

---

Đorđe Marina\*, Mirjana Stojković, Slavica Savić, Jasmina Ćirić,  
Biljana Beleslin, Miloš Žarković, Božo Trbojević

## **CELIJAKIJA – DA LI DOVOLJNO MISLIMO O NJOJ?**

**Sažetak:** Celijakija je često oboljenje koje obuhvata 1% opšte populacije. U celijakiji je prisutna autoimunska reakcija na sluznici tankog creva na protein gluten koji je prisutan u pšenici, raži, ječmu i, u nešto manjoj koncentraciji, u ovsu. Autoimunska reakcija uzrokuje zapaljenski proces koji uništava unutrašnju apsorpcionu površinu tankog creva što dovodi do smanjene apsorpcije hranljivih materija. Ovo može dovesti do simptoma nutritivnog, vitaminskog i mineralnog deficita. Celijakija je oboljenje koje ima veću učestalost nego što se smatra zbog čega je neophodno više obraćati pažnju na ovu bolest. I Srbija ima visoku učestalost ove bolesti - 1:100. Zbog posledica koje izaziva po organizam važno je dijagnostikovati ovo oboljenje što ranije.

**Ključne reči:** celijakija, gluten, endomizijalna antitela, antitransglutaminazna antitela, antiglijadinska antitela.

---

\* Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS. Dr Đorđe Marina, Nede Spasojević 11/9, 11070 Novi Beograd, Srbija, e-mail: dr.djordjemarina@gmail.com

### ***Istorijat***

Celijakija je poznata kao oboljenje sa velikim brojem imena poput: celijačna bolest, celijačni spru, netropski spru, endemski spru, glutenska enteropatija ili gluten-senzitivna enteropatija. Termin „coeliac“ potiče od grčke reči κοιλιακός (koliliakos) što znači abdominalni, a termin je uveden u 19. veku kao prevod onoga što je u antičkoj Grčkoj bilo poznato kao oboljenje koje je opisao grčki lekar Areatus iz Kapadokije, koji je praksu primenjivao u Rimu i Aleksandriji. On se

smatrao naslednikom oca medicine, Hipokrata (1). Areatus iz Kapadokije je živeo u 2. veku kada je zapazio malapsorptivni sindrom koji je bio praćen učestalim prolivima. Njegova zapažanja dobila su na značaju kada je Francis Adams kao predstavnik zapadne medicine predstavio Areatusov rad Sydenhamovom društvu 1856. godine. Prikazani pacijent je imao bolove u trbuhu, bio je bled, mršav, slabšan i nesposoban za posao. Prolivaste stolice su bile beličaste, smrdljive, bile su praćene nadimanjem, a bolest nije bila prenosiva ali je bila sklona recidivima. Areatus je smatrao da je problem u nedostatku toplote u trbuhu koja je neophodna za varenje. Takođe je smatrao da je ovo oboljenje starijih ljudi koje se češće javlja kod žena a nikada kod dece. Smatrao je da uzrok ovom oboljenju nije hronična promena a čak je mislio da razlog može ležati u „konzumiranju velike količine hladne vode nakon jake žeđi” (1).

Pedijatar Samuel Gee je bio prvi lekar koji je dao moderan opis ovog oboljenja na predavanju u Londonu, 1887. godine. On je u svojim radovima proučavao ovo oboljenje i zadržao je prethodno postojeći naziv celijakna bolest. Za razliku od Areatusa, on je uvrstio i decu kao potencijalno obolele od ovog oboljenja, naročito decu uzrasta od jedne do pet godina. Dr Gee nije uspeo da pronađe uzrok celijakije jer je posmatrao creva nakon umiranja pacijenata, a poznato je da zid tankog creva brzo propada nakon smrtnog ishoda (2). On je smatrao da pacijenti mogu biti izlečeni dijetalnim režimom ishrane. On je primetio da treba izbegavati namirnice bogate skrobom i da se kod dece javlja problem nakon unošenja mleka. On je zabranjivao unos pirinča, voća i povrća. Naročito je preporučivao unos školjki. Ipak, gotovo nijedno dete nije moglo da izdrži ovaj vid ishrane u dužem vremenskom periodu (3).

