

Pravilna prehrana kod celijakije

Blažičko, Iris

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:192624>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Iris Blažičko

Pravilna prehrana kod celijakije

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Lovorke Vujić.

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Lovorki Vujić, na stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade diplomskog rada

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili velika podrška tokom cijelog studija.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. CELIJAKIJA	1
1.1.1. GLUTEN	2
1.1.2. PATOGENEZA CELIJAKIJE	5
1.1.3. ULOGA MIKROBIOMA	6
1.1.4. GENETIČKA PREDISPOZICIJA	6
1.1.5. EPIDEMIOLOGIJA	7
1.1.6. KLINIČKE MANIFESTACIJE	8
1.2. DIJAGNOSTIKA CELIJAKIJE	11
1.2.1. SEROLOŠKI TESTOVI	12
1.2.2. BIOPSIJA TANKOG CRIJEVA	14
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
4.1. BEZGLUTENSKA PREHRANA	17
4.2. POVEZANOST IZMEĐU CELIJAKIJE I DOBI UVOĐENJA GLUTENA U PREHRANU	21
4.3. UČINAK DOJENJA NA RAZVOJ CELIJAKIJE	21
4.4. NUTRITIVNI NEDOSTATCI BEZGLUTENSKE PREHRANE	22
4.4.1. PREHRAMBENA VLAKNA	23
4.4.2. VITAMINI	24
4.4.3. MINERALI	25

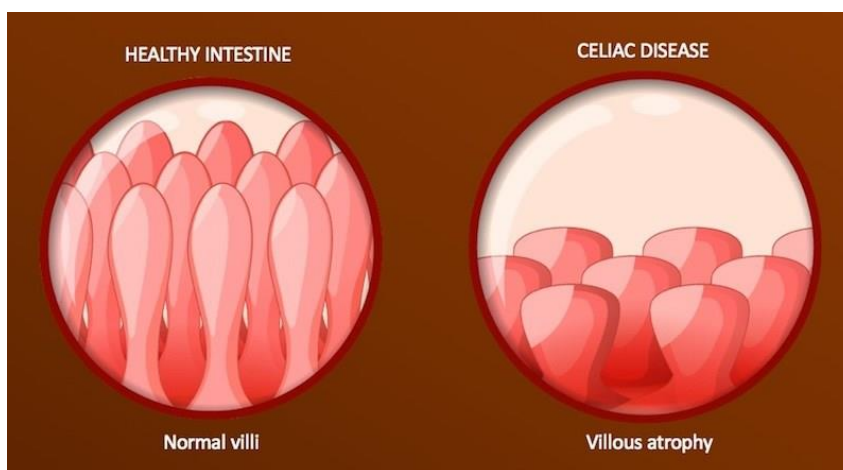
4.4.4.	MAKRONUTRIJENTI.....	26
4.5.	POBOLJŠANJE NUTRITIVNE VRIJEDNOSTI BEZGLUTENSKE PREHRANE.....	27
4.5.1.	PSEUDOŽITARICE	28
4.5.2.	KISELO TIJESTO (za proizvodnju bezglutenskih namirnica).....	29
4.6.	PROIZVODNJA I OBRADA BEZGLUTENSKIH NAMIRNICA	30
4.6.1.1.	UKLANJANJE GLUTENA IZ HRANE	30
4.6.1.2.	GENETIČKI INŽENJERING PŠENICE	31
4.7.	POZITIVNI ODGOVOR NA BEZGLUTENSKU PREHRANU.....	32
4.8.	DIFERENCIJACIJA OD NE-CELIJAKIČNE OSJETLJIVOSTI NA GLUTEN.....	35
5.	ZAKLJUČCI.....	36
6.	LITERATURA.....	37
7.	SAŽETAK.....	42
8.	PRILOZI.....	44

Temeljna dokumentacijska kartica

1. UVOD

1.1. CELIJAKIJA

Prema podacima "Celiac disease foundation" organizacije učestalost oboljelih od celijakije procjenjuje se na 1% svjetske populacije, odnosno svaka 100-a osoba pati od te bolesti. S obzirom na činjenicu da oboljeli imaju 2 puta povećan rizik za dobivanje kardiovaskularnih bolesti te 4 puta veći rizik za dobivanje karcinoma tankog crijeva važno je na vrijeme dijagnosticirati bolest te započeti s adekvatnom terapijom, odnosno prilagođenom prehranom. Celijakija je kronična autoimuna bolest probavnog sustava, čiji prvi opisi potječu još iz vremena Stare Grčke, dok je po prvi puta patogenezna i uzrok bolesti jasno opisana u vremenu oko 2. svjetskog rata (Coeliac disease, 2010). Uz okolišne faktore i genetsku predispoziciju, ključnu ulogu za razvoj bolesti ima gluten, odnosno proteinska komponenta mnogih žitarica. Tako ingestijom namirnica koje sadrže gluten u tijelu oboljelih osoba dolazi do stvaranja imunološkog odgovora, odnosno proizvodnje specifičnih antitijela na gluten; koja su odgovorna za nastanak reakcije upale. Tim upalnim procesom koji nastaje u tankom crijevu, konstantno se oštećuje sluznica što posljedično dovodi do atrofije crijevnih resica (slika 1) i poremećene apsorpcije hranjivih tvari, što sa sobom donosi niz drugih stanja i poremećaja. (Lebwohl i sur., 2018)



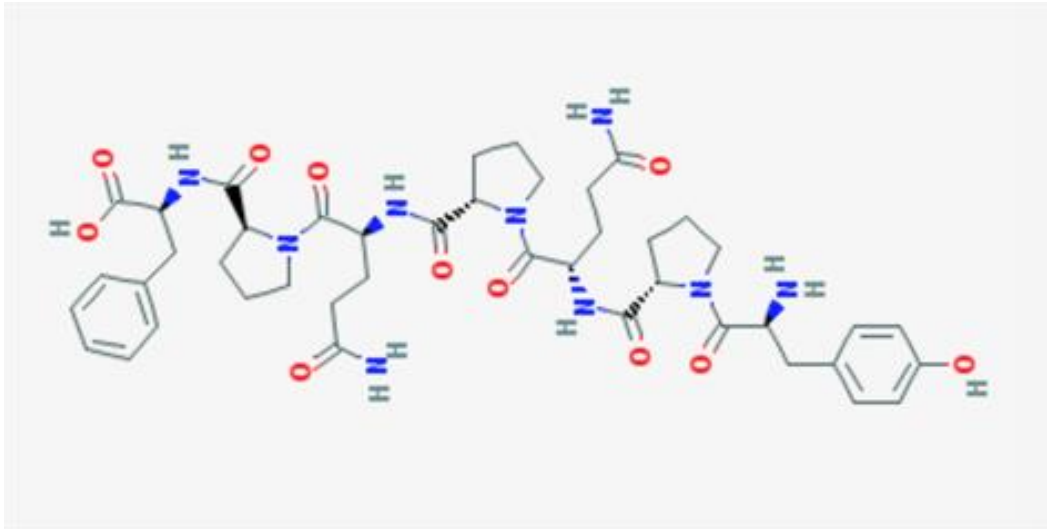
Slika 1. Prikaz crijevnih resica zdravih crijeva i atrofiranih crijevnih resica zbog celijakije (<https://vector.childrenshospital.org/2018/05/gluten-testing/>)

Kliničke manifestacije i posljedice koje bolest nosi variraju u ovisnosti o dobi oboljelih pacijenata. Tako novorođenčad i mala djeca obično pokazuju gastrointestinalne simptome, dok starija djeca i adolescenti uglavnom pokazuju simptome koji se ne odnose na gastrointestinalni sustav, kao što su niski rast, anemije i neurološki poremećaji (Wrigley i sur., 2004). Prema tome, bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi i sukladno s time će se manifestirati na temelju čega ju svrstavamo u određeni klinički oblik celijakije (klasični oblik, atipična bolest, asimptomatska ili latentna bolest). Ne postoji lijek za celijakiju, već se liječenje temelji isključivo na doživotnoj bezglutenskoj prehrani. (Lebwohl i sur., 2018; Coeliac disease, 2010)

1.1.1. GLUTEN

Zrno pšenice sadrži 8 -15% proteina, od čega 10 -15% čine albumin i globulin, a preostalih 85-90% čini gluten. Gluten je glavni skladišni protein u pšenici. On sam se sastoji od nekoliko stotina drugih proteina od kojih su najzastupljeniji glijadin i glutenin koji pripadaju skupini proteina koji se nazivaju prolamini. Karakteristike prolamina su da su netopljivi u vodi, ali se ekstrahiraju vodenom otopinom etanola. Upravo taj glutenski matriks ključan je za postizanje kvalitete kruha, peciva i ostalih pekarskih proizvoda, tjestenine, kolača i keksa. Svojstvo koje gluten čini pogodnim za prehrambenu industriju je termička stabilnost te sposobnost da djeluje kao ljepilo, odnosno iznimno je elastičan što ga čini idealnom komponentom u proizvodnji kruha. Sama riječ gluten dolazi iz latinskog „glue“ što znači ljepilo. Osim u navedenim pšeničnim proizvodima, gluten se može naći i u procesiranom mesu, morskoj hrani, zgušnjivačima, emulgatorima, sladoledu, maslacu, začinima, nadjevima te u filerima koji se koriste u lijekovima i u medicini (Biesiekierski, 2016).

Gluten je vrlo složen spoj, karakteriziran visokim polimorfizmom alela koji kodiraju njegove specifične proteine, glutenin i glijadin. Glutenin i glijadin su vrlo zastupljeni aminokiselinama glutaminom i prolinom, a upravo one su zaslužne za tešku probavljivost tih proteina jer ih mnoge proteaze ne mogu pocijepati (slika 3). Stoga takve peptidne sekvence glijadina, koje su djelomično otporne na želučane, pankreasne i crijevne proteolitičke enzime nazivamo glijadinski epitopi, a najimunodominantniji epitop potječe iz alfa-glijadina (Biesiekierski, 2016).

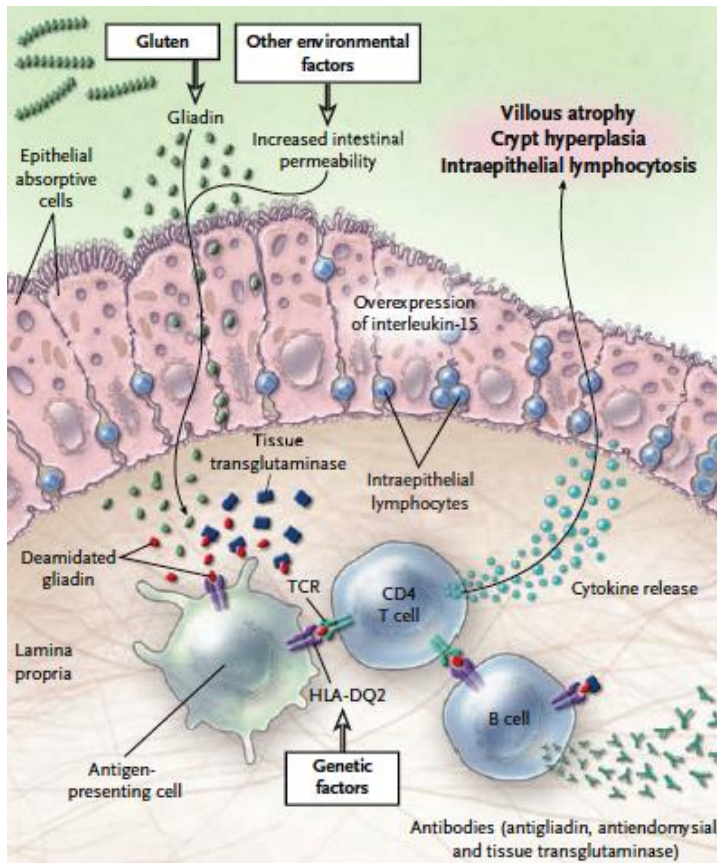


Slika 2. Struktura glijadina pokazuje visoki udio aminokiseline prolina (https://www.edinformatics.com/math_science/gluten-and-celiac-disease/what-is-gluten-and-how-to-identify-it.html)

Ti glijadinski peptidi (epitopi) ulaze u laminu propriju tankog crijeva te kod oboljelih aktiviraju imunski odgovor organizma. Prilikom tog procesa ključan enzim je tkivna transglutaminaza (tTG) koja uzrokuje deamidaciju molekula glijadina i ima sposobnost vezati se za taj deamidirani glijadin formirajući tako autoantigen celijakije. Proces deamidacije glijadina povećava njegovu imunogeničnost tako što olakšava vezanje za HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 molekule na antigen prezentirajućim stanicama. HLA-DQ2 i HLA-DQ8 molekule su heterodimerni proteini koji su eksprimirani na površini stanica koje predočuju antigen, a kodirani su HLA klasa II genima HLA-DQA1 i HLA-DQB1, specifičnim varijantama koje nalazimo kod bolesnika oboljelih od celijakije. Zatim se glijadinski peptidi predstavljaju reaktivnim CD4⁺ T limfocitima i tokom tog procesa stvaraju se protutijela na tTG, glijadin i aktin čiji točan mehanizam nastanka je još uvijek nerazjašnjen do kraja. Smatra se da ta antitijela doprinose ne gastrointestinalnim manifestacijama celijakije (Lebwohl i sur., 2018).

