini unutar molekule glutena su gliadin i glutenin, koji se zajedničkim imenom zovu prolamini te su netopljivi u vodi. Svojstva glutena su da poboljšava teksturu, okus i zadržava vlažnost što ga čini izuzetno vrijednim sastojkom u tjestenini, kruhu i ostalim pekarskim proizvodima. Zbog tih svojstava koristi se i kao aditiv u cijelom nizu proizvoda poput prerađenog mesa, vegetarijanskih zamjena za meso, a kao zgušnjivač koristi se u proizvodnji bombona, sladoleda, maslaca, preljeva za salate, marinade. Termin „gluten“ obuhvaća i gliadinu slične proteine koji se nalaze u raži (sekalin), ječmu (hordein) i zobi (avenini). Prema nacionalnom istraživanju provedenom u Danskoj medijan unosa glutena za odrasle osobe u dobi između 20 i 75 godina iznosi 10.4 g/dan (2).

## 5 CELIJAKIJA

### 5.1 DEFINICIJA

Celijakija, poznata još kao i netropska spru i glutenska enteropatija, autoimuna je bolest koja nastaje kod genetski predisponiranih osoba nakon razvoja imunološke reakcije na gluten (3). Primarno je pogođena sluznica tankog crijeva, no u kliničkoj slici može se prezentirati s nizom intestinalnih i ekstraintestinalnih simptoma. Genetski predisponirane osobe su nositelji HLA-DQ2 i/ili HLA-DQ8 haplotipova, međutim od 40% populacije nositelja HLA-DQ2/DQ8 haplotipova svega 2% do 3% razvije celijakiju što sugerira postojanje i drugih čimbenika rizika (4).

### 5.2 EPIDEMIOLOGIJA

Na svjetskoj razini prevalencija celijakije dijagnosticirane samo serologijom iznosi 1.4%, dok je prevalencija biopsijom potvrđene celijakije 0.7% (5). Stvarna prevalencija je negdje između te dvije vrijednosti jer niti jedan trenutno dostupan serološki test nema 100% specifičnost, a s druge strane dio pacijenata s pozitivom serologijom ne pristaje na daljnju endoskopsku obradu. Incidencija i prevalencija celijakije u cijelom svijetu je u porastu. Dio porasta pripisuje se povećanoj svijesti liječnika i pacijenata o celijakiji te povećanoj dostupnosti i osjetljivosti seroloških testova, međutim sve je više dokaza da je riječ i o stvarnom porastu incidencije. Prevalencija celijakije razlikuje se u pojedinim zemljama pa je tako u Europi najmanja prevalencija bolesti u Njemačkoj, a najveća u Švedskoj i Finskoj

(3). Razlike u prevalenciji postoje i unutar iste države, primjerice u Indiji u sjevernoj Punjab regiji prevalencija celijakije iznosi 1.2% dok je na jugu Indije ona svega 0.1% (5). Ta razlika se ne može pripisati ni genetskim ni okolišnim čimbenicima te je uzrok zasada nepoznat. U Sjedinjenim Američkim Državama utvrđene su i razlike u prevalenciji među različitim rasama i etnicitetima. Prema podacima „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)“ seroprevalencija među Afroamerikancima iznosi 0.2%, među Hispanoamerikancima 0.3%, a među bijelcima 1% (6). Omjer prevalencije celijakije između žena i muškaraca kreće se od 1:3 do 1.5:1. Celijakija se javlja u svim dobnim skupinama te je više od 70% novodijagnosticiranih starije od 20 godina (7). Za dio tih odraslih smatra se da su imali neprepoznatu celijakiju još od djetinjstva, međutim za dio se vjeruje da su izgubili toleranciju na gluten tek u odrasloj dobi.