Christian Archibald Herter, američki lekar, 1908. godine napisao je knjigu o deci sa celijakijom koju je nazvao „intestinalni infantilizam”. U knjizi se spominje da je rast ove dece usporen i da se masti bolje tolerišu od ugljenih hidrata. Sydney V. Haas, američki pedijatar, 1924. godine govori o pozitivnom efektu dijete sa bananom (4). Ovaj način ishrane ostao je u fokusu sve dok nije utvrđen definitivni uzrok celijakije. Iako je od ranije postojala sumnja na ugljene hidrate kao mogućem uzročniku, veza sa žitaricama je uspostavljena je tek 1940-ih godina uz pomoć holandskog pedijatra dr Wiilem Dickea (5). Vezu sa glutenom iz žitarica uspostavio je 1952. godine tim iz Birmingema (6). Tokom 1960-ih godina, opisane su ostale karakteristike celijakije a važnost naslednog faktora opisana je 1965. (7). Godine 1966. dermatitis herpetiformis je doveden u vezu sa

gluten-senzitivnom enteropatijom (8).

### ***Pojam celijakije***

Celijakna bolest se definiše kao stanje produženog imunskog odgovora na gluten iz hrane kod genetski predisponiranih osoba (9). U celijakiji postoji autoimunska reakcija na sluznicu tankog creva na protein gluten koji je prisutan u pšenici, raži, ječmu i, u nešto manjoj koncentraciji, u ovsu. Imunska reakcija uzrokuje zapaljenje koje uništava unutrašnju apsorpcionu površinu tankog creva što dovodi do smanjene apsorpcije hranljivih materija.

Skorašnje studije ukazuju da ovo oboljenje ima veću učestalost u odnosu na dijagnostiku, a njegova učestalost je 1% u opštoj populaciji (10). I pored dosta velike učestalosti, dijagnoza se po nekim podacima odlaže i do 13 godina. Postoji dosta razloga za ovakve, čini se, poražavajuće činjenice.

Ranije se smatralo da se ovo oboljenje javlja u prevalenci od 1:8000, a do dijagnoze se dolazilo onda kada su manifestacije oboljenja već bile jasne – steatoreja, prolivaste stolice, gubitak u telesnoj težini, anemija (11). Bolja dijagnostika ovog oboljenja može biti povezana sa unapređenjem seroloških testova i povećanom kliničkom sumnjom na ovo oboljenje, nakon saznanja o njegovoj učestalosti. Jedno istraživanje u Finskoj ukazuje na činjenicu da se prevalenca ovog oboljenja povećava u poslednjih 20 godina (12).

### ***Patogenetski mehanizmi nastanka celijakije***

S obzirom na autoimunski proces, u serumskim analizama su pronađena antitela koja mogu identifikovati ovo oboljenje, doduše sa različitim stepenom senzitivnosti i specifičnosti. Antiretikulinska antitela i antiglijadinska antitela (AGA) imaju malu senzitivnost i specifičnost. Kada je u pitanju glijadin, često se javljaju lažno-pozitivni slučajevi kod pacijenata sa drugim tipovima oštećenja u gastrointestinalnom traktu (9). Zbog toga su mnoge klinike prestale sa praksom uzimanja AGA, mada ona mogu biti korisna za pacijente sa deficijencijom imunoglobulina A ili za neurološke manifestacije celijakne bolesti (13). Ipak, skorašnja istraživanja ukazuju na sve veću senzitivnost ovih antitela u dijagnostici (14). Jedan od glikoproteina koji se nalazi u sastavu glutena je

upravo glijadin. Glijadin je taj koji uzrokuje imunološku reakciju na gluten. Mehanizam kojim glijadin postaje toksičan nije u potpunosti poznat, mada postoje određene pretpostavke na osnovu dosadašnjih istraživanja. Proteini koji sadrže glijadin su dugolančani nizovi od nekoliko stotina amino-kiselina (AK). Normalno se tokom razlaganja ovi nizovi uz pomoć enzima razlažu na pojedinačne AK ili manje nizove AK. Ovo je značajno jer je tanko crevo u stanju da apsorbuje samo pojedinačne AK ili najviše niz od 3 do 4 AK. Ovakve strukture AK ne prave problem tankom crevu. Izgleda da se glijadin ne razlaže u potpunosti pod uticajem crevnih enzima. Zbog toga zaostane nekoliko dugačkih lanaca AK. Potom dođe do ulaska ovih lanaca u ćelije sluznice tankog creva jer su, izgleda, ćelije permeabilnije za dugačke lance AK. Neki od ovih lanaca su toksični za intestinalne ćelije (naročito oni bogati prolinom i glutaminom).

