

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Laura Mayer

**NORMALIZACIJA PROTUTIJELA NA TKIVNU TRANSGlutAMINAZU  
NAKON UVOĐENJA BEZGLUTENSKE PREHRANE**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinike za pedijatriju, Klinike za dječje bolesti Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinjke Mišak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA:

- AGA (*engl. antigliadin antibody*) - protutijelo na gliadin
- anti-tTG (*engl. anti-tissue transglutaminase antibody*) - protutijelo na tkivnu transglutaminazu
- anti-DGP (*engl. deamidated gliadin antibody*) - protutijelo na deamidirani peptid glijadina
- APC (*engl. antigen-presenting cells*) - antigen-prezentirajuća stanica
- CD-QOL (*engl. celiac disease- quality of life*) - upitnik kvalitete života kod celijakije
- CDAT (*engl. celiac disease adherence test*) - test pridržavanja bezglutenske dijeta kod celijakije
- EATL (*engl. enteropathy-associated T-cell lymphoma*) – T-stanični limfom povezan s enteropatijom
- ELISA (*engl. enzyme linked immunosorbent assay*) – enzimski- vezani imunosorbentni test
- EMA (*engl. endomysial antibody*) - endomizijsko protutijelo
- ESPGHAN (*engl. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) – Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu
- GIP (*engl. gluten immunogenic peptide*) - gluten imunogeni peptid
- HLA (*engl. human leukocyte antigen*) - humani leukocitni antigen
- IgA - imunoglobulin A
- IgG - imunoglobulin G
- IL-15 – interleukin 15
- FODMAP (*engl. fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) - fermentabilni oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi i polioli
- HRQoL (*engl. health - related quality of life*) - kvaliteta života povezana sa zdravljem
- NASPGHAN (*engl. North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*) - Sjevernoameričko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu
- PSQI (*engl. Pittsburgh Sleep Quality Index*) - indeks kvalitete sna prema Pittsburghu
- QALY (*engl. Quality-Adjusted Life Year*) – godina kvalitetnog života
- ScFv (*engl. single-chain fragment variable*) - jednolančani varijabilni fragment
- SNP (*engl. single nucleotide polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida
- tTG (*engl. tissue transglutaminase*) – tkivna transglutaminaza
- ULN (*engl. upper limit of normal*) - gornja granica normale

# SADRŽAJ

## TABLE OF CONTENTS

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija celijakije .....	1
1.2. Ciljevi i svrha pregleda .....	1
1.3. Doseg i ograničenja pregleda .....	2
2. CELIJAKIJA .....	4
2.1 Patogeneza celijakije .....	4
2.2 Epidemiologija celijakije .....	6
2.3 Klinička slika i simptomi celijakije .....	7
2.4 Refraktorna celijakija .....	8
2.5 Komplikacije celijakije .....	10
2.6 Bolesti povezane s celijakijom.....	10
2.7 IgA imunodeficijencija i celijakija .....	12
2.8 Učestalost celijakije među srodnicima oboljelih .....	13
2.9 Preosjetljivost na gluten .....	13
3. DIJAGNOSTIKA CELIJAKIJE .....	14
3.1. Dijagnostički kriteriji i biomarkeri celijakije .....	14
3.1.1. Serološki testovi .....	16
3.1.1.1. Protutijelo na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) .....	17
3.1.1.1.1. Klinička i prognostička vrijednost anti-tTG .....	17
3.1.1.1.2. Ograničenja anti-tTG-a kao kliničkog markera .....	18
3.1.2. Ostali serološki biomarkeri .....	18
3.2. Genetsko testiranje.....	20
3.2.1. HLA tipizacija .....	20
3.2.2. Ostali genetski čimbenici rizika .....	20

3.3. Histološka analiza .....	21
3.3.1. Marsh-Oberhuber klasifikacija .....	21
3.4. Probir na celijakiju .....	22
4. LIJEČENJE CELIJAKIJE .....	24
4.1. Gluten .....	24
4.1.1. Bezglutenska prehrana .....	24
4.1.1.1. Kontroverzna uloga zobi u prehrani pacijenata oboljelih od celijakije .....	26
4.1.2. Pridržavanje bezglutenske dijeta .....	26
4.1.3. Utjecaj bezglutenske prehrane na kvalitetu života .....	27
4.1.4. Alternativne metode liječenja bezglutenskoj prehrani.....	28
4.2. Nutricionistička procjena i podrška .....	29
4.3. Psihosocijalni aspekti liječenja .....	30
5. PRAĆENJE I PROCJENA TERAPIJSKOG ODGOVORA.....	32
5.1. Klinički i laboratorijski parametri .....	32
5.1.1. Normalizacija protutijela na tkivnu transglutaminazu nakon uvođenja bezglutenske prehrane .....	33
5.1.1.1. Varijacije u oporavku razina anti-tTG-a kod različitih skupina pacijenata (npr. dob, spol) .....	34
5.1.1.2. Razlike u brzini oporavka razina anti-tTG-a ovisno o razini pri postavljanju dijagnoze .....	35
5.1.1.3. Utjecaj dodatnih čimbenika, kao što su drugi autoimuni poremećaji, na normalizaciju razina anti-tTG-a .....	36
5.1.1.4. Odnos kliničkih simptoma i razine anti-tTG-a .....	36
5.1.1.5. Vrijednosti anti tTG-a u odnosu na stupanj oporavka crijevne sluznice kod pacijenata oboljelih od celijakije .....	37
5.1.1.6. Kako postupiti s trajno visokim razinama anti-tTG-a? .....	38
5.1.1.7. Kada ponoviti biopsiju?.....	38

5.1.1.8. Problem s uvođenjem bezglutenske prehrane prije postavljanja dijagnoze .....	39
5.2.1.9. Povezanost normalizacije razina anti-tTG-a s poboljšanjem kvalitete života pacijenata .....	39
5.2.1.10. Potencijalni biomarkeri koji bi mogli dopuniti anti-tTG u praćenju terapijskog odgovora na bezglutensku prehranu .....	40
5.2.1.11. Prednosti i nedostaci korištenja anti-tTG-a u dijagnostici celijakije .....	42
5.2. Preporuke za optimalno praćenje ( <i>follow-up</i> ) pacijenata s celijakijom .....	32
6. ZAKLJUČAK .....	45
7. ZAHVALE .....	47
8. LITERATURA .....	48
9. ŽIVOTOPIS .....	63

SAŽETAK:

## **NORMALIZACIJA PROTUTIJELA NA TKIVNU TRANSGLUTAMINAZU NAKON UVOĐENJA BEZGLUTENSKE PREHRANE**

Laura Mayer

Celijakija je kronična imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja se pojavljuje kod genetski predisponiranih osoba kao odgovor na ingestiju glutena. Bolest se može prezentirati brojnim simptomima (sa strane probavnog sustava ili izvancrijevnim simptomima), ali može postojati i bez simptoma. Učinkovito se liječi bezglutenskom prehranom. Celijakija je karakterizirana povišenom razinom protutijela u krvi. U dijagnostici i probiru najčešće se koriste i protutijela na tkivnu transglutaminazu imunoglobulin A klase (anti-tTG). Ova protutijela koriste se zbog svog optimalnog omjera specifičnosti, senzitivnosti, jednostavnosti i cijene.

Protutijela na tkivnu transglutaminazu obično se normaliziraju unutar 18-24 mjeseca nakon eliminacije glutena iz prehrane. Iako postoje brojna ispitivanja, još uvijek nije u potpunosti poznato kojom se brzinom nakon uvođenja bezglutenske prehrane protutijela na tkivnu transglutaminazu oporavljaju niti koji su sve čimbenici koji utječu na taj proces. Anti-tTG se sporije normalizira kod pacijenata koji inicijalno imaju visoki titar protutijela (preko 10x ULN) u usporedbi s onima koji imaju niski titar (ispod 10x ULN). Kod trajno visokih vrijednosti prvenstveno je potrebno isključiti nepravilno provođenje bezglutenske prehrane. Dodaj rečenicu iz zaključka koliko je često naručivati na kontrole

S obzirom na učestalost celijakije i široku primjenu testa na anti-tTG IgA, važno je razumjeti njegovu ulogu i u dijagnostici, ali i u praćenju bolesnika te karakteristike njegove dinamike, kako ne bi došlo do propusta u postavljanju ispravne dijagnoze, prepoznavanju nepravilnosti liječenja i otkrivanju komplikacija. U zaključku, anti-tTG predstavlja učinkovit i prikladan test za dijagnozu i praćenje celijakije, ali je potrebno poznavati njegove dosege i ograničenja.

***Ključne riječi: bezglutenska prehrana, celijakija, djeca, oporavak, praćenje, protutijelo na tkivnu transglutaminazu***

## SUMMARY:

### **NORMALIZATION OF THE TISSUE TRANSGLUTAMINASE ANTIBODY UPON COMMENCING THE GLUTEN-FREE DIET**

Laura Mayer

Celiac disease is a chronic immune-mediated small intestine disease that occurs in genetically predisposed individuals in response to gluten ingestion. The disease can present with numerous symptoms (from the digestive system or extraintestinal symptoms), but it can also exist without symptoms. It is effectively treated with a gluten-free diet. Celiac disease is characterized by elevated levels of antibodies in the blood. In diagnostics and screening, antibodies to tissue transglutaminase of the immunoglobulin A class (anti-tTG) are most commonly used. These antibodies are used because of their optimal ratio of specificity, sensitivity, simplicity, and cost. Antibodies to tissue transglutaminase usually normalize within 18-24 months after eliminating gluten from the diet. Despite many tests, it is still not clear at what rate anti-tTG recovers after the introduction of a gluten-free diet, nor all the factors that affect this process. Anti-tTG normalizes more slowly in patients who initially have a high antibody titer (over 10x ULN) compared to those who have a low titer (below 10x ULN). A high level of anti-tTG is associated with a greater number of intestinal symptoms, while it is inversely proportional to the number of extraintestinal symptoms. The presence of other autoimmune diseases, such as type 1 diabetes, can slow recovery. Recovery is also slower in girls and in people who are not of European origin, and in the case of persistently high values, it is primarily necessary to exclude incorrect implementation of a gluten-free diet.

Considering the prevalence of celiac disease and the widespread use of the anti-tTG IgA test, it is important to understand its role in diagnostics, as well as in patient monitoring and the characteristics of its dynamics, so as not to miss out on making the correct diagnosis, recognizing treatment irregularities, and detecting complications. In conclusion, anti-tTG represents an effective and appropriate test for the diagnosis and monitoring of celiac disease, but it is necessary to be aware of its scope and limitation.

***Keywords: celiac disease, children follow-up, gluten-free diet, normalization, tissue transglutaminase antib***





## **1. UVOD**

### **1.1. Definicija celijakije**

Celijakija je kronična imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja se kod genetski predisponiranih osoba javlja kao posljedica izloženosti glutenu iz hrane (1,2). Bolest se može prezentirati brojnim simptomima (sa strane probavnog sustava ili izvancrijevnim simptomima), ali može postojati i bez simptoma. Učinkovito se liječi strogom doživotnom bezglutenskom prehranom (3). Celijakiju karakteriziraju oštećenje sluznice tankog crijeva i u krvi pozitivna protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deamidirani glijadin peptid (DGP). Nakon postavljanja dijagnoze i uvođenja bezglutenske prehrane dolazi do oporavka sluznice tankog crijeva, a anti tTG postupno pada do potpune normalizacije ako je osoba na strogoj bezglutenskoj prehrani. Ako se osoba ne pridržava bezglutenske prehrane, koncentracija protutijela će ostati povišena (4).

### **1.2. Ciljevi i svrha pregleda**

Svrha ovog preglednog rada je procijeniti ulogu određivanja anti tTG-a u praćenju djece oboljele od celijakije nakon postavljanja dijagnoze i započinjanja bezglutenske prehrane te promotriti brzinu i čimbenike koji utječu na pad serumskih vrijednosti ovog protutijela nakon uvođenja bezglutenske prehrane. Cilj je odrediti vremenske okvire u kojima se normalizira anti tTG u odnosu na početne vrijednosti te, ovisno o brzini pada protutijela, odrediti koliko često je potrebno kontrolirati nalaze. Drugim riječima, cilj je definirati kada se očekuje oporavak protutijela kod većine bolesnika, odnosno vrijeme kada, ako nije došlo do oporavka, treba provjeriti je li dijete stvarno na strogoj bezglutenskoj prehrani i napraviti dodatnu dijagnostiku te odrediti vrijeme unutar kojeg, ako je osoba započela s bezglutenskom prehranom prije provedenog dijagnostičkog postupka za celijakiju, se još mogu očekivati povišene vrijednosti protutijela.

Celijakija je kronična bolest s kojom djeca, nakon postavljanja dijagnoze, moraju živjeti cijeli svoj život strogo se pridržavajući bezglutenske prehrane. Zato je od iznimne važnosti postaviti dijagnozu na pravilan način, uzimajući u obzir moguće oscilacije vrijednosti dijagnostičkih čimbenika. S jedne strane, izostanak pravovremene dijagnoze celijakije zbog lažno negativnih

vrijednosti anti-tTG kod djece dovodi do razvoja komplikacija i smanjenja kvalitete života (5) te više izostalih školskih sati. S druge strane, nepravilno postavljanje dijagnoze celijakije i uvođenje nepotrebnih terapijskih mjera značajno otežava život djeteta, ali i cijele obitelji. Ponekad se bezglutenska prehrana, usprkos smjernicama, započne prije dovršenog dijagnostičkog postupka (samoinicijativno od strane roditelja ili same oboljele osobe, pogrešno preporučeno od strane zdravstvenih djelatnika) što značajno otežava ili čak onemogućava potvrdu ili isključivanje dijagnoze celijakije.

Budući da je celijakija česta bolest, a anti-tTG je ključan serološki marker, iznimno je bitno razumjeti dinamiku kretanja koncentracije anti tTG-a nakon uvođenja bezglutenske prehrane kao i čimbenike koji na to utječu.

Kroz ovaj rad, nadam se pružiti dublji uvid u ovu problematiku.

### **1.3. Doseg i ograničenja pregleda**

U svom preglednom radu usredotočit ću se na postojeće studije pronađene na internetskim tražilicama znanstvene literature kao što su *PubMed* i *Google Scholar* koje istražuju oporavak protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) kod djece nakon uvođenja bezglutenske prehrane. U svoje istraživanje uključit ću postojeća istraživanja koja promatraju čimbenike koji mogu utjecati na brzinu smanjenja anti-tTG, uključujući druge autoimune bolesti, početne razine, spol te stupanj pridržavanja bezglutenske prehrane.

Međutim, ovaj rad ima određena ograničenja. Prvo, u obzir će se uzeti samo studije koje su dostupne na hrvatskom, engleskom i njemačkom jeziku, što može ograničiti opseg analiziranih istraživanja. Drugo, s obzirom na kompleksnu prirodu celijakije i činjenicu da je bolest još uvijek predmet intenzivnih istraživanja, neke informacije ili najnovija otkrića možda neće biti uključena.

Konačno, ovim radom ću samo površno opisati druge dijagnostičke metode i druge potencijalne terapijske pristupe. Cilj mojeg pregleda je pružiti detaljan uvid u promjene anti-tTG nakon uvođenja bezglutenske prehrane, a ne sveobuhvatno istražiti celijakiju kao bolest.

## 2. CELIJAKIJA

### 2.1 Patogeneza celijakije

Celijakija je bolest koja se razvija kod genetski podložnih ljudi, nakon ingestije glutena (vidi kasnije) i sličnih peptida (prolamina). To je bolest koja se manifestira sustavnim imunološki posredovanim upalnim odgovorom na gluten. Gluten je glavni okolišni čimbenik povezan s pojavom celijakije. Celijakija se ne može razviti kod djece koja nisu nikad ingestirala gluten, to je moguće tek nakon što se gluten počne uzimati u hrani, uz uvjet da postoji genska predispozicija te još neki nedefinirani okolišni čimbenici (6).