### 5.3 RIZIČNI ČIMBENICI

Osnovni uvjet za razvoj celijakije jest prisutnost HLA DQ2/DQ8 haplotipova. Podatak da svega 1% nositelja razvije celijakiju te da se među jednojajčanim blizancima celijakija u oba blizanca razvija tek u 49% do 83% slučajeva ukazuje da uz nužnu genetsku predispoziciju postoje i okolišni čimbenici rizika (5). Kao jedan od mogućih rizičnih čimbenika smatrao se rano uvođenje glutena u prehranu dojenčadi. S ciljem prevencije bolesti provedeno je nekoliko istraživanja unutar skupina dojenčadi s povećanim rizikom, ali nije dokazana povezanost između vremena uvođenja glutena u prehranu i kasnijeg razvoja celijakije te je danas preporuka European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHN) da se gluten uvede u prehranu između 4 i 12 mjeseci

starosti. Najnovija kohortna istraživanja provedena u Norveškoj, SAD-u te internacionalno kohortno istraživanje između Finske, Njemačke, Švedske i SAD-a ukazuju na moguću povezanost količine konzumacije glutena u dojenačkom razdoblju s kasnijim razvojem celijakije. Gastrointestinalne infekcije, posebice infekcije rotavirusom, reovirusom te *Campylobacter spec.* u dojenačkoj dobi se također povezuju s razvojem celijakije u kasnijem djetinjstvu. Prema The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) istraživanju cijepljenje protiv rotavirusa ima zaštitnu ulogu (8).

#### 5.4 KLINIČKA SLIKA

U kliničkoj slici oboljelih od celijakije razlikuju se tipični i netipični simptomi. Tipični su simptomi malapsorpcije odnosno dijareja s ili bez steatoreje, gubitak na težini te usporen rast i razvoj. Oni su češći kod djece, posebice kod mlađih od tri godine. Većina pacijenata prezentira se sa netipičnim simptomima poput mikrocitne anemije, koja je prisutna u do 40% oboljelih te je posljedica nedovoljne apsorpcije željeza ili kronične upale, ili rjeđe s makrocitnom anemijom zbog manjka folne kiseline ili vitamina B12 (9). Otprilike 70% pacijenata u trenutku dijagnoze ima osteopeniju ili osteoporozu, koje su posljedica smanjene apsorpcije kalcija i vitamina D3. Ostali netipični simptomi su konstipacija, nadutost, bolovi u abdomenu, oštećenja zubne cakline, aftozni stomatitis, povišeni jetreni enzimi, umor, neurološki simptomi poput glavobolje, parestezija, ataksije, promjene u reproduktivnom zdravlju poput kasne menarhe, amenoreje, ponavljanih spontanih pobačaja, preuranjenog poroda, rane menopauze (5,7,9). Celijakija je povezana s nizom autoimunih, idiopatskih i kromosomskih bolesti kao što su dijabetes melitus tip 1,

Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis, izolirana IgA deficijencija, IgA nefropatija, dermatitis herpetiformis, cerebelarna ataksija, epilepsija, idiopatska dilatativna kardiomiopatija, Downov sindrom, Turnerov sindrom i Williams-Beuren sindrom. Preporuka je kod tih pacijenata učiniti serološko testiranje na celijakiju (7,9).

## 5.5 DIJAGNOSTIKA

### 5.5.1 SEROLOGIJA

Za otkrivanje celijakije danas je razvijeno nekoliko seroloških testova. Prvi u uporabi je bio IgA test na antiglijadinska protutijela, međutim zbog niske osjetljivosti (85%) i specifičnosti (90%) danas se više ne koristi u rutinskoj dijagnostici. IgA protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) danas se koriste kao prvi test u dijagnostici celijakije zbog najveće osjetljivosti (98%) i visoke specifičnosti (98%). Važna je i visina titra IgA anti-tTG protutijela: što je titar viši veća je vjerojatnost da je riječ o stvarno pozitivnom rezultatu. IgA protutijela na endomizijum (EMA) imaju visoku osjetljivost (95%) te najveću specifičnost (99%) pa se preporučuje kao potvrdni test, prvenstveno u slučajevima kada je titar IgA anti-tTG protutijela nizak. Posljednja skupina protutijela su IgA protutijela na deaminirane glijadinske peptide (DGP) čija je osjetljivost 88%, a specifičnost 90%. S obzirom da 2-3% pacijenata s celijakijom ima i izoliranu IgA imunodeficijenciju, prilikom testiranja uz IgA anti-tTG protutijela nužno je izmjeriti i ukupni IgA. U slučaju prisutne IgA imunodeficijencije preporuka je izmjeriti IgG-DGP (osjetljivost 80%, specifičnost 98%) i/ili

IgG anti-tTG (osjetljivost 70%, specifičnost 95%) protutijela (7). Svi serološki testovi ovise o unosu glutena te je nužno da se pacijenti tijekom obrade pridržavaju dijeta koja sadrži gluten. Nakon 6-12 mjeseci strogog pridržavanja bezglutenskoj dijeti, serološki testovi će postati negativni kod 80% pacijenata, a nakon 5 godina bezglutenske dijeta, serološki testovi su negativni u više od 90% slučajeva (7).