Uz stečeni imunski odgovor javlja se i aktivacija prirodnog, nespecifičnog imunskog odgovora koji uključuje intraepitelne limfocite pri čemu dolazi do intraepitelne limfocitoze. Prema podacima prikupljenim tokom biopsije sluznice tankog crijeva oboljelih od celijakije, CD8⁺ intraepitelni T limfociti glavni su stanični izvor INF γ , IL-10 i IL-17 –proupalnih citokina

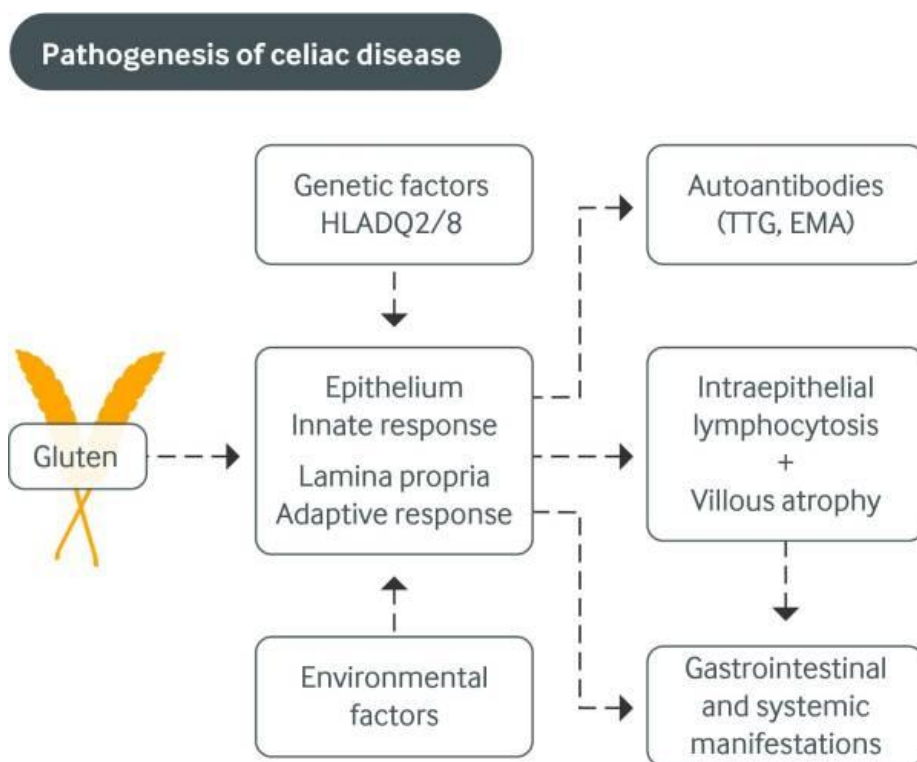
odgovornih za reakciju upale (slika 4). Prema tome, uloga intraepitelnih limfocita u patogenezi celijakije očituje se u pretjeranoj stimuliranosti citotoksičnih CD 8+ T limfocita (Pietz i sur., 2017). Obje vrste imunosti (urođena i stečena) nužne su za formiranje patologije kod celijakije, međutim u kakvoj interakciji su ta dva procesa, do danas nije točno razjašnjeno (Lebwohl i sur., 2018).



Slika 3. Interakcija glutena s okolišnim, imunskim i genetskim faktorima kod celijakije (Wrigley i sur., 2004)

1.1.2. PATOGENEZA CELIJAKIJE

Celijakija je doživotna bolest koja nastaje kao posljedica aktivacije stanične i humoralne imunosti. Naime, kod genetički predisponiranih osoba, unosom pšeničnih, ražovih ili ječmenih proizvoda, odnosno svih proizvoda koji sadrže gluten, dolazi do pokretanja imunološke reakcije organizma, odnosno stvaranja specifičnih protutijela. Ta protutijela prepoznaju uneseni gluten kao antigen i napadaju ga pri čemu se razvija upalna reakcija, čiji rezultat je oštećena crijevna površina i slaba apsorpcija hranjivih tvari (slika 2). Prema tome, gluten uzrokuje aktivaciju stečenog imunskog odgovora posredovanog intestinalnim CD4+ T-limfocitima. Aktivirani T-limfociti luče proupalne citokine te aktiviraju B-limfocite koji stvaraju protutijela na tTG (tkivnu transglutaminazu) – anti-tTG, antiendomizijska (EMA) i antiglijadinska protutijela (AGA). Također uz stečeni imunski odgovor važna je i uloga urođenog imunskog odgovora posredovanog intraepitelnim limfocitima (Čizmarević i sur., 2015).



Slika 4. Patogeneza celijakije (Lebwohl i sur., 2015)

1.1.3. ULOGA MIKROBIOMA

U patogenezi celijakije također vrlo bitnu ulogu ima mikrobiom. Utvrđeno je kako kod miševa koji imaju eksprimiran HLA- DQ8 gen, intestinalna mikrobiota može pojačati ili ublažiti imunopatologiju potaknutu glutenom, ovisno o vrsti intestinalnih mikroba. Također pokazalo se da je fekalna koncentracija bakterije *Bifidobacterium bifidum* značajno veća kod neliječenih bolesnika sa celijakijom nego u zdravih ljudi te da djeca sa celijakijom imaju veću učestalost intestinalnih gram negativnih i proupalnih bakterija nego djeca u kontrolnoj skupini. Druga istraživanja (Collado i sur., 2008, 2009) pokazala su smanjeni broj *Bifidobacterium* spp. i *B. longum* te povećani broj *Bacteroides* spp. u stolici i duodenalnom bioptatu bolesnika s celijakijom, koji su neliječeni ili liječeni bezglutenskom prehranom, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Druga studija (Di Cagno i sur., 2011) kod djece pokazala je povećanu pojavnost bakterija *Bacteroides vulgatus* i *E. coli* u bioptatu sluznice tankog crijeva prije i nakon bezglutenske prehrane u usporedbi s kontrolnim skupinama. Također, u stolicama djece sa celijakijom nađen je manji broj laktobacila i bifidobakterija te veći broj bakterioida, stafilokoka i enterobakterija u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Još uvijek nije posve jasno jesu li promjene mikrobiote uzrok ili sekundarna posljedica razvoja celijakije te se uloga mikrobioma i dalje istražuje. (Cenit i sur., 2015)

1.1.4. GENETIČKA PREDISPOZICIJA

Ključnu ulogu u razvoju celijakije ima genetička predispozicija, s tim da u etiopatogenezi bolesti sudjeluje velik broj gena. Značaj gena potvrđen je brojnim genetičko-epidemiološkim istraživanjima bolesti kod bolesnikovih srodnika, te je tako utvrđeno da kod jednojajčanih blizanaca postoji visoki postotak podudarnosti koji iznosi čak oko 75%, dok se kod dvojajčanih blizanaca i prvih srodnika bolest javlja u znatno manjem postotku, oko 10-15%. Također, utvrđeno je da više od 95% oboljelih od celijakije nosi HLA DQ2 ili DQ8 haplotip, što HLA sustav ističe kao možda najbitiniji genetički faktor. HLA sustav označava humani leukocitni antigen koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 6, u regiji 6p21.3, a kodira sintezu proteina koji predočavaju antigene imunolosno kompetentnim stanicama. Ti proteini nazivaju se MHC molekule, odnosno

sustav tkivne snošljivosti (*eng. Major histocompatibility complex*). S obzirom da je HLA vrlo polimorfan, MHC se dijeli u tri regije, odnosno razrede 1, 2 i 3, od čega HLA-DQ geni kodiraju sintezu proteina koji pripadaju razredu 2.

HLA-DQ aleli određuju heterodimere receptora na APS građene od α i β lanca. Molekula HLA-DQ2 građena je od β lanca HLA-DQB1*02 s dva alela HLA-DQB1*0201 i HLA-DQB1*0202 i α lanca koji određuje alel HLA-DQA1*05. HLA-DQ2 je prisutan u oko 90% bolesnika s celijakijom. Aleli DQB1*02 i DQA1*05 mogu se naslijediti zajedno na istom kromosomu (cis-konfiguracija) ili odvojeno na dva homologna kromosoma (trans-konfiguracija). Antigen HLA-DQ8 prisutan je u 5-10% bolesnika s celijakijom (Čizmarević i sur., 2015).

U svom istraživanju Capittini i suradnici ukazuju na mogućnost da jedan od potencijalnih pristupa probira celijakije može biti kvalitativna analiza za provjeru prisutnosti HLA-DQB1*02, dok bi, ukoliko je potrebno, cjelovito HLA-DQ genotipiziranje bilo rezervirano za djecu sa sumnjom u razvoj kliničkog tijeka bolesti. Također drugi znanstvenici predlažu potencijalni višestupanjski pristup probira celijakije, počevši od analize specifične genetičke predispozicije za celijakiju pa do nisko budžetnih molekularnih metoda (Capittini i sur., 2019).

1.1.5. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija celijakije u svijetu

Godinama se smatralo da je celijakija bolest koja zahvaća isključivo Europu, međutim danas se zna da je bolest raširenija te je nalazimo i na svjetskoj razini. Prema procjenama, celijakija se javlja u 1% svjetske populacije, s time da najvišu prevalenciju na europskoj razini bilježe skandinavske zemlje, dok najnižu bilježi Njemačka. Unazad 50 godina incidencija celijakije je znatno porasla u razvijenijim zemljama, između ostalog smatra se da je za to zaslužna sve bolja i točnija dijagnostika. Usprkos razvoju i usavršavanju dijagnostičkih testova još uvijek je znatni broj pacijenata nedijagnosticiran, što zbog raznolikih simptoma, što zbog pogrešno postavljenih dijagnoza. Procijenjeno je da u svijetu ima oko 2,2 milijuna djece do 5 godina s

nedijagnosticiranom celijakijom, te se 42 000 smrti djece do 5. godine života na godinu u svijetu povezuje s celijakijom (Marčec i sur., 2018). Japan, Indonezija, Koreja te siromašne azijske i afričke zemlje bilježe vrlo nisku incidenciju celijakije. Razlog tomu uz drugačije prehrambene navike i gene je i nedostatak dijagnostičkih centara. Promatrajući prevalenciju s obzirom na rasu i spol veća je pojavnost bolesti u bijeloj rasi te u žena. Također, celijakija se češće pojavljuje kod osoba koje imaju druge autoimunosne bolesti i urođene sindrome, što se dijelom tumači zajedničkom genetičkom predispozicijom (Marčec i sur., 2018; Čizmarević i sur., 2015).

Epidemiologija celijakije u Hrvatskoj

Prema istraživanju koje su proveli Greco i sur. za područje Mediterana, procijenjeno je da u Hrvatskoj ima oko četrdesetpet tisuća bolesnika s celijakijom, većinom neotkrivenih, od toga sedam tisuća djece. Prema istom istraživanju, smatra se da će u sljedećih 10 godina oko devet i pol tisuća smrti u Hrvatskoj biti povezano s celijakijom (Marčec i sur., 2018).

1.1.6. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kao što je već spomenuto klinička slika celijakije je vrlo šarolika te simptomi ovise o dobi bolesnika, trajanju i jačini bolesti te oštećenju organa. Iako brojni faktori utječu na kliničku manifestaciju bolesti ključnu ulogu ima dob pacijenata. U tablici 1 navedeni su najčešći simptomi koji se opažaju kod djece u odnosu na simptome koji se manifestiraju u kasnijoj životnoj dobi. Bolest se najčešće manifestira na crijevima i koži, ali i na drugim organima i organskim sustavima te sukladno s tim razlikujemo različite tipove celijakije: klasični oblik, asimptomatski oblik i atipični oblik celijakije (Krbavčić, 2008).