Gluten je dugačka molekula koju peptidaze u ljudskom organizmu (gastrointestinalne, pankreatične i one na četkastoj prevlaci enterocita) ne razgrađuju u potpunosti. Takvi dugački peptidni lanci prolaze u lamini propriju tankog crijeva transcelularno ili paracelularno. U lamini propriji dolazi do procesa deaminacije glijadina posredovanog tkivnom transglutaminazom. Tkivna transglutaminaza je ujedno i enzim na koji se stvaraju protutijela čije se određivanje se rabi u postupku postavljanja dijagnoze celijakije (7).

Postojanje varijanta HLA-DQ2 (humani leukocitni antigen, *engl. human leukocyte antigen*) i/ili HLA-DQ8 alela u humanom kompleksu histokompatibilnosti je najpoznatiji genetski čimbenik za razvoj celijakije. Poznato je da postojanje navedenih alela samo po sebi nije dovoljno za razvoj bolesti. Prema najnovijim istraživanjima, čini da HLA-DQ2 i HLA-DQ8 čine otprilike 40% ukupne genetske podloge za razvoj celijakije, ali i 20-30% opće populacije ima jedan od navedenih alela (8). Pronađeni su mnogobrojni genetski lokusi koji koreliraju s pojavom celijakije te uz HLA alele čine samo 54% ukupne genetske podloge (9). Kod podložnih pojedinaca, dolazi do prejakog imunološkog odgovora na gluten. Pretpostavlja se da gluten i peptidi nalik glutenu stvaraju specifičan epitop s HLA molekulom koji potiče adaptivni imunološki sustav - CD4 Th1 limfocite - na aktivaciju (10).

Osim adaptivnog imunološkog odgovora, za koji se smatra da je najbitniji (ili barem najbolje istražen) patogenetski put nastanka celijakije, otkriveno je da i urođeni imunološki odgovor igra značajnu ulogu. Dendritičke stanice i druge antigen-prezentirajuće stanice (APC-ovi) su stanice urođene imunosti koje prerađuju vanjske antigene te ih prezentiraju T-limfocitima. Iako

detaljni patogenetski putevi još nisu poznati, otkriveno je da citokini kao što su interleukin 15 (IL-15) i interferon- $\alpha$  (koji imaju ključnu ulogu u urođenoj imunosti) moduliraju odgovor APC-ova u lamini propriji (11).

S obzirom na čestu povezanost bolesti gastrointestinalnog sustava s crijevnim mikrobiomom, i u celijakiji se istražuje povezanost te dvije sastavnice. Studije su pronašle i potvrdile razlike u mikrobiomima crijeva kod pojedinaca sklonih celijakiji, ali se još uvijek ne razumiju temeljni mehanizmi kojima one nastaju (12).

Kao potencijalni čimbenik rizika spominje se i mikrobna transglutaminaza, enzim koji se često koristi u prehrambenoj industriji jer povećava kvalitetu prehrambenih proizvoda (13).

Postoji i niz istraživanja koja podržavaju ideju da virusi mogu poremetiti ravnotežu imuniteta u crijevima, uzrokujući gubitak tolerancije i TH1 imunitet na prehrambene antigene. Čak i nevirulentni patogeni poput reovirusa mogu potaknuti takav imunološki poremećaj.

Osim reovirusa, i neki drugi enterički virusi, mogu potaknuti gubitak tolerancije na prehrambeni antigen. Moguće je da virusi koji izazivaju proupalne imunološke odgovore na prehrambene antigene mijenjaju imunološku ravnotežu, posebno utječući na dendritičke stanice gdje se inducira oralna tolerancija. Identifikacija takvih virusa mogla bi pomoći u osmišljavanju preventivnih mjera protiv celijakije i moguće drugih autoimunih poremećaja (14).

Ranije se smatralo da su s pojavom celijakije usko povezani i obrasci hranjenja djeteta, da nastavak dojenja djeteta za vrijeme uvođenje glutena u prehranu dojenčeta djeluje protektivno na razvoj celijakije te da naglo uvođenje glutena u prehranu toliko mladog djeteta povećava šansu od razvoja celijakije (15). Međutim, novija prospektivna istraživanja nisu potvrdila te hipoteze (16).

## 2.2 Epidemiologija celijakije

Incidencija celijakije značajno je porasla u posljednjih 50 godina, što je samo djelomično rezultat poboljšanih i jednostavnijih metoda probira (17,18). Stvarna incidencija celijakije u svijetu procjenjuje na oko 1% (19). U Hrvatskoj je provedeno nekoliko istraživanja i prema novijim istraživanja provedenima među djecom kod upisa u osnovnu školu te među studentima prevalencija iznosi 0,3-0,5% (20,21).

Incidencija celijakije značajno je viša kod žena (17,4 na 100 000 osoba-godina) u usporedbi s muškarcima (7,8 na 100 000 osoba-godina) te je učestalija kod djece (21,3 na 100 000 osoba-godina) nego kod odraslih (12,9 na 100 000 osoba-godina) (22). Učestalost celijakije varira diljem svijeta, s najvećom pojavom u sjevernoj Europi, sjevernoj Africi i sjevernoj Indiji. Također je zabilježena veća učestalost među osobama bijele boje kože u usporedbi s ostalim etničkim skupinama (23,24).

Dva glavna izazova u određivanju točne epidemiologije celijakije uključuju velik broj ljudi koji slijede bezglutensku prehranu bez objektivnog razloga te velik udio ljudi koji dosad nisu testirani na celijakiju, bilo zbog nedostatka simptoma ili pogrešnog pripisivanja simptoma drugim stanjima (25).

### 2.3 Klinička slika i simptomi celijakije

Celijakija se tradicionalno smatrala bolešću isključivo vezanom uz crijeva i problemom malapsorpcije hranjivih tvari. Ipak, zbog širokog spektra kliničkih manifestacija koje može izazvati, celijakija se često opisuje kao „klinički kameleon“ (26). Danas se celijakija smatra sustavnom bolešću koja se središnje manifestira u probavnom sustavu. Prema najnovijim smjernica simptomi kojima se celijakija prezentira dijele se na intestinalne i ekstraintestinalne simptome (2).

Intestinalni simptomi bolesti najčešće su kronični proljev ili opstipacija, gubitak apetita i tjelesne mase te abdominalna distenzija. Rijetko, ako se celijakija ne dijagnosticira na vrijeme, postoji mogućnost razvoja takozvane „celijačne krize“ tijekom koje pacijent ima vodenastu stolicu, izraženu abdominalnu distenziju, dehidriran je, ima disbalans elektrolita, hipoalbuminemiju, hipotenziju te je letargičan. Moguća je i prezentacija akutne ili kronične intususcepcije (27).

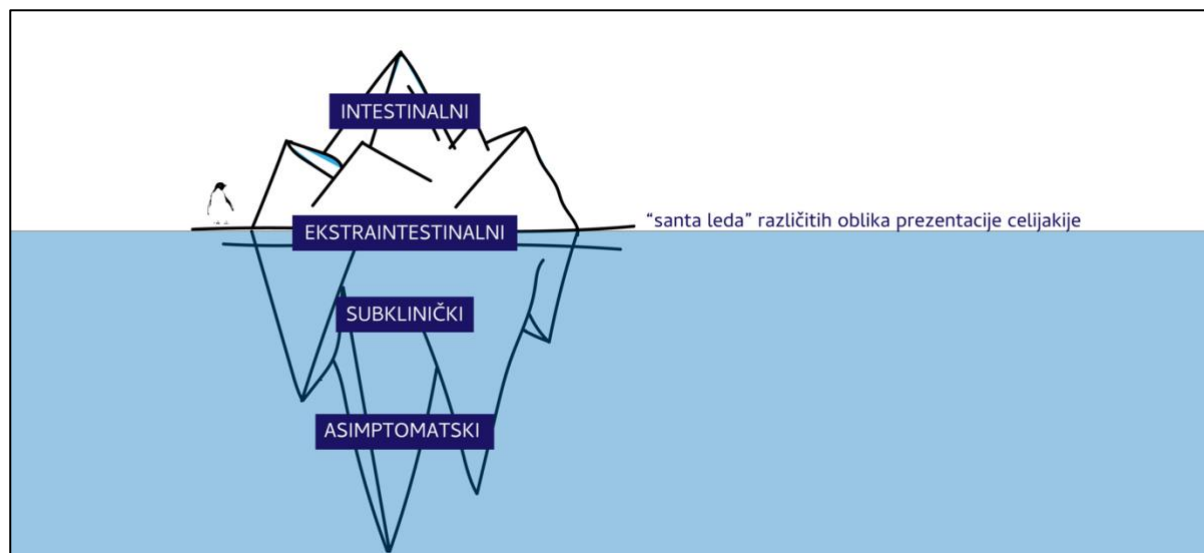
Unatoč tome što je celijakija tradicionalno smatrana crijevnom bolesti, najveći broj pacijenata se prezentira upravo ekstraintestinalnim simptomima. Kod djece simptomi celijakije obuhvaćaju zaostajanje u rastu i razvoju, odgođeni pubertet i kroničnu anemiju. Dodatno, pacijentima može biti smanjena mineralizacija kostiju, što može dovesti do osteopenije ili osteoporoze. Defekti zubne cakline također mogu biti prisutni, kao i iritabilnost, kroničan umor, neuropatija, artritis ili artralgija. Djevojke mogu imati amenoreju. Također, povišene razine jetrenih enzima mogu biti indikativne za celijakiju (2,28,29). Odrasle žene oboljele od celijakije pod povećanim su rizikom od razvoja opstetričkih komplikacija, kao što prijevremeni porod, intrauterini zastoje rasta, mrtvorodenost te niska porođajna masa novorođenčeta (30).

Subklinički oblik celijakije, kako mu samo ime sugerira, najčešće prolazi nedijagnosticiran. Međutim, predstavlja značajan problem jer pacijenti mogu imati sideropeničnu anemiju i sindrom malapsorpcije. Postavljanje dijagnoze pacijentima s ovim oblikom celijakije predstavlja poseban klinički izazov (31–33).

Asimptomatski oblik celijakije najčešće se otkriva probirom u rizičnim skupinama. Kako samo ime govori, pacijenti s ovim oblikom celijakije nemaju nikakve simptome (2,4).



Slika 1: Shematski prikaz „sante leda“ različitih oblika celijakije



## 2.4 Refraktorna celijakija

Refraktorna celijakija je rijetka komplikacija celijakije koja se javlja kada se atrofija resica u tankom crijevu ne povuče unatoč strogoj eliminaciji glutena tijekom najmanje 12 mjeseci. Dijagnoza refraktorne celijakije postavlja se tek kada se isključe drugi mogući uzroci oštećenja crijeva i malapsorpcije. (34)

Refraktorna celijakija se dijeli na dva tipa koji se mogu razlikovati prema kliničkim, histološkim i molekularnim karakteristikama. Važno je razlikovati ih jer se terapijske mogućnosti i prognoza značajno razlikuju (35).

Tip I refraktorne celijakije karakterizira normalna populacija intraepitelnih T limfocita. On dobro reagira na terapiju primjenom budezonida i imunosupresivnih lijekova (36).

Tip II refraktorne celijakije karakterizira prisutnost abnormalne populacije kloniranih T limfocita i povezan je s lošijom prognozom od tipa I. Ponekad se naziva i "prelimfomom" ili čak "limfomom niskog stupnja" zbog visokog rizika od razvoja limfoma povezanog s

enteropatijom T-stanica (EATL). Tip II refraktorne celijakije slabo reagira na terapiju, a stopa smrtnosti je visoka (35).

Refrakturna celijakija se vrlo rijetko viđa u pedijatrijskoj populaciji, ali zbog opasnih posljedica propuštanja pravovremenog dijagnosticiranja, bitno je znati da postoji (37).

## 2.5 Komplikacije celijakije

Neliječena celijakija može dovesti do brojnih negativnih posljedica na različitim organskim sustavima, dok rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze te pravilno liječenje mogu spriječiti pojavu komplikacija kao što su poremećaji na kostima, neurološki poremećaji i maligne komplikacije (38).

U odraslih pacijenata oboljelih od celijakije, češća je pojava limfoma nego u zdrave populacije. Iako je rijetka komplikacija, uz enteropatiju vezan T-stanični limfom (EATL, podtip T-staničnog limfoma) zahvaća 0,1-3,2% populacije oboljele od celijakije. Osim limfoma, pacijenti oboljeli od celijakije češće obole i od adenokarcinoma tankog crijeva (39) [Click or tap here to enter text..](#)

## 2.6 Bolesti povezane s celijakijom

Celijakija je bolest koja se češće javlja uz mnoge autoimune bolesti (40). Točan uzrok više incidencije bolesti vezanih uz prekomjernu aktivaciju imunološkog sustava u posljednjih nekoliko godina i dalje se nagađa. Postoje brojna istraživanja koja pokušavaju otkriti točan uzrok, ali on i dalje nije jasan (41).

Prema istraživanju koje je provedeno u Francuskoj, postoji snažna korelacija između rane dijagnoze celijakije i razvoja bilo kojeg oblika autoimune bolesti. Zapravo, istraživanje pokazuje da je rizik od razvoja autoimune bolesti u pacijenata s već utvrđenom dijagnozom celijakije veći u usporedbi s rizikom kod onih koji imaju bliskog rođaka s autoimunom bolesti, što se često navodi kao faktor rizika (42).

Dugo je poznato da postoji klinička povezanost između celijakije i tipa 1 šećerne bolesti. Dijabetes tipa 1 je autoimuna bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada i uništava stanice u gušterači koje proizvode inzulin, hormon ključan za regulaciju razine glukoze u krvi. Ovaj oblik dijabetesa obično se otkriva u ranoj dobi i zahtijeva dugotrajno, često doživotno, liječenje koje uključuje stalno praćenje razine glukoze u krvi i primjenu inzulina. I celijakija i šećerna bolest su autoimuni poremećaji, a istraživanja govore da bi mogla postojati zajednička

genetska i imunološka podloga, budući da se obje bolesti vežu uz HLA DR3-DQ2 i DR4-DQ8, ali i brojni SNP-ovi (engl. *single-nucleotide polymorphisms*, polimorfizmi jedne baze) koji se preklapaju u oboljelih pojedinaca (42,43). Kao što u posljednje vrijeme raste incidencija celijakije, tako raste i incidencija dijabetesa tipa 1 (44), za što se da posumnjati, osim na genetsku podlogu, na iste okolišne rizične čimbenike.

Osim povećane incidencije celijakije među populacijom koja boluje od tipa 1 dijabetesa, celijakija je i značajno češća kod pacijenata oboljelih od autoimunih bolesti štitnjače (2-5% incidencija) te autoimune bolesti jetre (3-7% incidencija) (45).

Otkrivena je i povezanost pojave kroničnih upalnih bolesti crijeva kod pacijenata oboljelih od celijakije. Ova korelacija postoji u oba smjera - pacijenti koji boluju od kronične upalne bolesti crijeva imaju veću vjerojatnost oboljeti od celijakije (46).

I kod nekih genetskih poremećaja primijećena je veća učestalost celijakije nego u zdravoj populaciji. Downov sindrom ili trisomija 21 je čest poremećaj uz koji je incidencija celijakije češća nego u općoj populaciji, od 1-4%, a prema nekim istraživanjima i 7% (47).

Turnerov sindrom, kromosopatija u kojoj pacijentice imaju samo jedan X kromosom, još je jedan genetski poremećaj unutar kojeg pacijenti češće obole od celijakije (48).

Osim ova dva poremećaja, celijakija se češće javlja i kod pacijenata koji imaju sindrom Williams. To je rijedak genetski poremećaj koji se odlikuje mentalnom retardacijom, specifičnim karakteristikama lica i često se javlja u kombinaciji s kardiovaskularnim problemima, posebno sa suženjem aorte. Ovaj sindrom, koji je uzrokovan delecijom gena na kromosomu 7, također se karakterizira jedinstvenim kognitivnim profilom i specifičnim socijalnim ponašanjem, uključujući iznimno prijateljski stav prema strancima. Prema nekim istraživanjima, incidencija celijakije u skupini pacijenata oboljeloj od sindroma Williams je čak 9,5% (49).