### 5.5.2 ENDOSKOPIJA I HISTOPATOLOGIJA

S obzirom da niti jedan zasad dostupan serološki test nema 100% osjetljivost i specifičnost, endoskopski pregled i biopsija još uvijek predstavljaju zlatni standard u dijagnostici celijakije. Endoskopski za celijakiju je karakteristična slika fisura sluznice, mozaicizam, atrofija sluznice sa vidljivim krvnim žilama podsluznice te gubitak Kerckringovih nabora. Otprilike trećina novodijagnosticiranih pacijenata prilikom endoskopskog pregleda ima normalan izgled sluznice te je stoga pri svakoj sumnji na celijakiju nužno učiniti i biopsiju sluznice. Potrebno je uzeti najmanje četiri uzorka sluznice duodenuma jer sluznica nije u svim dijelovima podjednako zahvaćena promjenama. Preporuka je uzeti i dva uzorka sluznice bulbosa duodenuma. Mikroskopski normalan omjer dužine resica i dubine kripte kreće se od 3:1 do 5:1, a za bulbus duodenuma on normalno iznosi 2:1. Kod oboljelih od celijakije dolazi do atrofije resica i hipertrofije kripte. Intraepitelni limfociti (IEL) su normalno prisutni unutar epitela crijevnih resica te se njihov broj smanjuje od baze prema vrhu resica. U celijakiji dolazi do povećanja broja intraepitelnih limfocita te su oni podjednako raspoređeni duž cijele crijevne resice, što je

jedan od najosjetljivijih znakova celijakije, međutim nije specifičan i takav porast limfocita vidljiv je i kod infekcije *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, virusnih enteritisa te nizu drugih stanja. 25 IEL/100 epitelnih stanica predstavlja siguran porast broja intraepitelnih limfocita, a najveći udio tvore CD8+ citotoksični limfociti T. Patohistološke promjene na sluznici klasificiraju se prema Marshovoj, Marsh modificiranoj ili Corazza klasifikaciji. Kao i serološki testovi i patohistološke promjene na sluznici ovise o unosu glutena te će kod većine doći do obnove sluznice nakon 6-24 mjeseca pridržavanja bezglutenskoj dijeti (7).

### 5.5.3 POSTAVLJANJE DIJAGNOZE U DJEČJOJ DOBI

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020. godine izdalo je najnovije smjernice za postavljanje dijagnoze celijakije u pedijatrijskoj populaciji. Kod djece kod koje se sumnja na celijakiju prvo je potrebno izmjeriti anti-tTG IgA i ukupni IgA. Ukoliko nije prisutna IgA imunodeficijencija te je titar anti-tTG IgA  $\geq 10$  gornje granice normale (eng. upper limit of normal (ULN)) iz novog uzorka krvi potrebno je izmjeriti EMA IgA. Ako je i EMA IgA pozitivan može se sa sigurnošću postaviti dijagnoza celijakije i bez uzimanja biopsije. U odnosu na prethodne smjernice iz 2012. godine HLA testiranje više nije potrebno za postavljanje dijagnoze bez biopsije. Djeci čiji je titar anti-tTG IgA  $< 10$  ULN te kod kojih je prisutna IgA imunodeficijencija potrebno je uzeti biopsiju kako bi se mogla postaviti dijagnoza (10).