Tablica 1. Simptomi celijakije ovisni o dobi (<https://celiac.org/about-celiac-disease/symptoms-of-celiac-disease/>)

Novorođenčad i djeca	Adolescenti i odrasli
Abdominalna bol i osjećaj napuhanosti	Neobjašnjiva anemija s nedostatkom željeza
Kronična dijareja	Umor
Povraćanje	Bolovi u zglobovima ili kostima
Konstipacija	Artritis
Blijeda, neugodna mirisa ili masna stolica	Osteoporoza ili osteopenija
Gubitak težine	Poremećaji jetre i žučnih puteva (transaminitis, masna jetra, primarni sklerozirajući kolangitis)
Umor	Depresija ili anksioznost
Razdražljivost i problemi u ponašanju	Periferna neuropatija
Oštećenja zubne cakline trajnih zuba	Konvulzije ili migrene
Zakašnjeli rast i pubertet	Neredovitost menstrualnog ciklusa
Niski rast	Neplodnost ili ponavljajući pobačaj
Slabo napredovanje	Čirevi unutar usta
ADHD	Dermatitis herpetiformis (svrbežni kožni osip)

Klasični oblik celijakije

U klasičnom obliku bolesti simptomi se obično pojavljuju u dobi između šestog mjeseca i druge godine života te se očituju gastrointestinalnim simptomima, gubitkom mišića i otežanim napredovanjem, s tim da je prvih par mjeseci života rast uglavnom normalan. Simptomi se počinju javljati nekoliko tjedana nakon uvođenja hrane koja sadrži prolamine te vrlo brzo potom dolazi do progresivnog pada u djetetovom dobivanju mase. Na pregledu se najčešće uočava da su djeca blijeda i iznimno tankih i mršavih ekstremiteta s izbočenim trbuhom, smanjenom potkožnom masnoćom i smanjenom mišićnom masom. Dolazi do malapsopcije masti što se očituje karakteristično blijedim, rijetkim i obilnim stolicama. Laboratorijski nalazi koji upućuju na

malapsorpciju uključuju anemiju uslijed nedostatka željeza, hipoalbuminemiju, hipokalcemiju i nedostatak vitamina. Histološke promjene sluznice variraju od blago oštećenih crijevnih resica do znatne atrofije s hiperplazijom kripti, povećanom infiltracijom plazma stanica i limfocita u lamini propriji te porastom broja intraepitelnih limfocita (Fasano i Catassi, 2001).

Atipični oblik celijakije

Kod atipične celijakije uglavnom nema klasičnih gastrointestinalnih simptoma, već su simptomi atipični i nastaju kao posljedica smanjene apsorpcije nutrijenata iz hrane. Klinička slika uključuje niski rast, anemiju zbog nedostatka željeza i folata, rahitis, osteopeniju i osteoporozu, neurološke probleme i dermatitis herpetiformis (Krbavčić, 2008). Dermatitis herpetiformis poznat je još i kao kožni oblik celijakije i karakteriziran je pojavom sitnijih mjehurića na koži laktova, stražnjice i koljena. Hipoteza o njegovoj imunopatologiji je da se razvija iz latentnog oblika ili klasičnog oblika celijakije u crijevima i evoluirala u naslage imunokompleksa nastalog od IgA protutijela na epidermalnu transglutaminazu visoke avidnosti i transglutaminaze 3 (TG3), enzima u papilarnom dermisu. Izgled osipa uvelike se razlikuje od pacijenta do pacijenta (Reunala i sur., 2018). Također, mogući simptomi kod atipičnog oblika su hipoplazija zubne cakline, ponavljani aftozni stomatitis, neplodnost, impotencija, odgođena pojava puberteta, ponavljani perikarditis ili dilatirajuće miokardiopatije (Krbavčić, 2008).

Provedeno je istraživanje među bolesnicima sa klasičnim oblikom celijakije i atipičnim oblikom te je utvrđeno da oba tipa bolesti uzrokuju deficijenciju mikronutrijenata: željeza, bakra i cinka (Botero-López i sur., 2011).

Asimptomatski oblik celijakije

Kod asimptomatskog oblika razlikujemo tihu i latentnu celijakiju. Bolesnici s tihom celijakijom prividno su zdravi i nemaju nikakve simptome, međutim histološkom analizom utvrđena su im oštećenja sluznice tankog crijeva. S druge strane pacijenti s latentnom celijakijom nemaju oštećenu sluznicu tankog crijeva niti ikakvih vidljivih simptoma bolesti, međutim pozitivni su im serološki testovi na celijakiju (Krbavčić, 2008).

1.2. DIJAGNOSTIKA CELIJAKIJE

Celijakija je bolest s „mnogo lica“ zbog toga što je njena klinička slika vrlo raznolika, a simptomi variraju od onih vrlo rijetkih, jedva primjetnih do onih tipičnih, izrazito jakih i izraženih. S obzirom na takvu raznolikost simptoma, neke oblike bolesti je teško prepoznati, odnosno posumnjati da bi mogla biti riječ o celijakiji te samim je time otežana i dijagnostika (Čizmarević i sur., 2015). Moguće rješenje je uvođenje masovnog probira, međutim mišljenja oko toga su podijeljena. Pozitivna stvar uvođenjem masovnog probira svakako bi bila činjenica da bi se na taj način znatno smanjio broj nedijagnosticiranih bolesnika, sukladno čemu bi se i smanjio broj posljedičnih komplikacija koje celijakija uzrokuje od čega su možda najznačajnije druge autoimune bolesti. Unatoč ovoj velikoj prednosti s druge strane je niz nerazriješenih pitanja koja uz takav probir dolaze. Tako zbog činjenice da se celijakija manifestira na više načina, nema izjednačenih kriterija na temelju kojih bi se bolest definirala na osnovu probira, također tu je i pitanje u kojoj bi se dobi probir trebao provoditi budući da se s godinama klinička slika mijenja. Još jedan bitan stavak oko pitanja masovnog probira na celijakiju svakako je cijena, budući da su troškovi određivanja antitijela relativno visoki. Uzevši navedeno u obzir, masovni probir za celijakiju je još uvijek samo ideja o kojoj se i dalje intenzivno razmišlja (Marčec i sur., 2018). Ipak, postojeće smjernice za dijagnostiku celijakije kod djece i odraslih preporučuju probir u populaciji za koju se smatra da ima visok rizik za razvoj celijakije zbog pripadajućih simptoma, znakova ili obiteljske anamneze. Usprkos tome, sve je više dokaza koji upućuju na to da takva metoda probira baš i nije učinkovita, no dok se ne razviju nove učinkovitije metode za odabir tko bi trebao biti testiran na celijakiju, ova metoda ostaje trenutno preporučena strategija (Hujuel i sur., 2019).

Dijagnostički postupak se provodi nakon postojanja kliničke sumnje na celijakiju, a on se sastoji od seroloških testova, biopsije tankog crijeva, genskih testova i pozitivnog odgovora na bezglutensku prehranu (Vuković-Čavka i ostali, 2013). Klinička sumnja se odnosi na pacijente sa simptomima ili znakovima koji upućuju na malapsorpciju, kao što su kronična dijareja s gubitkom težine, steatoreja, postprandijalna abdominalna bol i osjećaj napuhnosti, zatim na pacijente sa simptomima, znakovima ili laboratorijskim dokazima koji upućuju na celijakiju, te pacijente koji pokazuju takve znakove i u užoj obitelji imaju člana koji boluje od celijakije. Također, trebalo bi

razmisliti o testiranju na celijakiju i u slučaju kada pacijent ne pokazuje znakove ili simptome koji bi mogli upućivati na celijakiju, ali imaju člana obitelji s potvrđenom dijagnozom te bolesti. Nadalje, ukoliko su pacijentu povišene razine aminotransferaza u serumu, a nije pronađena odgovarajuća etiologija za to stanje, poželjno je posumnjati na celijakiju. I u konačnici, potrebno je testirati bolesnike koji pate od dijabetesa tip 1 ukoliko imaju probavne probleme ili pokazuju bilo kakve simptome ili naznake koji bi mogli upućivati da je riječ o celijakiji (Rubio-Tapia i sur., 2013a).

Važno je savjetovati pacijente da konzumiraju hranu koja sadrži gluten prije seroloških i/ili histoloških ispitivanja. Količina dnevnog unosa glutena i trajanje vremena potrebno za izbjegavanje lažno negativnih rezultata ispitivanja nisu jasni. Klasično se preporučuje 10 g glutena dnevno tijekom 6 do 8 tjedana. No, noviji podaci sugeriraju da i kraći tijek, odnosno unos najmanje 3 g glutena dnevno tijekom 2 tjedna može biti učinkovit kod većine odraslih sa celijakijom (Hujuel i sur., 2019).

1.2.1. SEROLOŠKI TESTOVI

Sve do kasnih pedesetih godina prošlog stoljeća nije postojao biomarker za dijagnozu celijakije te se postavljanje dijagnoze temeljilo isključivo na prisutnosti sugestivnih kliničkih simptoma i zatim nestanku istih uvođenjem bezglutenske prehrane. Zbog toga je otkriće anti-glijadinskih protutijela bio revolucionaran korak te označio evoluciju u dijagnostičkoj strategiji (Singh i sur., 2019). Serološki testovi odnose se na određivanje protutijela u serumu te su najčešće inicijalni korak, a mogu se vršiti kao samostalna pretraga ili u kombinaciji s biopsijom tankog crijeva. Osim u dijagnostici, ti testovi imaju bitnu ulogu imaju i u praćenju bolesti. Većina seroloških testova temelji se na mjerenju specifičnih protutijela IgA razreda. Ta činjenica bitna je kod pacijenata koji pate od IgA imunodeficijencije, kako ne bi došlo do lažno negativnih nalaza (Barbarić, 2008). Zbog toga se prije određivanja specifičnih protutijela najprije određuje koncentracija ukupnog IgA. Ukoliko je utvrđeno da je kod pacijenta prisutna IgA imunodeficijencija provode se serološki testovi temeljeni na mjerenju specifičnih protutijela IgG razreda.

Također, lažno negativni rezultati seroloških testova pojavljuju se kada se pacijenti prije testiranja drže prehrane koja se temelji na niskom unosu glutena. Dakle, jedan od najbitnijih faktora za dobivanje pouzdanih rezultata seroloških pretraga je da se pacijent prije testiranja nalazi na prehrani koja sadržava gluten (Kowalski i sur., 2017).

Uz lažno negativne rezultate mogući su i lažno pozitivni čiji uzrok u većini slučajeva je križna reaktivnost antitijela. Do nje uglavnom dolazi kada pacijenti boluju od enteričke infekcije, kronične bolesti jetre, kongestivnog zatajenja srca ili hipergamaglobulinemije (Kowalski i sur., 2017).

Od brojnih seroloških markera koji su se korišteni u svrhu dijagnostike celijakije danas se najčešće koriste samo protutijela na tkivnu transglutaminazu antitijela i protutijela na deaminirani glijadinski peptid jer se smatraju najosjetljivijima i najspecifičnijima u odnosu na ostale. U tablici 2 navedeni su svi serološki markeri koji su otkriveni do sad.

Tablica 2. Povijest seroloških markera u celijakiji (Lerner i sur., 2019)

Protutijelo	Godina otkrića
Anti-glijadinska	1983
Anti-endomizijska	1983
Anti-tkivna transglutaminaza	1997
Anti-deaminirani glijadinski peptid	2001
Anti-neo-epitop tTg	2010
Anti-neo-epitop mTg	2016

1.2.2. BIOPSIJA TANKOG CRIJEVA

Biopsija tankog crijeva bila je i ostala zlatni standard u dijagnostici celijakije. Za potpunu potvrdu ona se provodi 3 puta. Prvi put, za primarno postavljanje dijagnoze biopsat se uzima od pacijenta koji je na prehrani koja sadrži gluten, zatim nakon nekog vremena provodi se ponovno nakon perioda bezglutenske prehrane i konačno za završnu provjeru nakon glutenskog izazova (Rubio-Tapia i sur., 2013b). ESPGHAN (eng. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) smjernice navode kako u većini slučajeva glutenski izazov nije potreban za postavljanje dijagnoze, međutim svakako se preporuča u situacijama u kojima postoji sumnja u početno postavljenu dijagnozu (Husby i sur., 2012). Nakon provođenja biopsije proučavaju se histološke promjene koje upućuju na atrofiju sluznice. Atrofijom crijevnih resica one se skraćuju, dolazi do hiperplazije kripta između njih te povećanog broja intraepitelnih limfocita. Te patohistološke promjene kod bolesnika sa celijakijom mogu se okarakterizirati na temelju Marsh/Oberhuberove skale. Ona opisuje 5 vrsta histoloških lezija povezanih sa celijakijom, a to su predinfiltrativna (tip 0), infiltrativna (tip 1), infiltrativna-hipertrofična (tip 2), ravna-destruktivna (tip 3) i atrofična-hipoplastična celijakija (tip 4) (Dai i sur., 2019).

Kliničari se mogu susresti s pojedincima koji imaju atrofiju crijevnih resica na biopsiji dvanaesnika, ali negativnu serologiju. Ovi slučajevi mogu predstavljati ili alternativni proces bolesti ili seronegativnu celijakiju. Suprotna situacija, s pozitivnom serologijom i normalnom biopsijom, ili povećanim intraepitelnim limfocitima bez atrofije, također se može vidjeti, a može predstavljati ili potencijalnu celijakiju ili lažno pozitivan rezultat testa. U tom slučaju se pristupa genetičkim testovima, odnosno HLA tipizaciji (Hujoel i sur., 2019).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Celijakija je autoimuna bolest u kojoj dolazi do oštećenja crijevnih resica, a upravo je njihova površina važna za pravilnu apsorpciju nutrijenata. Ukoliko se bolest ne liječi razvijaju se brojne dugoročne zdravstvene posljedice kao što su deficit vitamina i minerala te posljedično sideropenična anemija, osteopenija i osteoporozna. Nadalje, česta je pojava intolerancije laktoze, kao i poremećaja središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava, neuroloških poremećaja (epilepsija, neuropatija, miopatija), insuficijencije gušterače, neplodnosti te razvoja drugih autoimunih bolesti kao što su dijabetes tip 1 i multipla skleroza. Upravo zbog ozbiljnih posljedica koje neliječena bolest može izazvati bitna je rana dijagnoza, kao i prilagodba prehrane, odnosno uvođenje bezglutenskih namirnica što je do danas je jedini mogući način liječenja za oboljele. Budući da se mnogi bezglutenski proizvodi po svojim svojstvima razlikuju od ostalih namirnica koje sadrže gluten, prvenstveno u vidu deficita određenih esencijalnih nutrijenata, važna je edukacija pacijenata o istima kako bi se osigurao što kvalitetniji izbor namirnica, odnosno unos svih neophodnih nutrijenata.

Stoga je cilj ovog rada dati pregled najnovijih saznanja o bezglutenskoj prehrani, kao i skrenuti pozornost na njezine prednosti i potencijalne nedostatke te naglasiti važnost pravilne prehrane u vidu odabira nutritivno bogatih bezglutenskih namirnica.

3. MATERIJALI I METODE

Tijekom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura na temu celijakije i bezglutenske prehrane. U svrhu izrade pregledan je velik broj članaka i radova objavljenih u stručnim i znanstvenim časopisima. Znanstveni članci su pronađeni u bazama podataka PubMed, Science Direct i Cochrane Library po ključnim riječima: *celiac disease, diagnostic of celiac disease, gluten, gliadin, gluten free diet, serologic testing for celiac disease, celiac disease and microbiome.*

4. REZULTATI I RASPRAVA

Jedini znanstveno dokazani pristup liječenju celijakije je cjeloživotno strogo pridržavanje prehrane bez glutena. Preporuča se i redovito kliničko i laboratorijsko praćenje te se pacijente upućuje na učlanjivanje u udrugu bolesnika s celijakijom. U Hrvatskoj, društvo za celijakiju djeluje u okviru Celiko centra u Zagrebu, Tomašićeva 10 (Vuković-Čavka i sur., 2013).

4.1. BEZGLUTENSKA PREHRANA

Prehrana bez glutena (eng. *GFD- Gluten free diet*) uključuje eliminaciju svih namirnica koje makar u tragovima sadrže gluten iz pšenice, zobi, raži, ječma i njihovih derivata, s obzirom da čak i najmanje količine glutena mogu biti vrlo štetne za oboljele. Prema tome, tek potpuno uklanjanje glutena iz prehrane rezultirat će simptomatskom, serološkom i histološkom remisijom kod većine bolesnika s celijakijom (Niewinski, 2008). Promatrajući prehranu oboljelih od celijakije kroz povijest riža, kukuruz i krumpir bili su zamjena za žitarice koje sadrže gluten te prema tome i temelj bezglutenske prehrane. Danas brojne žitarice, sjemenke, mahunarke i brašno od orašastih plodova nude povećanu raznolikost, poboljšani okus i veću hranjivu kvalitetu bezglutenske prehrane (Kupper, 2005). U tablici 3 navedene su žitarice, škrob i brašno koje sadrže gluten te one koje ne sadrže gluten.

Bezglutenska prehrana složena je i kompleksna, a obzirom da su pacijenti često zbunjeni i zabrinuti potrebno ih je educirati o novom načinu prehrane. Stručni dijetetičari odgovorni su za procjenu prehrane, spriječavanje prehrambenih nedostataka i edukaciju bolesnika sa celijakijom. „Skriveni“ izvori glutena su često uzrok neadekvatnog oporavka pacijenta te je stoga nužno da pacijent pažljivo pročita oznaku na svakoj pojedinačnoj namirnici ili ukoliko je potrebno kontaktira prehrambenu kompaniju kako bi bio siguran da je proizvod bez glutena. Iako je gluten zabranjen, postoji čitav niz namirnica koje i dalje nesmetano mogu konzumirati. To su namirnice koje uopće ne sadrže gluten, ni u najmanjoj količini, poput mlijeka, maslaca, sira, zatim svježeg, smrznutog ili

konzerviranog voća, određenog povrća, svježeg mesa, ribe, jaja, peradi, određenih sjemenki, riže, kukuruza te orašastih plodova (Niewinski, 2008).

Tablica 3. Žitarice, škrob i brašno koje sadrže i koje ne sadrže gluten (Niewinski, 2008)

Žitarice, brašno i škrob koje sadrže gluten	Žitarice, brašno i škrob bez glutena
Ječam	Riža
Bulgur	Sojino brašno
Kus-kus	Tapioka
Dinkel pšenica	Amarant
Durum pšenica	Grah
Graham brašno	Kukuruz
Zob	Orašati plodovi i brašno od njih
Pšenica	Kvinoja
Pšenoraž	Krumpirovo brašno
Slad	Indijska maranta
Matzo	Slanutak
Raž	Bob
Sejtan	Heljda
Pir	Lan
Pšenica (mekinje, klice, škrob)	Proso

Isključivo provođenje stroge bezglutenske prehrane može ublažiti ili čak u potpunosti ukloniti simptome te s vremenom i oporaviti sluznicu tankog crijeva. Stanje organizma se može oporaviti do te mjere da bude kao u svake zdrave osobe (Krbavčić, 2008). Širom svijeta postoji rasprava u vezi s prihvaćenom definicijom pojma "bez glutena". Iako su različite studije utvrdile različit siguran prag koji treba postaviti za kontaminaciju glutenom u onim namirnicama koje ga inače ne sadrže, jednoglasno je mišljenje da bi prehrana bez glutena trebala biti što stroža. No, razna istraživanja pokazala su da se kontaminacija glutenom u proizvodima bez glutena ne može u potpunosti izbjeći te da bi prehrana potpuno bez glutena bila bi iznimno teška, ako ne i nemoguća

za održavanje. Stoga je unos glutena potrebno svesti na minimum, a stručnjaci i dalje rade na određivanju prihvatljivog sigurnog praga zagađenja glutenom u proizvodima bez glutena (Niewinski, 2008).

Na tržištu u većini europskih zemalja raspoloživi su proizvodi za oboljele od celijakije iz kojih je gluten odstranjen te su takvi proizvodi posebno označeni simbolom prekriženog klasa prikazanog na slici 5. Prema Codexu Alimentariusu (FAO/WHO Codex Alimentarius Commission, 2015), “bezglutenske” (*eng. gluten-free*) namirnice podijeljene su u sljedeće kategorije:

- a) namirnice koje se sastoje od ili su napravljene samo od jednog ili više sastojaka koji ne sadrže pšenicu (tj. sve vrste *Triticum*, poput pšenice durum, pira i horasan pšenice, koja se također prodaje pod različitim zaštitnim znakovima poput KAMUT), raž, ječam, zob ili njihove križne vrste, a razina glutena ne prelazi 20 mg/kg namirnice koja se prodaje ili distribuira potrošaču
- b) namirnice koje se sastoje od jednog ili više sastojaka pšenice (tj. svih vrsta *Triticum*, poput pšenice durum, pira i horasan pšenice, koja se također prodaje pod različitim zaštitnim znakovima poput KAMUT), raži, ječma, zobi ili njihovih križnih vrsta, koje su posebno prerađene na način da im je gluten uklonjen, te njegova razina ne prelazi 20 mg/kg namirnice koja se prodaje ili distribuira potrošaču

U Hrvatskoj je na snazi važeća Uredba br. 41/2009/EC, koja regulira količine glutena, ovisno o porijeklu i vrsti pojedinih bezglutenskih namirnica, te deklariranje glutena.



Slika 5: Oznaka za bezglutenski proizvod (<https://javno-zdravlje.hr/gluten-i-celijakija/>)

Kako se broj oboljelih od celijakije iz godine u godinu sve više povećava, tako se u skladu s tim sve više razvija prehrambena industrija usredotočena na proizvodnju bezglutenskih namirnica, odnosno dostupno je sve više kvalitetnih namirnica koje ne sadrže gluten. Potrošači mogu kupiti već pripremljeni kruh bez glutena, zatim bezglutenska peciva, kore za pizzu, krafne, tjestenine, perece, žitarice i deserte. Također, na raspolaganju su smjese i brašno za pečenje kruha, palačinki, muffina, slastica i još mnogo toga. Postoje brojne kuharice namijenjene pripremi bezglutenske hrane. Uobičajeni sastojci bezglutenskog kruha su kukuruzni škrob, krumpirovo brašno ili škrob, tapioka brašno ili škrob i smeđe ili bijelo brašno od riže. S obzirom da ti sastojci sadrže znatno manje vitamina i minerala u odnosu na brašno od pšenice, raži i ječma, pojavljuje se problem deficita određenih mikronutrijenata. Najčešće je to slučaj s vitaminima B kompleksa te s željezom. Uz navedene nedostatke, bezglutenska peciva obično sadržavaju puno masti te su visokokalorična. Razlog tomu je tendencija za poboljšanim okusom, boljim izgledom i općenito većom prihvaćenošću tih proizvoda. Ta činjenica posebno je bitna pacijentima koji „strahuju“ od dobivanja suvišnih kilograma. (Niewinski, 2008)

4.2. POVEZANOST IZMEĐU CELIJAKIJE I DOBI UVOĐENJA GLUTENA U PREHRANU

Istraživanje Noriss i suradnika pokazalo je kako je dob uvođenja glutena u prehranu dojenčadi povezana s rizikom za razvoj celijakije. Utvrđena je povezanost između vremena početne izloženosti pšenici, ječmu i raži i razvoju celijakije. Podaci sugeriraju da unošenje hrane koja sadrži gluten, tokom prva tri mjeseca života, isto kao i u periodu od sedmog mjeseca života pa kasnije, značajno povećava rizik za razvoj celijakije, u usporedbi sa prvotnim unošenjem glutena u dobi između četiri i šest mjeseci. Mogući razlog tomu je činjenica da intestinalna epitelna barijera, čija je uloga da štiti organizam od stranih antigena toksina i makromolekula koje ulaze u domaćina oralnim putem, u mlađoj dobi nije još toliko dobro razvijena kao što je to u kasnijoj dobi, zbog čega omogućuje prolaz glijadina pa makar njegov unos bio u iznimno malim koncentracijama. Ukoliko deamidirani glijadin prijeđe intestinalnu epitelnu barijeru, stanice ga prepoznaju kao antigen te se pokreće kaskada autoimunih reakcija koje u konačnici dovode do celijakije. Što se tiče kasnijeg izlaganja glutenu, odnosno u dobi nakon sedmog mjeseca života, razlog povezanosti sa razvojem celijakije nije još toliko razjašnjen. Smatra se da ukoliko se pšenica uvodi starijoj djeci, ona se obično unosi u većim količinama, čime se povećava količina glijadina koja je dostupna za prelazak intestinalne epitelne barijere. Čak i ako mali udio dostupnog glijadina pređe barijeru, možda će biti dovoljno za pokretanje kaskade autoimune reakcije (Norris i sur., 2005).

4.3. UČINAK DOJENJA NA RAZVOJ CELIJAKIJE

Istraživanje Ivarsson i suradnika pokazalo je kako postepeno unošenje hrane koja sadrži gluten u prehranu dojenčadi dok se još doji smanjuje rizik od celijakije u ranom djetinjstvu. Dakle, dojenčad kojoj je prekinuto dojenje u vrijeme kad je započeto s unošenjem hrane koja sadrži gluten u prehranu ima veći rizik od celijakije. Također, i unošenje većih količina glutena u vrijeme uvođenja u prehranu namirnica koje sadrže gluten, povećava rizik od celijakije. S druge strane dojenčad koju su nastavili dobiti duže vrijeme nakon uvođenja prehrane koja sadrži gluten, imala je znatno

smanjen rizik za razvoj bolesti. Studija je pokazala kako dojenje ima neovisan zaštitni učinak protiv celijakije, ukoliko su djeca dojena u tom određenom periodu uvođenja glutena (Ivarsson i sur., 2002).

4.4. NUTRITIVNI NEDOSTATCI BEZGLUTENSKE PREHRANE

Pacijenti koji boluju od celijakije često pokazuju i manjak određenih nutrijenata nužnih za pravilno funkcioniranje organizma. Taj manjak najčešće se odnosi na količinu prehrambenih vlakana, proteina, minerala i vitamina. Ozbiljnost navedenog nutritivnog deficita ovisi o brojnim čimbenicima kao što su duljina vremena u kojem su pojedinci živjeli s aktivnom, ali nedijagnosticiranom bolešću, opseg oštećenja crijevnog trakta i stupanj malapsorpcije. Većina nutritivnih parametara vraća se unutar granica normalne koncentracije nakon određenog perioda liječenja, odnosno prelaska na bezglutensku prehranu. Usprkos tome bezglutenska prehrana ne omogućava odgovarajući unos hranjivih sastojaka po pitanju svake nedostatne komponente, stoga se neki nutritivni nedostaci primjećuju upravo zahvaljujući bezglutenskoj prehrani. Kako bi se ti prehrambeni nedostaci izbjegli u što većoj mjeri, preporuča se savjetovanje sa iskusnim dijetetičarom. Pri tom, savjetovanje ne bi trebalo obuhvaćati samo pitanje koja je hrana dopuštena i koju treba izbjegavati, već također naglasiti važnost određenih kategorija i kombinacija hrane za nutritivno uravnoteženu prehranu (Vici i sur., 2016). Ukoliko je u prehranu potrebno uvesti vitaminske ili mineralne dodatke prehrani, važno je kao i kod svih lijekova da im je osiguran GF status. Budući da su propisi FDA (eng. *Food and Drug Administration*) za sastojke tih dodataka prehrani različiti za hranu i lijekove, probleme najčešće uzrokuju neaktivni sastojci tih oralnih lijekova. Na tržištu je prisutan velik broj nereguliranih biljnih lijekova i sličnih prehrambenih dodataka, stoga je teško osigurati GF status za sve njihove sastojke te bi u njihovu konzumaciju svakako trebalo uključiti liječnika ili dijetetičara, kako nebi došlo do neželjenih posljedica (Kupper, 2005).

4.4.1. PREHRAMBENA VLAKNA

Prehrambena vlakna je ime za grupu spojeva koji su pronađeni u hrani biljnog podrijetla kao što su žitarice, voće, povrće i mahunarke te koji su otporni na razgradnju ljudskim probavnim enzimima, a uključuju polisaharide, oligosaharide, lignin i pridružene biljne tvari (Aleixandre i Miguel, 2016). Prehrambena vlakna pospješuju funkciju gastrointestinalnog sustava te pridonose redovitoj defekaciji, a svakodnevna konzumacija adekvatnih količina prehrambenih vlakana povezana je s važnim zdravstvenim koristima kao što su prevencija raka debelog crijeva, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (DeVries i sur., 2001). Aktualne prehrambene smjernice ističu da adekvatan dnevni unos za prehrambena vlakna iznosi 14 g/ 1000 kcal. Općenito, prosječan dnevni unos vlakana trebao bi iznositi od 20 – 35 g vlakana dnevno i poželjno je da to bude mješavina topljivih i netopljivih vlakana (Saturni i sur., 2010).

Dokazano je da bezglutensku prehranu karakterizira niži unos prehrambenih vlakana nego što je to slučaj kod prehrane koja uključuje gluten. Manjak prehrambenih vlakana može biti uzrokovan samom etiologijom celijakije, odnosno do njega dolazi zbog malapsorpcije uzrokovane oštećenjem crijevnih resica. Ako je to glavni uzrok, deficit susrećemo već prilikom same dijagnoze celijakije. Međutim, nedostatak prehrambenih vlakana može se pojaviti i naknadno, a tada je većinom povezan s lošom kvalitetom bezglutenskih proizvoda te izbjegavanjem određenih vrsta hrane koja su prirodno bogat izvor vlakana. Na razinu prehrambenih vlakana u bezglutenskoj namirnici utječe sam njezin sastav, s tim da su to većinom proizvodi od škroba ili rafiniranog brašna koji najprije prolaze proces rafiniranja kako bi bili pogodni za konzumaciju. Tijekom tog procesa uklanja se vanjski sloj zrna, a ostaje unutarnji dio od škroba. Budući da taj vanjski sloj sadrži najveću količinu vlakana, njegovim uklanjanjem smanjuje se sadržaj vlakna u proizvodu te nastaje namirnica siromašna sa prehrambenim vlaknima (Vici i sur., 2016). Kako bi se nadoknadio manjak prehrambenih vlakana, nužno je u bezglutensku prehranu uvesti namirnice koje uz to što ne sadrže gluten, obiluju prehrambenim vlaknima. Takve namirnice su kukuruz, heljda, kvinoja i amarant, lanene sjemenke, proso, zatim orašasti plodovi i mahunarke (grah, leća, grašak). U tablici 4 prikazan je udio vlakana u pojedinim žitaricama koje sadrže gluten, kao i bezglutenskim namirnicama (Saturni i sur., 2010).

Tablica 4. Udio vlakana u pojedinim namirnicama (Saturni i sur., 2010)

		Sadržaj prehrambenih vlakana (g/100g)
ŽITARICE KOJE SADRŽE GLUTEN	Zob	10,3
	Pšenica	9,5
	Ječam	9,2
	Pir	6,8
BEZGLUTENSKE NAMIRNICE	Kukuruz	7,3
	Riža	2,8
	Heljda	10,0
	Kvinoja	7,0
	Amarant	6,7
	Orašasti plodovi	4-12
	Mahunarke	5-18

4.4.2. VITAMINI

Nedostatak vitamina najčešće je povezan s neliječenom celijakijom zbog malapsorpcije, međutim kod nekih pacijenata prisutan je i nakon provođenja bezglutenske prehrane. Tada je nužno posebno obratiti pozornost na namirnice koje se konzumiraju te što je više moguće obogatiti prehranu namirnicama bogatim vitaminima. Stoga se pacijentima sa celijakijom preporuča se unos najmanje pet porcija voća i povrća dnevno. Deficit vitamina povezan s bezglutenskom prehranom, prije svega se odnosi na vitamin B₉ (folnu kiselinu), vitamin B₁₂ (kobalamin) i ostale vitamine B kompleksa te vitamin D (Vici i sur., 2016). Tako su Thompson i suradnici u svom istraživanju utvrdili kako mnogi proizvodi od žitarica bez glutena sadrže niže količine vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (riboflavina), vitamina B₃ (niacina), vitamina B₉ (folne kiseline) i željeza u usporedbi s pšeničnim proizvodima koje trebaju zamijeniti. To se posebno odnosi na žene, kojima se preporuča redovna procjena statusa vitamina B (Thompson i sur., 2005). Također mjerenje i

praćenje koncentracije vitamina B₉, kao i nadomještanje istog, preporuča se svima kojima je utvrđen manjak (Vici i sur., 2016). Pozitivni rezultati kod pacijenata na bezglutenskoj prehrani koji su dodatno unosili vitamine B skupine dokazani su i u istraživanju Hallerta i suradnika. Pacijenti su svakodnevno unosili folnu kiselinu, cijankobalamin i piridoksin, što je rezultiralo smanjenjem razine homocisteina koji je bitan za redukciju rizika od kardiovaskularnih bolesti, te je primjećen značajan napredak u sveopćem stanju pacijenata, što se osobito odnosi na anksioznost i depresiju (Hallert i sur., 2009).

Visoka koncentracija folne kiseline pronađena je u žitaricama bez glutena, tzv. pseudožitaricama poput kvinoje (78,1 µg / 100 g) i amaranta (102 µg / 100 g) u odnosu na pšenicu (40 µg / 100 g). Dodatno, i amarant, kvinoja i zob dobri su izvori riboflavina, vitamina C i vitamina E, a vitamine B₂ i B₆ u značajnim količinama nalazimo u sjemenkama heljde. Također, bitno je napomenuti da se sve veći broj specijalnih proizvoda bez glutena obogaćuje vitaminima i mineralima kako bi bili što zdraviji i prikladniji za prehranu (Saturni i sur., 2010).

Deficit vitamina D česta je pojava kod bolesnika sa celijakijom, budući da je njegova malapsorpcija povezana i s malapsorpcijom kalcija te s intolerancijom na laktozu. Naime oboljeli od celijakije vrlo često su i intolerantni na laktozu, zbog čega njihova prehrana isključuje konzumaciju mlijeka i unos mliječnih proteina, a s obzirom da upravo pravilna prehrana ima ključnu ulogu u mineralizaciji kostiju, skloniji su razvoju osteopenije i osteoporoze. Bezglutenska prehrana često je neuravnotežena po pitanju unosa vitamina D i kalcija, što se posebno opaža kod određenih „osjeljivih“ skupina kao što su djeca i žene u postmenopauzi. Stoga Theethira i suradnici preporučuju mjerenje koncentracije vitamina D prilikom postavljanja dijagnoze celijakije, zatim svaka tri mjeseca sve dok se njegova razina ne vrati u granice referentnog intervala, a nakon toga svaku godinu do dvije ili ranije u slučaju pojave simptoma (Vici i sur., 2016; Theethira i sur., 2014).

4.4.3. MINERALI

Utvrđeno je kako pacijenti na bezglutenskoj prehrani često ne unose dovoljno minerala koji su organizmu neophodni za normalno funkcioniranje. Istraživanje provedeno u SAD-u pokazalo je kako više od polovice ispitivanih žena na bezglutenskoj prehrani ne unosi potrebne količine željeza

i kalcija (Thompson i sur., 2005). Slične rezultate pokazala je i studija provedena u Njemačkoj gdje je utvrđeno kako više od dvije trećine žena sa celijakijom unosi željezo niže od DACH referentnih vrijednosti, dok je 90% muških pacijenata dostiglo preporučenu razinu unosa. Izraz "DACH" odnosi se na tri zemlje Njemačku (D), Austriju (A) i Švicarsku (CH), čija profesionalna društva zajednički objavljuju referentne vrijednosti. U istoj studiji, u usporedbi sa zdravim osobama bolesnici sa celijakijom, i muškarci i žene, pokazali su niži prosječni dnevni unos željeza, a slični rezultati dobiveni su i za kalcij. S obzirom da pacijenti koji boluju od celijakije često imaju nisku mineralnu gustoću kostiju kada im se dijagnosticira bolest, iznimno je važan adekvatan unos kalcija jer su posljedice njegovog manjka još ozbiljnije nego u slučaju nedostatka kod ljudi koji ne boluju od celijakije (Martin i sur., 2013). Uz nedovoljnu količinu željeza i kalcija, žitarice koje prirodno ne sadrže gluten imaju i niži sadržaj magnezija u usporedbi sa onima koje sadrže gluten, stoga bi trebalo obratiti pozornost i na razinu magnezija kod pacijenata na bezglutenskoj prehrani (Vici i sur., 2016). Od ostalih minerala cink, fosfor i bakar često su deficitarni prilikom postavljanja dijagnoze celijakije, budući da se oni većinom apsorbiraju u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Posljedice njihovih nedostataka su brojne, od kožnih oštećenja do hormonskih, hematoloških i neuroloških oštećenja, stoga ih je bitno nadomjestiti adekvatnom prehranom. Theethira i suradnici preporučuju mjerenje koncentracije svakog od navedenog minerala prilikom postavljanja dijagnoze celijakije, zatim svaka tri mjeseca sve dok se razina ne vrati unutar referentnih granica, te nakon toga svaku godinu do dvije ili u slučaju pojave simptoma, dok se za kalcij preporuča redovna procjena prehrane od strane dijetetičara (Theethira i sur., 2014).

4.4.4. MAKRONUTRIJENTI

Makronutrijenti su hranjive tvari koje svojom razgradnjom osiguravaju energiju organizmu. U skupinu makronutrijenata pripadaju ugljikohidrati, prehrambena vlakna, masti, masne kiseline, kolesterol, proteini i aminokiseline. (Bender i Krstev, 2008) Količina makronutrijenata i unos energije kod bolesnika sa celijakijom uglavnom je neadekvatan, a taj problem se ne javlja samo tijekom dijagnoze bolesti, već je uvelike prisutan i kod liječenih pacijenata na bezglutenskoj prehrani. Razlog tomu mogla bi biti činjenica da se fokus prehrane temelji isključivo na izbjegavanju glutena, dok je sama nutritivna kvaliteta namirnica u drugom planu (Vici i sur., 2016).

Bezglutenske namirnice obično sadrže više ugljikohidrata i lipida, prije svega zasićenih masnih kiselina. Također, bitno je napomenuti kako bezglutenski proizvodi, uglavnom pripremljeni s kukuruznim ili rižinim škrobom, imaju visok glikemijski indeks. Hrana s visokim glikemijskim indeksom povećava rizik za razvoj metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti i pretilosti. Za prevelik unos energije kod pacijenata odgovorna je visokokalorična bezglutenska hrana. Visoka kalorijska vrijednost bezglutenskih namirnica nastaje zbog cilja poboljšanja okusa bezglutenskih žitarica. U tu svrhu koriste se palmino ulje, vrhnje u prahu, mikrokapsulirani prah s visokim udjelom masnoće i mliječni prah s niskim udjelom masti, što u konačnici te žitarice čini visokokaloričnima (Lamacchia i sur., 2014). Bezglutenski proizvodi obično su bogatiji mastima nego što su to ostali proizvodi. Također količina lipida u pseudožitaricama veća je u odnosu na druge žitarice te je ključno da oboljeli od celijakije prilikom odabira namirnice obrate pažnju na oznaku na proizvodu te provjere sadržaj makronutrijenata, posebice masti (Vici i sur., 2016).

4.5. POBOLJŠANJE NUTRITIVNE VRIJEDNOSTI BEZGLUTENSKE PREHRANE

Bezglutenski proizvodi, primjerice kruh bez glutena, sadrže mnogo više aditiva nego standardni pšenični kruh. Kao posljedica tome moguća je pojava dodatnih zdravstvenih poteškoća. Uz već spomenute nedostatke minerala i loš omjer makronutrijenata, bezglutenski kruh sadrži visoku razinu soli što predstavlja rizik za kardiovaskularni sustav i pojavu bubrežnih bolesti (Jouanin i sur., 2018). Kako bi se izbjegle zdravstvene poteškoće važno je da tržište osigura dostupnost bezglutenskih proizvoda visoke prehrambene kvalitete. Kako bi to omogućila, prehrambena industrija koristi se raznim tehnologijama obrade namirnica i obogaćivanjem raznim nutrijentima kako bi konačni sastav zadovoljavao određene prehrambene standarde (Gobbetti i sur., 2018).

Istraživanje Krupa-Kozak i suradnika pokazalo je kako dodatak mliječnih proteina u bezglutenski kruh ima pozitivne učinke na tehnološka i nutritivna svojstva. Tako je dodatak mliječnih proteina s niskim udjelom laktoze značajno povećao specifični volumen kruha, te je uzrokovao tamniju koru i svjetlije mrvice, čime je pokazano kako se takvi dodatci mogu uspješno

koristiti u bezglutenskim receptima u svrhu izrade bezglutenskog kruha dobrih senzoričkih karakteristika. Uz navedena tehnološka svojstva, dobiveni kruh bio je iznimno bogat proteinima, što ga čini visokonutritivnom namirnicom bezglutenskoj prehrani (Krupa-Kozak i sur., 2013).

4.5.1. PSEUDOŽITARICE

Pseudo-žitarice su biljke koje daju plodove ili sjemenke koje se koriste i konzumiraju kao žitarice, mada botanički nisu ni trava ni prava žitarica. Također, pseudožitarice su dvospolne biljke, dok su žitarice jednospolne. U pseudožitarice ubrajamo amarant, kvinoju i heljdu. Amarant i kvinoja potječu iz Latinske Amerike, a heljda potječe iz Azije. Sjeme koje proizvode je bogato škrobom, ne sadrže gluten, smatraju se cjelovitim žitaricama te sadrže veliku količinu proteina i drugih hranjivih sastojaka kao što je vidljivo u tablici broj 5. Budući da ne sadrže prolamine toksične za oboljele od celijakije pogodni su za integraciju u bezglutensku prehranu (Schoenlechner i sur., 2008). Pseudožitarice sadrže 7-10% više prehrambenih vlakana u odnosu na ostale žitarice, a također smatraju se dobrim izvorima vitamina, posebice riboflavina, vitamina E i C. Kvinoja ima uravnotežen omjer polinezasićenih i zasićenih masnih kiselina čime omogućuje nisku razinu trans-zasićenih masnih kiselina i odgovarajuću razinu omega-3 masnih kiselina u bezglutenskim proizvodima. Zbog svih navedenih pogodnosti i visoke nutritivne vrijednosti pseudožitarice su odličan odabir za oboljele od celijakije. Jedini nedostaci u odnosu na rižu i kukuruz, koji su tradicionalno glavni sastojci bezglutenskih proizvoda, su viša cijena i manja dostupnost u trgovinama (Gobbetti i sur., 2018).

Tablica 5. Sadržaj makronutrijenata (u % suhe mase) pseudožitarica u odnosu na pšenicu (Saturni i sur., 2010)

	pšenica	amarant	kvinoja	heljda
<i>škrob</i>	61,0	67,3	69,0	67,2
<i>proteini</i>	11,7	15,2	13,3	10,9
<i>masnoće</i>	2,0	8,0	7,5	2,7
<i>minerali</i>	1,8	3,2	2,6	1,59

4.5.2. KISELO TIJESTO (za proizvodnju bezglutenskih namirnica)

Kiselo tijesto je rezultat aktivnosti mikroorganizama (laktobacila i kvasca) koji su prirodno prisutni u brašnu, a koji postaju aktivni kad se doda voda. *Lactobacillus fermentira* mješavinu brašna i vode stvarajući mliječnu kiselinu te ju zakiseljuje. Zakiseljavanje povećava aktivnost enzima propil endopeptidaze (PEP), koje proizvode drugi mikroorganizmi, na razgradnju glutenskih proteina (Jouanin i sur., 2018). Utvrđeno je kako kiselo tijesto dobro utječe na teksturu, senzorna i nutritivna svojstva te produžava rok trajanja pečenih proizvoda. Fermentacija kiselog tijesta osigurava optimalan pH za enzimsku razgradnju fitata čime se povećava razina bioraspoloživog željeza, cinka i kalcija. Također, smanjena je koncentracija antinutritivnih faktora kao što su tanini i inhibitori enzima u pojedinim namirnicama te kao i nekih neprobavljivih oligosaharida u sojinom brašnu, čime je omogućena sigurnija upotreba tih namirnica u proizvodnji bezglutenskih proizvoda. Stanice kvasca bogati su izvori folata i na taj način znatno doprinose njegovom sadržaju u pecivima. Uz to, neki sojevi proizvode vitamin B12, a neki γ -aminomaslačnu kiselinu te na taj način osiguravaju njihovu prisutnost u bezglutenskim proizvodima. Mikroba fermentacija povećava sadržaj esencijalnih aminokiselina te tako omogućuje nutritivno obogaćivanje bezglutenskih proizvoda. Upotreba kiselog tijesta poboljšava brojne karakteristike bezglutenskih proizvoda, čineći ga neophodnim sredstvom za dobivanje proizvoda visoke standardne kvalitete (Gobbetti i sur., 2018).

4.6. PROIZVODNJA I OBRADA BEZGLUTENSKIH NAMIRNICA

Budući da je bezglutenska prehrana i dalje jedini mogući pristup po pitanju liječenja celijakije, istraživanja su usmjerena na sam proces proizvodnje i prerade hrane s ciljem dobivanja bezglutenskih proizvoda. Uz već postojeće tehnike obrade hrane kao što su obrada glutena raznim enzimima kako bi se pospješila njegova probava, vrši se genetički inženjering pšenice i ispituju se probiotički tretmani u svrhu smanjenja imunogeničnosti glutena za oboljele od celijakije. Pojavljuju se novi pristupi obrade hrane usredotočeni na strategiju uzgoja pšenice, gdje se vrši uklanjanje imunogenih epitopa iz proteina glutena, zadržavajući pritom svojstva originalnog proizvoda. Za proizvodnju pšenice sigurne za konzumaciju osobe oboljele od celijakije bit će potrebna kombinacija uzgojnih strategija, uključujući uzgoj mutacija i eventualno uređivanje genoma. Na taj način bi pojedinci koji pate od celijakije i ljudi koji su genski predispozirani za razvoj celijakije nakon dužeg konzumiranja glutena, imali koristi od takve manje celijačno-imunogene pšenice (Gobbetti i ostali, 2018; Jouanin i ostali, 2018).

4.6.1.1. UKLANJANJE GLUTENA IZ HRANE

Uklanjanje glutena iz hrane uključuje preradu gotovih namirnica, kao i obradu namirnica tijekom razvoja. Cilj takve prerade hrane je dobivanje bezglutenskih proizvoda ili dobivanje proizvoda koji sadrže gluten, ali taj gluten više nije toliko imunogeničan te samim time ne potiče stvaranje imunološke reakcije kod oboljelih od celijakije (Jouanin i sur., 2018). Jedan od mogućih pristupa je slađenje, odnosno proces koji predstavlja prvi korak u klijanju sjemena, tokom kojeg enzimi amilaze postaju aktivni te kreću s razgradnjom škroba u maltozu čime se osigurava energija za germinaciju embrija. Tijekom tog procesa, endogeni proteolitički enzimi u zrnu razgrađuju skladišne proteine, odnosno gluten, oslobađajući na taj način aminokiseline koje sadnica koristi za rast. Stoga jedna od posljedica procesa slađenja je i razgradnja glijadina. Postupak slađenja se koristi dugi niz godina za dodavanje okusa i boje kori kruha, a može čak i poboljšati fermentaciju kiselog tijesta kada postupak slada nije potpuno zaustavljen. Dokazano je kako sladno i fermentirano pšenično kiselo tijesto učinkovito razgrađuje 95% glijadina, što omogućuje

produkciju kruha sa malim udjelom glutena (Akeroyd i sur., 2016; Gänzle i sur., 2008; Loponen i sur., 2007).

Nadalje, poznato je kako mnogi mikrobi imaju sposobnost hidrolize glutena. Tako su Bifidobakterije smanjile ozbiljnost toksičnih učinaka glutena i na staničnoj kulturi i na pokusima na životinjama (Gobbetti i sur., 2018). Istraživanje provedeno od strane Walter i suradnika pokazalo je kako endopeptidaza, nađena u gljivici *Aspergillus niger*, može degradirati gluten u pšeničnim mekinjama do ispod 20 ppm. Takve obrađene pšenične mekinje mogu biti dio bezglutenske prehrane budući da im je sadržaj glutena zanemariv te na taj način povećati hranjivu vrijednost bezglutenske prehrane, povećanjem sadržaja topljivih vlakana. (Walter, 2014) Zatim, spoj ALV003- oralna proteaza koja kombinira dva enzima, cistein-endoproteazu i prolil-endopeptidazu koje potječu iz ječma i kapsule bakterije *Sphingomas*. Dokazano je kako ALV003 ublažava oštećenje tankog crijeva, uzrokovano glutenom u bolesnika s celijakijom, koji su podvrgnuti bezglutenskoj prehrani koja uključuje dnevnu konzumaciju do 2 g glutena (Gobbetti i sur., 2018).

Uz navedene postupke potencijalni pristup je i ekstrakcija glutenina velike molekularne mase iz ukupnog glutena i supstitucija visoko imunogenih glijadina pšenice, na primjer sa zobenim aveninima koji su sigurni za osobe oboljele od celijakije. Cilj zamjene je održavanja dobre kvalitete pečenja, uz ipak smanjeni udio imunogenog glutena (Jouanin i sur., 2018).

4.6.1.2. GENETIČKI INŽENJERING PŠENICE

Tijekom stoljeća razvijane su razne sorte pšenica s ciljem povećanog uroda te poboljšanih karakteristika za izradu što kvalitetnijih tjestenina i pekarskih proizvoda. Takav pristup moguće je primijeniti i na smanjenje udjela pojedinih komponenti žitarica, npr. gluten. Genetičkim modificiranjem pšenice pokušava se razviti nova „poboljšana“ vrsta žitarica sa smanjenim udjelom glutena kako bi bile manje imunogene za oboljele od celijakije. S obzirom da gluten sadrži mnogo različitih imunogenih peptidnih sekvenci, metode genetičkog inženjeringa su i dalje u razvoju (Gobbetti i sur., 2018; Jouanin i sur., 2018).

Jedna od primjenjivih metoda za uklanjanje glutena iz pšenice je metoda uzgoja mutacija. Ona je zasnovana na slučajnoj indukciji mutacija širom genoma, nakon čega slijedi odabir biljaka koje nose mutacije u genima koji su od interesa (Jouanin i sur., 2018). Tako se ispituju dvije metode: metoda gama zračenja i metoda genskog utišavanja pomoću RNA interferencije.

Metoda gama zračenja stvara reaktivne kisikove vrste (ROS) koje uzrokuju oksidativno oštećenje DNA ili prekid DNA u jednom / dvostrukom lancu. Dvostruki prijelomi se popravljaju pomoću mehanizma staničnog nehomolognog spajanja, što je proces relativno podložan pogreškama. Većina tih pogrešaka dovodi do malih brisanja, stoga gama zračenje ima mogućnost brisanja glijadinskih epitopa, uklanjanja čitavih gena glijadina ili čak uklanjanja višestrukih gena glijadina (Jouanin i sur., 2018).

Metoda genskog utišavanja pomoću RNA interferencije također je mogući pristup za utišavanje gena glijadina. RNA interferencija je biološki proces u kojem se virusna dvolančana RNA cijepa, utišavajući ekspresiju virusnog gena i inhibirajući daljnju replikaciju. Pokazalo se da je upotreba RNA interferencije u pšenici vrlo učinkovita u smanjenju količine glijadina izraženih u zrnu, a da pri tom značajno ne mijenja svojstva tijesta. Pod uvjetom da zadovoljavaju agronomska svojstva i da su im prinosi prihvatljivi, takve RNA interferirane linije pšenice mogu postati kandidati za proizvodnju prehrambenih proizvoda na bazi pšenice za prehranu bez glutena ili za prehranu sa malo glutena. (Jouanin i sur., 2018)

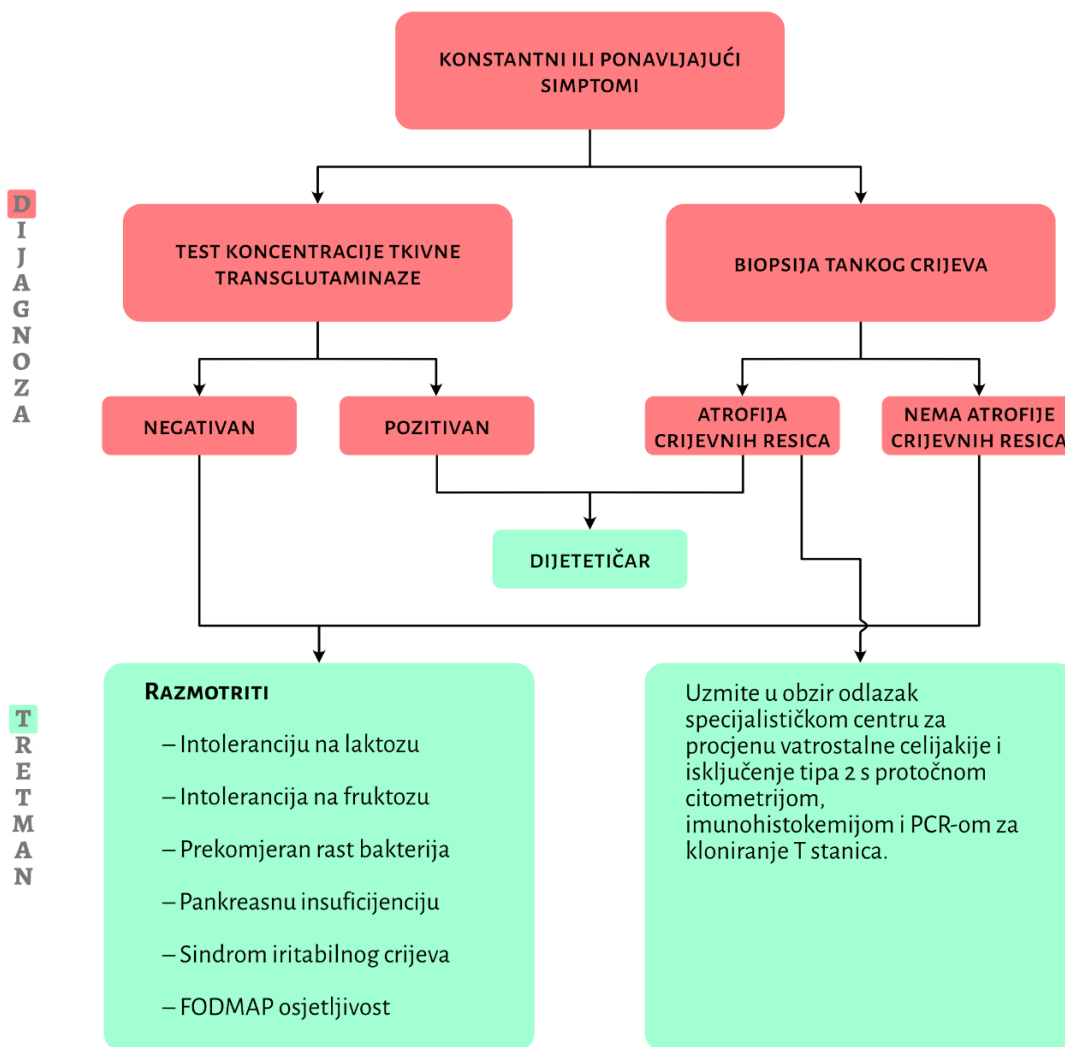
4.7. POZITIVNI ODGOVOR NA BEZGLUTENSKU PREHRANU

Konačna se dijagnoza celijakije postavlja pozitivnim nalazom biopsije i antitijela te na temelju dobrog odgovora na uvođenje bezglutenske prehrane. Bolesnike s celijakijom trebalo bi pregledavati u početku svakih 3 do 6 mjeseci, a nakon toga svake 1 do 2 godine, te bi posebno trebalo obratiti pozornost na rast i razvoj djece. Od laboratorijskih pretraga potrebno je provjeravati kompletnu krvnu sliku, jetrene funkcije, status željeza, razinu vitamina B 12, kalcija i vitamina D čiji bi status s vremenom trebao doći u granice referentnih intervala. Bolesnici s rezidualnim ili rekurentnim simptomima unatoč pridržavanju prehrane bez glutena trebaju ponoviti biopsiju. Svi

nedostaci mikrohranjivih tvari kao i sve druge laboratorijske nepravilnosti koje su primjećene u vrijeme dijagnoze celijakije trebaju se pratiti te isto tako s vremenom vratiti u normalu sukladno konzumiranju bezglutenske prehrane. (DeGeorge i sur., 2017)

Oko 20% bolesnika sa celijakijom ima perzistentnu bolest ili ponavljajuće simptome usprkos prehrani bez glutena. Uzrok tome može biti krivo postavljena prvotna dijagnoza, nenamjerno izlaganje glutenu, refrakтерна celijakija ili neka druga stanja kao što su sindrom iritabilnog crijeva, prekomjeran rast crijevnih bakterija, intolerancija na neku drugu prehrambenu komponentu, egzokrina pankreasna insuficijencija te stoga je sljedeći korak kod ovih pacijenata svakako potvrda dijagnoze celijakije. Kada se dijagnoza celijakije potvrdi, najčešće se pokaže da je uzrok trajnih simptoma nenamjerno izlaganje glutenu, što se može riješiti savjetovanjem dijetetičara o daljnjim prehrambenim smjernicama. (slika 6) (Lebwohl i sur., 2018)

Također, moguće je i da je riječ o refrakternoj celijakiji koja je definirana trajnim, ponavljajućim simptomima i znakovima malapsorpcije te znakovima atrofije crijevnih resica usprkos bezglutenskoj prehrani koja se provodi 12 mjeseci. To stanje zahvaća 1-2% oboljelih od celijakije te se obično dijagnosticira u starijoj dobi (oko 50 godina), dok je kod djece iznimno rijetka pojava. (Kowalski i sur., 2017)



Slika 6. Predloženi dijagram za dijagnozu i liječenje nakon trajnih ili ponavljajućih simptoma u bolesnika sa celijakijom (Lebwohl i sur., 2018)

4.8. DIFERENCIJACIJA OD NE-CELJAKIČNE OSJETLJIVOSTI NA GLUTEN

Uz celijakiju moguća su i mnoga druga stanja koja uzrokuju simptome celijakije, odnosno koja dovode do specifične slike oštećene intestinalne sluznice. Mogući uzroci atrofije crijevnih resica su: tropska spru, bakterijski nadražaj tankog crijeva, autoimuna enteropatija, hipogamaglobulinska spru, enteropatija povezana s lijekovima, Whippleova bolest, kolagena spru, Crohnova bolest, eozinofilni enteritis, crijevni limfom, crijevna tuberkuloza, infektivni enteritis, bolest transplantata protiv domaćina (eng. *Graft versus host disease*), pothranjenost i AIDS enteropatija. (DeGeorge i ostali, 2017)

Također moguća je i ne-celijakična osjetljivost na gluten za koju ne postoje biomarkeri niti laboratorijski testovi već se ta bolest temelji isključivo na simptomima prijavljenima od pacijenata. Zbog toga je pri sumnji na ovu bolest važno najprije isključiti mogućnost da je riječ o celijakiji, ali i isključiti mogućnost alergije na pšenicu. Taj poremećaj, kao i prethodna dva ranije opisana, također pripada poremećajima povezanim s glutenom. U dijagnostici alergije na pšenicu vrši se kožni Prickov test i određuje se koncentracija IgE u serumu. Ukoliko su na temelju laboratorijskih testova i prikladnih biomarkera isključene celijakija i alergija na pšenicu, preostaje razmotriti je li riječ o ne-celijakičnoj osjetljivosti na gluten. Završni korak za potvrdu ili isključenje je dvostruki izazov placebo glutena. (Tonutti i Bizzaro, 2014)

Izbacivanje glutena iz prehrane kod liječenja funkcionalnih poremećaja crijeva je uobičajeno, stoga se bezglutenska prehrana osim za liječenje celijakije preporučuje i za liječenje ne-celijakične osjetljivosti na gluten, iako je učinkovitost ovog pristupa još uvijek nejasna. Za liječenje alergije na pšenicu preporučuje se izbjegavanje pšenice. Također, bezglutenska prehrana može se koristiti i kod pacijenata sa drugim probavnim bolestima, međutim potrebno je uzeti u obzir ograničenja takve prehrane te se savjetovati sa stručnjacima (Newberry, 2019).

5. ZAKLJUČCI

Celijakija je kronična autoimuna bolest probavnog sustava, za čiji razvoj su odgovorni okolišni faktori, genetska predispozicija, a ključnu ulogu ima gluten. Ingestijom namirnica koje sadrže gluten u tijelu oboljelih osoba dolazi do stvaranja imunološkog odgovora te reakcije upale. Tim upalnim procesom u tankom crijevu, konstantno se oštećuje sluznica što posljedično dovodi do atrofije crijevnih resica i poremećene apsorpcije hranjivih tvari, što sa sobom donosi niz drugih stanja i poremećaja.

Jedini znanstveno dokazani pristup liječenju celijakije je cijeloživotno, strogo pridržavanje prehrane bez glutena, što uključuje eliminaciju svih namirnica koje makar u tragovima sadrže gluten iz pšenice, zobi, raži, ječma i njihovih derivata, s obzirom da čak i najmanje količine glutena mogu biti vrlo štetne za oboljele. Isključivo provođenje stroge bezglutenske prehrane može ublažiti ili čak u potpunosti ukloniti simptome te s vremenom i oporaviti sluznicu tankog crijeva. Stanje organizma se može oporaviti do te mjere da bude kao u svake zdrave osobe.

Pacijenti koji boluju od celijakije često pokazuju manjak određenih nutrijenata nužnih za pravilno funkcioniranje organizma. Do takvog deficita najčešće dolazi zbog malapsorpcije, međutim do nekih nutritivnih nedostataka dolazi upravo zbog bezglutenske prehrane, budući je često deficitarna prehrambenim vlaknima, proteinima, mineralima i vitaminima.

U svrhu dostupnosti bezglutenskih proizvoda visoke nutritivne kvalitete, prehrambena industrija koristi se raznim tehnologijama obrade namirnica te obogaćivanjem deficitarnim nutrijentima što uključuje upotrebu pseudožitarica, kiselog tijesta, kao i uklanjanje glutena iz hrane i genetički inženjering pšenice.

6. LITERATURA

Akeroyd M, Van Zandycke S, Den Hartog J, Mutsaers J, Edens L, Van DenBerg M, Christis C. AN-PEP, proline-specific endopeptidase, degrades all known immunostimulatory gluten peptides in beer made from barley malt. *J Am Soc Brew Chem*, 2016, 74, 91–99.

Aleixandre A, Miguel M. Dietary fiber and blood pressure control. *Food Funct*, 2016, 7, 1864–1871.

Barbarić I. Dijagnostički testovi za celijakiju Diagnostic tests for coeliac disease. *Med Flum Med Flum*, 2008, 45, 44–48.

Bender DV, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus*, 2008, 17, 19–25.

Biesiekierski JR. What is gluten ? *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 78–81.

Botero-López JE, Araya M, Parada A, Méndez MA, Pizarro F, Espinosa N, Canales P, Alarcón T. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53, 265–270.

Capittini C, De Silvestri A, Rebuffi C, Tinelli C, Poddighe D. Relevance of HLA-DQB1*02 allele in the genetic predisposition of children with celiac disease: Additional cues from a meta-analysis. *Med*, 2019, 55, 190.

Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*, 2015, 7, 6900–6923.

Čizmarević NS, Mijandrušić-Sinčić B, Licul V, Kapović M, Ristić S. Geni i celijakija. *Paediatr Croat*, 2015, 59, 88–94.

Coeliac disease. *Paediatr Child Health (Oxford)*, 2010, 20, 457–461.

Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*, 2009, 62, 264–269.

Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal

Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol*, 2008, 8, 1–9.

Dai Y, Zhang Q, Olofson AM. Celiac Disease : Updates on Pathology and Differential Diagnosis, 2019, 00, 1–21.

DeGeorge KC, Frye JW, Stein KM, Rollins LK, McCarter DF. Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Prim Care - Clin Off Pract*, 2017, 44, 693–707.

DeVries JW, Camire ME, Cho S, Craig S, Gordon D, Jones JM, Li B, Lineback D, Prosky L, Tunland BC. The definition of dietary fiber. *Cereal Foods World*, 2001, 46, 112–129.

Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P, Ricciuti P, Gagliardi F, Laghi L, Crecchio C, Guerzoni M, Gobbetti M, Francavilla R. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: Molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol*, 2011, 11, 219.

Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 2001, 120, 636–651.

Gänzle MG, Loponen J, Gobbetti M. Proteolysis in sourdough fermentations: mechanisms and potential for improved bread quality. *Trends Food Sci Technol*, 2008, 19, 513–521.

Gluten i celijakija, 2017., <https://javno-zdravlje.hr/gluten-i-celijakija/>, pristupljeno 1. 10. 2019.

Gobbetti M, Pontonio E, Filannino P, Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R. How to improve the gluten-free diet: The state of the art from a food science perspective. *Food Res Int*, 2018, 110, 22–32.

Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29, 811–816.

How well do gluten-free diets eliminate gluten, and is home gluten testing a good thing?, 2018., <https://vector.childrenshospital.org/2018/05/gluten-testing/>, pristupljeno 10. 8. 2019.

Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48, 19–37.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54, 136–160.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75, 914–921.

FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten. *Codex Stan 118-1979*

Jouanin A, Gilissen LJWJ, Boyd LA, Cockram J, Leigh FJ, Wallington EJ, van den Broeck HC, van der Meer IM, Schaart JG, Visser RGF, Smulders MJM. Food processing and breeding strategies for coeliac-safe and healthy wheat products. *Food Res Int*, 2018, 110, 11–21.

Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26, 729–737.

Krbavčić IP. Prehrana kod celijakije Nutrition in Celiac Disease. *Medicus*, 2008, 17, 87–92.

Krupa-Kozak U, Baczek N, Rosell CM. Application of dairy proteins as technological and nutritional improvers of calcium-supplemented gluten-free bread. *Nutrients*, 2013, 5, 4503–4520.

Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*, 2005, 128, 121–127.

Lamacchia C, Camarca A, Picascia S, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: How to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients*, 2014, 6, 575–590.

Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*, 2015, 351, h4347.

Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Seminar Coeliac disease. *Lancet*, 2018, 391, 70–81.

Lerner A, Ramesh A, Matthias T. Serologic Diagnosis of Celiac Disease: New Biomarkers. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48, 307–317.

Loponen J, Sontag-Strohm T, Venäläinen J, Salovaara H. Prolamin hydrolysis in wheat sourdoughs

with differing proteolytic activities. *J Agric Food Chem*, 2007, 55, 978–984.

Marčec M, Antoljak N, Benjak T. *Pregledi Reviews*, 2018, 261–266.

Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: Results from a German dietary survey. *Digestion*, 2013, 87, 240–246.

Newberry C. The Gluten-Free Diet: Use in Digestive Disease Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019,

Niewinski MM. Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet. *J Am Diet Assoc*, 2008, 108, 661–672.

Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *J Am Med Assoc*, 2005, 293, 2343–2351.

Pietz G, De R, Hedberg M, Sjöberg V, Sandström O, Hernell O, Hammarström S, Hammarström ML. Immunopathology of childhood celiac disease - Key role of intestinal epithelial cells. *PLoS One*, 2017, 12, 1–27.

Reunala T, Salmi T, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*, 2018, 10, 602.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline : Diagnosis and Management of Celiac. *Am J Gastroenterol*, 2013a, 108, 656–76; quiz 677.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2013b, 108, 656–676.

Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: Safety and nutritional quality. *Nutrients*, 2010, 2, 16–34.

Schoenlechner R, Siebenhandl S, Bergho E. Pseudocereals. U: Gluten-Free Cereal Products and Beverages. 2008, str. 149-176.

Singh A, Pramanik A, Acharya P, Makharia GK. Non-Invasive Biomarkers for Celiac Disease. *J Clin Med*, 2019, 1–17.

Symptoms of Celiac Disease, 2019., <https://celiac.org/about-celiac-disease/symptoms-of-celiac-disease/>, pristupljeno 15. 8. 2019.

Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8, 123–129.

Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: Are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet*, 2005, 18, 163–169.

Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*, 2016, 35, 1236–1241.

Vuković-Čavka S, Urek MC, Brinar M, Turk N. Celiac Disease in Adults | celijakija u odrasloj dobi. *Medicus*, 2013, 21, 179–186.

Walter T. Degradation of Gluten in Wheat Bran and Bread Drink by Means of a Proline-Specific Peptidase. *J Nutr Food Sci*, 2014, 04.

What is Gluten and how to identify it?, 2019., https://www.edinformatics.com/math_science/gluten-and-celiac-disease/what-is-gluten-and-how-to-identify-it.html, pristupljeno 10. 8. 2019.

Wrigley C, Corke H, Walker C. Celiac Disease. *Encycl Grain Sci*, 2004, 184–185.

7. SAŽETAK

Celijakija je autoimuna bolest koja zahvaća otprilike 1% svjetske populacije. Razvija se kod genetski predisponiranih osoba, kod kojih ingestija glutena uzrokuje oštećenje sluznice tankog crijeva, kroničnu upalu i malapsorpciju. Stoga oboljeli od celijakije često imaju manjak esencijalnih nutrijenata nužnih za pravilno funkcioniranje organizma. Tome dodatno doprinosi doživotna konzumacija isključivo bezglutenskih namirnica kao jedini način liječenja oboljelih s obzirom da su takve namirnice često siromašne prehranbenim vlaknima, mineralima i vitaminima što se posebice odnosi na željezo i kalcij, te folnu kiselinu, vitamin D i ostale vitamine B skupine. Također, bezglutenske namirnice sadrže više lipida i ugljikohidrata zbog čega imaju višu kalorijsku vrijednost i viši glikemijski indeks što povećava rizik od pretilosti. Postojanje čitavog niza dugoročnih zdravstvenih posljedica neliječene celijakije poput osteoporoze, neuroloških poremećaja te razvoja drugih autoimunih bolesti kao što su dijabetes tip 1 i multipla skleroza ukazuje na važnost kako pravovremene dijagnoze tako i adekvatne prilagodbe prehrane. Stoga je u ovom radu dan pregled najnovijih saznanja o bezglutenskoj prehrani, njezinoj nužnosti kod oboljelih, kao i nedostacima uz naglasak na pravilan odabir nutritivno bogatih bezglutenskih namirnica. U svrhu dostupnosti bezglutenskih proizvoda visoke nutritivne kvalitete prehrambena industrija koristi se raznim tehnologijama obrade namirnica te obogaćivanjem deficitarnim nutrijentima što uključuje upotrebu pseudožitarica, kiselog tijesta, kao i uklanjanje glutena iz hrane te genetički inženjering pšenice.

SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune disease affecting approximately 1% of the world's population. It develops in genetically predisposed individuals, in which gluten ingestion causes damage to the small intestinal mucosa, chronic inflammation and malabsorption. Therefore, patients with celiac disease often have a deficiency of essential nutrients necessary for the proper functioning of the body. This is further compounded by the lifetime consumption of only gluten-free foods as the only treatment for patients, since such foods are often poor in dietary fiber, minerals and vitamins, especially those related to iron and calcium, as well as folic acid, vitamin D and other B-group vitamins. Also, gluten-free foods contain more lipids and carbohydrates, which is why they have a higher calorie value and a higher glycemic index, which increases the risk of obesity. The existence of a range of long-term health consequences of untreated celiac disease such as osteoporosis, neurological disorders, and the development of other autoimmune diseases such as type 1 diabetes and multiple sclerosis indicates the importance of both timely diagnosis and adequate dietary adjustment. Therefore, this paper provides an overview of the latest findings on gluten-free nutrition, its necessity in those whose are affected, as well as the disadvantages, with emphasis on the proper selection of nutritionally rich gluten-free foods. In order to provide gluten-free products of high nutritional quality, the food industry uses a variety of food processing technologies and enrichment of deficient nutrients, which include the use of pseudo-cereals, sourdough as well as the removal of gluten from food and genetic engineering of wheat.

8. PRILOZI

KRATICE

AGA (eng. *anti-gliadin antibodies*) – protutijela na glijadin

CD 4+ (eng. *cluster of differentiation 4*) – glikoprotein na površini pomagačkih T limfocita

CD 8+ (eng. *cluster of differentiation 8*) – glikoprotein na površini citotoksičnih T limfocita

DACH - odnosi se na tri zemlje Njemačku (D), Austriju (A) i Švicarsku (CH)

DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

EMA (eng. *endomysial antibody*) – endomizijska protutijela

ESPGHAN (eng. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) -
Europsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

FDA (eng. *Food and Drug Administration*) - Američka Agencija za hranu i lijekove

GFD (eng. *gluten free diet*) – bezglutenska prehrana

HLA (eng. *human leukocyte antigen*) – ljudski leukocitni antigen

IgA (eng. *Immunoglobulin A*) – imunoglobulin A

IgG (eng. *Immunoglobulin G*) – imunoglobulin G

IL-10 (eng. *interleukin 10*) – interleukin 10

IL-17 (eng. *interleukin 17*) – interleukin 17

INF γ (eng. *interferon γ*) – interferon γ

MHC (eng. *major histocompatibility complex*) – sustav tkivne snošljivosti

mTg (eng. *microbial transglutaminase*) – mikrobnna transglutaminaza

RNA (eng. *ribonucleic acid*) – ribonukleinska kiselina

ROS (eng. *reactive oxygen species*) – reaktivni kisikovi spojevi

TG3 (eng. *transglutaminase 3*) – transglutaminaza 3

tTG (eng. *tissue transglutaminase antibodies*) – protutijela na tkivnu transglutamina

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Zavod za kemiju prehrane
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

PRAVILNA PREHRANA KOD CELIJAKIJE

Iris Blažičko

SAŽETAK

Celijakija je autoimuna bolest koja zahvaća otprilike 1% svjetske populacije. Razvija se kod genetski predisponiranih osoba, kod kojih ingestija glutena uzrokuje oštećenje sluznice tankog crijeva, kroničnu upalu i malapsorpciju. Stoga oboljeli od celijakije često imaju manjak esencijalnih nutrijenata nužnih za pravilno funkcioniranje organizma. Tome dodatno doprinosi doživotna konzumacija isključivo bezglutenskih namirnica kao jedini način liječenja oboljelih s obzirom da su takve namirnice često siromašne prehranbenim vlaknima, mineralima i vitaminima što se posebice odnosi na željezo i kalcij, te folnu kiselinu, vitamin D i ostale vitamine B skupine. Također, bezglutenske namirnice sadrže više lipida i ugljikohidrata zbog čega imaju višu kalorijsku vrijednost i viši glikemijski indeks što povećava rizik od pretilosti. Postojanje čitavog niza dugoročnih zdravstvenih posljedica neliječene celijakije poput osteoporoze, neuroloških poremećaja te razvoja drugih autoimunih bolesti kao što su dijabetes tip 1 i multipla skleroza ukazuje na važnost kako pravovremene dijagnoze tako i adekvatne prilagodbe prehrane. Stoga je u ovom radu dan pregled najnovijih saznanja o bezglutenskoj prehrani, njezinoj nužnosti kod oboljelih, kao i nedostacima uz naglasak na pravilan odabir nutritivno bogatih bezglutenskih namirnica. U svrhu dostupnosti bezglutenskih proizvoda visoke nutritivne kvalitete prehrambena industrija koristi se raznim tehnologijama obrade namirnica te obogaćivanjem deficitarnim nutrijentima što uključuje upotrebu pseudožitarica, kiselog tijesta, kao i uklanjanje glutena iz hrane te genetički inženjering pšenice.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 45 stranice, 6 grafičkih prikaza, 5 tablica i 45 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Celijakija, bezglutenska prehrana, gluten

Mentor: **Dr. sc. Lovorka Vujić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lovorka Vujić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Dubrava Vitali Čepo, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Roberta Petlevski, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta..*

Rad prihvaćen: prosinac 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medicinal Biochemistry
Department of Food Chemistry
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PROPER NUTRITION IN CELIAC DISEASE

Iris Blažičko

SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune disease affecting approximately 1% of the world's population. It develops in genetically predisposed individuals, in which gluten ingestion causes damage to the small intestinal mucosa, chronic inflammation and malabsorption. Therefore, patients with celiac disease often have a deficiency of essential nutrients necessary for the proper functioning of the body. This is further compounded by the lifetime consumption of only gluten-free foods as the only treatment for patients, since such foods are often poor in dietary fiber, minerals and vitamins, especially those related to iron and calcium, as well as folic acid, vitamin D and other B-group vitamins. Also, gluten-free foods contain more lipids and carbohydrates, which is why they have a higher calorie value and a higher glycemic index, which increases the risk of obesity. The existence of a range of long-term health consequences of untreated celiac disease such as osteoporosis, neurological disorders, and the development of other autoimmune diseases such as type 1 diabetes and multiple sclerosis indicates the importance of both timely diagnosis and adequate dietary adjustment. Therefore, this paper provides an overview of the latest findings on gluten-free nutrition, its necessity in those who are affected, as well as the disadvantages, with emphasis on the proper selection of nutritionally rich gluten-free foods. In order to provide gluten-free products of high nutritional quality, the food industry uses a variety of food processing technologies and enrichment of deficient nutrients, which include the use of pseudo-cereals, sourdough as well as the removal of gluten from food and genetic engineering of wheat.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 45 pages, 6 figures, 5 tables and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Celiac disease, gluten-free diet, gluten

Mentor: **Lovorka Vujić**, *Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Lovorka Vujić**, *Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Dubravka Vitali Čepo, *Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Robert Petlevski, *Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: December 2019.