## 2.7. IgA imunodeficijencija i celijakija

Deficijencija imunoglobulina A (IgA) najčešća je primarna imunodeficijencija, karakterizirana smanjenom serumskom razinom IgA, dok su razine ostalih imunoglobulina normalne. Većina pacijenata s IgA deficijencijom nema simptome i obično se otkriva slučajno. Međutim, neki pacijenti mogu pokazivati simptome u obliku ponavljajućih infekcija dišnog i probavnog trakta, alergijskih poremećaja te autoimunih bolesti. Dijagnosticira se kada je razina IgA u serumu ispod donje granice normale za dob (4, 50).

IgA deficijencija javlja se u općoj populaciji u otprilike 0,2%. Međutim, u skupini pacijenata oboljelih od celijakije, prevalencija je 10-20 puta viša (51). Budući da se u probiru na celijakiju rabe protutijela na tkivnu transglutaminazu IgA klase, koja uz IgA deficijenciju mogu biti lažno negativna (što bi dovelo do propuštanja postavljanja dijagnoze celijakije), potrebno je uvijek kod prvog određivanja anti-tTG odrediti i ukupni IgA (2).

## **2.8. Učestalost celijakije među srodnicima oboljelih**

Zbog genetske predispozicije, bliži i dalji srodnici imaju veći rizik od razvoja celijakije u odnosu na opću populaciju. Prema velikoj meta-analizi objavljenoj 2015. godine, najveća prevalencija celijakije zabilježena je među braćom i sestrama (8,9%), zatim među potomcima (7,9%) i roditeljima (3,0%), s ukupnom prevalencijom 7,5%. Kćeri i sestre imale su značajno veću prevalenciju celijakije od braće, majki i očeva. Ženski bliži srodnici imali su veću prevalenciju celijakije u usporedbi s muškim bližim srodnicima (52).

Upravo zbog te češće pojave, probir među prvim srodnicima pacijenata s celijakijom ima veliki značaj te bi se trebalo provoditi kako bi se pacijenti pravovremeno detektirali i liječili (53,54).

## **2.9. Preosjetljivost na gluten**

Ne-celijačna ne-alergijska preosjetljivost na gluten je stanje koje i dalje izaziva brojne kontroverze u medicinskoj zajednici. Karakterizira se razvojem simptoma sličnih onima kod celijakije, ali bez prisutnosti protutijela na tkivnu transglutaminazu i bez oštećenja sluznice tankog crijeva.

Pacijenti s ne-celijačnom ne-alergijskom preosjetljivošću na gluten prijavljuju različite simptome, uključujući gastrointestinalne probleme poput nadutosti, bolova u trbuhu i promijenjenog ritma stolice, ali i niz drugih simptoma poput glavobolje, kognitivnih poteškoća, umora, depresije i bolova u zglobovima. Iako je dijagnoza ovog poremećaja izazovna zbog nedostatka jasnih bioloških markera, prehrana bez glutena često dovodi do poboljšanja simptoma, ali je prije postavljanja ove dijagnoze neophodno isključiti celijakiju i alergiju na gluten (32,33,55).

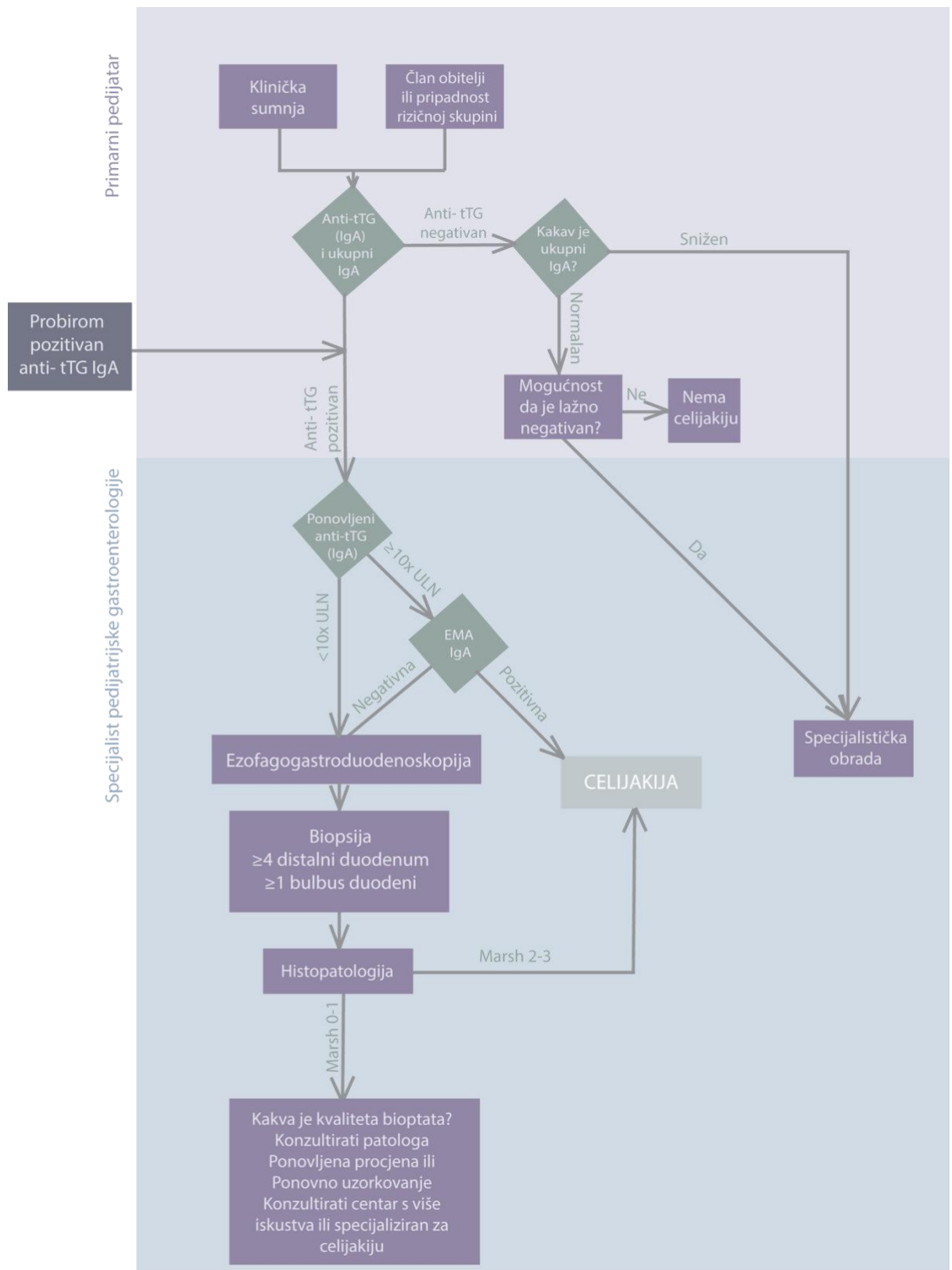
Važno je napomenuti da, iako je gluten često okrivljen za simptome, neki stručnjaci sugeriraju da drugi sastojci u pšenici, kao što su fruktani (vrsta fermentabilnih oligo-, di- i monosaharida i poliola, skupno poznatih kao FODMAP), mogu biti stvarni uzročnici (56). Ovo je još jedan pokazatelj koliko je ovo stanje još uvijek nepoznato i zahtijeva daljnja istraživanja.

### **3. DIJAGNOZA CELIJAKIJE**

Dijagnoza celijakije u dječjoj dobi postavlja se sukladno smjernicama koje izdaje Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN). ESPGHAN je prve smjernice objavio 1969. godine, a bile su redivirane nekoliko puta, posljednji puta u 2020. godini (4). U Sjevernoj Americi, NASPGHAN (Sjevernoameričko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i nutricionizam) donijelo je u 2005. smjernice za dijagnostiku celijakije (57). U skladu s europskim smjernicama, u Republici Hrvatskoj, Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora-a (HDPGHP) napravilo je aktualni dijagnostički postupnik namijenjen pedijatrima, liječnicima školske i adolescentne medicine, liječnicima obiteljske medicine te pedijatrima gastroenterozima (58).

#### **3.1. Dijagnostički kriteriji i biomarkeri celijakije**

U 2012. godini, ESPGHAN je prvi put uveo mogućnost dijagnostike celijakije kod djece na temelju serologije (2), s ciljem smanjenja tereta endoskopije radi dobivanja biopsija (59). Smjernice su navodile da ako razine anti-tTG IgA premaše više od 10 puta gornju granicu normale (engl. upper limit of normal, ULN) kod pacijenta s kliničkom sumnjom na celijakiju, dijagnoza se može potvrditi bez biopsije duodenuma, ali uz naknadnu potvrdu prisutnosti IgA-EMA i HLA-DQ2/DQ8 pozitivnosti. Nedavno revidirane smjernice ESPGHAN-a iz 2020. godine (4) potvrđuju smjernice iz 2012. godine da se pristup bez biopsije može sigurno koristiti za dijagnozu celijakije kod djece s razinama anti-tTG IgA većim od 10 puta ULN. Međutim, dijagnoza se mora potvrditi pozitivnim testom IgA-EMA (u odvojenom uzorku krvi), ali za razliku od smjernica iz 2012. godine, prisutnost kliničkih simptoma i HLA testovi više nisu nužni za konačnu dijagnozu celijakije. Ipak, pacijentima kojima su vrijednosti anti-tTG IgA povećane, ali manje od 10 puta ULN, potreban je i pozitivan nalaz biopsije kako bi se mogla postaviti pravilna dijagnoza. Biopsiju je uvijek potrebno napraviti i pacijentima koji imaju IgA imunodeficijenciju (Slika 2).



Slika 2: Dijagnostički algoritam za celijakiju prema smjernicama ESPGHAN-a (2020.) (4)  
; anti-tTG (*engl. anti-tissue transglutaminase antibody*) - protutijelo na tkivnu transglutaminazu, EMA (*engl. endomysial antibody*) - endomizijsko protutijelo,



### 3.1.1. Serološki testovi

Serološki testovi znatno su promijenili smjernice dijagnostike celijakije. Serološko testiranje na celijakiju je efikasno, jednostavno, minimalno invazivno te vrlo pouzdano (60). Protutijela u serumu koja se prema ESPGHAN-ovim smjericama rabe u postupku postavljanja dijagnoze celijakije jesu protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deamidirani peptid glijadina (anti-DGP) (Tablica 1). Kod svih navedenih protutijela, mogu se tražiti imunoglobulin A (IgA) i imunoglobulin G (IgG) klase. Inicijalno se traže IgA protutijela, a samo kod osoba s IgA deficijencijom traže se IgG protutijela. Stoga je uz prvo određivanje postojanja protutijela, potrebno izmjeriti i ukupni IgA. Kod pacijenata s IgA imunodeficijencijom, serološke vrijednosti protutijela IgA klase bit će niske, te je moguć lažno negativan nalaz (61). Upravo zbog toga, preporuke nalažu da se pacijentima koji imaju IgA imunodeficijenciju umjesto IgA traže IgG protutijela (62).

Većina studija govori o tome kako ne postoji idealan serološki test, već da je potrebno uvijek uzeti u obzir specifične kliničke okolnosti, obratiti pozornost na razine protutijela (ako su povišene) te, pogotovo u nejasnim slučajevima, promotriti razine nekoliko protutijela uz ostale dijagnostičke pokazatelje (biopsiju sluznice tankog crijeva) (63).

Tablica 1: Osjetljivost i specifičnost seroloških testova (64)

TEST	OSJETLJIVOST	SPECIFIČNOST	KOMENTARI
Anti-tTG (IgA)	0,89	0,98	Dobar za probir
Anti-DGP (IgA i IgG)	0,75	0,94	IgG dobar za probir i praćenje ako je ukupni IgA nizak
EMA (IgA)	0,90	0,99	Visoka specifičnost, potvrda dijagnoze
Antiglijadinsko protutijelo IgA	0,46-0,87	0,7-0,98	Ne preporuča se
Antiglijadinsko protutijelo IgG	0,25-0,93	0,8-0,99	Ne preporuča se

### **3.1.1. Protutijelo na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG)**

Anti-tTG IgA je trenutno najrasprostranjeniji te najpouzdaniji serološki test za dokazivanje celijakije. Protutijela se detektiraju kod gotovo svih pacijenata s celijakijom pri dijagnozi i do danas predstavljaju važan test za postavljanje dijagnoze celijakije te u praćenju različitih faza oporavka (65). Njegova pouzdanost raste s razinom protutijela u serumu pacijenata, a pri razinama 1,25x većim od granične vrijednosti, pokazao se već kao izuzetno pouzdan (66).

Enzim tkivna transglutaminaza (tTG) član je obitelji humanih transglutaminaza koje uključuju i plazma faktor XIII te mnoge druge. tTG je ubikvitarna i ima mnogo fizioloških funkcija, kao što su zgrušavanje krvi, zacjeljivanje rana, adhezija stanica, apoptoza ili formiranje barijera. Osim što ima enzimatsku funkciju, tTG djeluje kao G-protein i ima različite neenzimatske biološke uloge (67). U sluznici tankog crijeva, tTG modificira glijadine tijekom procesa deamidacije, što čini glijadine imunološki reaktivnijima. Ova modifikacija uzrokuje da se lakše vežu za HLA-DQ2 i HLA-DQ8 te ih imunološki sustav doživljava kao strane i štetne, što pokreće imunološki odgovor koji napada vlastite stanice tijela, a posebno sluznicu tankog crijeva. Ovaj imunološki odgovor rezultira upalom i oštećenjem tankog crijeva, što može dovesti do različitih simptoma, kao što su proljev, nadutost, gubitak tjelesne mase i smanjena apsorpcija hranjivih tvari (68).

Osim toga, tTG je glavni autoantigen u celijakiji, što znači da je meta autoimune reakcije. Tijelo stvara protutijela protiv tTG (anti-tTG protutijela), koja se mogu koristiti kao markeri i za dijagnozu i u sklopu praćenja bolesti. Utjecaj tTG-a nije ograničen isključivo na sluznicu crijeva. Utvrđeno je da se protutijela protiv tTG-a mogu vezati za ekstraintestinalna tkiva kao što su jetra, limfni čvorovi i mišići. To ukazuje da bi anti-tTG IgA mogao biti odgovoran za ekstraintestinalne simptome celijakije (69).

#### **3.1.1.1.1. Klinička i prognostička vrijednost anti-tTG**

Anti-tTG ima značajnu kliničku i prognostičku vrijednost u postavljanju dijagnoze celijakije. Povišene razine anti-tTG-a prisutne su kod pacijenata oboljelih od celijakije. Prema najnovijim smjernicama za djecu, razina anti-tTG-a mjenenog u serumu koja je viša od 10x ULN ima

pozitivnu prediktivnu vrijednost veću od 99% (10-72). Biopsija u tom slučaju nije neophodna za postavljanje dijagnoze (uz uvjet da je u drugom uzorku krvi pozitivna i EMA) i na taj način je moguće dijete poštediti izlaganju invazivnim postupcima, a bolnički sustav rasterećuje se nepotrebnih endoskopija (73). Također, određivanje protutijela olakšava i praćenje bolesti jer pacijentu koji se pridržava stroge bezglutenske prehrane, razine anti-tTG-a počinju opadati, što ukazuje na smanjenje imunološke reakcije na gluten (65).

#### **3.1.1.1.2. Ograničenja tTG-a kao kliničkog markera**

Anti-tTG IgA može biti lažno negativan u slučajevima IgA imunodeficijencije (74). Unatoč tome što smanjenje razine protutijela izvrsno korelira s prestankom unošenja glutena, normalizacija razine anti-tTG-a ne predviđa uvijek pouzdano stupanj oporavaka atrofije crijevnih resica (75).

Stoga, iako je anti-tTG izvrstan test za postavljanje dijagnoze celijakije, njegova uloga u praćenju terapijskog odgovora pacijenta nije u potpunosti definirana. Iako općenito anti tTG pokazuje visoku točnost, različiti laboratoriji koriste različite testove pa se vrijednosti ne mogu uspoređivati.

#### **3.1.2. Ostali serološki biomarkeri**

Osim anti-tTG-a, za postavljanje ispravne dijagnoze celijakije koriste se i protutijela: EMA te anti-DGP. Ranije korištena antiglijadinska protutijela (AGA) danas više nemaju mjesto u dijagnostičkom postupniku celijakije zbog niske specifičnosti i senzitivnosti u odnosu na druge dostupne dijagnostičke testove (76).

EMA se smatraju vrlo pouzdanim serološkim testom uz osjetljivost veću od 90% i specifičnost veću od 98%. Neka istraživanja pokazuju da iako ima sličnu osjetljivost kao i anti-tTG (sposobnost pronalaska oboljelih osoba), njegova je specifičnost (sposobnost da točno identificira osobe koje nisu oboljele od celijakije) veća je nego specifičnost anti-tTG-a (77). Međutim, zbog toga što se dokazuju imunoflouescencijom, koja je subjektivna metoda i zato što je supstrat koji se koristi vrlo ograničen (pupkovina ili majmunski jednjak), nisu više

primarno protutijelo koje se dokazuje kod pacijenata kod kojeg se sumnja na celijakiju. Unatoč tome, EMA protutijela su pronašla svoju ulogu u smjernicama za postavljanje dijagnoze celijakije. Naime, djeci čiji je titar anti-tTG protutijela viši od 10x ULN, određivanje EMA u serumu rabi se kako bi se potvrdila dijagnoza (potvrđni test) bez biopsije sluznice tankog crijeva jer je pozitivna prediktivna vrijednost ove dvije pretrage izrazito velika (78).

Anti-DGP IgA klase je protutijelo za koje su studije pokazale dijagnostičku učinkovitost slabiju tTG-u, ali IgG DGP se savjetuje koristiti u slučaju IgA deficijencije (4).

Otkriveno je da pozitivna serologija anti-DGP ima lošu pozitivnu prediktivnu vrijednost za celijakiju kod djece, posebno kod pojedinaca s dovoljnom količinom IgA. Upravo zbog toga, anti-DGP IgG ne bi trebao biti dio početnog probira za celijakiju u pedijatrijskoj populaciji (osim u slučajevima IgA deficijencije) jer ne razlikuje učinkovito između pojedinaca s bolešću i bez nje (79).

## **3.2. Genetsko testiranje**

### **3.2.1. HLA tipizacija**

Identifikacija genetske predispozicije za celijakiju postiže se testiranjem na prisutnost određenih varijacija HLA gena - DQ2 i DQ8. Oko 90% ljudi s celijakijom ima HLA-DQ2 alel, a gotovo svi ostali oboljeli od celijakije HLA-DQ8. Istovremeno, u općoj populaciji prevalencija HLA-DQ2 i HLA-DQ8 je 30% (80). Međutim, važno je napomenuti da samo mali postotak osoba s HLA alelima zapravo razvija celijakiju, što ukazuje na to da i drugi genetski i okolišni faktori igraju ulogu u nastanku bolesti (81). Smatra se da su geni koji kodiraju HLA povezani s otprilike 40% nasljednog rizika za razvoj celijakije (82,83).

Testiranje na HLA haplotipove ima izrazito visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Upravo zbog toga, genetsko testiranje je odlično za odbaciti dijagnozu u dvojbenim slučajevima te za procjenu rizika u visoko rizičnih pojedinaca te određivanje potrebe praćenja (npr. djeca osobe s celijakijom) (84).

Ipak, zbog njegove visoke cijene i relativne nedostupnosti dijagnostičkog testa, u najnovijim smjernicama ESPGHAN-a je ovaj test izostavljen kao neophodan za potvrdu dijagnoze (4)

### **3.2.2. Ostali genetski čimbenici rizika**

Postoje značajne geografske razlike u prevalenciji i incidenciji celijakije koje se ne mogu objasniti samo prisutnošću HLA gena. Pronađeno je više od 40 lokusa izvan HLA područja povezanih s celijakijom. Najčešće se radi o SNP-ovima u genima povezanim s celijakijom. Neki od gena povezanih s celijakijom jesu TAGAP, IL18R1, RGS21, PLEK i CCR9 (85).

### 3.3. Histološka analiza

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze celijakije je dokaz oštećenja sluznice tankog crijeva na histološkom preparatu. Iako kod djece u određenim uvjetima postoji mogućnost postavljanja dijagnoze bez biopsije, kod svih odrasli te kod djece s IgA deficijencijom i onih s anti tTG manjim od 10x od gornje granice normale, potrebno je učiniti biopsiju (4).

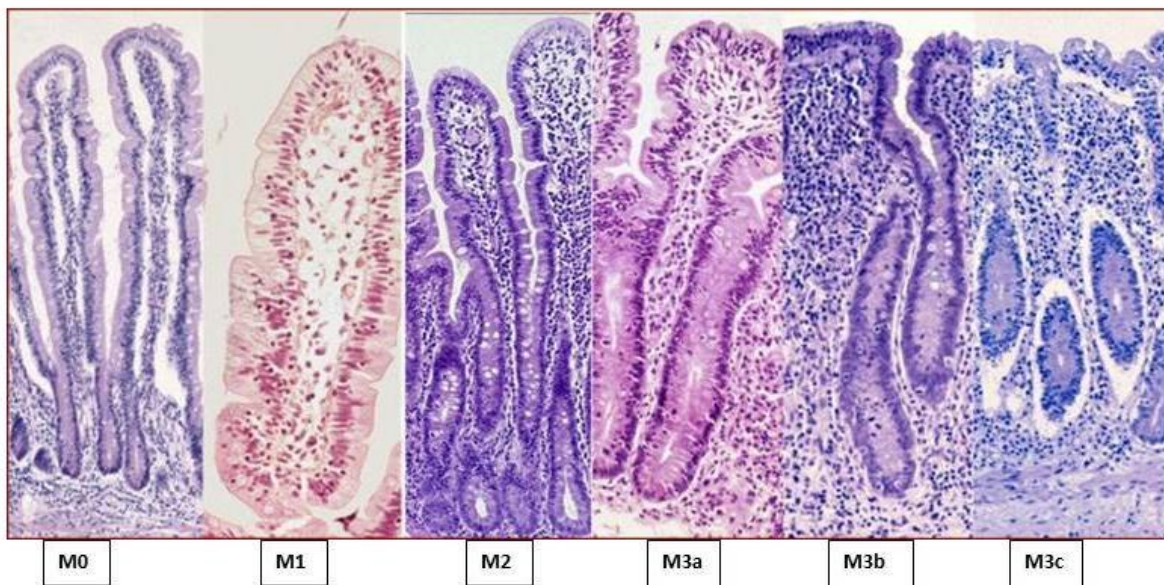
Nakon uvođenja bezglutenske prehrane dolazi do cijeljenja sluznice tankog crijeva.

#### 3.3.1. Marsh-Oberhuber klasifikacija

Marshova klasifikacija je način kojim se kategorizira stupanj oštećenja sluznice tankog crijeva u pacijenata s celijakijom. Ovaj sustav je prvi put opisao Dr. Michael N. Marsh 1992. godine (86).

Oberhuber i suradnici su 2000. godine dalje modificirali Marshovu klasifikaciju kako bi podijelili Marsh 3 fazu na temelju stupnja atrofije resica, zbog značajne varijabilnosti u ovoj fazi (87). Modifikacija je bila namijenjena preciznijem i korisnijem klasificiranju u kliničkoj praksi:

- **Marsh 0:** Normalna sluznica
- **Marsh 1:** Povećan broj intraepitelijalnih limfocita, više od 20 na 100 enterocita
- **Marsh 2:** Proliferacija Lieberkühnovih kripti
- **Marsh 3a:** Blaga atrofija resica s blagom hiperplazijom kripti
- **Marsh 3b:** Umjerena atrofija resica s izraženom hiperplazijom kripti
- **Marsh 3c:** Potpuna atrofija resica s hiperplazijom kripti



Slika 3: Marsh-Oberhuber klasifikacija (Prema: Celiac Disease : An Update, Spectrum Of Gluten Intolerance: From Celiac Disease To “Non-Celiac” Gluten Sensitivity, Copyright 2014, Nova Science Publishers, Inc., str. 34, Bozzola M, Meazza C, Maggiore G, Nastasio S. Objavljeno uz dopuštenje izdavača: Nova Science Publishers, Inc. )

### 3.4. *Probir* na celijakiju

*Probir* (engl. *screening*) je sustavno ispitivanje populacije s ciljem prepoznavanja bolesti u ranijim fazama, kada osoba još nema simptoma. To se radi kako bi se bolest što ranije otkrila i kako bi se pravovremeno započelo s liječenjem, čime se povećavaju šanse za uspješan ishod liječenja.

Probir celijakije u općoj populaciji uključuje testiranje svih pojedinaca, bez obzira na njihovu pojedinačnu razinu rizika. Tako se mogu otkriti slučajevi celijakije kod osoba koje možda ne pokazuju simptome ili čiji simptomi nisu dovoljno jasni za postavljanje kliničke sumnje na bolest.

U najopsežnijoj dosad provedenoj analizi troškovne učinkovitosti masovnog probira na celijakiju u općoj populaciji, istraživači sugeriraju da će, ako se probir provede u dobi od 12 godina, barem u kontekstu Švedske, probir najvjerojatnije biti troškovno učinkovit pod uvjetom da se pacijenti pridržavaju bezglutenske dijeta. U istraživanju su pretpostavili relativno visoki stupanj pridržavanja bezglutenske prehrane (86%) (88), što nažalost nije slučaj u mnogim zemljama (89). Zdravstveno-ekonomska evaluacija pokazala je da se može preporučiti probir na celijakiju, jer je cijena po dobivenom QALY-ju (kvalitetnoj godini života) bila otprilike 40 eura. Ova bi mjera bila posebno učinkovita populacijama koje imaju visoki stupanj pridržavanja i provođenja bezglutenske prehrane (88).

Ipak, postoje i razlozi koji govore protiv provođenja probira. To su svakako lažno pozitivni, nejasni ili nepotrebni rezultati seroloških testova i biopsija. Takvi ishodi mogu izazvati tjeskobu kod pacijenata i potencijalno dovesti do nepotrebnih medicinskih postupaka, uključujući invazivne biopsije. Osim toga, celijakija je bolest koja se može javiti u bilo kojoj dobi u životu, tako da negativni rezultat probira ne znači da će pacijent zauvijek biti zdrav. Međutim, ovo je područje koje zahtjeva daljnje istraživanje (90).

Idealnu dob za probir teško je odrediti. Naime, većina studija doista tvrdi da je celijakija nedovoljno dijagnosticirana. Problem je u tome što se celijakija može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a idealno ju je otkriti što ranije zbog negativnih naknadnih posljedica na rast djeteta i zdravlje pojedinca općenito. Međutim, prerani probir ostavlja rizik da pacijenti koji su inicijalno bili negativni naknadno obole od celijakije (91).

S druge strane, probir na celijakiju u visokorizičnoj populaciji usmjeren je na skupine ljudi koje su iz nekog razloga pod većim rizikom od razvoja bolesti. Cilj takvog ciljanog probira je pravovremeno otkrivanje bolesti u populacijama koje su najvjerojatnije pogođene. To su osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom za celijakiju, osobe s drugim autoimunim bolestima ili osobe s genetskim poremećajima koji su povezani s povećanim rizikom od celijakije (92,93). Takav probir savjetuje se i u ESPGHAN-ovim i hrvatskim smjernicama (4,58).



## **4. LIJEČENJE CELIJAKIJE**

### **4.1. Gluten**

Gluten je glavni protein za skladištenje u zrnu pšenice, jednoj od najkonzumiranijih namirnica čovječanstva. Gluten je termički stabilan, a zbog svoje ljepljive strukture, često se koristi kao dodatak u prerađenoj hrani radi poboljšanja teksture, okusa i zadržavanja vlage. Osim u pekarskim proizvodima, tjestenini, kolačima, keksima, često se koristi i u drugim granama prehrambene industrije zbog svojih poželjnih osobina. Upravo zbog toga, gluten se može pronaći i u prerađenom mesu, rekonstituiranim morskim plodovima i vegetarijanskim zamjenama za meso. U bombonima, sladoledu, maslacu, začinima, nadjevima, marinadama i preljevima te slatkišima gluten je zgušnjivač, emulgator ili sredstvo za želiranje. Gluten je moguće pronaći i u nekim lijekovima gdje se dodaje kao pomoćno sredstvo.

Gluten se sastoji od složene mješavine stotina srodnih, ali različitih proteina, uglavnom glijadina i glutenina. Zrno pšenice je bogato proteinima, od kojih se 8% do 15% nalazi unutar njega. Od tog postotka, albumin i globulin predstavljaju od 10% do 15%, dok se najveći dio, između 85% i 90%, sastoji od glutena (94).

Slični proteini skladištenja postoje i u raži i ječmu, gdje se nazivaju sekalin i hordein. Zajednički naziv „prolamini“ dobili su zbog visokog udjela aminokiseline prolin koji sadrže, koji otežavaju da budu probavljeni probavnim enzimima, a svi mogu uzrokovati celijakiju (95).

#### **4.1.1. Bezglutenska prehrana**

Bezglutenska prehrana trenutno je jedini poznati način liječenja celijakije (96). Strogo pridržavanje bezglutenske dijeta dovodi do povlačenja simptoma celijakije i sprječava razvoj komplikacija. Međutim, strogo pridržavanje bezglutenske prehrane je izazov, kako za pacijenta, tako i za cijelu njegovu obitelj. Iako su kruh i tjestenina namirnice koje se najčešće povezuju s pojavom celijakije, gluten se može nalaziti i u mnogim drugim industrijskim proizvodima te ga je ponekad teško izbjeći (97).

Bezglutenska prehrana uključuje strogo izbacivanje hrane koja sadrži gluten ili glutenu srodne vrste iz prehrane (4,58)

### **Namirnice koje se ne smiju konzumirati:**

- **Žitarice koje sadrže gluten:** Pšenica (uključujući sve varijacije poput spelta, kamuta, duruma i emmera), raž, ječam i tritikale (hibrid pšenice i raži).
- **Proizvodi od žitarica:** Kruh, tjestenina, žitarice za doručak, kolači, pite, kolačići, pizzu, pivo, seitan i sve što sadrži brašno od žitarica koje sadrže gluten.
- **Prerađena hrana:** Mnoga prerađena hrana može sadržavati gluten, uključujući umake za salatu, preljeve, prerađeno meso, suhomesnate proizvode, instant juhe, sladoled i sl.

### **Namirnice koje su sigurne za konzumaciju:**

- **Bezglutenske žitarice:** Riža, kukuruz, kvinoja, proso, amarant, tapioka, sorgo i heljda.
- **Povrće i voće:** Sve vrste svježeg voća i povrća
- **Meso i riba:** Svježe meso, riba i perad
- **Mliječni proizvodi:** Većina mliječnih proizvoda je bezglutenska, ali treba biti oprezan s proizvodima s dodacima koji bi mogli sadržavati gluten.
- **Mahunarke:** Grašak, grah, leća i ostale mahunarke
- **Orašasti plodovi i sjemenke:** Sve vrste orašastih plodova i sjemenki su bez glutena.

Osobe s celijakijom moraju pažljivo čitati etikete / deklaracije na namirnicama kako bi se uvjerali da hrana koju jedu ne sadrži gluten. Kada jedu u restoranima ili na javnim mjestima, moraju provjeriti da je hrana pripremljena na način koji ne kontaminira hranu s glutenom (98).

#### **4.1.1.1. Kontroverzna uloga zobi u prehrani pacijenata oboljelih od celijakije**

Zob (lat. *Avena*) je nutritivno vrlo zdrava namirnica bogata esencijalnim nutrijentima. Bogata je vlaknima, posebno beta-glukanima, koji su pokazali da smanjuju razinu kolesterola u krvi i pomažu u regulaciji šećera u krvi. Osim toga, zob sadrži značajne količine vitamina i minerala, uključujući vitamine B, željezo, fosfor, magnezij i cink (99).

Otkriveno je i da konzumacija gotovih žitarica od cjelovite zobi smanjuje nivo LDL kolesterola u odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom masom (100). Osim nutritivne vrijednosti zobi, neutralan okus, lak način skladištenja i pripreme te dostupnost zobi čine ju idealnom hranom za mnogo ljudi.

Međutim, zob se vrlo često proizvodi u istim pogonima kao i druge žitarice koje sadrže gluten. Zob koju jedu osobe oboljele od celijakije trebala bi biti proizvedena u zasebnim pogonima kako bi se izbjegla kontaminacija glutenom (101).

#### **4.1.2. Pridržavanje bezglutenske dijete**

Različita istraživanja, koja uključuju serološke testove, prehrambene upitnike i analizu imunogenih peptida glutena u stolici i urinu, pokazala su da stope izlaganja glutenu kod osoba s celijakijom variraju. Stopa izlaganja glutenu doseže do 69% među odraslima, 64% među tinejdžerima i 45% među djecom, čak i kad se najviše trude izbjegavati ga (102).

S ciljem povećanja broja oboljelih od celijakije koji se pridržavaju i pravilno provode bezglutensku prehranu te detektiranja rizičnih čimbenika koji doprinose lošem pridržavanju bezglutenske prehrane, provode se brojna istraživanja.

Otkriveno je da je bolje pridržavanje bezglutenskoj dijeti povezano sa:

1. svijesti o mogućnosti slučajne ingestije glutena
2. svijesti o štetnosti namjerne konzumacije glutena
3. boljim razumijevanjem bezglutenske prehrane

4. boljim rezultatima na kvizu o celijakiji
5. mogućnosti provođenja dijete na putovanjima
6. mogućnosti provođenja dijete na društvenim događajima
7. mogućnosti pridržavanja kod obroka izvan doma
8. ako ne postoji osjećaj neugodnosti kod provođenja dijete na poslu
9. ako pacijent vjeruje da je pridržavanje prehrani bitno za njegovo zdravlje
10. ako cijena pridržavanja bezglutenske prehrane prihvatljiva pojedincu

S druge strane, otkriveno je da na stupanj provođenja bezglutenske dijete ne utječu raspoloženje i stres (103).

U kliničkoj praksi, a i u kontekstu provođenja kliničkih studija, koje bi omogućile lakše pronalaženje terapijskih metoda izvan prehrane bez glutena, vrlo je bitno što preciznije odrediti točan stupanj pridržavanja bezglutenske prehrane. Za tu svrhu, pokušavaju se napraviti standardizirani upitnici kao što su CDAT (*Celiac Disease Adherence Test*) te Biagi upitnik (104,105).

#### **4.1.3. Utjecaj bezglutenske prehrane na kvalitetu života**

Kako bi se ispravno odredio stupanj kvalitete života, potrebno je provesti verificirani upitnik o kvaliteti života. Istraživanja koja su dosad provedena koja su kao cilj imala utvrditi stupanj kvalitete života u pacijenata s celijakijom, pokazala su različite rezultate. S jedne strane, u Finskoj je otkriveno da je kvaliteta života uistinu snižena kod pacijenata s celijakijom, a niža je kod pacijenata kojima je bolest dijagnosticirana nakon pojave simptoma nego kod onih kod kojih je bolest dijagnosticirana probirom (106).

Skupina istraživača iz Španjolske, otkrila je da je kvaliteta života znatno niža kod pacijenata koji se ne pridržavaju bezglutenske prehrane, za razliku od onih koji se pridržavaju (107). S druge strane, pacijenti oboljeli od celijakije, prema istraživanju talijanskih stručnjaka, nemaju znatno većih odstupanja u kvaliteti života od ostalih pacijenata (108).

#### 4.1.4. Alternativne metode liječenja bezglutenskoj prehrani

Prehrana bez glutena trenutno je jedina dokazano učinkovita terapija za celijakiju. Unatoč tome, napredak tehnologije u medicini omogućava razvijanje potencijalnih novih metoda koje bi mogle pomoći u olakšavanju simptoma i daljnjem povećanju kvalitete života, ali one još nisu dostupne za kliničku upotrebu (109).

Lijekovi koji se ispituju za liječenje celijakije mogu se podijeliti u nekoliko kategorija pristupa, ovisno o mehanizmu djelovanja.

Prvi pristup cilja na smanjenje imunogenog sadržaja glutena, koristeći strategije poput genetski modificirane pšenice, intraluminalne digestije glutena pomoću glutenaza (110), prethodnog tretmana glutena endopeptidazama dobivenim iz bakterija/gljiva (111).

Drugi pristup uključuje vezanje glutena u lumenu crijeva prije nego što se probavi u imunogene peptidide i apsorbira. Predstavnici koji su trenutno u kliničkom ispitivanju jesu protutijela protiv glutena AGY (112) i ScFv (113).

Treći pristup ima za cilj spriječiti apsorpciju probavljenog glutena kroz crijevne *tight junctions*, koristeći antagonist zonulina, Larazotid (114).

Četvrti pristup uključuje inhibitore tkivne transglutaminaze, ZED1227, kako bi se spriječilo povećavanje imunogenosti probavljenog glutena pomoću crijevne transglutaminaze (115).

Peti pristup nastoji spriječiti daljnju imunološku aktivaciju nakon apsorpcije imunogenih peptidida glutena kroz epitelni sloj crijevne sluznice. Primjeri uključuju blokatore HLA-DQ2 koji sprječavaju prezentaciju antigena izvedenih iz glutena dendritičkim stanicama T stanicama, imunološke terapije za stvaranje tolerancije poput cjepiva Nexvax2 (116) i TIMP-Glia (117), inhibitore katepsina (118) te anti-citokinske agense koji ciljaju na TNF- $\alpha$  i interleukin-15 (AMG 714 (119), Hu-Mik- $\beta$ -1(120), tofacitinib (121)).

Osim ovih pristupa, istraživana je primjena probiotika/prebiotika, terapije helmintima koristeći *Necator americanus* (122), prehrane s malo FODMAP-ova (123) i suplementacija enzimima gušterače (124); međutim, nije dokazana njihova učinkovitost.

Iako su mnoge terapije koje se istražuju još uvijek u pre-kliničkoj fazi, neke poput antagonista zonulina, terapije za stvaranje imunološke tolerancije i glutenaze su dosegli fazu II/III kliničkih ispitivanja (125).

S obzirom na učinkovitost prestanka ingestije glutena u osoba oboljelih od celijakije, postavlja se s pravom pitanje, jesu li ovakve terapijske opcije uopće potrebne. Međutim, 40% pacijenata kaže da bi rado voljeli imati alternativne metode liječenja (126). Bezglutenska prehrana nije na svim geografskim područjima jednako lako dostupna, često je skuplja od verzija namirnica koje sadrže gluten, ne zadovoljava okusom i značajno otežava život pacijenata (127). Iako ove potencijalne opcije alternativnih liječenja izgledaju obećavajuće, njihova potencijalna uloga je samo kao dodatak, a ne zamjena za bezglutensku dijetu.

#### **4.2. Nutricionistička procjena i podrška**

Pacijenti oboljeli od celijakije često pate od različitih nutritivnih nedostataka zbog oštećene sluznice crijeva koja je odgovorna za apsorpciju hranjivih tvari. Djelomični uzrok tome je i nedovoljna sekrecija hormona koji potiču izlučivanje enzima potrebnih za apsorpciju hranjivih tvari (128). Najčešće se javljaju nedostatak vitamina i minerala kao što su željezo, vitamin B12, vitamin D, kalcij, folna kiselina te vitamini topljivi u mastima, i to ne samo kod novodijagnosticiranih (129), nego ponekad i kod pacijenata koji su dugo na bezglutenskoj prehrani (130).

Nedostatak željeza vrlo je čest kod pacijenata s celijakijom, jer se željezo apsorbira u dijelu crijeva koji je najviše pogođen bolešću, ali i zbog gubitka krvi zbog intestinalnog krvarenja (131). Stoga je važno provjeriti razinu feritina kod pacijenata kod postavljanja dijagnoze i po potrebi koristiti dodatke željeza, najbolje u kombinaciji s hranom bogatom vitaminom C kako bi se poboljšala njegova apsorpcija.

Nedostatak vitamina B12 također se često javlja kod pacijenata s celijakijom te može uzrokovati megaloblastičnu anemiju (132). Kod djece se ovaj nedostatak najčešće spontano ispravi uvođenjem bezglutenske prehrane, ali treba imati na umu mogućnost pojave deficijencije (133).

Nadalje, pacijenti s celijakijom mogu biti deficitarni i u drugim vitaminima i mineralima poput folne kiseline, vitamina B6, vitamina K, bakra, selena i cinka. Međutim, ispitivanje i suplementacija ovih hranjivih tvari se ne preporučuje rutinski, jer se deficiti obično brzo ispravljaju nakon što pacijenti započnu s bezglutenskom prehranom (134).

Većina prehrambenih deficijencija spontano se ispravi uvođenjem bezglutenske prehrane, ali zbog opasnih posljedica nepravovremenog otkrivanja deficijencije navedenih mikronutrijenata, potrebno je redovito pratiti kako serumske vrijednosti, tako i klinički status pacijenata. Istraživanja ukazuju na važnost praćenja nutritivnog statusa od strane nutricionista te edukaciju pacijenata (135)

### **4.3. Psihosocijalni aspekti liječenja**

Procjenu kvalitete života pacijenata vrlo je teško standardizirati. Kako bi se to napravilo, bili su brojni pokušaji, a uvođenje HRQoL (engl. *health-related quality of life*) upitnika čini se kao najbolje rješenje. To je upitnik koji, nakon prilagođavanja narodu i kulturi u kojoj se provodi, daje standardizirane rezultate o promjeni dosadašnje kvalitete života zbog postojanja bolesti. Naravno, psihosocijalno zdravlje gotovo je nemoguće potpuno standardizirati, poopćiti te procijeniti. Za praćenje kvalitete života u pacijenata oboljelih od celijakije, preporučuje se koristiti validirani CD-QOL upitnik (136).

Unatoč tome, dosad provedeni upitnici pokazali su da je HRQoL kod novo dijagnosticiranih pacijenata s celijakijom značajno niži nego kod zdravih pacijenata, pogotovo kod žena. Usprkos tome, pacijentima se kvaliteta života značajno povećala kada su se započeli s bezglutenskom prehranom (137-139).

Osim smanjenja kvalitete života, kod pacijenata oboljelih od celijakije pronađena je i smanjena kvaliteta sna procijenjena PSQI (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*) i drugim upitnicima. Smanjena kvaliteta sna nije pronađena samo kod postavljanja dijagnoze, već i nakon početka terapije bezglutenskom prehranom. Loša kvaliteta sna povezana je s pojavom depresije, anksioznosti i umora (140).

Verificirani upitnici vezani za prehranu i bolest otkrili su bitan negativan učinak na kvalitetu života u socijalnim situacijama. Preciznije, najviše zahvaćena područja uključuju putovanja, izlaske na obroke izvan kuće i obiteljski život. Negativan utjecaj bezglutenske dijeta na kvalitetu života postupno se smanjuje kroz vrijeme, iako se aspekti vezani uz obroke izvan kuće i putovanja nikad nisu u potpunosti ublažili. Osim toga, pacijenti koji su dijagnosticirani u djetinjstvu i bili su dosljedni u svojoj dijeti, iskusili su manje negativne posljedice na kvalitetu života u odrasloj dobi od onih dijagnosticiranih kasnije (141).



## **5. PRAĆENJE I PROCJENA TERAPIJSKOG ODGOVORA**

S obzirom na to da je celijakija upalno stanje koje pogađa više organskih sustava, postoji više dokaza da doživotno liječenje može smanjiti rizik od malignih i nemalighnih komplikacija koje mogu uzrokovati povećanu smrtnost i razvoj zdravstvenih komplikacija. Međutim, zbog različitih čimbenika, pacijenti nekada neadekvatno provode liječenje. Ponekad je razlog za to nedovoljna edukacija ili stil života koji nije kompatibilan s trajnim pridržavanjem stroge dijeta. Nehotična ili namjerna ingestija glutena predstavlja problem kod mnogih pacijenata. Samo 50 mg glutena, količina prisutna u nekoliko mrvica kruha ili malog komada tjestenine, ili tragovi kontaminacije u hrani koja normalno ne sadrži gluten, mogu iako čak i ne moraju proizvesti simptome dovesti do oštećenja sluznice tankog crijeva. Osim toga, neki pacijenti lošije odgovaraju na promjenu prehrane od drugih. Upravo zato te zbog rizika razvoja komplikacija kod neliječene celijakije potrebno je pacijente redovito kontrolirati. Zbog specifičnosti ustroja zdravstvenog sustava, djeca kontroliraju terapijski odgovor i stanje celijakije kod pedijatra gastroenterologa te nutricionista, dok se odrasli kontroliraju kod gastroenterologa i nutricionista (142).

### **5.1. Klinički i laboratorijski parametri praćenja djece nakon postavljanja dijagnoze celijakije**

Praćenje je od velike važnosti kako bi se osiguralo pravilno provođenje bezglutenske prehrane, te praćenje rasta, nutritivnog statusa i mogućih komorbiditeta ili komplikacija, čime se doprinosi boljoj kvaliteti života. Kliničko praćenje uključuje antropometrijsko mjerenje (mjerenje tjelesne mase i visine) te procjenu rasta kako bi se osiguralo da dijete pravilno raste i razvija se. Treba se procijeniti i spolni razvoj u adolescenata kako bi se pratilo je li usklađen s očekivanjima za njihovu dob (143).

Razinu protutijela savjetuje se određivati na svakom kontrolnom pregledu specijalista (4,142). Određivanje razine tTG-a je najvažnije tijekom praćenja. Razine protutijela određuju se za vrijeme prvog kontrolnog pregleda u periodu od 3 do 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Moguće je da se kontrolni pregled održi i ranije, ovisno o tome koliko su pacijent i roditelji razumjeli samu bolest i bezglutensku prehranu, koliko su zabrinuti oko bolesti i liječenja, imaju li poteškoće u provođenju dijeta, a posebno ako simptomi ne prestaju ili se pogoršavaju usprkos

striktnom pridržavanju bezglutenske prehrane. Također, ako postoji klinički pokazatelj (poput pothranjenosti) ili laboratorijski nalazi upućuju na to, kontrola se može zakazati i ranije.

Što se tiče daljnjih kontrolnih pregleda, trebali bi se planirati u razmacima od 6 do 12 mjeseci do oporavka protutijela, a zatim svakih 12 do 24 mjeseca. Naravno, ovi intervali mogu se prilagoditi prema potrebi (144).

### **5.1.1. Normalizacija protutijela na tkivnu transglutaminazu nakon uvođenja bezglutenske prehrane**

Nakon postavljanja dijagnoze celijakije i započinjanja bezglutenske prehrane potrebno je određeno vrijeme do oporavka razine protutijela. Dinamika oporavka može varirati ovisno o stupnju pridržavanja bezglutenske prehrane, o tome koja i koliko često se određuju protutijela, o dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze, o tome postoje li i komorbiditeti (IgA deficijencija, šećerna bolesti tip 1), razini protutijela kod dijagnoze i tipu testa koji se rabi (144).

Normalizacija razine anti-tTG nedvojbeno je brža ukoliko se pacijent pridržava bezglutenske prehrane (145). Pad vrijednosti anti-tTG protutijela bolje je povezan s pridržavanjem bezglutenske prehrane nego s rezultatima crijevne biopsije. Moguće objašnjenje ovog rezultata je da crijevna biopsija istražuje samo proksimalni dio crijeva, dok količina anti-tTG protutijela održava stanje cijelog crijeva zahvaćenog patološkim promjenama. Stoga, pri praćenju pacijenata s celijakijom, prije bilo koje druge procedure prvo se preporučuje se detaljan intervju i/ili upitnik te napraviti serološki test na anti-tTG protutijela (kao i uvijek, kod pacijenata s IgA imunodeficijencijom praćenje može zahtijevati testiranje anti-tTG ili DGP protutijela IgG klase) (146).

Nakon postavljanja dijagnoze, na bezglutenskoj prehrani, razina anti-tTG-a postupno pada. Prema jednom istraživanju, medijan normalizacije anti-tTG-a kod pacijenata oboljelih od celijakije bio je 407 dana (13 mjeseci). Kod 25% svih pacijenata protutijela su se normalizirala za 240 dana, dok je 75% pacijenata imalo normalizirane razine protutijela unutar 907 dana (145). Prema drugom istraživanju, medijan oporavka razine protutijela iznosio je 9 mjeseci (147).

Prema našem istraživanju, 35% pacijenata normaliziralo je anti-tTG u roku od 6 mjeseci, 68% tijekom prve godine, a 80% unutar dvije godine od započinjanja liječenja (148).

Općenito, razina anti-tTG protutijela nakon započinjanja bezglutenske prehrane postupno se smanjuje i trebala bi se potpuno oporaviti unutar 18 do 24 mjeseca. Ako, uz uvjet da se koristi isti test, ne dođe do pada vrijednosti protutijela unutar 6 do 12 mjeseci to zahtijeva procjenu provođenja bezglutenske prehrane (144).

#### **5.1.1.1. Varijacije u oporavku razina anti-tTG-a kod različitih skupina pacijenata (npr. dob, spol)**

Vrijeme koje je potrebno za potpuni oporavak protutijela nakon postavljanja dijagnoze celijakije i započinjanja bezglutenske prehrane nije jednako kod svih oboljelih.

Varijacije u normalizaciji razina anti-tTG-a mogu se primijetiti među različitim skupinama pacijenata, ovisno o nekoliko faktora kao što su inicijalna visina titra, dob, spol i trajanje simptoma prije dijagnoze. Pacijenti s visokim početnim titrom anti-tTG-a mogu imati duže vrijeme normalizacije tih razina u usporedbi s pacijentima s nižim početnim titrom (149)

Općenito, istraživanja sugeriraju da dob i spol mogu utjecati na imunološki odgovor kod pacijenata s celijakijom. Mlađe pacijentice, posebno one mlađe od 4 godine, pokazale su jaču imuno reaktivnost prema određenim fragmentima tTG u usporedbi s drugim skupinama pacijenata (150).

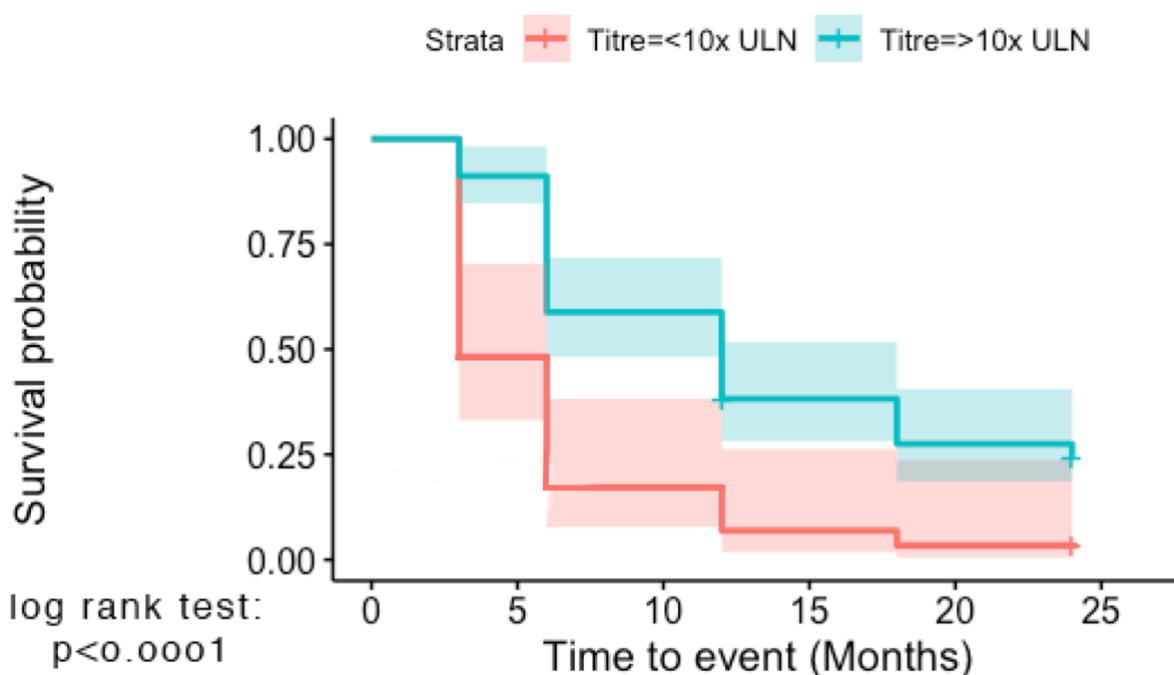
Osim navedenih skupina pacijenata, kod pacijenata koji nisu bijele rase, kod pacijenata s postojećim drugim komorbiditetima i kod pacijenata u dobnoj skupini 7-12 godina oporavak protutijela traje znatno dulje (147).

Razumijevanje ovih varijacija je od koristi pri praćenju pacijenata i procjeni njihovog odgovora na prehranu bez glutena te u konačnici, eventualnoj prilagodbi terapije prema njihovim specifičnim potrebama (151).

### 5.1.1.2. Razlike u brzini oporavka razina anti-tTG-a ovisno o razini pri postavljanju dijagnoze

Otkrivena je poveznica između inicijalno visokih razina anti-tTG titra i brzine oporavka anti-tTG-a (135,150).

I u našoj studiji provedenoj na Klinici za dječje bolesti u Zagrebu, dokazali smo da je stupanj oporavka anti-tTG kod djece s inicijalno višim titrom protutijela (preko 10x ULN) značajno sporiji od oporavka protutijela kod djece s inicijalno niskim titrom protutijela (ispod 10x ULN) (Slika 5). Nakon 6 mjeseci bezglutenske prehrane, anti-tTG bio je normalan kod 22% pacijenata s početno visokim titrovima, naspram 66% onih s niskim titrom anti-tTG, a na kraju prve godine u 55% naspram 94%. Stopa normalizacije anti-tTG nije se razlikovala između dječaka i djevojčica, različitih starosnih skupina, te simptomatskih i asimptomatskih pacijenata (148).



Slika 4: Kaplan-Meier analiza oporavka anti-tTG ovisno o inicijalnim razinama protutijela (148); ULN (*engl. Upper Limit of Normal*)- gornja granica normale

Još jedno istraživanje je pokazalo ovisnost inicijalne razine protutijela i brzine oporavka, 79,7% djece visokim serološkim vrijednostima prilikom dijagnoze imalo je povišen titar anti-tTG 12 mjeseci nakon dijagnoze. Nakon dvije godine, povišen anti-tTG i dalje je bio prisutan kod 41,7% djece u ovoj grupi. S druge strane, samo 35% djece s nižim serološkim vrijednostima prilikom dijagnoze imalo je povišen anti-tTG nakon 12 mjeseci (149).

#### **5.1.1.3. Utjecaj dodatnih čimbenika, kao što su drugi autoimuni poremećaji, na normalizaciju razina anti-tTG-a**

U kontekstu ranije spomenute veće prevalencije celijakije među pacijentima s dijabetesom tipa 1 (5-10 puta veća nego u općoj populaciji), postoji indikacija za evaluaciju serologije na celijakiju pri dijagnozi dijabetesa tipa 1 i tijekom praćenja (153). Pacijenti koji boluju od dijabetesa tip 1 imaju u prosjeku manje stope oporavka anti-tTG-a ukupno, a imaju i sporije vrijeme oporavka (145). Jedno zanimljivo zapažanje koje je potaknulo ovu studiju je da se povišene razine anti-tTG kod djece s dijabetesom mogu spontano normalizirati unatoč kontinuiranoj konzumaciji glutena. Cilj ove studije bio je istražiti prevalenciju navedene pojave i identificirati čimbenike koju su na to utjecali. Nakon jednogodišnjeg praćenja pacijenata, studija sugerira da bi liječnici koji liječe djecu s dijabetesom tipa 1 i blago povišenim razinama anti-tTG antitijela trebali razmotriti 12-mjesečno serološko praćenje na dijete s glutenom prije nego što odluče napraviti biopsiju duodenuma. Ovim pristupom mogli bi se izbjeći nepotrebni invazivni postupci kod pacijenata čije se razine anti-tTG antitijela spontano normaliziraju (154).

#### **5.1.1.4. Odnos kliničkih simptoma i razine anti-tTG-a tijekom praćenja pacijenata na bezglutenskoj prehrani**

Koncentracije anti-tTG tijekom praćenja djece na bezglutenskoj prehrani bile su prema literaturi u izravno proporcionalnom odnosu s brojem intestinalnih simptoma pojedinaca i nepridržavanjem bezglutenske prehrane i obrnuto proporcionalni s brojem ekstraintestinalnih simptoma (155).

Točnija povezanost kliničkih simptoma s razinom protutijela je tema o kojoj ne postoji mnogo literature te predstavlja potencijalan prostor za buduća istraživanja.

#### **5.1.1.5. Vrijednosti anti tTG-a u odnosu na stupanj oporavka crijevne sluznice kod pacijenata oboljelih od celijakije**

Rezultati istraživanja koji govore o stupnju oporavka crijevne sluznice i mogućnosti anti-tTG-a da ga s visokom preciznošću otkrije u najmanju ruku su neodređeni.

S jedne strane, dio studija utvrđuje da anti-tTG nije pouzdan pokazatelj stupnja zacjeljivanja sluznice nakon postavljanja dijagnoze kod pacijenata s celijakijom koji slijede bezglutensku prehranu (156,157).

Drugi rezultati su pokazali da je anti-tTG bio povišen kod 43% pacijenata s trajnim oštećenjem sluznice i kod 32% pacijenata sa zacijeljenom sluznicom na ponovljenoj biopsiji. Posebno je zanimljivo da je kod pacijenata koji su imali simptome tijekom ponovne endoskopije učinjene u prosjeku nakon 2,4 godine, 84% njih pokazalo oporavak sluznice na ponovnoj biopsiji. Samo 55% pacijenata s trajnim oštećenjem sluznice tijekom ponovne endoskopije imalo je simptome. Stoga, njihova studija ukazuje da ni prisutnost simptoma ni pozitivan anti-tTG nisu pouzdani pokazatelji cijeljenja sluznice kod pacijenata s celijakijom koji slijede bezglutensku prehranu (156).

Treća studija pokazala je da anti-tTG korelira sa stupnjem oštećenja sluznice, ali samo kod visokog stadija pouzdano, za razliku od oštećenja sluznice niskog stadija prema Marsh klasifikaciji (153,154).

Sve u svemu, istraživanja pokazuju nejasnu vezu između razine anti-tTG-a i oporavka crijevne sluznice kod celijakije, posebno kod nižih razina.

### **5.1.1.6. Kako postupiti s trajno visokim razinama anti-tTG-a?**

U slučaju trajno visokih vrijednosti anti-tTG-a (i dalje povišena protutijela dvije godine nakon uvođenja bezglutenske prehrane) preporuča se procijeniti postojanje idućih čimbenika ili stanja koja mogu uzrokovati trajno povišene vrijednosti provođenjem dodatne dijagnostike (142):

1. Namjerno ili nenamjerno konzumiranje glutena
2. Sindrom iritabilnog crijeva
3. Pogrešna dijagnoza
4. Primarna ili sekundarna intolerancija na laktozu
5. Alergije na hranu
6. Nedostatnost gušterače
7. Mikroskopski kolitis
8. Prekomjerno razmnožavanje bakterija
9. Refraktorna celijakija tip I i II

### **5.1.7. Kada ponoviti biopsiju?**

Pitanje ponavljanja biopsije u praćenju pacijenata oboljelih od celijakije je i dalje vrlo kontroverzno. Iako se metoda ponovljene biopsije često primjenjuje u praksi, nije sasvim jasno je li potrebna pacijentima koji klinički reagiraju na bezglutensku dijetu i kod kojih se smanjuju ili negativne razine anti-tTG IgA. Ipak, još uvijek nisu utvrđeni vremenski okviri i mjesto uzorkovanja, način izražavanja rezultata te ograničenje broja ponovljenih endoskopija. Konzervativniji pristup praćenja govori da bi biopsiju trebalo rezervirati za one slučajeve s trajnim simptomima unatoč negativnoj (normalnoj) specifičnoj serologiji za celijakiju i bez dokaza o kršenju bezglutenske dijetete (142,158). Međutim, i dalje nedostaje literatura u kojoj se detaljnije analizira korisnost ponovljene biopsije.

#### **5.1.1.8. Problem s uvođenjem bezglutenske prehrane prije postavljanja dijagnoze**

Iako su serološki testovi točni i ne predstavljaju veliki financijski teret, bitno je da pacijenti moraju konzumirati hranu koja sadrži gluten u vrijeme testiranja kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati zbog toga što se može dogoditi da se u međuvremenu anti-tTG oporavi. Ovaj problem je postao sve uočljiviji u kliničkoj praksi nedavno, nakon popularizacije bezglutenske prehrane u široj populaciji, jer pacijenti često dolaze liječniku nakon nekoliko mjeseci ili čak godina na bezglutenskoj dijeti. To može dovesti do dijagnostičke dileme kako za liječnika, tako i za pacijenta (159). Da bi se dobili točni rezultati protutijela, pacijenti moraju proći "test opterećenja glutenom" (160), gdje konzumiraju određenu količinu hrane koja sadrži gluten tijekom tri mjeseca. Za pacijente koji su postigli olakšanje simptoma s bezglutenskom dijetom, povratak na prehranu koja sadrži gluten može biti štetan te ga ne žele ponovno uvoditi. Ovo može ostaviti dijagnozu nejasnom.

#### **5.1.1.9. Povezanost normalizacije razina anti-tTG-a s poboljšanjem kvalitete života pacijenata**

Iako se anti-tTG koristi za probir celijakije i kao pokazatelj za procjenu pridržavanja bezglutenske prehrane, a postoje i pouzdani upitnici o kvaliteti života pacijenata s celijakijom, nije proveden velik broj studija koje istražuju povezanost ova dva parametra.

Prema jednoj studiji, koja je koristila prethodno validirani upitnik CD-QOL (137), čini se da povišene razine anti-tTG IgA nemaju negativan utjecaj na kvalitetu života (161). Kvalitetu života smanjuju situacije povezane s obrocima u školi, obrocima unutar kućanstva i konzumacija hrane izvan doma. Oni djeluju negativno na emocije, socijalne interakcije i svakodnevno funkcioniranje djece i tinejdžera s celijakijom. Ovi čimbenici obuhvaćaju povremeni osjećaj izdvojenosti, tugu tijekom jela, ljutnju zbog potrebe pridržavanja bezglutenske prehrane i općenito poteškoće u prihvaćanju takve dijete (162).



#### **5.1.1.10. Potencijalni biomarkeri koji bi mogli dopuniti anti-tTG u praćenju terapijskog odgovora na bezglutensku prehranu**

U 2020. godini, nove smjernice ESPGHAN-a potvrdile su da je pristup dijagnostici celijakije bez biopsije siguran kod djece s visokim vrijednostima anti-tTG IgA (većim od 10x ULN) te s pozitivnom EMA-IgA u drugom uzorku seruma (4).

Nažalost, još uvijek nije otkriven dijagnostički test koji bi u potpunosti isključio invazivni pristup, a otkrivanje novih bioloških markera bi predstavljalo nesumnjivu prednost za dijagnozu celijakije i procjenu prognoze. Novu klasu potencijalnih markera bolesti predstavljaju mikroRNA (miRNA), mali nekodirajući RNA (18-22 nukleotida) koji reguliraju genetski izražaj na post-transkripcijskoj razini i igraju važne uloge u mnogim biološkim procesima poput razvoja, proliferacije i apoptoze. miRNA su vrlo stabilni i specifični za tkivo, a njihov profil izražavanja može predstavljati specifičan potpis bolesti (163).

U studiji Felli C. i sur. identificirana su barem tri miRNA (tj. miR-192-5p, miR215-5p i miR-125b-5p) koji bi se mogli uspješno koristiti ne samo za identifikaciju pacijenata s celijakijom, već i za pacijente s niskim razinama anti-tTG IgA (koji se nazivaju „graničnim pacijentima“) (164). Time je ova skupina istraživača identificirala tri vrijedna nova neinvazivna biomarkera koji sami ili u kombinaciji mogli biti od koristi u kliničkoj praksi za dijagnozu i praćenje pacijenata s celijakijom u pedijatrijskoj dobi.

Osim mi-RNA, GIP-ovi (*gluten immunogenic peptides*) su također obećavajući markeri u praćenju pridržavanja bezglutenske prehrane, a detektiraju se u urinu i stolici. Prolamini, glavna proteinska komponenta glutena, hidrolizom od strane proteaza gastrointestinalnog trakta rezultiraju formiranjem mješavine velikih peptida koje se mogu detektirati u urinu i stolici. Njihova identifikacija može pomoći u procjeni potencijalnih toksičnih učinaka glutenskih peptida sadržanih u hrani koju pacijenti s celijakijom slučajno konzumiraju (165).

### 5.1.1.11. Prednosti i nedostaci korištenja anti-tTG-a u dijagnostici celijakije

Zaključno, u skladu s prijašnjim odlomcima, anti-tTG IgA ima svoje prednosti i nedostatke, ali prednosti nadmašuju nedostatke te je anti-tTG i dalje vrijedan dijagnostički alat, kako za postavljanje dijagnoze celijakije, tako i za praćenje odgovara na terapiju (Slika 5).



Slika 5: Prednosti i nedostaci anti-tTG IgA testa; IgA - imunoglobulin A

## 5.2. Preporuke za optimalno praćenje (*follow-up*) pacijenata s celijakijom

ESPGHAN je u 2022. godini izdao preporuke na temu praćenja pedijatrijskih pacijenata oboljelih od celijakije napravljene u skladu s najnovijim i aktualnim saznanjima iz područja pedijatrijske gastroenterologije (162).

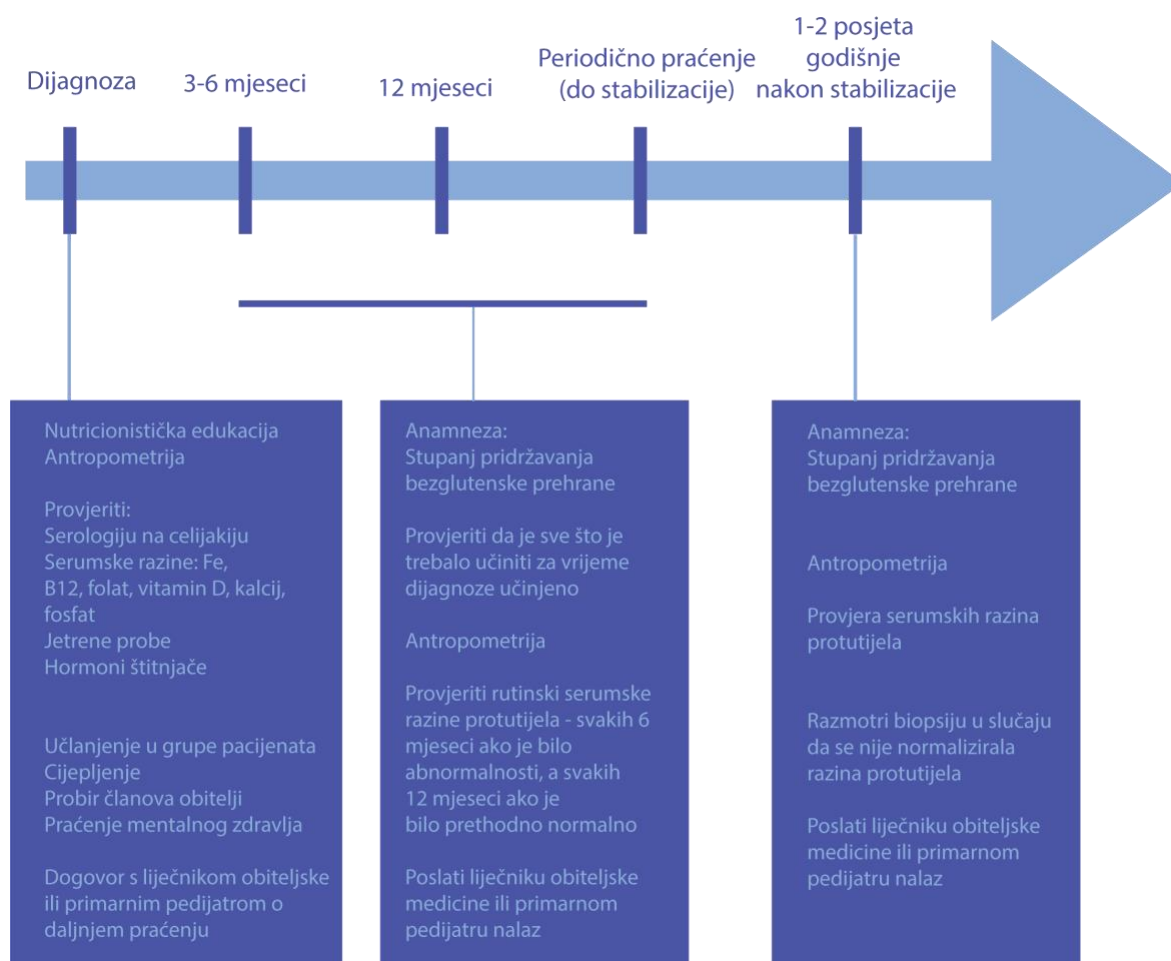
Neke od glavnih smjernica jesu:

1. Savjetuje se nastaviti pratiti djecu i adolescente nakon što im je postavljena dijagnoza celijakije.
2. Savjetuje se da redovito praćenje oboljelih provodi liječnik ili dijetetičar s iskustvom u liječenju celijakije. Samoliječenje nije preporučljivo.
3. Prvi pregled trebao bi biti zakazan 3-6 mjeseci nakon dijagnoze celijakije, a naknadne posjete svakih šest mjeseci sve dok se razine anti-tTG-a ne normaliziraju, a zatim jednom svakih 12-24 mjeseca (Slika 6).

Kontrolni pregledi trebaju uključiti:

- procjenu postojanja gastrointestinalnih i/ili ekstraintestinalnih simptoma,
- antropometrijske mjere i praćenje rasta,
- praćenje IgA anti tTG (po mogućnosti istim testom kao i kod postavljanja dijagnoze) ili IgG protutijela ako dijete ima IgA deficijenciju
- laboratorijske nalaze (ako su postojala odstupanja kod postavljanja dijagnoze): kompletnu krvnu sliku, procjenu statusa mikronutrijenata, jetrene enzime
- probir na bolesti štitnjače

## Algoritam postupanja s pedijatrijskim pacijentom oboljelim od celijakije



Slika 6: Algoritam postupanja s pedijatrijskim pacijentom oboljelim od celijakije u ovisnosti o vremenu (prilagođeno prema Tye-Din J. (144))

4. Budući da nedostaje jedinstvena i precizna metoda ocjenjivanja pridržavanja bezglutenske djeteta, ona se treba procjenjivati kombinacijom različitih metoda, kao što su intervjui, upitnici i laboratorijski testovi. Trenutno nema definitivne preporuke za određivanje imunogenog peptida glutena (GIP, prema engl. *gluten immunogenic peptide*) u stolici / mokraći za kliničku primjenu i procjenu pridržavanja bezglutenske djeteta.

5. Ako se celijakija prezentirala s niskim rastom, zamah i nadoknada zaostalog rasta se očekuje nakon jedne do dvije godine od započinjanja stroge bezglutenske prehrane (167).

6. Ako se celijakija prezentirala anemijom savjetuje se provesti liječenje oralnim pripravcima željeza. Međutim, apsorpcija je otežana kod pacijenata s neliječenom celijakom i

nepredvidljiva kod pacijenata koji su tek započeli s bezglutenskom dijetom. Korekcija anemije očekuje se unutar godine dana od započinjanja bezglutenske dijeta, a loše provođenje i nepridržavanje dijeta odgađa oporavak (168).

**7.** Kvalitetu života pacijenata treba procijeniti pomoću validiranih upitnika specifičnih za celijakiju.

**8.** Posebne slučajeve, poput nejasne dijagnoze, povezane s dijabetesom tipa 1, povezane s nedostatkom IgA ili potencijalne celijakije, također je potrebno pratiti.

**9.** Da bi se poboljšala komunikacija s roditeljima i pacijentima, važno im je objasniti sigurnost postavljene dijagnoze, educirati cijelu obitelj te pružiti emocionalnu i socijalnu podršku.

**10.** Preporučuje se organizirati dobro strukturiranu tranziciju adolescenata s celijakijom u odraslu skrb koja će najmanje uključiti detaljnu povijest bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

Celijakija, iako često nedovoljno dijagnosticirana, predstavlja bolest s učinkovitom metodom liječenja – bezglutenskom prehranom. Uspješna implementacija bezglutenske prehrane rezultira smanjenjem simptoma celijakije i oporavkom sluznice tankog crijeva. Tijekom godina, brojna su se protutijela ispitivala za potrebe dijagnoze i praćenja bolesti. Međutim, IgA protutijelo na tkivnu transglutaminazu, anti-tTG, pokazalo se kao iznimno učinkovito zbog svoje osjetljivosti, specifičnosti, jednostavnosti primjene i troškova, te je stoga uključeno u dijagnostički algoritam ESPGHAN-a. Kad su razine protutijela visoke (iznad 10x ULN), invazivna biopsija duodenuma, koja može biti neugodna za pacijenta i nositi rizik od štetnih posljedica, uz određene uvjete nije neophodna za postavljanje konačne dijagnoze.

Kada se nakon postavljanja dijagnoze uvede bezglutenska prehrana, anti-tTG se postupno smanjuje sve do potpunog oporavka. Prerano uvođenje bezglutenske prehrane, prije provedenog dijagnostičkog postupka, može već nakon par mjeseci dovesti do lažno negativnih rezultata na anti-tTG testu, a time i do propusta u postavljanju dijagnoze.

Vrijeme potrebno za oporavak protutijela na tkivnu transglutaminazu može varirati i poznavanje dinamike kretanja njihove razine protutijela važna je za kliničare. Protutijela se koriste kod dijela bolesnika već unutar prvih 6 mjeseci od započinjanja bezglutenske prehrane, a kod većine se oporave unutar 18 do 24 mjeseca. Brzina oporavka protutijela povezana je prvenstveno s usklađenosti s bezglutenskom prehranom. Stoga, ako unutar 2 godine od započinjanja liječenja ne dođe do oporavka anti-tTG-a potrebno je provjeriti provodi li se bezglutenska dijeta pravilno i po potrebi napraviti dodatnu dijagnostičku obradu. Kontrolni pregled i kontrola razine protutijela zakazuje se 3 do 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze, a nakon toga svakih 6 do 12 mjeseci dok ne dođe do oporavka protutijela, a zatim svakih 12 do 24 mjeseca. Ukoliko je nakon dvije godine serumska razina protutijela i dalje povišena, potrebno je razmotriti postojanje drugih uzroka (npr. nedovoljno pridržavanje dijeta, sindrom iritabilnog crijeva, itd.). Ako su pacijenti prije postavljanja dijagnoze samoinicijativno provodili bezglutensku dijetu, moguće su lažno snižene vrijednosti protutijela te takve pacijente treba podvrgnuti testu opterećenja glutenom, tijekom kojeg tri mjeseca svakodnevno uzimaju gluten kako bi im vrijednosti protutijela bile zadovoljavajuće visoke za postavljanje dijagnoze celijakije.

U zaključku, anti-tTG predstavlja učinkovit i prikladan test za dijagnozu i praćenje celijakije, ali je potrebno poznavati njegove dosege i ograničenja.

## 7. ZAHVALE

Velika hvala mojoj mentorici jer me učinila dijelom svog prekrasnog tima pedijatrijske gastroenterologije na Klinici za dječje bolesti u Zagrebu, te me s puno strpljenja učila vještinama koje ću koristiti cijeli život.

Hvala svim nastavnicima koji su se trudili da nas nauče. Vaš trud je primijećen i zauvijek će se cijeliti.

Hvala i mojim ljamama i kojekima, jer ste i usred noći bili tu za mene i nadam se da nikada nigdje nećete otići.

Neizmjerne sam zahvalna što sam za vrijeme studija upoznala fenomenalne ljude koji su prerasli naziv kolega i postali - i ostali - prijatelji s kojima ću i u budućnosti stvarati lijepe uspomene.

Hvala i mojim prijateljima iz osnovne škole, mojim PPST-ovcima.

Zahvaljujem i A., ali ne predugo, jer nas čekaju brojne avanture kroz koje ćemo proći zajedno.

A najviše hvala mojoj obitelji.

Hvala baki, jer mi i dalje svaki put maše kroz prozor kada odlazim od nje. Hvala i didi, koji je strpljivo čekao dok sam naučila pomicati sve figure u šahu.

Hvala i mom didi što pazi na mene i Ru i sve biljke koje bi uvenule da njega nije bilo.

Mama i tata, hvala vam što ste bili najveća moguća potpora u životu koju si je netko mogao zamisliti.



## 8. LITERATURA

1. 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 Jan;62(1):43-52.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-60.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, i sur. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, i sur. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156.
5. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2011 Nov 7;11:118.
6. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases*. 2015 Oct 27;3(4):282-293.
7. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81.
8. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):695-9.
9. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022 Jan 28;28(4):449-463.
10. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, i sur. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):27-38.
11. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):425-35.
12. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Aug 31;4:137. doi: 10.3389/fmed.2017.00137

13. Aaron L, Torsten M. Microbial transglutaminase: A new potential player in celiac disease. *Clin Immunol.* 2019 Feb;199:37-43.
14. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, i sur. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017 Apr 7;356(6333):44-50.
15. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood--epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol.* 2002;503:115-23.
16. Auricchio R, Troncone R. Can Celiac Disease Be Prevented? *Front Immunol.* 2021 May 14;12:672148. doi: 10.3389/fimmu.2021.672148.
17. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613.
18. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142.
19. Lebowohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):63-75.
20. Mašić M, Musil V, Petričević Vidović T, Sičaja E, Hojsak I, Jadrešin O, i sur. Point-of-care screening for coeliac disease in schoolchildren reveals higher disease prevalence in Croatia. *Healthcare (Basel).* 2022 Dec 26;11(1):64. doi: 10.3390/healthcare11010064. PMID: 36611524
21. Masic M, Buljan D, Hizar Gaspar I, Matek T, Mayer L, Mrla A, i sur. Screening for coeliac disease among Croatian student population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jun 1;74(S2 Suppl 2):1-1172.
22. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, i sur. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Apr;115(4):507-525.
23. 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 May;26(5):894-900.
24. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, i sur. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;16(6):823-836.e2.

25. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1538-44; quiz 1537, 1545.
26. Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2568-70.
27. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426.
28. Keller KM. Klinische Symptomatik: „Zöliakie, ein Eisberg“. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2003;151:706–714.
29. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S68-73.
30. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, i sur. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):225-234.
31. Rostami Nejad M, Hogg-Kollars S, Ishaq S, Rostami K. Subclinical celiac disease and gluten sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011;4(3):102-8.
32. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):807-20.
33. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, i sur. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4966-77.
34. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):137-144.
35. Hujoel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Mar 17;22(4):18.
36. Olausson RW, Løvik A, Tollefsen S, Andresen PA, Vatn MH, De Lange T, i sur. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;3(9):875-85.
37. Mubarak A, Oudshoorn JH, Kneepkens CM, Butler JC, Schreurs MW, Mulder CJ, i sur. A child with refractory coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):216-8.
38. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56 Suppl 1(Suppl 1):S64-S72.

39. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S79-86.
40. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun*. 2008 Sep;31(2):160-5.
41. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):517.
42. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;6(7):753-8.
43. Wood-Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jul;36(5):e3309.
44. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69-82.
45. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007 Oct;5(3):184-92.
46. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, Alaedini A, Semrad C, Lee AR, et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):884-903.
47. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr*. 1996 Apr;128(4):555-7.
48. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner syndrome and celiac disease: A case-control study. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152232.
49. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):767-8.
50. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):10-6.
51. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996 Oct;77(4):333-6.
52. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539-48.

53. Uenishi RH, Gandolfi L, Almeida LM, Fritsch PM, Almeida FC, Nóbrega YK, i sur. Screening for celiac disease in 1st degree relatives: a 10-year follow-up study. *BMC Gastroenterol.* 2014 Feb 20;14:36.
54. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia R i sur. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):150-4.
55. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2015 May;148(6):1195-204.
56. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, i sur. Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients.* 2020 Jan 4;12(1):148. doi: 10.3390/nu12010148.
57. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, i sur. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul;63(1):156-65.
58. Mišak Z, Hojsak I, Despot R, Jadrešin O, Kolaček S, Konjik V, i sur. Celiac disease – new guidelines, what is new? – diagnostic algorithm from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. *Lijec Vjesn.* 2022;144(Supp 1):43-49.
59. Lau MS, Sanders DS. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 May;33(3):173-180.
60. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2520-4..
61. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem.* 2008 Jul;54(7):1203-9.
62. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut.* 2000 Sep;47(3):366-9.
63. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandeputte N, Hoffman I, i sur. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Sep 1;53(10):1537-46.

64. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1738-46.
65. Bonamico M, Nenna R, Montuori M, Luparia RP, Turchetti A, Mennini M i sur. First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):17-20.
66. Smarrazzo A, Magazzù G, Ben-Hariz M, Legarda Tamara M, Velmishi V, Roma E, i sur. Variability of anti-human transglutaminase testing in celiac disease across Mediterranean countries. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 28;23(24):4437-4443.
67. Nurminskaya MV, Belkin AM. Cellular functions of tissue transglutaminase. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;294:1–97.
68. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012 Aug;11(10):746-53.
69. Hojsak I, Shamir R. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: focus on the pediatric population. *Drugs Today (Barc)*. 2011 Sep;47(9):683-91.
70. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, i sur. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017 Oct;153(4):924-935.
71. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, i sur. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun;60(6):787-91.
72. Toftedal P, Nielsen C, Madsen J, Titlestad K, Husby S, Lillevang S. Positive predictive value of serological diagnostic measures in celiac disease. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(5): 685-691.
73. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):472-6.
74. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, i sur. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut*. 2003 Nov;52(11):1567-71.
75. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Nov-Dec;37(5):387-91.

76. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;6(4):426-32.
77. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, i sur. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1546-50.
78. Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S, Oliva S. ESPGHAN 'biopsy-sparing' guidelines for celiac disease in children with low antitransglutaminase during COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;32(12):1523-1526.
79. Gould MJ, Brill H, Marcon MA, Munn NJ, Walsh CM. In screening for celiac disease, deamidated gliadin rarely predicts disease when tissue transglutaminase is normal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jan;68(1):20-25.
80. Book L, Zane JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2):377-81.
81. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;3(9):843-51.
82. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, i sur. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet.* 1999 Sep;36(9):687-90.
83. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, i sur. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002 May;50(5):624-8.
84. Sciurti M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, i sur. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(9-S):17-21.
85. Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Liu E, Chen WM, i sur. Identification of non-HLA genes associated with celiac disease and country-specific differences in a large, international pediatric cohort. [internet] *PLoS One.* 2016 Mar 25 [pristupljeno 28.6.2023.];11(3):e0152476. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2019.00101/full..>
86. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992 Jan;102(1):330-54.
87. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother.* 2000 Aug;54(7):368-72.

88. Norström F, Myléus A, Nordyke K, Carlsson A, Högberg L, Sandström O, i sur. Is mass screening for coeliac disease a wise use of resources? A health economic evaluation. *BMC Gastroenterol.* 2021 Apr 9;21(1):159.
89. 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 Sep;34(5):380-6.
90. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for celiac disease: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Mar 28;317(12):1258-1268.
91. Ravikumara M, Nootigattu VK, Sandhu BK. Ninety percent of celiac disease is being missed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Oct;45(4):497-9.
92. Aggarwal S, Lebowitz B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jan;5(1):37-47.
93. 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 Feb 10;163(3):286-92.
94. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;32(Suppl 1):78-81.
95. Shewry P. What Is Gluten-Why Is It Special? [internet] *Front Nutr.* 2019 Jul 5 [pristupljeno na 28.6.2023.];6:101. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2019.00101/full>.
96. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2419-26.
97. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2017 Mar;56(2):449-459.
98. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients.* 2010 Jan;2(1):16-34.
99. Sterna V, Zute S, Brunava L. Oat grain composition and its nutrition benefice. *Agriculture and Agricultural Science Procedia.* 2016;8:252-256.
100. Maki KC, Beiseigel JM, Jonnalagadda SS, Gugger CK, Reeves MS, Farmer MV, i sur. Whole-grain ready-to-eat oat cereal, as part of a dietary program for weight loss, reduces low-density lipoprotein cholesterol in adults with overweight and obesity more than a dietary program including low-fiber control foods. *J Am Diet Assoc.* 2010 Feb;110(2):205-14.



101. Hardy MY, Tye-Din JA, Stewart JA, Schmitz F, Dudek NL, Hanchapola I, i sur. Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immuno-dominant hordein peptides. *J Autoimmun.* 2015 Jan;56-65.
102. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno ML. New insights into non-dietary treatment in celiac disease: Emerging therapeutic options. *Nutrients.* 2021 Jun 23;13(7):2146.
103. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, i sur.. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci.* Jun 2008;53(6):1573–81.
104. 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 May;7(5):530-6.
105. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br J Nutr.* 2009 Sep;102(6):882-7.
106. 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 May-Jun;5(3):105-13.
107. Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS, i sur. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 7;14(1):46-52.
108. 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 Nov;48(11):2216-20.
109. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;18(3):181-195.
110. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, i sur. ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2014 Jun;146(7):1649-58.
111. Moreno Amador ML, Arévalo-Rodríguez M, Durán EM, Martínez Reyes JC, Sousa Martín C. A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides. [internet] *PLoS One.* 2019 Jun

27[pristupljeno na 28.6.2023];14(6):e0218346. Dostupno na:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218346>.

112. Sample DA, Sunwoo HH, Huynh HQ, Rylance HL, Robert CL, Xu BW, i sur. AGY, a novel egg yolk-derived anti-gliadin antibody, is safe for patients with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2017 May;62(5):1277-1285.
113. Stadlmann V, Harant H, Korschineck I, Hermann M, Forster F, Missbichler A. Novel avian single-chain fragment variable (scFv) targets dietary gluten and related natural grain prolamins, toxic entities of celiac disease. *BMC Biotechnol*. Dec 2015.;15(1).
114. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jan;9(1):37-49.
115. Büchold C, Hils M, Gerlach U, Weber J, Pelzer C, Heil A, i sur. Features of ZED1227: The first-in-class tissue transglutaminase inhibitor undergoing clinical evaluation for the treatment of celiac disease. *Cells*. 2022 May 17;11(10):1667.
116. Tye-Din JA, Daveson AJM, Goel G, Goldstein KE, Hand HL, Neff KM, i sur. Efficacy and safety of gluten peptide-based antigen-specific immunotherapy (Nexvax2) in adults with coeliac disease after bolus exposure to gluten (RESET CeD): an interim analysis of a terminated randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 May;8(5):446-457.
117. Freitag TL, Podojil JR, Pearson RM, Fokta FJ, Sahl C, Messing M, i sur. Gliadin nanoparticles induce immune tolerance to gliadin in mouse models of celiac disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1667-1681.e12.
118. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-345.
119. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, i sur. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):960-970.
120. Waldmann TA. The biology of IL-15: implications for cancer therapy and the treatment of autoimmune disorders. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013 Dec;16(1):S28-30.
121. Yokoyama S, Perera PY, Waldmann TA, Hiroi T, Perera LP. Tofacitinib, a janus kinase inhibitor demonstrates efficacy in an IL-15 transgenic mouse model that recapitulates pathologic manifestations of celiac disease. *J Clin Immunol*. 2013 Apr;33(3):586-94.

122. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, i sur. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):508-16.
123. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Jan;13(1):36-45.
124. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Lorello D, Greco L, i sur. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci*. 1995 Dec;40(12):2555-60.
125. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving therapy for celiac disease. *Front Pediatr*. 2019 May 14;7:193. doi: 10.3389/fped.2019.00193.
126. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011 Mar;20(1):27-31.
127. Sverker A, Hensing G, Hallert C. 'Controlled by food'- lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2005 Jun;18(3):171-80.
128. Freeman HJ. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 14;12(10):1503-8.
129. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013 Sep 30;5(10):3975-92.
130. 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.
131. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 21;21(31):9233-8.
132. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):412-21.
133. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martellosi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):262-5.
134. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2011 Apr;26(2):163-73.
135. Sila S, Mašić M, Kranjčec D, Niseteo T, Marić L, Radunić A, i sur. Quality of diet of patients with coeliac disease in comparison to healthy children. *Children (Basel)*. 2022 Oct 21;9(10):1595.

136. Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, Morris CB, Hu Y, Leserman J, i sur. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Mar.;31(6):666–75.
137. 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):221-8.
138. Häuser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stallmach A. Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jul;18(7):747-54.
139. 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 Oct;42(10):685-91.
140. Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, Tortora R, Andreozzi P, Capone E, i sur. The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Oct;32(8):1031-6.
141. Lee AR, Ng DL, Diamond B, Ciaccio EJ, Green PH. Living with coeliac disease: survey results from the U.S.A. *J Hum Nutr Diet.* 2012 Jun;25(3):233-8.
142. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):127-136.
143. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric Celiac Disease: Follow-up in the spotlight. *Adv Nutr.* 2017 Mar 15;8(2):356-361.
144. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Jul;56(Suppl 1):S49-S63.
145. Isaac DM, Rajani S, Yaskina M, Huynh HQ, Turner JM. Antitissue transglutaminase normalization postdiagnosis in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Aug;65(2):195-199.
146. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d'Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology.* 2002 Feb;122(2):588. 152
147. Sbravati F, Cosentino A, Lenzi J, Fiorentino M, Ambrosi F, Salerno A, i sur. Antitissue transglutaminase antibodies' normalization after starting a gluten-free diet in a large population of celiac children-a real-life experience. *Dig Liver Dis.* 2022 Mar;54(3):336-342.

148. Mayer L, Matek T, Hojsak I, Hojsak I, Mocic Pavic A, Šalamon Janečić M, i sur. Normalization of tissue transglutaminase antibodies in patients with coeliac disease after starting gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jun 1;74(S2 Suppl 2):1-1172.
149. Gidrewicz D, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Normalization time of celiac serology in children on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Mar;64(3):362-367.
150. Tiberti C, Bao F, Bonamico M, Verrienti A, Picarelli A, Di Tola M, i sur. Celiac disease-associated transglutaminase autoantibody target domains at diagnosis are age and sex dependent. *Clin Immunol.* 2003 Dec;109(3):318-24.
151. Fabiani E, Catassi C; International Working Group. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. International Working Group on Eu-tTG. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Jun;13(6):659-65.
152. Sansotta N, Alessio MG, Norsa L, Previtali G, Ferrari A, Guerra G, i sur. Trend of antitissue transglutaminase antibody normalization in children with celiac disease started on gluten-free diet: A comparative study between chemiluminescence and ELISA serum assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):37-41.
153. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e170-6. doi: 10.1542/peds.2014-2883.
154. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, Mozer-Glassberg Y, Shalitin S, Phillip M, i sur. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2012 May;57(5):1314-20.
155. Miró M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Peiró J, Manyes L. Adherence to dietary treatment and clinical factors associated with anti-transglutaminase antibodies in celiac disease during the follow-up. *Heliyon.* 2021 Apr 1;7(4):e06642.
156. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, Mitchell PD, Singh P, Silvester JA, i sur. Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):286-291.
157. Donat E, Roca M, Castillejo G, Sánchez-Valverde F, García-Burriel JI, Martínez-Ojinaga E, i sur. Correlation of anti-tissue transglutaminase antibodies with the mucosal

- changes and IgA status of children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Dec 1;75(6):743-748.
158. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):885-889
159. Jones AL. The gluten-free diet: Fad or necessity? *Diabetes Spectr.* 2017 May;30(2):118-123.
160. Bruins MJ. The clinical response to gluten challenge: a review of the literature. *Nutrients.* 2013 Nov 19;5(11):4614-41.
161. Lee J, Clarke K. Effect of clinical and laboratory parameters on quality of life in celiac patients using celiac disease-specific quality of life scores. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Nov;52(11):1235-1239.
162. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, i sur. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Sept;75(3):369–86.
163. ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, i sur. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Sept;75(3):369–86.
164. Duttagupta R, Jiang R, Gollub J, Getts RC, Jones KW. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures. [internet] *PLoS One.* 2011;6(6):e20769. [pristupljeno na 28.6.2023];. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020769>
165. Felli C, Baldassarre A, Uva P, Alisi A, Cangelosi D, Ancinelli M, i sur. Circulating microRNAs as novel non-invasive biomarkers of paediatric celiac disease and adherence to gluten-free diet. [internet] *EBioMedicine.* 2022 Feb;76:103851. [pristupljeno na 28.6.2023];. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00035-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00035-4/fulltext)
166. Paolini A, Sarshar M, Felli C, Bruno SP, Rostami-Nejad M, Ferretti F, i sur. Biomarkers to monitor adherence to gluten-free diet by celiac disease patients: Gluten immunogenic peptides and urinary miRNAs. *Foods.* 2022 May 10;11(10):1380.
167. Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2004 Sep;89(9):871-6.

168. Talarico V, Giacotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients*. 2021 May 17;13(5):1695.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28.10.1998. u Zagrebu, gdje sam i završila Opću gimnaziju Tituša Brezovačkog. Tijekom školovanja sudjelovala sam na državnim natjecanjima iz geografije i biologije.

Od 2021. član sam Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju, a od 2022. sam u njezinom vodstvu. Za vrijeme studija radila sam kao student demonstrator na predmetu Klinička propedeutika te kao pružateljica prve pomoći. Tijekom ljeta 2021. Godine bila sam na stručnoj praksi na Ruperts-Karl Universität u Heidelbergu, a na jesen 2023. idem na stručnu praksu na odjel gastroenterologije Sveučilišne klinike u Heidelbergu.

Tijekom studija bila sam dio istraživačkog tima s odjela pedijatrijske gastroenterologije u Dječje bolnice u Zagrebu te sam aktivno sudjelovala na ESPGHAN 2023, kongresu Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju. Osim ovog kongresa, aktivno sam sudjelovala i na Summer School od Pathophysiology (2020., Hitri (2023.), International Conference on Learning and Medical Education (2023.). Sudjelovala sam i na Trauma edukaciji u organizaciji StEPP-a u Zagrebu.

Tijekom studija radila sam kao pružateljica prve pomoći te sam volontirala u udruzi Iget koja se bavi zdravljem pacijenata oboljelih od raka debelog crijeva.

Engleski jezik govorim na razini izvornog govornika (C2, Cambridge Proficiency Exam) te govorim tečno njemački jezik.