## 5.6 LIJEČENJE

Jedina trenutno dostupna terapija protiv celijakije jest strogo pridržavanje dijeti bez glutena. Oboljeli ne smiju jesti hranu koja sadrži pšenicu, ječam te raž, dok konzumacija zobi kod većine pacijenata ne uzrokuje tegobe. Razina tolerancije na unos glutena razlikuje se od pacijenta do pacijenta, međutim smatra se da dnevni unos <10 mg glutena neće dovesti do oštećenja sluznice. Svim novodijagnosticiranim pacijentima preporuča se savjetovanje s nutricionistima specijaliziranim za celijakiju kako bi im se olakšao prelazak na prehranu bez glutena. Kod većine oboljelih strogo pridržavanje bezglutenskoj prehrani dovesti će do nestanka simptoma bolesti i obnove sluznice duodenuma (7). U trenutku postavljanja dijagnoze, mnogi pacijenti imaju manjak niza mikronutrijenata kao posljedica dugotrajne malapsorpcije. Manjak željeza prisutan je u 28% do 50% pacijenata te se uz pridržavanje dijetu i konzumaciju hrane bogate željezom njegove zalihe popravljaju (11). U slučajevima izrazitog manjka željeza, koji se ne popravlja s oralnim pripravcima, potrebna je intravenozna nadoknada. Manjak folata i vitamina B12 također se popravlja uz dijetu, međutim potrebna je kratkotrajna nadoknada, posebice folata s obzirom da je bezglutenska prehrana uglavnom siromašna folatima. Razine kalcija i vitamina D se normaliziraju unutar 1-2 godine strogog pridržavanje dijetu, a kod nekih pacijenata dolazi i do obnove koštane mase. Mogući su i manjak cinka, bakra te vitamina B6 koji se također popravljaju uz dijetu. Svi navedeni deficiti mikronutrijenata češći su kod odraslih bolesnika nego kod djece. Bezglutenska dijeta siromašna je vlaknima što može dovesti do konstipacije pa se bolesnicima preporuča konzumacija hrane bogate vlaknima poput riže cjelovitog zrna, kukuruza, krumpira. Brojni proizvodi bez glutena imaju povišen glikemijski

indeks, povećani udio masti te smanjeni udio proteina u odnosu na iste proizvode koji sadrže gluten (7). Nekoliko studija pokazuje rizik od razvoja metaboličkog sindroma i jetrene steatoze kao posljedica bezglutenske dijeta (12).

## 5.7 REFRAKTORNA CELIJAKIJA

Refraktorna celijakija (RC) definira se kao perzistentni nalaz malapsorpcije i vilusne atrofije na biopsijama duodenalne sluznice unatoč strogo pridržavanju bezglutenskoj dijeti tijekom najmanje 12 mjeseci (13). Prije postavljanja dijagnoze refraktorne celijakije potrebno je isključiti druge moguće uzroke vilusne atrofije i malapsorpcije. RC se dijeli na dva tipa s različitim terapijskim mogućnostima i prognozom pa ih je nužno razlikovati. Tip I karakterizira manje od 20% promijenjenih IEL-a, odnosno limfocita koji na površini nemaju CD3 i CD8, ali imaju unutarstaničnu ekspresiju CD3, dok je u tipu II njihov postotak iznad 20%. Tip II se još smatra pre-limfomom (Pr-EATL) ili limfomom niskog gradusa jer ima visok rizik od transformacije u s enteropatijom udružen T-stanični limfom (EATL) (7). Prevalencija RC među oboljelima od celijakije iznosi 0.31% do 0.38%, odnosno 0.002% u općoj populaciji, te je većina novooboljelih starija od 50 godina (13). Primarnom refraktornošću smatra se kad simptomi perzistiraju unatoč bezglutenskoj dijeti, dok kod sekundarne refraktornosti nakon inicijalnog dobrog odgovora na dijetu dolazi do ponovnog javljanja simptoma. Dijareja je glavni simptom u oba oblika RC. Ostali simptomi su bolovi u abdomenu, gubitak težine, noćno znojenje, anemija, manjak vitamina, umor. Svi navedeni simptomi izraženiji su u tipu II RC. Prvi korak u postavljanju dijagnoze RC jest

provjera prvotne dijagnoze celijakije, a zatim provjera kvalitete pridržavanja bezglutenskoj dijeti. Imunohistokemijskim metodama potrebno je potvrditi postojanje i udio promijenjenih IEL-a kako bi se mogao odrediti tip RC. Radiološkim metodama je potrebno utvrditi je li došlo do razvoja komplikacija poput ulceroznog jejunitisa i EATL koji su mogući kod tipa II RC. RC nije moguće izliječiti te je cilj trenutno dostupne terapije nadoknada nutritivskih deficita te spriječiti razvoj EATL-a. Prva linija terapije za oba tipa RC jest budezonid u otvorenoj kapsuli kako bi se pojačalo njegovo djelovanje u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Druga linija terapije za tip I su imunosupresivi poput infliksimaba i azatioprina. Uporaba imunosupresiva se ne preporučuje u tipu II zbog mogućnosti razvoja EATL. Druga linija liječenja za tip II su kemoterapeutici poput cladribina, pentostatina, fludarabina čija je uloga uništiti promijenjene IEL iz kojih se može razviti EATL. Alternativno moguća je kombinacija visoke doze kemoterapeutika te potom autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica. Petogodišnje preživljenje za tip I RC iznosi 96%, dok je za tip II 58%. U slučaju razvoja EATL, petogodišnje preživljenje se smanjuje na svega 8%. Rizični čimbenici za razvoj EATL su starija dob, muški spol, HLA-DQ2 homozigotnost te ulcerozni jejunitis (13).