Endomizijalna antitela (EMA) i antitransglutaminazna antitela (tTG) su nešto senzitivnija u odnosu na AGA, a kada se izvrši njihova kombinovana analiza specifičnost je veća od 95% (15).

### ***Simptomatologija celijakije***

Pacijente obolele od celijačne bolesti možemo podeliti u 4 veće grupe u odnosu na simptome:

1. pacijenti sa tipičnim gastrointestinalnim simptomima;
2. pacijenti za koje se smatra da nemaju klasičnu gastrointestinalnu prezentaciju oboljenja. U ovoj grupi pacijenata se registruju: sideropenijska anemija, osteoporoza i konstantno povišeni parametri za funkciju jetre (naročito transaminaze) (16). Takođe se bolest može prezentovati u obliku ataksije i/ili periferne neuropatije (17), najčešće kod pacijenata koji podležu skriningu kao npr. pacijenti sa tipom 1 dijabetes melitusa (18);
3. pacijenti sa latentnom celijakijom koji se mogu podeliti u dve podgrupe: grupa sa normalnim nalazom biopsije duodenuma na normalnoj ishrani nakon čega nastaje vilozna atrofija (sa histološkim promenama) kasnije tokom života. Moguća je i obrnuta situacija – pacijenti koji imaju histološke karakteristike vilozne atrofije i koji su i dalje na ishrani koja sadrži gluten, a na ponovljenoj biopsiji 2 godine kasnije imaju normalnu mukozu. Ovaj tzv. fenomen latentne celijakije izuzetno je redak i opisan je u samo nekoliko slučajeva. Klinički gledano, ovi pacijenti će

imati histološke promene dokle god se gluten u potpunosti ne povuče iz ishrane;

4. pacijenti sa pozitivnim serološkim testovima ali normalnom histopatološkom slikom nakon biopsije duodenuma. Ovo se vidi kod rođaka prve linije obolelih od celijakije (19), kod obolelih od drugih autoimunskih oboljenja – hipotireoidizam (20), tip 1 dijabetes melitusa (21) i Addisonova bolest (22). Sličnost ovih autoimunskih procesa je očigledan jer se registruje polimorfizam u klasi II glavnog histokompatibilnog kompleksa na hromozomu 6, naročito u lokusu DR3 i DR4 (23).

Ne treba zaboraviti da je zlatni standard za dijagnozu celijakije biopsija duodenuma i histopatološki nalaz vilozne atrofije. Unapređivanjem invazivnih endoskopskih tehnika, mogu se uzeti višestruki isečci iz gornjih partija creva.

### ***Dijagnostika celijakije***

Prisustvo odgovarajućih simptoma i pozitivni serološki testovi sami za sebe nisu dovoljni faktori za dijagnozu celijakije. Lažno pozitivna antitela na glijadin pojavljuju se u različitim oboljenjima kao što su zapaljenske bolesti creva (24). EMA su kvalitativni test koji je zavisao od stepena imunofluorescencije tako da je njegoa pozitivnost u vezi sa stepenom vilozne atrofije što znači da manji stepen atrofije može usloviti pojavu EMA negativnosti (25). tGT antitela mogu biti lažno pozitivna i u drugim autoimunskim oboljenjima. Iz svih navedenih razloga jasno je zašto samo serološki testovi ne mogu biti dovoljni za dijagnozu celijakije (26).

S obzirom na to da su promene na nivou creva reverzibilne i da zavise od unosa hrane bez glutena, ključna je činjenica da se biopsija mora uraditi u trenutku kada pacijenti unose hranu sa glutenom. Takođe se preporučuje uzimanje isečka sa više mesta, jer je stepen vilozne atrofije različit kod iste osobe (26).

S obzirom na sve navedene činjenice, svaka dijagnoza celijakije mora biti potvrđena biopsijom duodenuma.