## 6 NECELIJAČNE PREOSJETLJIVOSTI NA GLUTEN

### 6.1 DEFINICIJA

Necelijačna preosjetljivost na gluten (NCGS) definira se kao sindrom s intestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima koji su povezani uz konzumaciju hrane koja sadrži gluten, a kod osoba kod kojih je isključena celijakija i alergija na pšenicu (14). Zasad ne postoje biomarkeri pomoću koji bi se mogla sa sigurnošću postaviti dijagnoza NCGS te je stoga nužno prvo isključiti dijagnozu celijakije i alergije na pšenicu. Za razliku od te dvije dijagnoze kod NCGS ne dolazi do oštećenja sluznice crijeva odnosno do senzibilizacije na pšenične proteine. HLA-DQ2 i HLA-DQ8 haplotipovi koji su nužna predispozicija za razvoj celijakije, prisutni su tek kod 50% oboljelih od NCGS (15). U patogenezi NCGS se uz gluten navode i FODMAPs te ATIs pa se preporučuje promjena naziva u necelijačna preosjetljivost na pšenicu. Točna prevalencija NCGS nije poznata. Prema istraživanjima, koja su koristila podatke iz samoprijavjujućih anketa, prevalencija se kreće između 0.49% i 14.9% (14).

### 6.2 AMILAZA-TRIPISIN INHIBITORI (ATIs)

Amilaza-tripsin inhibitori su albumini koji tvore 2% - 4% ukupnih proteina zrna pšenice (2). ATIs su izrazito otporni na razgradnju intestinalnim proteazama i kod oboljelih preko toll-like receptora 4 (TLR4) dovode do otpuštanja proupalnih citokina iz monocita, makrofaga i dendritičkih stanica (15).

### 6.3 FERMENTABILNI OLIGO-, DI- I MONOSAHARIDI I POLIOLI (FODMAPs)

FODMAPs su skupina kratkolančanih šećera s manje od 10 ugljikovih atoma u molekuli. U FODMAPs spadaju fruktoza, laktoza, polioli, sorbitol, manitol, fruktooligosaharidi (FOS) te galaktooligosaharidi (GOS) . U hranu bogatu FODMAP-ima ubrajaju se luk, šparoge, cvjetača, artičoka, grašak, marelica, višnja, kruška, šljiva, pšenica, ječam, raž. Konzumacija hrane bogate FODMAPs molekulama može uzrokovati ili pogoršati simptome kod oboljelih od NCGs i drugih upalnih bolesti crijeva. Molekule iz FODMAPs skupine se ne mogu razgraditi niti apsorbirati u probavnom traktu, u lumenu crijeva one prouzrokuju jak osmotski efekt te dolazi do njihove brze fermentacije što rezultira likvefakcijom intestinalnog sadržaja, pretjeranim stvaranjem plinova u crijevima, osjećajem nadutosti te boli. Oboljelima se preporučuje hrana siromašna FODMAPs-ima, međutim kod zdravih ljudi se ne preporuča njihovo izbjegavanje jer prema nekim istraživanjima FOS te GOS imaju ulogu prebiotika potičući rast Bifidobacteria i Lactobacilla uz ograničavanje proliferacije Bacteroides spp, Clostridium spp. te E. coli (15).

### 6.4 KLINIČKA SLIKA

Najčešći gastrointestinalni simptomi su nadutost, bol u abdomenu, meteorizam, dijareja te mučnina. Ekstraintestinalni simptomi su raznoliki te uključuju glavobolju, umor, depresiju, bolove u zglobovima i mišićima. Navedeni simptomi javljaju se satima ili danima

nakon konzumacije glutena. 24% do 25.3% osoba s postavljenom dijagnozom NCGS, boluje i od neke autoimune bolesti među kojima je autoimuni tireoiditis najčešći (69.5% do 100%) (14).