### ***Moguće posledice celijakije***

Anemija: pacijenti mogu imati sideropenijsku anemiju, a uobičajeni simptom je hronično prisustvo umora (27) koje se može pripisati niskoj koncentraciji feritina, folata ili vitamina B12. Ovo se može pojaviti kod 50% pacijenata sa celijakijom.

jom u vreme prezentacije oboljenja. Ove pojave su reverzibilne nakon odgovarajuće ishrane.

**Malignitet:** nelečena celijačna bolest udružena je sa velikim brojem komplikacija. Najpoznatija komplikacija je malignitet. Relativni rizik je 2 puta manji u poređenju sa opštom populacijom. S druge strane, postoji 50 puta veći rizik za nastanak limfoma tankog creva, ali ovo još uvek spada u domen retkih oboljenja. Drugi udruženi maligniteti jesu malignitet proksimalnog i distalnog dela jednjaka, adenokarcinom tankog creva i tumor debelog creva (28). Ono što je zanimljivo, oboleli od celijakije imaju manju incidencu pojave tumora dojke i pluća (28). Izgleda da se rizik za pojavu tumora smanjuje tokom vremena kod pacijenata koji se striktno pridržavaju odgovarajućeg režima ishrane. Naravno, pridružujući faktor za češću pojavu tumora jesu i godine starosti pacijenta u kojima je dijagnostikovana celijakija.

**Gustina kostiju:** celijakija je udružena sa smanjenom gustinom kostiju, bilo da je u pitanju osteopenija ili osteoporoza. Prevalenca je oko 40%, a ovo oboljenje dovodi do povećanog rizika od frakture kostiju (29). Gustina kostiju se poboljšava nakon ishrane bez glutena.

**Autoimunost:** Celijačna bolest je udružena sa velikim brojem autoimunskih oboljenja (videti na tabeli 1). U većini slučajeva, celijakija se dijagnostikuje kasnije nakon prvobitne dijagnoze autoimunskog procesa, najčešće zbog činjenice da se simptomi pogrešno interpretiraju zbog originalne dijagnoze. Dobar primer za ovo je stalno prisustvo zamora kod pacijenata sa oboljenjem štitaste žlezde. Celijačna bolest može biti udružena sa višestrukim promenama na koži, ali najčešća je prezentacija u formi hroničnog pruritičnog oboljenja koje se karakteriše prisustvom simetričnog papulo-vezikularnog raša, a sadrži i krustozne promene koje mogu biti lokalizovane po celom telu a najviše na podlakticama, kolenima, gluteusima, šakama i skalpu. Promene su poznate kao dermatitis herpetiformis, dok biopsija kože pokazuje karakteristične granularne depozite imunoglobulina A u dermalnim papilama. Povlačenje kožnih promena najčešće je sporo tako da je neophodno 1-2 godine od početka terapije dijetom da bi se one u potpunosti povukle.

Tabela 1. Prevalenca celijačne bolesti u drugim autoimunskim oboljenjima

<b><u>Udružena oboljenja</u></b>	<b><u>Prevalenca celijačne bolesti (%)</u></b>
Dermatitis herpetiformis	~ 70
Dijabetes melitus tip 1	2 - 8

Oboljenja tireoidne žlezde	2 - 6
Addisonova bolest	1 - 12
Alopecia areata	1 - 2
Primarna bilijarna ciroza	2 - 7
Autoimunski hepatitis	3 - 5
Idiopatska ataksija	1 - 7
Subfebrilnost	4 - 8
Downov sindrom	4 - 17
Sideropenijska anemija	3 - 7
Sindrom iritabilnog kolona	0 - 11
Periferna neuropatija	Do 23

### ***Reproduktivni problemi***

Neplodnost, smanjena plodnost i učestala pojava neželjenog završetka trudnoće (pobačaj, mala telesna težina novorođenčeta, intrauterini poremećaj rasta) češće se vidaju kod obolelih bolesnica. Ipak, izgleda da je rizik za njihovu pojavu manji nego što na to ukazuju podaci od ranije (30).

### ***Neurološke manifestacije***

Retko se dešava da neurološke manifestacije budu način prezentovanja celijakije. Iako su u ranijim radovima autori opisivali perifernu neuropatiju i ataksiju kao načine prezentacije atipične celijakije (31), skorašnja istraživanja ukazuju na činjenicu da se najčešće pojavljuje subklinička neuropatija (32). I u slučaju neuroloških simptoma, oni su reverzibilni nakon započinjanja ishrane bez glutena.

### ***Lečenje i praćenje***

Nema specifičnog leka za celijakiju. Jedini mogući vid terapije jeste dijeta bez glutena. Ovi pacijenti variraju u toleranciji glutena, tako da jedni razvijaju tešku kliničku sliku unosom minimalnih količina glutena, dok drugi ne razviju uopšte kliničku sliku pri unosu iste količine glutena. Standardni način lečenja jeste izbegavanje namirnica sa glutenom do kraja života. U najvećem broju slučajeva, ovo

je dovoljno za potpuno povlačenje simptomatologije i smanjenje mogućnosti nastanka komplikacija. Ipak, ishrana bez glutena je veoma velika obaveza za svakog obolelog i zato je neophodno da se u celu priču uključi nutricionista koji će strogo voditi računa o adekvatnosti ishrane (33). Ovo je od naročito značaja prilikom savetovanja o tome šta je od hrane dozvoljeno konzumirati van kuće, jer ovo može dovesti pacijente u socijalnu izolaciju (34). Pacijenti sa celijakijom se moraju pratiti na redovnoj bazi, uglavnom jednom godišnje, kako bi se potvrdila adherentnost za odgovarajuću ishranu, ali i kako bi se na vreme uočili nedostaci određenih mikronutrijenata, nakon čega se mora primeniti odgovarajuća terapija (33).

Terapija metaboličkih promena u kostima takođe je od velikog značaja u celijakiji. Da bi se procenio rizik od frakture, neophodno je uraditi osteodenzitometriju (DEXA). Obično je dovoljno dati vitamin D i kalcijum, dok je kod težih oblika osteoporoze potrebno u terapiju uvesti bisfosfonate.

Koliko će brzo doći do oporavka zavisi od svakog pacijenta ponaosob. U principu se smatra da je poboljšanje moguće postići već nakon godinu dana. Iako u poređenju sa kontrolnom grupom ovi pacijenti imaju niži kvalitet života, dijagnostikovanjem ovog oboljenja značajno se može popraviti kvalitet života. Ovo se naročito uočava kod pacijenata čija je početna klinička slika bila klasična (35).

Principi dijeta bez glutena su:

- Izbegavati svu hranu sa pšenicom, ječmom i ražom. Primeri su sve vrste hleba, cerealija, pasti, krekeri, kolača, pita i keksa.

- Uvek obratiti pažnju na prerađenu hranu koja može sadržati gluten. Pšenično brašno je čest sastojak mnoge veštačke hrane. Sledeće namirnice mogu sadržati gluten: veštačke supe, prelive za salatu, sladoledi, čokoladice, instant kafa, razne vrste prerađenog mesa, kečap, senf, jogurt, sosevi, paste itd.

- Obratiti pažnju na tablete, kapsule i vitamine koji sadrže gluten. Pšenična čvrsta materija često je korišćeno jedinjenje kao vezujuća komponenta u tabletama i kapsulama. Gluten se može naći i u mnogim vitaminskim i kozmetičkim preparatima kao što je ruž za usne.

- Izbegavati pivo.

- Može se konzumirati vino, brendi, viski i alkohol koji ne sadrži pšenicu ili ječam (ali, naravno, u umerenim količinama!).

- Izbegavati mleko i druge prehrambene proizvode koji sadrže laktozu. Nelečeni pacijenti sa celijakijom takođe imaju i intoleranciju laktoze. Po uspešnom



lečenju ova hrana se može opet postepeno uvesti.

– Može se konzumirati riba, sveže meso, pirinač, kukuruz, sojino brašno, ulje, krompir, meso živine, voće, povrće.

### ***Ovas – da ili ne?***

Podaci o dodavanju ovasa u ishranu bez glutena još uvek su nepouzdana, ali najnovije studije ukazuju na činjenicu da je dodavanje ovasa bezbedno kod ovih pacijenata (36). Teoretski gledano, ovi pacijenti bi trebalo da tolerišu ovas, ali je poznata činjenica da se ovas kontaminira pšeničnim brašnom tokom procesa obrade (33). Takođe, pojedini istraživači navode da su pacijenti oboleli od celijakije osetljivi na ovas i da on dovodi do ponovne pojave simptoma (37). Možda je najbolje rešenje u praksi da se ovas uvede u ishranu nakon povlačenja simptoma i nakon što antitela postanu negativna. Ukoliko se simptomi ponovo pojave, utoliko se najpre može posumnjati na ovas.

### ***Ponovna pojava simptoma***

Kod nekih pacijenata neće doći do poboljšanja simptoma nakon ishrane bez glutena ili će se nakon nekog vremena simptomi ponovo pojaviti. Najčešći razlog ponovne pojave simptoma je kontinuirana izloženost glutenu iz nekih, naizgled nevažnih, izvora. Drugi uzroci su insuficijencija egzokrinog pankreasa, ulcerativni jejunitis/ileitis, limfom i refraktorna celijačna bolest. Insuficijencija egzokrinog pankreasa javlja se kod trećine pacijenata sa celijakijom, zbog čega od koristi može biti nadoknada pankreasnih enzima (38). Što se tiče zapaljenskih oboljenja creva, mikroskopski kolitis (koji se deli na limfocitni i kolageni kolitis) se javlja 10 puta češće kod pacijenata sa celijakijom u odnosu na opštu populaciju (24). Pacijenti se ne prezentuju uvek krvavim, tečnim stolicama već se u praksi može videti klasična prolivasta stolica. Zbog toga je neophodno uraditi kolonoskopiju s uzimanjem višestrukih isečaka. Refraktorna celijačna bolest je retko stanje u kome se simptomi celijakije i gubitka vila ne poboljšavaju uprkos višemesečnoj ishrani bez glutena. Pre donošenja ove dijagnoze važno je isključiti udružene bolesti koje mogu izazvati slične simptome. Smatra se da je refraktorna celijakija potencijalno maligno stanje. Lečenje počinje utvrđivanjem hrane koja se uzima i proverava se da li je sav gluten izbačen iz ishrane. Ako je ishrana adekvatna, postavlja se indikacija za pri-

menom medikamentne terapije kortikosteroidima i imunosupresivima. I kortikosteroidi i imunosupresivi su efikasni lekovi ali sa ozbiljnim neželjenim efektima, dovodeći pacijenta u rizik od ozbiljne infekcije. Ipak, kod nekih pacijenata i pored lekova dođe do progresije u malnutriciji i malapsorpciji. Kod njih je neophodno primeniti totalnu parenteralnu ishranu i na taj način dopremiti dovoljnu količinu ugljenih hidrata, aminokiselina i masti.

### ***U budućnosti...***

Skorašnja istraživanja usmerena su na lakšu dijagnostiku celijakije uz pomoć neinvazivnih metoda. Navodi se mogućnost otkrivanja antitela uz pomoć aparata sličnom glukometru. Naime, uz pomoć kapi krvi moglo bi se detektovati prisustvo tGT antitela. Takođe se postavlja pitanje učestalosti lažno pozitivnih rezultata, tako da je neophodno sprovesti dalju adekvatnu dijagnostiku ukoliko je test pozitivan.

### ***Uloga proteina zonulina u celijakiji***

Naučnici su otkrili da oboleli od celijakije imaju višu koncentraciju proteina zonulina u telu. Pošto je celijakija autoimunska bolest, ovo otkriće može biti korisno i u boljem upoznavanju drugih autoimunskih bolesti poput dijabetes melitusa tip 1, multiple skleroze i reumatoidnog artritisa. Istraživači jednog univerziteta u Americi su otkrili da je uzrok nastanka autoimunske reakcije kod celijačne bolesti protein u telu koji se zove zonulin. Zonulin je protein koji se ponaša kao spona između tkiva u telu tako što otvara međucelijske prostore, dozvoljavajući na taj način proteinima određene veličine da prođu, dok istovremeno ne dozvoljavaju prolaz toksinima i bakterijama (39). Pacijenti oboleli od celijakije imaju viši nivo zonulina koji, izgleda, dozvoljava glutenu da prođe kroz ćelije crevne sluznice što dovodi do okidanja autoimunskog procesa. Do sada istraživači nisu mogli da razumeju na koji način veliki protein, kakav je gluten, može biti izbegnut od strane imunskog sistema. Dakle, ljudi sa celijakijom imaju povišen nivo zonulina koji otvara veze između ćelija na duže vreme, omogućavajući glutenu i drugim alergenima da prođu u ćeliju. Smatra se da zonulin izaziva modulaciju imunskog odgovora što vodi u autoimunska bolest.

## *Na kraju...*

Celijakija je oboljenje sa velikom učestalošću u opštoj populaciji. Presentacija oboljenja je vrlo varijabilna, a kod velikog broja pacijenata dijagnoza se uspostavlja mnogo godina nakon početka bolesti. Zato smo na ovaj način želeli da ukažemo na ovo oboljenje kako bi u praksi lekari imali veliki stepen sumnje na celijakiju u slučajevima raznolike pridružene simptomatologije. Ovakva strategija utiče na ekonomičnost troškova lečenja, na sam tok bolesti i na njene komplikacije. Osim terapijskog pristupa adekvatnom ishranom, neophodno je uraditi još istraživanja u ovom polju kako bi se utvrdila sigurnost drugih terapijskih opcija koje bi bile sigurne i efikasne.

## *Literatura*

1. Adams F, translator. On The Coeliac Affection. The extant works of Aretaeus, The Cappadocian 1856; London: Sydenham Society.
2. Holmes, Geoff. History of coeliac disease. Coeliac UK 2006; [http://www.coeliac.co.uk/coeliac\\_disease/68.asp](http://www.coeliac.co.uk/coeliac_disease/68.asp).
3. Gee, SJ. „On the coeliac affection”. *St Bartholomew’s Hospital Report* 1888; 24:17–20. <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=epo0466&p=1&do=page>.
4. Haas SV. The value of the banana in the treatment of coeliac disease. *Am J Dis Child* 1924; 24:421–37.
5. Van Berge-Henegouwen G, Mulder C. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34(11):1473–5.
6. Anderson C, French J, Sammons H, Frazer A, Gerrard J, Smellie J. Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet* 1952; 1(17):836–42.
7. Macdonald W, Dobbins W, Rubin C. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965; 272:448–56.
8. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 2(7476):1280-2.
9. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: coeliac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120:1522–1525.
10. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 4:407–413.

11. Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index in patients with coeliac disease. *BMJ* 1998; 317:1290.
12. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1217–1225.
13. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 347:369–371.
14. Kaukinen K, Collin P, Laurila K et al. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1428–1433.
15. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128:S25–S32.
16. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO et al. The changing face of coeliac disease: experience of a single University Hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78:31–33.
17. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:490–494.
18. Holmes GKT. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus—the case for screening. *Diabet Med* 2001; 18:169–177.
19. Fasano A, Berti I, Geraduzzi T et al. Prevalence of coeliac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:286–292.
20. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and sub-clinical autoimmune thyroid disease in adult coeliac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2631–2635.
21. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:56–57.
22. O’Leary C, Walsh CH, Wieneke P et al. Coeliac disease and autoimmune Addison’s disease: a clinical pitfall. *Q J Med* 2002; 95: 79–82.
23. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:17–24.
24. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R et al. Is there an association between coeliac disease and the inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1214–1220.
25. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac dis-

- ease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:888–894.
26. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008; 40:219–224.
  27. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318:164–167.
  28. Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RFA. Long-term mortality in people with coeliac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:864–870.
  29. Pistorius LR, Sweidan WH, Purdie DW et al. Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. *Gut* 1999; 47:639–642.
  30. Rostami K, Steegers EA, Wong WY et al. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:146–149.
  31. Tursi A, Giorgetti GM, Iani C et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult coeliac disease before and after a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1869–1874.
  32. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:490–494.
  33. Ciclitira P. Interim Guidelines for the Management of Patients with Coeliac Disease. British Society of Gastroenterology web site 2002; Available at: [http://www.bsg.org.uk/clinical\\_prac/guidelines/coeliac.htm](http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/coeliac.htm).
  34. Karajeh M, Hurlstone DP, Patel TM, Sanders DS. Chefs' knowledge of coeliac disease (compared to the public): a questionnaire survey from the United Kingdom. *Clin Nutr* 2005; 24:206–210.
  35. Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1281–1286.
  36. Kempainen T, Janatuinen E, Holm K et al. No observed local immunological response at cell level after five years of oats in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:54–59.
  37. Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52:1649–1652.
  38. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:265–271.
  39. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Ef-

fects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4):408-19.