## 6.5 DIJAGNOZA

Postavljanje sigurne dijagnoze NCGS je otežano zbog nedostatka osjetljivih i specifičnih biomarkera te zbog preklapanja simptoma s drugim gastrointestinalnim bolestima, prije svega s celijakijom, alergijom na pšenicu te sindromom iritabilnog crijeva. Prema kriterijima stručnjaka iz Salerna, za postavljanje dijagnoze prvo je potrebno isključiti dijagnozu celijakije i alergije na pšenicu dok su pacijenti na dijeti koja sadrži gluten. Zatim tijekom šest tjedana oboljeli se moraju strogo pridržavati bezglutenske dijeta, nakon tog perioda potrebno je provesti dvostruko-slijepi placebo-kontrolirani izazov (eng. Double-Blind Placebo-Controlled Challenge (DBPC)), odnosno u kliničkim uvjetima jednostruko-slijepi izazov. Kod oboljelih od NCGS očekuje se poboljšanje simptoma tijekom pridržavanja bezglutenskoj dijeti (16). Iako se kriteriji stručnjaka iz Salerna pokazuju korisnima u postavljanju dijagnoze NCGS, u kliničkim uvjetima nije ih lako provesti, a uz to, nakon poboljšanja simptoma na bezglutenskoj dijeti pacijenti nevoljko pristaju na glutenski izazov.

## 6.6 LIJEČENJE

Osnovna terapija NCGS jest, kao i kod celijakije, bezglutenska dijeta. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ustvrdilo je li i kod NCGS potrebno cjeloživotno pridržavanje bezglutenskoj dijeti, koja je povezana s povećanim unosom zasićenih masti i šećera te manjkom vlakana. Kod dijela oboljelih nije potrebno strogo pridržavanje bezglutenskoj dijeti pa je preporuka da se kod svakog pacijenta ispita količina konzumiranog glutena koju ta osoba može tolerirati. Neki oboljeli mogu imati koristi i od dijeta siromašne FODMAPs (14).

## 7 ZAKLJUČAK

Iako su postignuti mnogi napreci u podizanju svijesti i ranijem prepoznavanju celijakije, potrebna su još brojna istraživanja kako bi se bolje shvatio mehanizam nastanka bolesti i dodatni rizični čimbenici koji ju pokreću kod genetski predisponiranih pojedinaca. Potrebno je ustvrditi i mogu li se ESPGHAN smjernice za postavljanje dijagnoze bez biopsije primijeniti i u odrasloj populaciji. Pridržavanje bezglutenskoj dijeti je zahtjevno i skupo, povezano je s rizikom od razvoja metaboličkog sindroma, a kod oboljelih od refraktorne celijakije i bezuspješno te su stoga nužna dodatna istraživanja s ciljem razvoja farmakoloških oblika liječenja. Necelijačna preosjetljivost na gluten je još uvijek relativno nov i neistražen sindrom za koji je primarno potrebno razviti specifične biomarkere kako bi se mogla postaviti sigurna dijagnoza.



## 8 ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr.sc. Nevenu Baršiću na uloženom trudu, vremenu i svim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na iskazanoj podršci tijekom studiranja.

## 9 LITERATURA

1. Schieppatti A, Savioli J, Venero M, Borrelli de Andreis F, Perfetti L, Meriggi A, et al. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2020 Jun 7;12(6):1711.
2. Biesiekierski JR. What is gluten?: What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32:78–81.
3. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10115):70–81.
4. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017 Aug 15;318(7):647.
5. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):63–75.
6. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and Racial/Ethnic Disparities in Gluten-Sensitive Problems in the United States: Findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys From 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar;110(3):455–61.
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583–613.

8. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):694-702.e5.
9. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Dec;17(1):142.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141–56.
11. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;8(2):123–9.
12. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb;41(4):352–9.
13. Hujoel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Apr;22(4):18.
14. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Mex)*. 2021 May 24;57(6):526.

15. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Mex)*. 2019 May 28;55(6):222.
16. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4966–77.

## 10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Puli, 29. travnja 1996. godine. Završila sam Osnovnu školu Veli Vrh i srednju školu Gimnazija Pula u Puli. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. U travnju 2022. godine položila sam Tečaj neposrednih mjera održavanja života (ILS) u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju.