



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија М. Костић-Вучићевић

**УТИЦАЈ ЕЛИМИНАЦИОНЕ ДИЈЕТЕ КОД ИНТОЛЕРАНЦИЈЕ
НА ХРАНУ НА ЗДРАВСТВЕНО СТАЊЕ И СПОРТСКУ
СПОСОБНОСТ
ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2021.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija M. Kostić-Vučićević

**UTICAJ ELIMINACIONE DIJETE KOD INTOLERANCIJE NA
HRANU NA ZDRAVSTVENO STANJE I SPORTSKU
SPOSOBNOST PROFESIONALNIH SPORTISTA**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2021.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija M. Kostic-Vucicevic

**THE IMPACT OF ELIMINATION DIET IN FOOD INTOLERANCE
ON HEALTH AND SPORTS PERFORMANCE IN
PROFESSIONAL ATHLETES**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021.

Аутор
Име и презиме: Марија М. Костић-Вучићевић
Датум и место рођења: 03.01.1985., Чачак
Садашње запослење: Дом здравља Чукарица, Београд
Докторска дисертација
Наслов: Утицај елиминационе дијете код интолеранције на храну на здравствено стање и спортску способност професионалних спортиста
Број страница: 111
Број слика: 18 слика, 4 графикана, 23 табеле
Број библиографских података: 123
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Др сци. мед. Ненад Дикић, ванредни професор на Факултету за физичку културу и менаџмент у спорту, Универзитет Сингидунум
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 20.11.2019.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-989/33, 12.12.2019.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник 2. Проф. др Анђелка Стојковић Анђелковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан 3. Проф. др Брижита Ђорђевић, редовни професор Института за броматологију Фармацеутски факултет Универзитета у Београду за ужу научну област Броматологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

Autor
Ime i prezime: Marija M. Kostić-Vučićević
Datum i mesto rođenja: 03.01.1985., Čačak
Sadašnje zaposlenje: Dom zdravlja Čukarica, Beograd
Doktorska disertacija
Naslov: Uticaj eliminacione dijetе kod intolerancije na hranu na zdravstveno stanje i sportsku sposobnost profesionalnih sportista
Broj stranica: 111
Broj slika: 18 slika, 4 grafikona, 23 tabele
Broj bibliografskih podataka: 123
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Dr sci. med. Nenad Dikić, vanredni profesor na Fakultetu za fizičku kulturu i menadžment u sportu, Univerzitet Singidunum
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 20.11.2019.
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije: IV-03-989/33, 12.12.2019.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1. Doc. dr Ivan Srejović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fiziologija, predsednik 2. Prof. dr Anđelka Stojković Anđelković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka za užu naučnu oblast Pedijatrija, član 3. Prof. dr Brižita Đorđević, redovni profesor Instituta za bromatologiju Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Bromatologija, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:
Datum odbrane disertacije:

Author
Name and surname: Marija Kostic-Vucicevic
Date and place of birth: 03.01.1985., Cacak
Current employment: Healthcare Center Cukarica, Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: The impact of elimination diet in food intolerance on health and sports performance in professional athletes
No. of pages: 111
No. of images: 18 pictures, 4 figures, 23 tables
No. of bibliographic data: 123
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: dr. sc. Nenad Dikic, associate professor of Faculty of Physical Education and Sports Management, Singidunum University
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 20.11.2019.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-989/33, 12.12.2019.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Ass. Prof. Ivan Srejavic, Assistant Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Physiology, president 2. Prof. dr. Andjelka Stojkovic Andjelkovic, Associate Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Pediatrics, member 3. Prof. dr. Brizita Djordjevic, Full Professor of Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, for the narrower scientific field Bromatology, member
Commission for evaluation and defense of doctoral:
Date of Dissertation Defense:

ЗАХВАЛНИЦА

Неизмерну захвалност дугујем ментору, проф. др Ненаду Дикићу, на предлогу теме, огромној подршци, неисцрпној покретачкој енергији и пруженој шанси.

Драгој др сци. мед. Марији Анђелковић захваљујем на саветима, подршци, пријатељству и оптимизму.

Захваљујем др сци. Данице Михаличковој, мом „саучеснику“ у процесу израде овог рада. Драга Данице, хвала на огромној помоћи, стрпљењу, пожртвованости и посвећености.

Мојим драгим колегама из ординације „*Vita maxima*“, др сци. мед. Тамари Стојменовић и др Ивану Николићу, захваљујем на подршци и огромној помоћи приликом спортско-медицинских прегледа спортиста.

Колективу лабораторије „Анализа“ на челу са мр Радмилом Врзић се захваљујем на професионалности током сакупљања и обраде биолошких узорака, без чега ово истраживање не би било могуће.

Захваљујем се Центру за спортску исхрану и суплементацију, а посебно др сци. мед. Вери Блаженчић Младеновић за несебичну помоћ и огроман допринос у остварењу ове дисертације.

Велику захвалност исказујем Удружењу за медицину спорта Србије и Антидопинг агенцији Републике Србије који су ми омогућили рад са нашим најбољим спортистима.

Поштованом проф. др Владимиру Јаковљевићу захваљујем на несебичној помоћи и могућности да процес стицања звања доктора наука буде достојанствен и вредан памћења.

Поштованом асист. др Душану Париповићу, Одељење нефрологије УДК, захваљујем на несебичној техничкој и моралној помоћи, разумевању и корисним саветима.

На крају, али никако мање битно, захваљујем се својој породици и пријатељима на разумевању, подршци и огромном стрпљењу. Посебно се захваљујем свом супругу, Милану, који је веровао, чак и кад ја нисам, да ћу успети. Такође и сестри, Теодори, на бескрајној техничкој подршци.

САЖЕТАК

Увод. Врло интензивна и учестала физичка активност доводи до повећања пермеабилности гастроинтестиналне баријере, па је самим тим и узрок интолеранције на храну. Циљ овог истраживања је био да се испита утицај тромесечне елиминационе дијете на ниво специфичних *IgG* антитела у серуму, интензитет гастроинтестиналних тегоба, телесну композицију и спортске способности професионалних спортиста.

Материјал и методе. У студији је учествовало 32 професионалних спортиста: 18 мушкараца (узраста 25 ± 7 година) и 14 жена (узраста 25 ± 4 година). Испитаници су одабрани на основу *AQUA (Allergy Questionnaire for Athletes)* и *GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)* упитника, као и алерген-специфичног *IgG* теста интолеранције на храну. Сви спортисти су били на тромесечној елиминационој дијети креираној према резултатима алерген-специфичног *IgG* теста интолеранције. Поред наведених упитника и теста интолеранције на храну, на почетку студије су сви испитаницима били подвргнути основном спортско-медицинском испитивању и кардиопулмоналном тесту физичким оптерећењем. Све наведене процедуре, укључујући и упитнике, су урађене и након тромесечне елиминационе дијете.

Резултати. Вредности скорова *AQUA* упитника су били значајно нижи. Такође је вредност скорa укупног *GSRs* упитника била значајно нижа, као и вредност скорa за синдром ингестије. Ниво специфичних *IgG* антитела се значајно смањио код свих спортиста и за све намирнице на које је постојала интолеранција. Процент телесних масти спортиста се значајно смањио, без значајне промене у њиховој телесној маси. Срчана фреквенција у другом и трећем минути опоравка након кардиопулмоналног теста се значајно смањила, док се флексибилност спортиста значајно повећала након тромесечне дијете.

Резултати ове студије указују на позитиван ефекат тромесечне елиминационе дијете креиране на основу *IgG* антитела на гастроинтестиналне тегобе спортиста, у смислу смањења њиховог интензитета, као и побољшање њихове телесне композиције и спортских способности.

Кључне речи: *IgG*, интолеранција на храну, елиминациона дијета, спортска способност

ABSTRACT

Background: Intensive and frequent physical activity causes increase of the gastrointestinal (GI) barrier permeability leading to food intolerance. The aim was to examine the impact of 3-month elimination diet on specific IgG antibodies level, GI discomfort intensity, body composition and sports performance of the athletes.

Methods: in this study participated 32 professional athletes: 18 males (mean age 25 ± 7 years) and 14 females (mean age 25 ± 4 years). The participants were chosen on results of The Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA) and Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaires, as well as on results of specific IgG food intolerance blood test. All athletes were on a 3-month elimination diet based on the results of specific IgG food intolerance blood test. In addition to the above questionnaires and specific IgG food intolerance blood test, basic medical examination and cardiopulmonary testing were assessed prior to and after the study.

Results: AQUA scores were significantly lowered. There was a significant reduction in total GSRS score and indigestion syndrome score. The level of the specific IgG antibodies was significantly decreased for all athletes and all foods they were intolerant to. Fat percent (FAT%) of the athletes decreased significantly without change in weight. Heart rate (HR) at the second and the third minute recovery phase was significantly lower. The flexibility of athletes significantly increased.

The results of this study indicate a positive effect of a 3-month elimination diet based on IgG food intolerance blood test on GI discomfort, in terms of significant decrease of its intensity and a significant improvement on athletes' body composition and their sports performance.

Key words: IgG, food intolerance, elimination diet, sports performance.

САДРЖАЈ

1. УВОД	12
1.1 ИНТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНУ	12
1.1.1 Реакције преосетљивости на храну типа I	14
1.1.2 Реакције преосетљивости на храну типа III	20
1.1.2.1 Интолеранција на глутен	23
1.1.2.2 Синдром хроничног умора	26
1.1.2.3 Синдром иритабилног црева/колоне	29
1.1.3 Реакције преосетљивости на храну типа IV	33
1.1.3.1 Целијакија	34
1.1.3.2 Синдром ентероколитиса узрокованог протеинима из хране	39
1.1.3.3 Еозинофилни езофагитис	43
1.1.4 Дијагноза имунолошки посредованих реакција преосетљивости	45
1.2 ОДЛИКЕ ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА	48
1.2.1 Телесна композиција професионалних спортиста	49
1.2.2 Аеробна и анаеробна способност професионалних спортиста	51
1.2.3 Психолошки профил професионалних спортиста	52
1.3 ИНТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНУ И СПОРТ	53
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	57
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	58
3.1 ДИЗАЈН СТУДИЈЕ	58
3.2 ИСПИТАНИЦИ	58
3.3 КРИТЕРИЈУМИ УКЉУЧИВАЊА	59
3.4 КРИТЕРИЈУМИ ИСКЉУЧИВАЊА	59
3.5 МЕТОДОЛОГИЈА РАДА	60
3.5.1 Гастроинтестиналне тегобе	60
3.5.2 Алергијске тегобе	61
3.5.3 Специфичан IgG тест интолеранције на храну 22	61
3.5.4 Основни спортско-медицински преглед	62
3.5.5 Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем (СПЕТ)	64

3.6 СТАТИСТИЧКА МЕТОДОЛОГИЈА	65
4. РЕЗУЛТАТИ	66
4.1 ОПШТИ ПОДАЦИ О ИСПИТАНИЦИМА	66
4.2 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ТЕЛЕСНУ КОМПОЗИЦИЈУ ИСПИТАНИКА	67
4.3 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА МИШИЋНУ СНАГУ ИСПИТАНИКА	68
4.4 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ФЛЕКСИБИЛНОСТ ИСПИТАНИКА	69
4.5 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ГИ ТЕГОБЕ ИСПИТАНИКА	70
4.6 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА АЛЕРГИЈСКЕ ТЕГОБЕ ИСПИТАНИКА	72
4.7 НУТРИТИВНИ СТАТУС ИСПИТАНИКА	73
4.8 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА НИВО СПЕЦИФИЧНИХ IgG АНТИТЕЛА	76
4.9 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА АЕРОБНУ СПОСОБНОСТ ИСПИТАНИКА	78
5. ДИСКУСИЈА	82
5.1 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ГИ ТЕГОБЕ И НИВО IgG АНТИТЕЛА	82
5.2 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА АЛЕРГИЈСКЕ ТЕГОБЕ	85
5.3 НУТРИТИВНИ СТАТУС И УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ТЕЛЕСНУ КОМПОЗИЦИЈУ	86
5.4 УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА АЕРОБНУ СПОСОБНОСТ	89
5.5. УТИЦАЈ ДИЈЕТЕ НА ФЛЕКСИБИЛНОСТ И МИШИЋНУ СНАГУ	90
5.6 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ	91
5.7 ПРАВАЦ ДАЉИХ ИСТРАЖИВАЊА	91
6. ЗАКЉУЧЦИ	92
7. ЛИТЕРАТУРА	94
8. СКРАЋЕНИЦЕ И АКРОНИМИ	103

1. УВОД

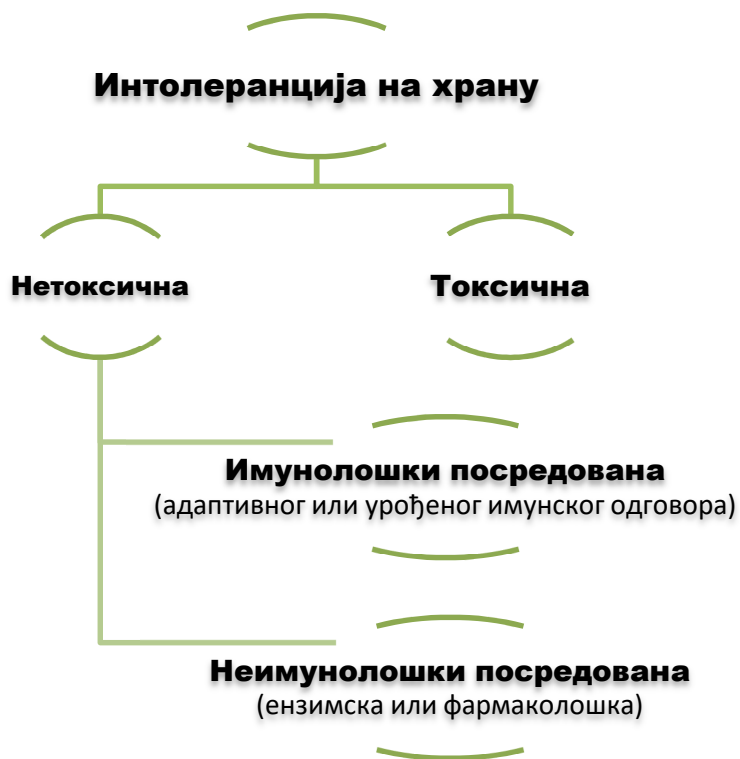
1.1 ИНТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНУ

Интолеранција на храну је термин око кога се „ломе копља“ у научној заједници, нарочито у последњих десет година. Предмет дискусије је значај, механизам настанка и уопште постојање овог феномена. Разлог томе су контрадикторни резултати различитих клиничких студија (1, 2, 3). У Србији је предмет дискусије чак и терминологија: да ли је исправно рећи интолеранција или нетолеранција. Консултујући „Речник српског језика“ у издању Матице српске и лингвисте долази се до закључка да је појам *интолерантан*, *-тна*, *-тно*, са значењем неподношљив, нетрепелјив, адекватан избор у медицинском контексту. Термин *нетолеранција* је адекватан за примену у политичком контексту.

Велики број студија је показао да око 5-20% светске популације има интолеранцију на храну, док је код особа које имају синдром нервозних црева тај проценат преко 80% (4). Међутим, постоји уверење да је преваленција много већа, јер у многим случајевима интолеранција на храну остаје непрепозната (5).

Под термином „интолеранција на храну“ се дефинишу све нежељене реакције у смислу здравствених тегоба након конзумирања хране (6). Даља подела наводи да све нежељене реакције на храну могу бити токсичне и нетоксичне (*слика 1*). Токсичне се односе на храну контаминирану штетним материјама или токсинима микроорганизама. Нетоксичне могу бити имунолошки и неимунолошки посредоване. Неимунолошки посредоване нежељене реакције на храну се деле на ензимске (нпр. интолеранција на лактозу, фруктозу, хистамин) и фармаколошке (етанол, капсаицин, вазоактивни амини, метилксантини).

Имунолошки посредоване нежељене реакције на храну настају двојачко: адаптивним или урођеним имунским одговором (6).



Слика 1. Подела нежељених реакција на храну, тј. интолеранције на храну.

У оне реакције које настају адаптивним (прилагодљивим) имунским одговором спадају (6):

- a) Реакције преосетљивости на храну типа I,
- b) Реакције преосетљивости на храну типа II,
- c) Реакције преосетљивости на храну типа III,
- d) Реакције преосетљивости на храну типа IV.

О горе наведеним реакцијама биће више речи у наставку текста, осим реакција преосетљивости типа II, јер нису од значаја за тему коју ова дисертација обрађује.

У урођене имунске реакције спадају активирање комплемента, енг. *Toll-like* рецептора (*TLR*) и урођених имунских ћелија. Наиме, показано је да поједини протеини и угљени хидрати из конзумиране хране могу директно покренути процес инфламације активацијом урођеног имунског система. Тако, рецимо, одређени олихгосахариди из млека могу изазвати упалу на нивоу гастроинтестиналног тракта, тачније црева, активирањем *TLR 4*

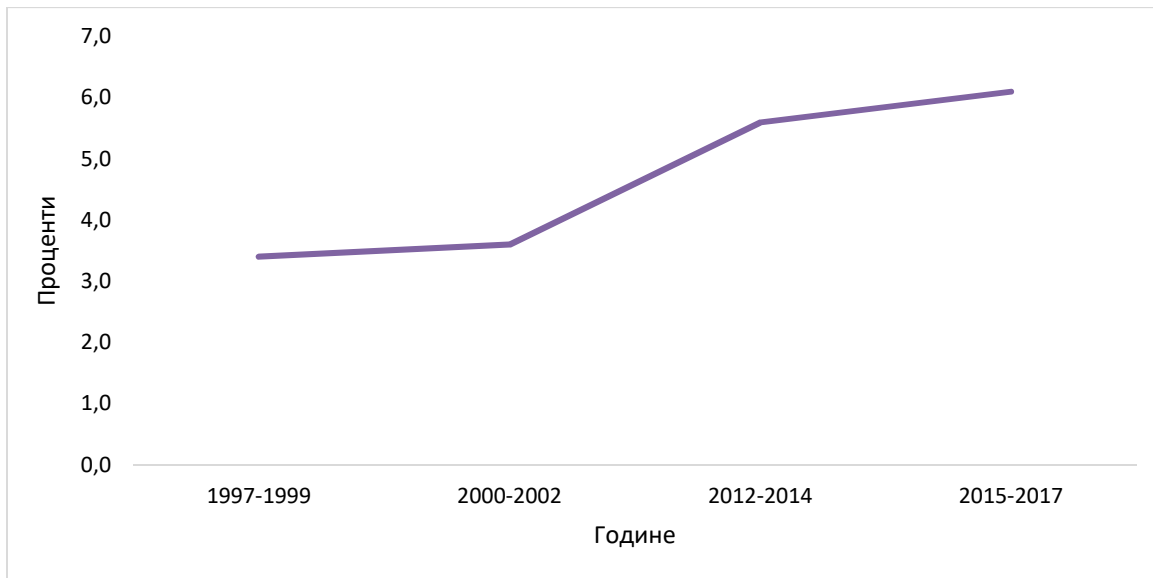
рецептора (7). Такође је установљено и да одређени алергени из хране могу да стимулишу урођени имунски систем (8).

1.1.1 Реакције преосетљивости на храну типа I

Ове реакције преосетљивости на храну су класичне алергијске реакције на које се прво помисли када се помене термин *алергија*. Иначе, овај термин се користи од 1906. године захваљујући аустријском педијатру Клемену фон Пиркеу (*нем. Clemes von Pirquet*) (9). Алергијске реакције типа I су увек посредоване *IgE* антителима и захтевају прецизну дијагностику и брзу терапијску реакцију, јер могу бити и животно угрожавајуће. Показано је да је у развијеним земљама код 3-8% деце и 1-3% одраслих присутна *IgE* посредована реакција преосетљивости на храну (6). Њихова преваленција код деце узраста до 5 година је чак до 10% (10). Мада, многе студије наводе да се заправо не зна тачна учесталост ових реакције због различитих података у зависности да ли су подаци утемељени на самопријављивању пацијената или на основу дијагностичких тестова. Тако је у једном епидемиолошком истраживању установљено да је од укупно 89 земаља, само 9 имало тачне подаци о преваленцији на основу оралног провокацијског теста (*OFC- енг. oral food challenge*) (10). Међутим, и поред тога је увиђено да на глобалном нивоу расте учесталост алергије на храну. У периоду од 10 година у Сједињеним Америчким Државама самопријављена преваленција алергија на храну код деце млађе од 18 година се повећала за 18% (11), да би се током наредних 10 година наставио тренд раста (*графикон 1*). Друга студија је открила да је око 40% пацијената са алергијом на храну доживело анафилактичку реакцију, а 30% алергичне деце имају вишеструке алергије на храну (12). Претпоставља се да на повећање преваленције и тежину испољених симптома, поред генетских фактора, утичу и културолошки фактори, животне навике и фактори спољашње средине (13). Наведеном иду у прилог истраживања која су показала да изложеност спољашњим факторима омета нормалну способност толеранције имунског система на алергене из хране (14). Према хигијенској хипотези смањење бројности породице и побољшање личне хигијене допринели су повећаној учесталости *IgE* посредованих алергија (15). Супротно томе, антропозофски начин живота, који између осталог подразумева и рестриктивну

употребу антибиотика, антипиретика и вакцина, као и конзумирање органске хране богате пробиотским сојевима бактерија, је повезан са смањењем преваленције алергијских реакција (16).

Графикон 1. Процент деце узраста до 18 година са пријављеном алергијом на храну у САД у периоду 1997-2017.



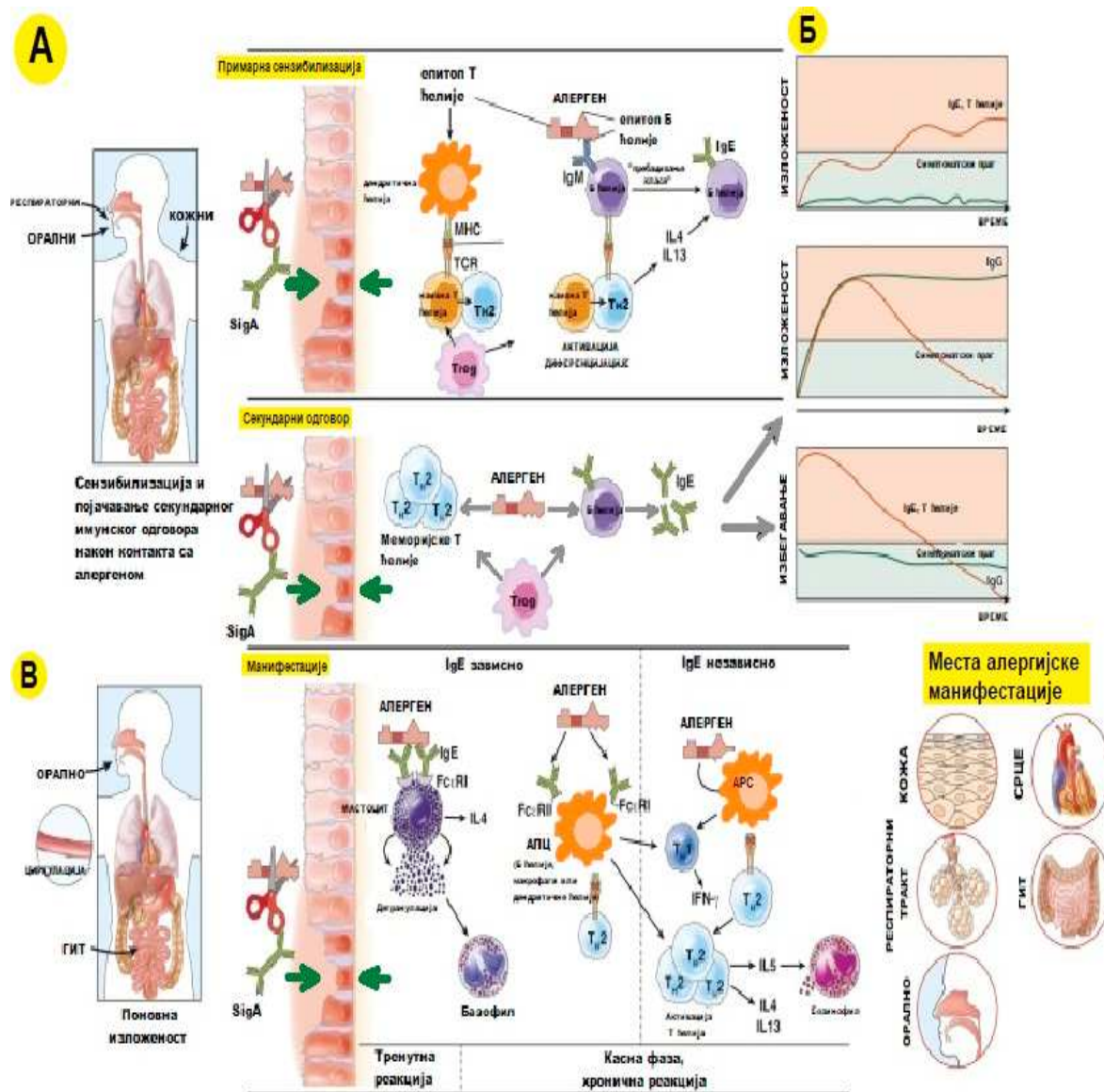
Извор: CDC/NCHS, Health Data Interactive, National Health Interview Survey

За настанак реакције преосетљивости типа I потребне су три компоненте: нутритивни алерген, имуноглобулин E и ћелије имунског система. Најчешћи нутритивни алергени су: млеко, јаја, пшеница, соја, кикирики, орашasti плодови, риба, морски плодови, поједино воће и поврће (6). Алергије посредоване IgE антителима на кравље млеко, јаја, пшеницу и соју углавном пацијенти прерасту током живота, односно постану толерантни на те намирнице и несметано их конзумирају. Међутим, алергија на кикирики, орашасте плодове, рибу и морске плодове обично перзистира до краја живота (10).

Приликом првог сусрета нутритивног алергена и имунског система преосетљиве особе, тј. особе са атопијском конституцијом долази до „сензибилизације“. Овим термином се означава прва индукција алергијског имунског одговора након сусрета са алергеном. Постоје два доказана пута алергијске сензибилизације: 1. гастроинтестинални пут којим класа 1 нутритивних алергена, као што су нпр. јаја, млеко или кикирики, доводе до

сензибилизације, 2. респираторни пут којим класа 2 аероалергена, нпр. главни алерген полена брезе (*Bet v 1*) доводи до сензибилизације. Могућа је укрштена имунска реакција на ове аероалергене са хомологим нутритивним алергенима, нпр. главни алерген јабуке (*Mal d 1*) и појаве симптома (17, 18). У последње време се спомиње и трећи пут који се односи на сензибилизацију нутритивним алергенима путем коже. Наиме, истраживања на животињама показују да епикутаном сензибилизацијом нутритивним алергенима долази до *IgE* посредоване експанзије мастоцита на интестиналном нивоу (19, 20). Међутим, постоји мало студија на ову тему везано за људску популацију (21). Да ли ће доћи до сензибилизације зависи од низа фактора: својства самог алергена, унутрашњих и спољашњих фактора појединца. Доказано је да комбинација генетских (као што је мутација *FLG* гена- енгл. *filament aggregating protein*) и спољашњих фактора (нпр. стрес, употреба нестероидних антиинфламаторних лекова -*NSAID*, алкохола) води ка већој пропустљивости гастроинтестиналне (ГИ) баријере и самим тим олакшава процес сензибилизације (22, 23, 24). У овом процесу су значајна и секреторна антитела, посебно *SIgA*, јер њихов недостатак узрокује нарушавање епителне баријере. Тако је показано да су мишеви који имају недостатак *SIgA* и *SIgM* антитела склони ка развоју анафилактичког шока изазваног нутритивним алергеном (25). Дакле, након првог сусрета са алергеном долази до активирања антиген-презентујућих ћелија, као што су дендритичне ћелије или *B* лимфоцити, које се везују за *T* 2-помоћне ћелије (*Th2*- енгл. *T helper 2*), што резултира продукцијом цитокина, тј. интерлеукина 4 и 13 (*IL4*, *IL13*). Цитокини код предиспонираних особа индукују стварање антиген-специфичних *IgE* антитела (тзв. „пребацивање класе“ или енгл. „*class switching*“), која се везују за *B* ћелије (26, 27, 28). Захваљујући томе настају и *Th2* меморијске ћелије, које се додатно активирају поновним сусретом са алергеном и повећавају производњу антиген-специфичних *IgE* антитела (секундарни имунски одговор) (29, 30) (слика 2А.) Код особа које немају склоност ка алергијама након иницијалног сусрета са алергеном долази до синтезисања алерген-специфичних *IgG* и *IgA* антитела, која не стварају реакцију преосетљивости типа I. Након секундарног имунског одговора *IgE* антитела путем крви доспевају до свих делова организма и везују се за површину мастоцита и базофила преко високоафинитетног рецептора, *FcεRI* (31) (слика 2В). Тада долази до дегранулације ових ћелија и ослобађања медијатора запаљења (хистамин, леукотријени, простагландини, цитокини, протеазе) у околно ткиво, што води ка појави симптома.

Слика 2. Механизам настанка и манифестације алергије на храну посредоване IgE антителима (6)



(А) Примарна сензибилизација у раном детињству када долази до стварања IgE антитела у генетски предиспонираних особа. Поновљени контакт са алергеном резултира секундарним имунским одговором. Фактори који утичу на епителну баријеру (црвене стрелице) и степен варења или деградације алергена су битни за примарну сензибилизацију и појачану секундарну имунску реакцију. (Б) Равнотежа између алерген-специфичних IgE и блокирајућих IgG антитела одређује да ли ће доћи до манифестације симптома. Избегавање алергена смањује синтезу алерген-специфичних IgE антитела испод сензибилизацијског прага за испољавање симптома (доњи панел), док излагање води ка појави симптома повећањем производње

специфичних IgE антитела (горњи панел). Ако алерген индукује стварање блокирајућих IgG антитела, који смањују интеракцију између алергена и IgE, интензитет симптома се смањује (средњи панел). (B) Током секундарне имунске реакције долази до ослобађања медијатора запаљења из мастоцита (непосредна реакција), као и базофила и еозинофила (касна фаза реакције и хронична инфламација). Након ингестије алергена инфламација се не дешава само на нивоу ГИТ-а (гастроинтестиналног тракта), већ и на нивоу коже, кардиоваскуларног и респираторног система (десно). Ови алергени и њихови делови се разносе крвотоком по читавом телу (лево). MHC (енг. major histocompatibility complex); T-reg (енг. T-regulatory cell); TCR (енг. T-cell receptor).

Активација мастоцита и базофила се дешава у року од неколико минута, па се симптоми јављају убрзо након контакта са алергеном (тренутна алергијска реакција). Поред тренутне алергијске реакције, постоји и касна фаза реакције када се симптоми јављају у року од неколико сати. Њен механизам настанка подразумева прилив базофила и еозинофила након неколико сати од контакта са алергеном и непосредне алергијске реакције (32). Верује се да је овај процес стероидно сензитиван и укључује фактор стимулације колонија гранулоцит-макрофаг (33).

Имајући у виду да нутритивни алергени доспевају у крвоток путем ГИ тракта, симптоми се могу јавити на местима директног контакта са алергеном (уста, једњак, црева) или у другим системима (кардиоваскуларном, респираторном, нервном, на кожи) (слика 2B). Тренутна алергијска реакција води ка прекомерној запаљенској реакцији која може бити животну угрожавајућа. Ослобађањем вазоактивних медијатора у циркулацију долази до васкуларног колапса и анафилактичког шока (34). У табели 1 су приказане клиничке манифестације реакције преосетљивости типа I.

Табела 1. Механизам дејства и клиничке манифестације IgE посредоване алергије на храну

(6)

Систем органа	Клиничке манифестације	Имунопатологија	Карактеристике	Узраст и природни ток
Кожа	Уртикарија, ангиоедем, свраб, синдром оралне алергије (локални свраб и штуцање, едем усне, језика, непца и ждрела)	IgE посредована дегранулација мастоцита/базофила	Тренутна реакција након конзумирања хране (минути-сати)	Деца и одрасли, може се „прерасти“ током живота. Јавља се код одраслих који имају дуготрајну алергију на полен унакрсном реакцијом
	Контактна уртикарија		Након директног контакта са кожом	Деца и одрасли
	Атопијски дерматитис Контактни протеински дерматитис	T ћелијски посредован (са или без IgE антитела)	Одложен тип реакције >24 сата од конзумирања хране	Деца и одрасли
Респираторни	Ларингеални и/или фарингеални едем, промуклост, кашаљ	IgE посредована дегранулација мастоцита/базофила	Тренутна реакција након конзумирања хране (минути-сати)	Деца и одрасли
	Ринокоњуктивитис Бронхијална астма	T ћелијски посредован (са или без IgE антитела)	Одложен тип реакције >24 сата од конзумирања хране	Деца и одрасли „Пекарска астма“ код одраслих
Гастроинтестинални	Колитис Дијареја Гастроентеритис Анорексија Мучнина, повраћање Абдоминални бол, надутост Гасови	IgE посредована дегранулација мастоцита/базофила	Тренутна реакција након конзумирања хране (минути-сати)	Деца и одрасли
	Гастроентеритис	T ћелијски посредован (са или без IgE антитела)	Одложен тип реакције >24 сата од конзумирања хране, наглашен проинфламаторни цитокински одговор	Деца и одрасли, може се изгубити током живота
Кардиоваскуларни	Тахикардија, хипотензија, васкуларни колапс, анафилактички шок, срчана аритмија	IgE посредована дегранулација мастоцита/базофила	Тренутна реакција након конзумирања хране (минути-сати)	Деца и одрасли
Нервни	Раздражљивост Анксиозност Конфузија Губитак свести	IgE посредована дегранулација мастоцита/базофила и/или T ћелијски посредован (са или без IgE антитела)	Тренутна реакција након конзумирања хране (минути-сати) и/или Одложен тип реакције >24 сата од конзумирања хране	Деца и одрасли

1.1.2 Реакције преосетљивости на храну типа III

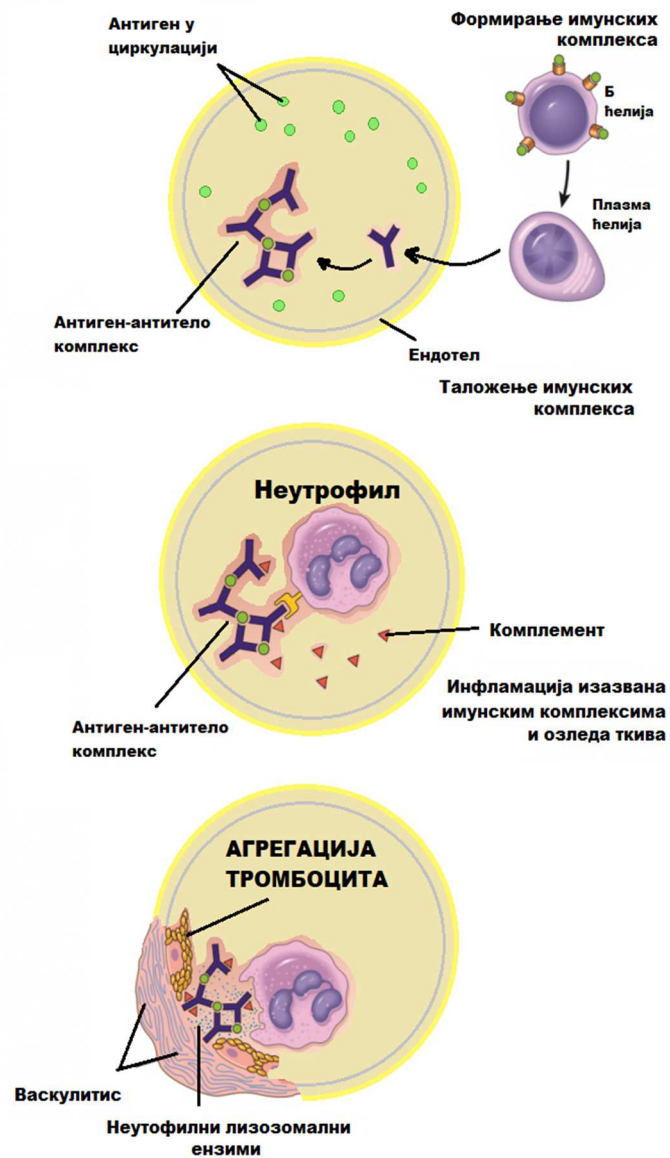
Реакције преосетљивости типа III се у многоме разликују од реакција преосетљивости типа I (35). Термин „интолеранција на храну“ у ужем смислу се односи заправо на ове реакције. Упркос неусаглашеним ставовима у научној заједници, о чему је било речи у уводу, бројне су студије које показују да интолеранција на храну може бити узрок многих здравствених тегоба: гастроинтестиналне непријатности, синдром иритабилног колона, синдром малапсорпције, хронична сидеропенијска анемија, синдром хроничног умора, хронични ринитис, екцем и друге кожане реакције, гојазност, хипертензија, мигрена, дијабетес мелитус типа 2, хипотиреоидизам, депресија, астма (1, 5, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Такође је доказано и да су жене склоније интолеранцији на храну од мушкараца (5).

Свакако је интолеранција на глутен једна од врло честих тема научних истраживања. Преваленција у општој популацији се креће од 0,5% до 10%, са јасном преминацијом код женског пола (42, 43). Присутна је велика варијабилност учесталости, јер се подаци углавном заснивају на самопријављивању тегоба након конзумирања глутена код пацијената који немају целијакију или алергију на пшеницу.

Сматра се да главну улогу у настанку интолеранције на храну играју четири компоненте: повећана пропустљивост GI баријере, нутритивни алерген, *IgG* антитела, и то *IgG4* субкласа и ћелије имунског система (44). На пермеабилност GI баријере утичу унутрашњи (генетски) и спољашњи фактори (начин живота и исхрана). Приликом учестале конзумације хране на коју постоји преосетљивост (нпр. глијадин) долази до повећаног стварања протеина зонулина, који пак утиче на размицање уских веза (*енг. tight junctions*) између ентероцита, тако што активира рецепторе епидермалног фактора раста и рецепторе протеазне активације (41). Све то резултира повећањем пропустљивости GI баријере за макромолекуле, који иначе не би могли да пређу у циркулацију из лумена црева, и повећаном синтезом *IgG4* антитела под утицајем цитокина (*IL4*, *IL13*) створених активацијом антиген-предентујућих ћелија и *Th2* ћелија (слика 3). Читав овај процес је још увек нејасан и контроверзан (45). Прва фаза реакције преосетљивости типа III подразумева стварање имунских комплекса, тј. везивање *IgG4* антитела за антиген из хране (35). Велика количина новоформираних имунских комплекса циркулише крвљу и депонује се у одређеним ткивима (кожа, кардиоваскуларни систем, GIT, нервни систем). Овај процес

чини другу фазу реакције преосетљивости типа III. У трећој фази депоновани имунски комплекси активирају систем комплемента и фагоците (углавном неутрофиле), преко *FcγR* (енг. *Fc-gamma receptors*) (најчвршћа веза је са *FcγRI*). Из фагоцита се ослобађају медијатори запаљења (хистамин, леукотријени, простагландини, цитокини, лизозомални ензими - протеазе, липазе, нуклеазе, фосфатазе) и слободни радикали, који изазивају оштећење ткива и хроничну инфламацију истог. По неким ауторима *IgG4* имунски комплекси немају могућност активирања комплемента, већ активирају мастоците и базофиле, попут *IgE* антитела (37).

Симптоми се јављају након већег броја сати или дана након конзумирања хране на коју постоји преосетљивост. Они су углавном неспецифични, па је то један од разлога зашто интолеранција на храну врло често остаје непрепозната. У табели 2 су наведене основне разлике између реакција преосетљивости типа I и III.



Слика 3. Механизам настанка реакције преосетљивости типа III

Табела 2. Разлике између алергије на храну посредоване IgE и IgG антителима (45)

Карактеристике	IgE посредоване реакције	IgG посредоване реакције
Појава симптома	Брзо (неколико минута до 2 сата од уноса хране)	Одложено (сати или дани након уноса хране)
Трајање симптома	Кратко (до 12 сати)*	Продужено (дани)
Симптоми	<u>Гастроинтестинални</u>	
	мучнина, болови, дијареја	мучнина, повраћање, болови у трбуху, надимање, крв у столицу, дијареја, губитак апетита
	<u>Кожни</u>	
	уртикарија, ангиоедем, свраб	свраб, промене сличне екзематозним
	<u>Респираторни</u>	
	кашаљ, промуклост, ринокоњуктивитис, гушење	кашаљ, промуклост
	<u>Кардиоваскуларни</u>	
	анафилактички шок, васкуларни колапс	хипертензија
	<u>Нервни</u>	
	раздражљивост, анксиозност	хронични умор, депресија, мигрена
Механизам настанка	Дегранулација мастоцита/базофила	Формирање имунских комплекса и активација комплемента
Количина хране	Врло мала	Интензитет реакције зависи од количине унете хране
Врста хране	Било која (ретко се конзумира)	Уобичајена у исхрани (користи се свакодневно)
Да ли је пацијент свестан проблема?	Увек	Не увек
Трајање	Код неких читавог живота, док неки пацијенти успевају да је „прерасту“*	Одређен период након елиминационе дијете (најчешће од 3 до 12 месеци)

* Изузетак је одложен тип реакције, о чему је било речи у претходном поглављу

Интолеранција на поједине намирнице се може превазићи уз придржавање елиминационе дијете за 3 до 12 месеци углавном, у зависности од серумског нивоа *IgG* алерген-специфичних антитела. То је битна разлика у односу на *IgE* посредоване реакције преосетљивости.

У наредним поглављима биће обрађена три најчешћа синдрома повезана са интолеранцијом на храну.

1.1.2.1 Интолеранција на глутен

Глутен представља фамилију протеина који се налазе у житарицама (пшеница, раж, јечам и зоб). Састоји се од преко 70 различитих, али повезаних протеина, углавном проламина и глутенина. Проламин из пшенице је *глијадин*, из ражи *секалин*, јечма *хордеин* и *авенин* у зоби, а колективно се у литератури називају „*глутен*“ (46). Главне подкласе глијадина су α/β -глијадин, γ -глијадин, ω -глијадин, док постоје глутенини велике и мале молекулске тежине (47). Глутен је отпоран на високе температуре и због своје особине везивања и проширивања се често користи у прехранбеној индустрији као адитив за побољшање текстуре, одржавања влажности и ароме хране. Сматра се да је просечни дневни унос глутена у Европским земљама од 20-50 грама (46). Међутим, глијадин садржи пептидне секвенце које су врло отпорне на протеолитичке ензиме ГИТ-а, па је разумљива учестала појава здравствених тегоба након ингестије хране богате пшеницом и њеним дериватима.

Под термином „*интолеранција на глутен*“ подразумевају се три здравствена поремећаја: целијачна болест, алергија на пшеницу и нецелијачна осетљивост на глутен (*енг. Non-celiac gluten sensitivity - NCGS*) (48). Ипак, интолеранција на глутен у ужем смислу се односи заправо на *NCGS*.

Клиничка слика целијакије, алергије на пшеницу и *NCGS* је врло слична и многи симптоми се преклапају, али су ипак значајне разлике у њиховом механизму настанка (*табела 3*).

Нецелијачна осетљивост на глутен/пшеницу (*NCGS - Non-celiac gluten sensitivity /NCWS - non-celiac wheat sensitivity*) је синдром који карактерише низ интра- и екстраинтестиналних

симптома као последица конзумирања намирница које садрже глутен (49). Први пут је описана 1980. године код пацијента са дијарејом и абдоминалном nelaгодношћу, који су прошли након искључивања глутена из исхране. Међутим, у последњих десет година значајно се повећао број пацијената код којих је дијагностикована *NCGS*, као и број објављених радова на ову тему. О преваленцији је било раније речи и напоменуто је да још увек није тачно утврђена, али се претпоставља да износи од 0,5% до 10% опште популације. Дакле, знатно је чешћа од целијакије, која погађа око 1% светске популације (50).

Табела 3. Главне разлике између болести изазваних преосетљивошћу на глутен (48)

	Целијакија	Алергија	NCGS
<i>Скривени узрок</i>	Генетика: <i>HLA-DQ2</i> и/или <i>HLA-DQ8</i> хаплотип	Атопија (100%)	Вероватно генетика: <i>DQ2</i> и/или <i>DQ8</i> (до 50% пацијерната)
<i>Лабораторијски маркери</i>	<i>IgA (IgG)</i> анти- <i>трансглутаминска (anti-tTG)</i> , <i>IgA(IgG)</i> анти-ендомизијална (<i>anti-EMA</i>) и антиглијадинска антитела	<i>IgE</i> антитела на пшеницу, <i>IgE</i> за ω -5 глијадин, <i>IgE</i> за липидне трансферне протеине	<i>IgG</i> антиглијадинска антитела (нису присутна код свих пацијената)
<i>Хистопатолошки изглед интестиналног зида</i>	Атрофија вила, хипертрофија крипти, повећана интраепителијанлна инфилтрација лимфоцитима	Оштећење слузнице или повећана инфилтрација лимфоцитима, или атрофија вила и хипертрофија крипти	Оштећење слузнице или повећана интраепителијална инфилтрација лимфоцитима

Клиничке манифестације *NCGS* имају широк дијапазон и могу бити мултисистемске. Најчешће су: надутост и болови у трбуху, мучнина, дијареја, затвор, главобоља, расејаност (одсуство фокуса и концентрације), умор, болови у мишићима и зглобовима, утрнулоост екстремитета, дерматитис. У табели 4 су наведени сви симптоми нецелијачне осетљивости

на глутен. Симптоми се у великој мери преклапају са симптомима целијакије, алергије на пшеницу и синдрома нервозних црева, што отежава постављање дијагнозе *NCGS* (49). Зато је један од првих корака у, још увек опште неприхваћеном, дијагностичком алгоритму искључивање ових поремећаја.

<i>Учесталост</i>	<i>Интестиналне</i>	<i>Екстраинтестиналне</i>
<i>Веома честе</i>	надимање, бол у трбуху	умор, недостатак елана
<i>Честе</i>	дијареја, епигастрични бол, мучнина, аерофагија, гастроезофагеални рефлукс (ГЕР), афтозни стоматитис, затвор, наизменично затвор и дијареја	главобоља, анксиозност, расејаност, утрнулост екстремитета, болови у мишићима/зглобовима, осип по кожи/дерматитис
<i>Неодређено</i>	хематохезија, анална фисура	губитак телесне масе, анемија, нестабилност, депресија, астма/ринитис, повећање телесне масе, интерстицијски циститис, урастање длачица, олиго или полименореја, сензорно-неурални симптоми, поремећај обрасца спавања, халуцинације, промене расположења, аутизам, шизофренија

Табела 4. Клиничке манифестације нецелијачне осетљивости на глутен NCGS (50).

Пре 5 година је предложен нови протокол, тзв. Салерно критеријум 6, који подразумева попуњавање упитника од стране пацијената за време двоструко слепог плацебо–контролисаног провокацијског теста глутеном. Пацијенти морају да одаберу најмање један од три главна симптома и оцене његов интензитет на скали од 1 до 10 (50). Међутим, овај протокол никада није клинички потврђен, тако да нису процењене његове позитивне и

негативне предиктивне вредности. По неким ауторима он може имати висок ноцебо ефекат (49) и врло је тешко применљив у клиничком окружењу.

Као најприхватљивији у постављању дијагнозе намећу се специфична *IgG* антитела на глијадин (*IgG-AGA*), која су повишена око 50% код особа које имају *NCGS* у односу на општу популацију (50). Мада, још увек постоје несугласице и нејасноће у научној заједници поводом механизма дејства (о чему је било речи у претходном поглављу), па самим тим и дијагностике.

1.1.2.2 Синдром хроничног умора

Синдром хроничног умора / мијалгичног енцефаломијелитиса (*CFS* - *енг. Chronic Fatigue Syndrome* / *ME* - *енг. Myalgic encephalomyelitis*) је мултисистемска болест чија је основна карактеристика стални осећај умора и исцрпљености појединца, без јасног медицинског узрока (51). Процењено је да 0,2-0,3% опште популације има овај поремећај (52), и то са већом учесталошћу код женског пола. Наиме, на популацији од 100 000 људи, *CFS* има чак 522 жене и 291 мушкарац (53).

Поред константног осећаја умора, овај синдром прати још низ других симптома (болони у мишићима и зглобовима, гастроинтестиналне тегобе, главобоља, депресија, анксиозност, несаница, когнитивна дисфункција, вокационе потешкоће, имунска преосетљивост, кардиоваскуларне и респираторне тегобе, ортостатска хипотензија) (51, 52, 53, 54, 55).

Упркос интензивним истраживањима у последњих десет година, механизам настанка синдрома хроничног умора је још увек неразјашњен. Евидентно је да су појачана активација имунског система, као и смањена толеранција истог значајни фактори ризика. Код неких од пацијената са *CFS* су пронађена аутоантитела на неуротрансмитерске рецепторе, што буди сумњу да је патогенеза слична као код аутоимуних болести. Томе у прилог иде и значајан коморбидитет ових пацијената са другим аутоимуним болестима, као што су фибромијалгија, Хашимото тиреоидитис, синдром постуралне ортостатске тахикардије. Ново истраживање које је испитивало генотип пацијената са *CFS* је показало постојање два гена значајна за аутоимуност (*PTPN22 rs2476601* и *CTLA4 rs3087243*) само код особа код којих су симптоми болести настали нагло уз удружену инфекцију, док код осталих

пацијената то није био случај (52). Занимљиво је да оба наведена гена имају улогу у активацији *B* и *T* ћелија имунског система. Дакле, испоставило се да су за настанак синдрома хроничног умора значајни и фактори спољашње средине, као што су начин исхране, ниво физичке активности, различите инфекције. Код ових пацијената су установљене повишене вредности медијатора запаљења (инфламаторних цитокина и тумор некрозис фактора α), што имплицира и присуство слободних радикала, као последицу хроничног запаљења на нивоу више органских система. Тако су доказане промене у централном нервном систему, као што су лезије беле масе, церебрална хипоперфузија и вестибуларна дисфункција. Сматра се да у патогенези *CFS* значајан утицај има оксидативни стрес са смањеном производњом протеина топлотног удара (*HSP*- енз. *Heat shock proteins*) (53, 54). Као што је већ наглашено овај поремећај је мултисистемски, па је захваћен и мишићно-скелетни систем. На нивоу мишића је уочен измењен одговор мишићне мембране (*M*-талас) на вежбање. Док код здравих људи амплитуда *M*-таласа, као показатељ побуђености мишићне мембране, расте са постепеним растом интензитета вежбања, код ових пацијената амплитуда показује слабију побуђеност мишићне мембране током вежбања, али и током десетоминутног периода опоравка (54). Узрок овог феномена је, како се сматра, лоша функција Na^+/K^+ АТПазне пумпе, која настаје последично због повећане пропустљивости саркоплазматског ретикулума, на супрот повећаном стварању слободних радикала (*ROS*- енз. *Reactive oxygen species*).

Као још један од учесника у патогенези и хетерогености у клиничкој слици *CFS* наводи се интолеранција на храну. Познато је да је код особа које су интолерантне на неке намирнице присутна хронична инфламација на нивоу ГИТ-а, али и других органских система. Самим тим, код тих пацијената су присутни медијатори запаљења и слободни радикали, што је случај и код особа оболелих од *CFS*. Високе концентрације инфламаторних цитокина изазивају главобољу, мијалгију, болове у зглобовима, тегобе са варењем, што су симптоми који карактеришу синдром хроничног умора.

Елиминациона дијета без глутена, млека, нитрита, нитрата, бензоата, прехрамбених боја и осталих адитива је код 90 % пацијената са *CFS* смањила све тегобе (умор, главобољу, когнитивну дисфункцију, болове у мишићима и зглобовима), укључујући и тегобе ГИТ-а (53). Евидентно је да особе које пате од *CFS* имају и тегобе од стране гастроинтестиналног тракта, које су врло сличне симптомима код синдрома иритабилног колона (55).

С обзиром да је још увек нејасна патофизиологија синдрома хроничног умора, дијагноза се поставља искључивањем других познатих болести, које имају исте симптоме (аутоимуне болести, целијакија, синдром иритабилног колона, психијатријске болести). Постигнут је Канадски консензус 2007. године о дијагностичком протоколу за *CFS/ME* (56), који се заснива на клиничкој слици пацијента и дефинише:

1. неопходне симптоме:

- умор (који мора бити интензиван, дуготрајан и одређеног динамичког образаца- одложен и продужено реактиван),
- изражен поремећај сна,
- изражен бол,
- изражена неуролошка или когнитивна дисфункција,

2. изражене симптоме у бар једном од следећих органских система:

- аутономног нервног система,
- неуроендокриног система,
- имунског система.

Новија истраживања указују да би у дијагностичком смислу било од помоћи и мерење потенцијала оксидо-редукције (*ORP* - енгл. *Oxidation-reduction potential*), који је повишен код пацијената са *CFS / ME* услед великог броја слободних радикала (54). Такође се предлаже и генетичко испитивање конкретно два гена која су значајна за аутоимуне болести (*PTPN22 rs2476601* и *CTLA4 rs3087243*), иако је показано да их немају све особе оболеле од *CFS/ME*. С обзиром на потенцијалну улогу интолеранције на храну у овом поремећају, можда би у постављању дијагнозе било од помоћи одређивање нивоа *IgG* антитела на поједине намирнице.

Терапија синдрома хроничног умора се своди на симптоматску, што подразумева елиминациону дијету, дијететске суплементе са нагласком на антиоксидансима, антидепресиве, аналгетике, физикални третман, терапију дозираним вежбањем, когнитивну бихејвиоралну терапију (53).

1.1.2.3 Синдром иритабилног црева / колона

Синдром иритабилног црева / колона (*IBS* - *енг. Irritable bowel syndrome*) представља хронични функционални поремећај црева, који се још назива и синдром нервозних црева. Спада у најчешће гастроинтестиналне поремећаје са преваленцијом од 10-30% у општој популацији, са преминацијом женског пола. Симптоми се најчешће испољавају до 35. године живота, па се углавном дијагностикује код млађих особа (по неким ауторима до 50. године живота) (57, 58).

Клиничком сликом доминирају гастроинтестиналне сметње као што су бол у трбуху, надутост, грчеви, гасови, проблеми са столицом (дијареја и/или затвор). Поред ових симптома, поједини пацијенти могу имати мучнину, повраћање, горушицу, хиперхидрозу, палпитације, главобољу, дисменореју (жене) и депресију, као последицу нарушеног квалитета живота. У зависности од тога који облик столице доминира у клиничкој слици, *IBS* се може поделити у четири основна облика према Рим IV класификацији (табела 5 и слика 5) (59):

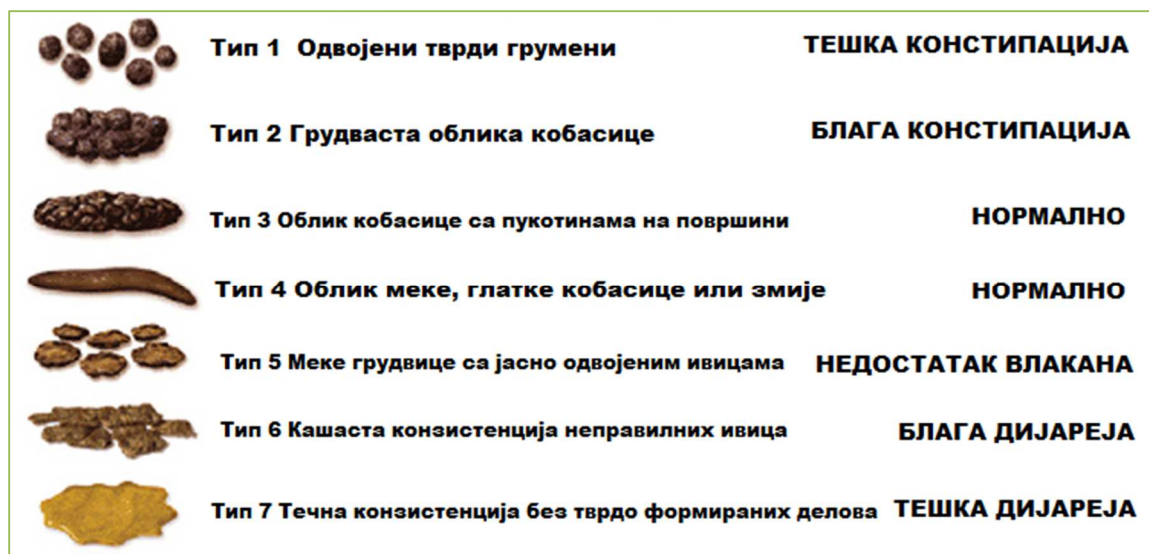
1. облик са дијарејом (*енг. predominant diarrhea IBS-D*),
2. облик са констипацијом (затвором) (*енг. predominant constipation IBS-C*),
3. мешовити облик са дијарејом и затвором (*енг. mixed bowel habits IBS-M*),
4. неклассификован облик (*енг. unclassified IBS-U*).

IBS-C је чешћи код жена, док је облик где доминира дијареја (*IBS-D*) чешћи у мушкој популацији (45). Карактеристично је да је бол дифузног типа и појачава се након оброка, а интензитет му слаби након столице. Код *IBS-C* столице су нередовне (< 3 пута недељно), дефекација је врло болна и отежана уз осећај непотпуног пражњења, столице могу бити уске попут оловке и често се последично јављају хемороиди и крв у столици. У *IBS-D* облику столице су учестале (више столица дневно), мале су запремине, уз присуство слузи.

Табела 5. Рим IV критеријуми за дијагнозу подтипова синдрома иритабилног црева (59)

<i>IBS</i> подтипови	Критеријум
<i>IBS-C</i>	Више од ¼ (25%) столице типа 1-2 и мање од ¼ (25%) столице типа 6-7 по Бристоловој скали
<i>IBS-D</i>	Више од ¼ (25%) столице типа 6-7 и мање од ¼ (25%) столице типа 1-2 по Бристоловој скали
<i>IBS-M</i>	Више од ¼ (25%) столице типа 1-2 и више од ¼ (25%) столице типа 6-7 по Бристоловој скали
<i>IBS-U</i>	Пацијенти испуњавају дијагностичке критеријуме за <i>IBS</i> , али се њихове карактеристике пражњења црева не могу тачно категорисати ни у један од горе наведених облика

Слика 4. Бристолова скала столице



На основу свега наведеног, јасно је да *IBS* значајно смањује квалитет живота пацијената. Тегобе индивидуално варирају по интензитету, од подношљивих до веома тешких, које ометају свакодневне активности, па се по томе изједначава са озбиљним хроничним болестима (хронична срчана инсуфицијенција, бубрежна инсуфицијенција и др.). У прилог томе говори истраживање спроведено у Канади које је показало да ови пацијенти у просеку

73 дана годишње нису у могућности да обављају своје свакодневне активности, уз ограничену исхрану и поремећај расположења. Сви би се одрекли 25% свог преосталог живота, што је у просеку 15 година, када би могли да добију лек који би им смањило симптоме, док би 14% ризиковало 1/1000 шансу за смртни исход (60).

Патогенеза *IBS*-а је и даље још увек неразјашњена до краја. Евидентно је да у њој учествује више фактора: измењена цревна перисталтика (спора, убрзана, некоординисана), висцерална преосетљивост („висцерална хипералгезија“), губитак баланса неуротрансмитера, генетски фактори, психолошка дисфункција, инфекција, алергија и интолеранција на храну, синдром „цурења црева“ („*leaky gut*“), атопија (57).

Од посебног је значаја схватање синдрома „цурења црева“ и интолеранције на храну у етиопатогенези *IBS*-а. Синдром „цурења црева“ представља појаву различитих симптома ГИ тракта, али и других система, услед хроничне инфламације, као последица повећане пермеабилности ГИ баријере (61). Као што је раније речено, ниво пропустљивости цревне баријере је координисан генетским и спољашњим факторима (начин живота, исхране, коришћење различитих лекова).

У последњих десет година је уочен значај и цревне микробиоте као компоненте која доприноси хомеостазу црева-мозак неуроендокрино-метаболичке спреге (57). Сваки ометајући фактор, као нпр. употреба антибиотика током болести, води ка нарушавању хомеостазе и појави инфламације. Поједини аутори сматрају да превелики број бактерија у цревној микробиоти (*SIBO* - *енг. Small intestinal bacterial overgrowth*) проузрокује *IBS* симптоме, као последицу ферментације и стварања гасова у танком цреву (62). У прилог томе иде чињеница да поједини *IBS* пацијенти пријављују акутни почетак трајних симптома, након епизоде гастроинтестиналне инфекције. Иницијалну инфекцију ГИТ-а карактеришу бар два од следећа четири симптома: повишена телесна температура, повраћање, дијареја или позитивна копрокултура. Установљено је да код 3-31% пацијената *IBS* настао након инфективног гастроентеритиса (57).

Са друге стране, особе које имају *IBS* имају и повишен ниво серумских *IgG* и *IgG4* антитела на поједине намирнице, што указује на значај и повезаност интолеранције на храну и „цурења црева“ у етиопатогенези овог ентитета (38). У прилог томе говори и чињеница да 60-80% пацијената наводи да им се тегобе јављају након конзумирања одређене групе намирница, и то 93% у року од 3 сата и више након јела. (57, 58).

Дијагноза синдрома иритабилног црева се поставља елиминацијом познатих органских болести ГИТ-а, као што су инфламаторне болести црева (Кронова болест и улцерозни колитис), карцином дебелог црева, и др. Постоје Рим IV критеријуми за постављање дијагнозе *IBS*-а, али се они углавном користе у клиничким студијама, услед непрактичности и тешког спровођења у клиничкој пракси (слика 5). Диференцијално дијагностички је потребно размишљати и о још 5 ентитета која имају сличне симптоме, а издвојена су од *IBS* у новој Рим IV класификацији из 2016. године (59). То су функционална дијареја, функционална констипација, неспецифични функционални интестинални поремећаји, функционална надутост трбуха и констипација изазавана опиоидима.

Слика 5. Дијагностички критеријуми по Рим IV критеријумима (59).



*Критеријуми испуњени за последња 3 месеца са изненадном појавом симптома најмање 6 месеци пре дијагностиковања

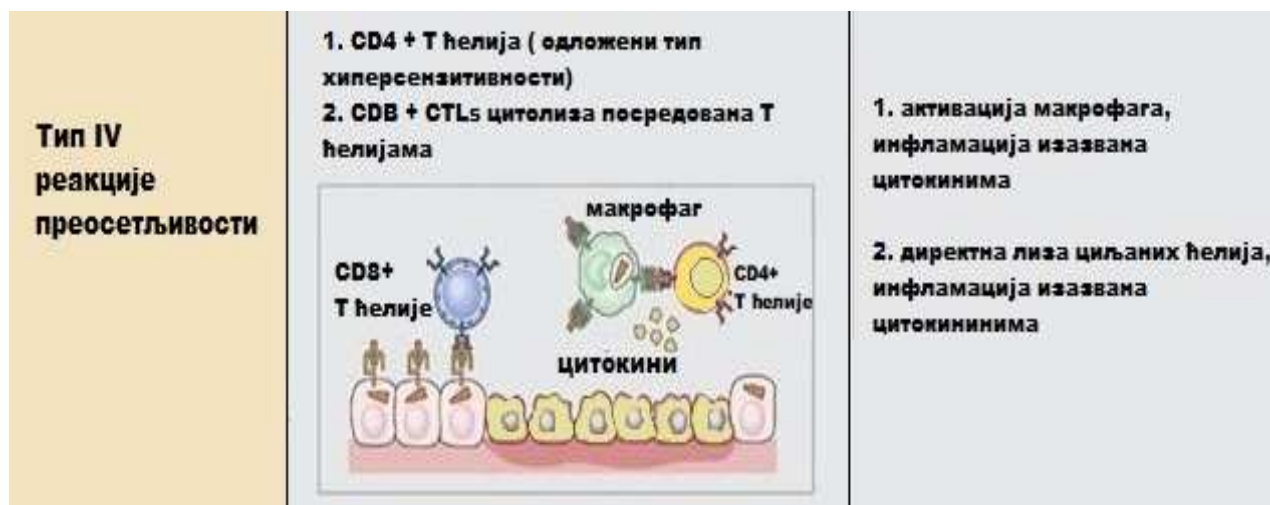
Не постоји адекватна медикаментозна терапија која би деловала на узрок симптома пацијената са синдромом иритабилног црева. Од лекова се углавном користе они који купирају симптоме, нпр. антидијароици, спазмолитици, лаксативи, антидепресиви. У терапији особа са *IBS*-ом значајну улогу игра елиминациона дијета. Најчешће намирнице

које изазивају симптоме, по речима пацијената, су пшенични производи (хлеб, тестенине, пица), кравље млеко и млечни производи, парадајз, кокошија јаја, риба, шкољке, купус, грашак, пасуљ, љути зачини, бели лук, јабука, бресква, агруми, пржена храна, димљени производи, масти, адитиви у храни, ораси, лешници, чоколада, алкохол и кофеин (57). Заправо 70% пацијената пријављује симптоме након конзумирања прехранбених производа са непотпуно апсорбованим угљеним хидратима, односно ферментабилним олиго-, ди- и моносахаридима и полиолима (*FODMAP* - енгл. *Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols*) (63). Зато је једна од основних терапијских мера за све пацијенте *FODMAP* дијета. Међутим, индивидуална, елиминациона дијета на основу алерген специфичног *IgG* у трајању од три месеца за 10% више редукује тегобе од других дијета (38).

1.1.3 Реакције преосетљивости на храну типа IV

Карактеристика ових реакција преосетљивости је да нису посредоване антителима, већ је имунолошки одговор на нутритивни алерген посредован меморијским *Th* ћелијама. Називају се још и одложене реакције преосетљивости, јер се симптоми јављају након 24 до 72 сата од сусрета са алергеном.

Механизам дејства подразумева активацију *CD4+T* ћелија из интестиналне ламине проприје алергеном из хране. Последишно долази до производње *IFN-γ* и других инфламаторних цитокина, који активирају *Th1* ћелије и стварање *IL-15* и *IL-21*, а они пак активирају интраепителне, цитотоксичне *CD8+T* лимфоците. Све то резултира запаљенском реакцијом, оштећењем епитела црева и појавом симптома (слика 6).



Слика 6. Механизам настанка реакције преосетљивости на храну типа IV.

Обољења која настају реакцијом преосетљивости на храну типа IV су целијакија, ентероколитис (*FPIE*- енг. *Food protein-induced enterocolitis*), проктолитис (*FPIAP*- енг. *Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis*), ентеропатија (*FPE*- енг. *Food Protein-Induced enteropathy*) изазвани протеинима из хране.

Због сличности клиничке слике, тј. преклапања симптома, код ових обољења и интолеранције на храну, а у циљу истицања јасних разлика, у наредним поглављима ће бити описани целијакија и синдром ентероколитиса узрокованог протеинима из хране (*FPIES* - енг. *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*) као најтипичнији представници.

Као посебан ентитет се издваја еозинофилни езофагитис у чијој патогенези учествују највероватније *Th* ћелије, али и *IgG4* антитела, која су одговорна за настанак интолеранције на храну, о чему ће детаљније бити речи касније.

1.1.3.1 Целијакија

Целијакија (*CD* - енг. *Celiac Disease*) је хронична аутоимунска мултисистемска болест, специфичног серолошког и хистолошког профила, која настаје као последица конзумирања глутена код генетски предиспонираних особа (64). Заступљена је код 0,5-1% светске популације, са тенденцијом повећања инциденције на глобалном нивоу, а највише у западним земљама. Разлог томе вероватно лежи у чињеници да највећи број истраживања

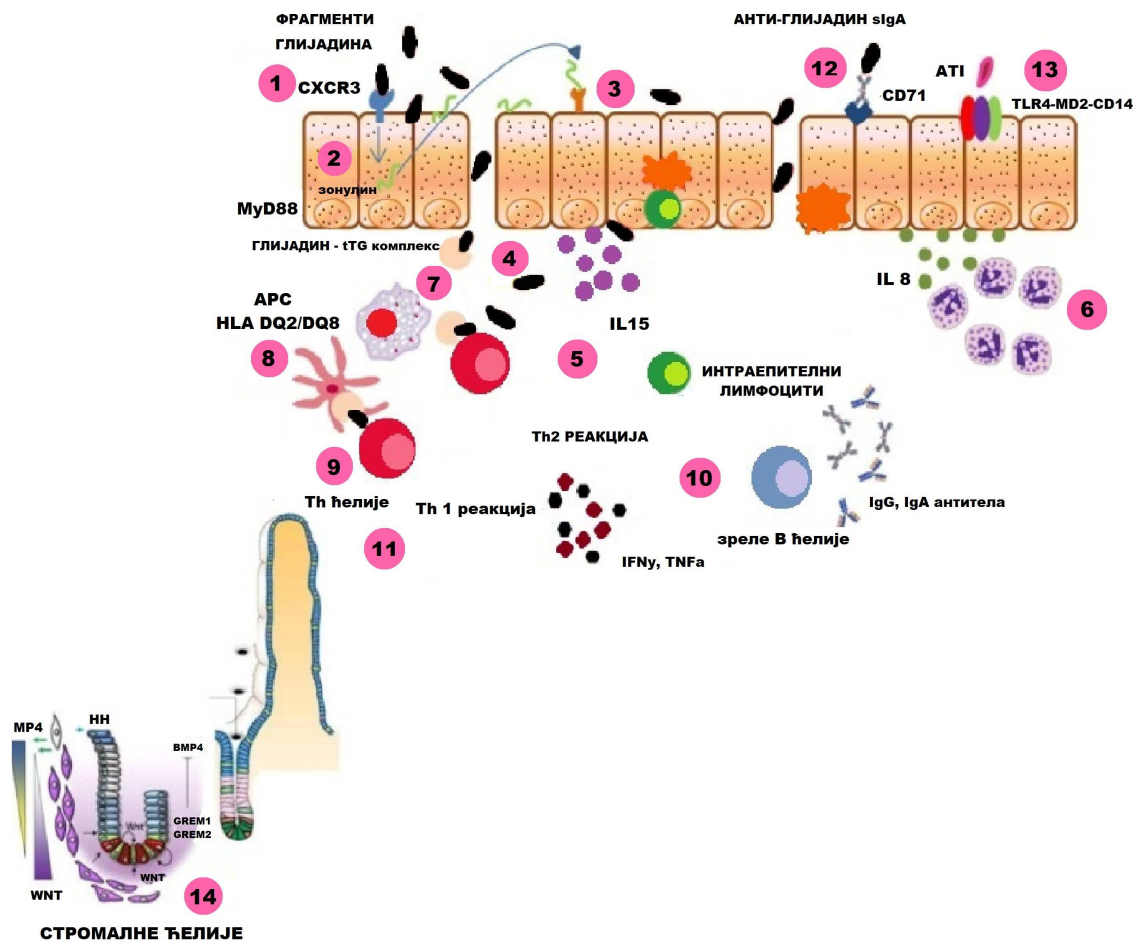
потиче из индустријализованих земаља. Тако је, нпр. инциденција целијакије врло висока у Шведској, а ниска у Босни и Херцеговини (65). Код сродника из прве линије наслеђивања преваленција *CD* је много виша (чак 10-15%), као и код пацијената који имају Даунов синдром, дијабетес типа 1 и *IgA* дефицијенцију (66). *CD* је заступљена код свих узраста, а дијагноза се најчешће поставља у прве две године живота код деце, као и у другој и трећој деценији живота код одраслих. Болест се јавља код оба пола, али са преминацијом женског у односу 2:1 до 3:1. Међутим, на основу серолошког прегледа стварни однос је 1,5:1 у корист жена (64).

Битно је још једном напоменути да су целијачна болест и *NCGS* етиолошки различити поремећаји, чија се клиничка слика у многоме преклапа. У табели 3 су наведене основне разлике између ових ентитета.

У етиологији *CD* учествују генетски фактори, *HLA-DQ2* (енг. *human leukocyte antigen DQ2*) и *HLA-DQ8* (енг. *human leukocyte antigen DQ8*), изложеност глутену, повећана пермеабилност ГИ баријере, проинфламаторни одговор на глутен урођеног имунског система, неприкладан одговор адаптивног имунског система и неуравнотежена интестинална микробиота (64). Поједина истраживања показују да је широка изложеност коменсалним, непатогеним микроорганизмима у раном животу има протективно дејство на целијакију, као и да пре, пери и постнатални фактори животне средине имају велики утицај на екосистем црева (67).

На слици 7 је детаљно приказан механизам настанка *CD* (64, 68). Дакле, након конзумирања хране која садржи глутен, делимично разграђени делови глијадина заједно са хемокинским рецептором 3 на апикалној страни епитела црева индукују ослобађање зонулина преко мијелоидне диференцијације 88-зависног примарног одговора (*MyD88- енг. myeloid differentiation primary response 88-dependent*). Зонулин размиче уске везе између ентероцита и повећава ГИ пермеабилност, што резултира олакшаном транслокацијом глијадинских пептида из лумена црева у ламину проприју. Последишно се ослобађају *IL-15*, *IL-8* и фактор раста кератиноцита, што привлачи неутрофиле, а истовремено се под утицајем инхибитора α -амилазе/трипсина стварају *Toll like receptor 4-MD2-CD14* комплекси, чиме се активирају проинфламаторни цитокини. Након ове урођене имунске апоптозе ентероцита и ослобађања интрацелуларне ткивне транслутаминазе, пептиди глијадина су делимично деамидирани. Онда као такви бивају препознати од стране *DQ2/8+*

антиген презентујућих ћелија, а потом и од стране *Th* ћелија. *Th* ћелије индукују стварање *B* лимфоцита, који производе *IgM*, *IgA*, *IgG* антитела на ктивну трансглутаминазу (*tTG*), као и стварање проинфламаторних цитокина (интерферон γ и тумор некрозис фактор α). Све то повећава пропустљивост GI баријере и заједно са Т ћелијама убицама ствара ентеропатију. Наиме, на апикалној страни оштећених ентероцита долази до експресије *CD71* транспортера чиме се омогућава ретроцитоза секреторног *IgA*-глијадин комплекса и транспорт глутена од лумена црева до ламине проприје.



Слика 7. Детаљан приказ патогенезе целијачне болести (64).

На крају интеракција између глијадина и $CD4+$ T ћелија у ламини проприји води ка њиховој активацији и пролиферацији, стварању проинфламаторних цитокина, металпротеазе и фактора раста кератиноцита из стромалних ћелија. Коначан резултата је хиперплазија крипти и атрофија вила које воде ка умирању ентероцита под утицајем интраепителних лимфоцита. Повећан број стромалних ћелија и антагониста коштаных морфогенетских протеина (Гремлин-1 и Гремлин-2) могу додатно повећати хиперплазију крипти која је већ присутна у CD .

У клиничкој слици доминирају интестинални симптоми, али су у знатној мери присутни и екстраинтестинални. Код неких пацијената се јављају само екстраинтестиналне тегобе, па је настала подела CD на интестинални и екстраинтестинални облик (64).

Интестинални облик се чешће јавља у педијатријској популацији, и то код деце до 3. године живота, а карактерише га дијареја, губитак апетита, надутост трбуха и ненапредовање у телесној маси. Код старије деце и одраслих, клиничком сликом доминирају дијареја, надимање, бол у трбуху, затвор или губитак на телесној маси. Код одраслих је ретко присутан и синдром малапсорпције, кога карактеришу хронична дијареја, губитак у телесној маси и значајна астенија, што може водити ка озбиљној кахексији, саркопенији, хипоалбуминемији и електролитном дисбалансу.

Екстраинтестинални облик болести је подједнако заступљен и код деце и код одраслих. Карактерише га: микроцитна анемија (40% случајева), макроцитна анемија (знатно ређе), остеопенија или остеопороза (присутна код 70% случајева при постављању дијагнозе), успоравање раста или низак раст код деце, оштећена зубна глеђ, афтозни стоматитис (код око 20% недијагностикованих пацијената), повишене вредности трансaminaза (код 40-50% нелечених пацијената), бројне неуролошке тегобе (главобоља, парестезије, анксиозност, депресија), поремећаји репродуктивне функције (касна менарха, аменореја, понављајући побачаји, прематуритет, рана менопауза, промене у броју и покретљивости сперматозоида).

Поред горе наведене поделе, 2011. године у Ослу је установљена још једна класификација целијакије према клиничкој слици (табела 6).

Класификација	Клиничка слика
<i>Класична/Типична</i>	Интестинални симптоми који се губе након увођења дијете без глутена. Позитивна серологија за <i>CD</i> и <i>HLA</i> компатибилност, као и типичне промене у интестиналној биопсији (атрофија вила и хиперплазија крипти).
<i>Атипична/Некласична</i>	Екстраинтестиналне манифестације са минималним интестиналним тегобама или без њих. Позитивна серологија, <i>HLA</i> и карактеристична биопсија за <i>CD</i> .
<i>Тиха/Асимптоматска (субклиничка)</i>	Без симптома. Дијагностиковани случајно у оквиру скрининг програма (особе са ризиком- аутоимунске болести и блиски рођаци који имају <i>CD</i>). Позитиван серологија, <i>HLA</i> типизација и <i>CD</i> биопсија.
<i>Потенцијална</i>	Пацијенти могу или не морају имати симптоме. Позитивна серологија и <i>HLA</i> типизација. У интестиналној биопсији: нормална мукоза или са суптилним променама (повећан број интестиналних лимфоцита), без значајне ентеропатије.
<i>Латентна (контроверзна)</i>	Антитела на <i>tTG</i> могу бити присутна, али и не морају, <i>HLA</i> компатибилност за <i>CD</i> . Да би се дефинисало постојање <i>CD</i> , претходно мора постојати дијагноза бар ентеропатије повезане са уносом глутена.

Табела 6. Класификација целијакије, клиничке манифестације и дијагностика (69).

Златни стандард у дијагностици целијакије је комбинација следећих карактеристика: типичне мукозне промене виђене дуоденалном биопсијом и позитивни серолошки тестови (анти-*tTG* антитела, анти-ендомизијална антитела (*EmA*) и антитела на деаминисане пептиде глијадина (*DGP- енг. Deamidated gliadin peptides*). Како би се јасно разликовале подврсте *CD*, усвојено је правило „четири од пет“ (64). Према њему је за постављање дијагнозе целијакије потребно постојање 4 од следећих 5 критеријума:

1. типични знакови и симптоми (дијареја и малапсорпција),
2. позитивна антитела (*анти-tTG*, *анти-EmA*, *анти-DGP*),
3. *HLA-DQ2* и/или *HLA-DQ8* позитивност,
4. промене интестиналне слузнице (нпр. атрофија вила или минор промене),

5. клинички одговор на дијету без глутена (*GFD*- *енг. Gluten Free Diet*).

Тренутно једини ефикасан третман за целијачну болест је стриктна *GFD* током читавог живота. Током дијете постепено се губе интестинални и екстраинтестинални симптоми болести, аутоантитела нестају, а цревна мукоза се обнавља. Међутим, поједини симптоми, попут хроничног умора и неких неуролошких поремећаја могу бити врло упорни и дуготрајни.

1.1.3.2 Синдром ентероколитиса узрокованог протеинима из хране

Синдром ентероколитиса узрокованог протеинима из хране (*FPIES* - *енг. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*) се дефинише као не-*IgE*, ћелијски посредована реакција преосетљивости на храну, са још увек потпуно неразјашњеном патофизиологијом (70). Иако се још увек не зна тачна преваленција овог синдрома, једна студија спроведена током 2015. и 2016. године је показала учесталост од 0,5% деце са *FPIES* на протеине крављег млека (71). Синдром се најчешће дијагностикује од 6. месеца до 3. године живота, међутим постоје студије које сугеришу његово присуство и код одраслих. Подаци о факторима ризика су оскудни, међутим у Израелу је већа учесталост *FPIES* код одојчади рођених царским резом и јеврејске националности, са незнатном предности мушког пола 60:40. Није уочена повезаност са гестацијском старошћу новорођенчади, старости мајки, бројем браће и сестара, као и количине конзумирања млечних производа мајке и доба увођења истих код детета (70). Установљено је да су најчешћи окидачи болести протеини крављег млека, соја, пиринач, риба, јечам, пшеница, зоб, јаја, пилетина, ћуретина, грашак, лешници и ораси. Углавном је присутна преосетљивост на једну намирницу, и то најчешће протеине крављег млека, код 60-80% одојчади и деце. Око 20-30% малишана реагује на 2-3 намирнице, док њих 10% има реакцију преосетљивости на 4 или више намирнице. Код старије деце и одраслих као чести окидачи болести се наводе јаја, риба и шкољке (72).

У клиничкој слици доминирају водене столице, углавном без крви и слузи, праћене експлозивним повраћањем, бледилом и летаргијом. Учесталост и интензитет клиничких манифестација су алерген дозно зависни и условљени индивидуалним фенотипом

пацијента, који је варијабилан кроз време. У зависности од времена јављања симптома, постоје акутни и хронични *FPIES*. У табели 7 су наведене основне карактеристике и разлике ова два ентитета.

<i>FPIES</i>	<i>Клиничке манифестације</i>	<i>Лабораторијски налази</i>
Акутни	Настаје због повремених излагања алергену у виду експлозивног повраћања након 1-4 сата од конзумације, праћеног бледилом, летаргијом, повремено хипотермијом. Дијареја почиње у року од 24 сата (обично 5-10 сати). Симптоми престају обично у року од 24 сата након елиминације хране. Раст је нормалан, а дете асимптоматско током елиминационе дијете.	<u>Периферна крв</u> : леукоцитоза са неутрофилијом и еозинофилијом, тромбоцитоза, метаболичка ацидоза, метхемоглобинемија. <u>Ликвор и лаважа желуца</u> : леукоцитоза са неутрофилијом. <u>Столица</u> : фекална леукоцитоза, еозинофили, еозинофилни неуротоксин, видљива или окултна крв.
Хронични	Настаје услед свакодневног излагања малој дози алергена, као повремено повраћање, хронична дијареја, лоше напредовање у телесној маси и расту. Симптоми нестају након 3-10 дана од почетка елиминационе дијете, тј. преласка бебе на хипоалергену формулу. Поновно увођење алергена резултира акутном појавом симптома.	<u>Периферна крв</u> : леукоцитоза са неутрофилијом и еозинофилијом, тромбоцитоза, метаболичка ацидоза, метхемоглобинемија, хипоалбуминемија, хипопроотеинемија, анемија. <u>Столица</u> : видљива или окултна крв.

Табела 7. Карактеристике акутног и хроничног *FPIES*-а (70).

Као што је већ напоменуто, механизам настанка *FPIES*-а је још увек недовољно истражен. Верује се да је посредован меморијским *Th* ћелијама, моноцитима, антителима и цитокинима, који доводе до запаљенске реакције колона, а у мањој или већој мери и илеума (73). Последица тога је повећана пропустљивост GI баријере са преласком течности у

лумен ГИТ-а. Као потенцијални механизам настанка се наводи и неуроимунски, са учешћем серотонина, што произилази из чињенице да се повраћање у акутном *FPIES* успешно решава применом ондасетрона (73).

Дијагноза ентероколитиса узрокованог протеинима из хране се поставља на основу анамнезе, клиничке слике, искључивања других болести и оралног провокацијског теста под стручним надзором, који је и златни стандард. Постоје мали (минор) и велики (мајор) дијагностички критеријуми, који су описани у табели 8.

Диференцијално дијагностички би требало размишљати у смислу инфекција ГИТ-а, сепсе, некротизујућег ентероколитиса, алергија и других нежељених реакција на храну, метаболичких болести, неуролошких поремећаја (циклично повраћање).

Акутни *FPIES* може довести до хиповолемијског шока, па је тада неопходна интравенска надокнада течности, а у тежим случајевима и механичка вентилација. Ондасетрон, као антагониста серотонинских *5-HT₃* рецептора, показао се ефикасно у заустављању повраћања током *OFC*-а (73). Дугорочна терапија подразумева примену елиминационе дијете.

Акутни FIPES

<u>Мајор критеријуми</u>	<u>Минор критеријуми</u>
Повраћање након 1-4 сата након конзумирања хране која је окидач, као и одсуство кожных или респираторних симптома класичне IgE алергије	<ol style="list-style-type: none">1. Две или више епизоде понављаног повраћања након узимања исте сумњиве намирнице2. Епизоде понављаног повраћања након узимања различитих намирница3. Екстремна летаргија без јасног узрока4. Значајно бледило без јасног узрока5. Долазак у хитну службу за помоћ, без јасног узрока6. Потреба за интравенском надокнадом течности, без јасног узрока7. Дијареја у року од 24 сата (обично 5-10 сати)8. Хипотензија9. Хипотермија

За постављање дијагнозе неопходно је присуство главног критеријума и најмање 3 минор критеријума.

Хронични FIPES

Тешка клиничка слика: када се редовно на дневној бази уноси намирница на коју постоји реакција.

Интермитентно, али прогресивно повраћање и дијареја (некада са крвљу), са дехидратацијом и метаболичком ацидозом.

Блажа клиничка слика: ниже дозе намирница на које постоји реакција, које се узимају повремено. Повремено повраћање и/или дијареја, обично са лошим напредовањем у телесној маси, али без дехидратације и метаболичке ацидозе.

Најважнији критеријум за постављање дијагнозе је престанак симптома у року од неколико дана након престанка уношења сумњиве хране и акутна појава симптома након поновне употребе тих намирница (повраћање у року од 1-4 сата и дијареја у року од 24 сата). Без потврде оралним провокацијским тестом, дијагноза је само претпоставка.

Табела 8. Дијагностички критеријуми за FIPES (70).

1.1.3.3 Еозинофилни езофагитис (ЕоЕ- енг. *Eosinophilic Esophagitis*)

Еозинофилни езофагитис је хронично, инфламаторно стање, посредовано *Th2* ћелијама, које се карактерише отежаним гутањем и хистолошки густом еозинофилном инфилтрацијом слузнице једњака са постепеним развојем фиброзе (74). Док је раније сматран врло ретким стањем, у последњих 20 година инциденција *ЕоЕ* се повећава, па се тренутно процењује да износи око 10 случајева на 100 000 људи годишње, док је преваленција између 10 и 50 случајева на 100 000 људи (75). Може се јавити у свим животним добима, али је најчешћи код особа од 20 до 40 година старости, са преминацијом мушког пола 3:1. 50-60 % пацијената којима је дијагностикован ЕоЕ су имали атопијски дерматитис (74).

Деца знатно ређе обољевају у односу на одрасле.

Клиничка слика је врло варијабилна, од врло изражених тегоба у виду отежаног, готово немогућег гутања свакодневно, до само повремене дисфагије услед конзумирања одређене чврсте хране. Остале тегобе су у виду горушице, регургитације хране и осећаја нелагодности у грудима. Блажи облици еозинофилног езофагитиса се касно дијагностикују због неспецифичних симптома, који се јављају само понекад, па пацијент није свестан да има проблем. За разлику од њих, код пацијената са израженом дисфункцијом једњака која се прогресивно погоршава значајно је нарушен квалитет живота, без обзира што овај поремећај није повезан са повећаним ризиком од малигне алтерације и фаталним исходом (76).

У настанку *ЕоЕ* учествује више фактора, унутрашњи (генетски) и спољашњи (антигени из хране и аеросола). Приликом контакта са алергеном покреће се запаљенска реакција путем презентације антигена, диференцијације *Th2* ћелија, које луче *IL-4*, *IL-5*, и *IL-13*. Затим долази до синтезе осталих медијатора, као што су *CCL26*/еотаксин-3 који регулишу производњу периостина (протеина значајног у миграцији и адхезији епителних ћелија) у фибробластима и епителним ћелијама. Протеолитички ензим, калпаин, заједно са филагрином и десмоглеином стимулише еозинофиле, што резултира поремећајем епителне баријере једњака. Чак сами еозинофили ослобађају *IL-9* са потенцијалним ефектом на мастоците (74). Према последњим истраживањима улогу у механизму настанка *ЕоЕ* има и повишен ниво укупног *IgG4*. Упркос томе што је улога *IgG4* антитела још увек нејасна,

закључено је да код пацијената са *EoE* у ламини проприји једњака постоје густи депозити *IgG4* (77). На основу тих депозита је чак могуће дијагностички разликовати пацијенте са *EoE* од оних који имају гастроезофагеални рефлукс (*GERD* - *енг. Gastroesophageal reflux disease*). Пошто специфични *IgG4* инхибира инфламаторни одговор базофила и мастоцита, претпоставља се да је он маркер нарушености епителне баријере, који је иницијално синтетисан како би ублажио последице *IgE* посредоване запаљенске реакције, али код атопијских особа узрокује заправо проинфламаторни процес (78).

Дијагноза *EoE* се поставља на основу клиничке и ендоскопске слике и специфичног хистопатолошког налаза слузнице једњака (више од 15 еозинофила у бар једном биоптату). Диференцијално дијагностички би прво требало размишљати у правцу *GERD-a*.

Терапија *EoE* подразумева дијету, одређене лекове и ендоскопску дилатацију једњака (код изражених стеноза, обично код старијих тинејџера и одраслих). У табели 9 су наведени терапијски поступци.

Поступак	Специфичне препоруке или доза
<u>Елиминациона дијета</u>	
- 6 намирница	Елиминација јаја, млека, пшенице, соје, морских плодова и коштуњавог воћа.
- 4 намирнице	Елиминација млека, пшенице, јаја и соје.
-на основу алергијских тестова	Елиминација намирница на основу резултата радиоалергосорбентног тестирања, кожних проба или тестирања преко атопијских фластера.*
<u>Омепразол (инхибитор протонске пумпе)</u>	Деца са телесном масом од 10 до 20 кг: 10 мг два пута дневно. Деца са телесном масом >20 кг: 20 мг два пута дневно. Одрасли: 40 мг једном или два пута дневно.
<u>Инхалаторни кортикостероиди</u>	
- Флутиказон	Деца: 220 до 440 µг два пута дневно. Одрасли: 440 до 880 µг два пута дневно.
- Будесонид	Деца: 0.25 до 0.5 мг два пута дневно Одрасли 1 до 2 мг два пута дневно

Табела 9. Терапијски поступци код ЕоЕ (79): *Код око 45% пацијената ова врста дијете потпуно елиминише проблем.

1.1.4 Дијагноза имунолошки посредованих реакција преосетљивости

Дијагностичке процедуре *IgE* посредованих реакција на храну су врло јасно и прецизно дефинисане и приказане на слици 8.

Серолошки и ин витро тестови нису довољни за постављање дијагнозе *IgE* алергије на храну, јер присуство ових антитела на специфичан алерген није увек праћено симптомима. Ово се објашњава чињеницом да поједини алергени из хране, који подстичу синтезу *IgE* антитела, немају алергену активност, тј. лако се разграђују и не прелазе GI баријеру у довољној количини за настанак алергијских симптома (6). Зато су провокацијски тестови врло корисни и неопходни за потврду алергије на неку намирницу. Кожни тестови се често примењују у пракси због једноставног начина извођења. Тим путем се открива *IgE* посредована дегранулација мастоцита, али ни њихови резултати нису увек повезани са симптомима. Постоји више врста кожных тестова: кожне пробе (*енг. skin-prick*), убудни тест (*енг. prick-to-prick*), интрадермални тест и атопијски фластери (*енг. atopy patch*). Ови последњи могу бити од користи за дијагностику одложених реакција преосетљивости посредованих *Th* ћелијама (6).

Орални провокацијски тест је најпоузданији за дијагностику клинички релевантних алергија на храну. Он подразумева стављање пацијента на елиминациону дијету, па поновно увођење сумњиве намирнице или извођење тзв. отвореног оралног провокацијског теста (*енг. open OFC*). Наиме, двоструко слепи, плацебо контролисани *OFC* тест је стандард у дијагностици алергија на храну (6). Међутим, због озбиљних здравствених последица које може изазвати, неопходности прецизног планирања и потребе за изузетном опремљеношћу клиника, ретко се користи у пракси. Новији дијагностички тестови који имају високу сензитивност и специфичност су ин витро мултиплекс тестови (мањи панел алергена са најчешћим тригерима, који укључују пречишћене алергене). Међутим, они ипак имају нижу сензитивност од одређивања специфичног *IgE* и кожных проба. Зато се намеће закључак да

су „златни стандард“ у дијагностици клинички релевантне алергија на храну анамнеза и кожане пробе. Ин витро тестови имају своју примену у специфичним клиничким ситуацијама, али позитиван специфични *IgE*, без одговарајуће анамнезе и клиничке слике упућује само на сензибилизацију, док негативан налаз не искључује постојање клинички релевантне алергије (6).

Међутим, код реакција преосетљивости типа III и IV још увек нису званично прецизиране дијагностичке процедуре. Док многи оспоравају одеђивање специфичног *IgG* као поузданог показатеља постојања интолеранције, све је више радова који показују неоспоран значај ових антитела у дијагностици. *IgG* су основна антитела секундарног имунског одговора. Она садрже 70-75% имуноглобулина у серуму и подељена су у 4 подтипа: *IgG1*, *IgG2*, *IgG3* и *IgG4*. Прва три подтипа активирају комплемент, док *IgG4* не показују ту способност (80). Када је присутна повећана пермеабилност GI баријере, услед нпр. инфламације или повећане физичке активности, што је случај код интолеранције на храну спортиста, нутритивни алергени продиру кроз епител и стимулишу стварање *IgG* антитела. На основу тога се сматра да *IgG* одговор на алергене из хране заправо указује на оштећење слuzнице која чини GI баријеру и развија се секундарно у односу на то оштећење, али је повезан и са уклањањем алергена. Селективност одговора на одређене алергене из хране је повезана са врстом и количиним продирућег алергена, као и његове отпорности на варење (82). Управо, због свега наведеног, јасно је да одређивање специфичних *IgG* антитела има велики значај за постављање дијагнозе интолеранције на неке намирнице и планирање елиминационе дијете, како би се смањиле тегобе пацијената и избегло даље оштећење GI баријере.



Слика 8. Дијагностичке процедуре код *IgE* посредованих реакција на храну (6).

1.2 ОДЛИКЕ ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА

Физичка активност је, према дефиницији Светске здравствене организације (*WHO- енг. World Health Organisation*), сваки покрет тела направљен услед контракције скелетних мишића који захтева потрошњу енергије. Под овим појмом се подразумева било која врста физичког рада, од обављања кућних послова, игре са децом, рекреативног вежбања, па до такмичење у различитим спортским дисциплинама и професионално бављење спортом. Грешка је изједначавати појмове физичке активности и физичког вежбања.

Вежбање је подкатегија физичке активности и представља планирану, понављану, јасно дефинисану и структурисану активност која има за циљ побољшање или одржавање једне или више компоненти физичке спремности (*WHO*).

Спорт је, од аматерских игара у циљу забаве и разоноде, временом евалуирао у конкурентну, професионалну индустрију (81). Дефинише се као организовано бављење физичком активношћу, конкурентног карактера, регулисано правилима, где је основни циљ остварити што бољи резултат. Професионалним спортистима је спорт основно занимање и за своје спортске способности добијају накнаду.

Спортска способност (физичка спремност или физички фитнес) подразумева могућност да се нека физичка активност изврши на адекватан и ефикасан начин. Спортисти своје способности (перформансе) унапређују свакодневним тренингом, правилном исхраном и адекватним одмором. Тренинг је пак, редовна, понављана и структурисана физичка активност на вишем нивоу од уобичајеног у циљу побољшања физичке спремности (82). Професионални спортисти имају тренинге високог интензитета, што значи да имају више од 10 сати тренинга недељно (83). Њихова физичка способност зависи од антропометријских (телесна композиција), биоенергетских (аеробна и анаеробна способност), психолошких и функционалних карактеристика самог спортисте. Функционалне карактеристике представљају способност органских система (кардиоваскуларни, респираторни, локомоторни, ендокрини и нервни) да се адаптирају на физичку активност.

1.2.1 Телесна композиција професионалних спортиста

Антропометријске карактеристике спортиста представљају заправо њихову телесну композицију. Она подразумева телесну висину (ТВ), телесну масу (ТМ) спортисте, али и његов телесни састав. У оквиру телесног састава се увек израчунава параметар који представља однос телесне висине и масе, а то је индекс телесне масе (*BMI* - *енг. body mass index*). Он се израчунава на следећи начин: $BMI = \text{ТМ (kg)}/\text{ТВ}^2 \text{ (m)}$. На основу индекса телесне масе направљена је класификација степена ухрањености (табела 10).

Класификација ухрањености	<i>BMI</i>
Потхрањеност	<18,5
Нормална ухрањеност	18,5-24,9
Прекомерна ухрањеност	$\geq 25,0$
Предгојазност	25,0-29,9
Гојазност	$\geq 30,0$
Гојазност I степена	30,0-34,9
Гојазност II степена	35,0-39,9
Гојазност III степена	$\geq 40,0$

Табела 10. Класификација ухрањености на основу *BMI* (WHO)

Међутим, овај параметар није довољан за процену телесног састава спортисте, јер узима у обзир целокупну ТМ, без уважавања специфичности конституције појединца, па је неопходно одредити безмасну телесну масу (*FFM* - *енг. fat free mass* или *LBM* - *енг. lean body mass*), и телесне масти (*FAT* - *енг. fat mass*). Код професионалних спортиста врло често је *BMI* већи од 25 kg/m^2 , али се не могу сматрати прекомерно ухрањеним, јер је то на рачун *FFM*, која је свакако пожељна.

Ниво процента телесних масти (*FAT%* - *енг. fat mass percentage*) се разликује код особа различитог пола и узраста, али и код спортиста у различитим спортовима. То је последица нутритивног, генетског и узрадног статуса, као и нивоа и врсте физичке активности појединца. У табели 11 су приказане просечне вредности *FAT%* у појединим спортовима. Значајне разлике су присутне услед различите врсте тренинга у различитим спортовима

(аеробни и анаеробни). У тимским спортовима саиграчи који играју на различитим позицијама имају различит проценат телесних масти. Тако, нпр. везни играч у фудбалу има значајно нижи *FAT%* од одбрамбеног играча, док голман има највиши *FAT%*.

Табела 11. Процент телесних масти у различитим спортовима

Спорт	Мушкарци	Жене
Кошарка	6-12 %	20-27 %
Боди билдинг	5-8 %	10-15 %
Бициклизам	5-15 %	15-20 %
Гимнастика	5-12 %	10-16 %
Скок у вис и у даљ	7-12 %	10-18 %
Хокеј	8-15 %	12-18 %
Маратон	5-11 %	10-15 %
Веслање	6-14 %	12-18 %
Бацање кугле	16-20 %	20-28 %
Дизање тегова	9-16 %	нема података
Рвање	5-16 %	нема података
Скијање	7-12 %	16-22 %
Спринтерске дисциплине	8-10 %	12-20 %
Фудбал	6-14 %	13-18 %
Пливање	9-12 %	14-24 %
Тенис	12-16 %	16-24 %
Триатлон	5-12 %	10-15 %
Одбојка	11-14 %	16-25 %

*Sports Nutrition, 2nd edition, Asker Jeukendrup and Michael Gleeson

1.2.2 Аеробна и анаеробна способност професионалних спортиста

За контракцију скелетног мишића, односно за физичку активност, неопходна је енергија која се добија разградњом аденозин-трифосфата (*ATP* - енгл. *adenosine triphosphate*). Постоје три доминантна пута којима се ослобађа енергија за мишићну контракцију: креатин фосфатни систем, анаеробна гликолиза и аеробни метаболизам.

Анаеробним путем ослобађа се енергија за почетак физичке активности и за краткотрајни мишићни рад високог интензитета, и то: 1. од стране креатин фосфата за интензивну физичку активност трајања до 10 секунди, на шта се надовезује 2. анаеробна гликолиза за активност која траје до 2 минута. Ослобађање енергије аеробним путем настаје након 2 до 4 минута од почетка физичке активности, као последица адаптације кардиореспираторног система на напор (84). Овим путем се постиже боља снабдевеност активних мишића кисеоником и омогућава дуготрајна физичка активност ниског или умереног интензитета.

Аеробна способност је потенцијал организма да аеробним метаболичким процесима (оксидациона разградња угљених хидрата и слободних масних киселина, а у мањој мери протеина) створи енергију за физички рад (84). Аеробна способност је дефинисана максималном потрошњом кисеоника (VO_{2max}).

VO_{2max} је количина кисеоника потребна за ослобађање максималне енергије добијене аеробним метаболизмом у јединици времена при раду максималног интензитета. Максимална потрошња кисеоника зависи од: 1. генетике (20-30%), 2. узраста (опада за 1% годишње након 25. године живота), 3. степена утренираности (20% је виша код добро утренираних особа), 4. врсте теста којим се процењује (покретна трака/бицикл/ергометар), 5. пола (15-30% су ниже вредности код жена), 6. телесне композиције (VO_{2max} опада са порастом *FAT%*) (84).

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем (*CPET*- енгл. *Cardiopulmonary Exercise Testing*) је један од најчешће коришћених тестова за директну процену VO_{2max} . Изводи се на ергометријским уређајима (најчешће покретна трака, али може бити и бицикл-ергометар или степ клупа), са маском на лицу, уз постепено повећање оптерећења до максималног напора. Том приликом се врши директна анализа гасова из издахнутог ваздуха. Аеробна способност је показатељ физичке способности спортисте, односно функционалне

адаптације његовог првенствено кардиоваскуларног и респираторног система, на физички напор. Спортисти са високом аеробном способношћу имају неопходан предуслов за постизање добрих резултата на такмичењу, али им она не гарантује успешност. Тако постоје доње референтне вредности VO_{2max} у многим спортовима, које се сматрају неопходним за постизање значајних резултата на националним или међународним такмичењима. На основу нивоа аеробне способности извршена је и класификација спортиста.

Спортска класа	Аеробна способност (VO_{2max})	
	Мушкарци	Жене
Средња	56-64 ml/kg/min	46-55 ml/kg/min
Висока	65-79 ml/kg/min	56-65 ml/kg/min
Врхунска	>80 ml/kg/min	>66 ml/kg/min

Табела 12. Класификација спортиста према нивоу аеробне способности (84).

1.2.3 Психолошки профил професионалних спортиста

Многе, вишегодишње студије су доказале да нема разлике у профилима личности спортиста и особа које то нису. Такође је показано да међу самим спортистима нема карактеристичних профила личности. Због специфичног начина живота, последњих деценија се спортски психолози баве индивидуалним приступом спортисти. Врши се њихова психолошка процена, креира се програм психолошке припреме, унапређују вештине комуникације међу спортистом, саиграчима и стручним тимом, помаже у кризним ситуацијама, организују психотерапијски рад и едукација (84). Психолошка припрема подразумева развијање и унапређење менталних вештина и стратегија, мотивације, самопоуздања, концентрације, контролу емоција, превазилажење стресних ситуација и такмичарске анксиозности, организацију времена и испуњавање циљева. Позитивно мишљење, визуелизација и имагинација, симулација услова такмичења, техника релаксације и дисања су неке од техника које се користе.

Психолошки профил успешног спортисте представља мотивисаног, ангажованог спортисту, који поставља реалне циљеве и реално процењује постигнуто, контролише емоције под притиском (*Coping* стратегије), поседује социјалне вештине, високо самопоуздање, висок ниво посвећености и одлучности, као и могућност визуелизације (84).

1.3 ИНТОЛЕРАНЦИЈА НА ХРАНУ И СПОРТ

Опште је познато да је адекватна исхрана веома важна за унапређење спортских способности (85). Различите врсте спортова имају и различите нутритивне потребе, па је управо то разлог за индивидуалним приступом. Без обзира на генералне смернице правилне исхране у спорту, њихова примена се разликује чак и међу спортистима који се баве истом дисциплином. Нутритивне потребе неког спортисте зависе од његовог начина живота, културе спорта, а највише од физиолошких захтева тренинга (86). Адекватна исхрана би требало да задовољи енергетске и нутритивне потребе сваког спортисте, са оптималним уносом макро и микронутријената, а све у циљу достизања и одржавања оптималног телесног састава и спортских способности, адаптације и опоравка између тренинга и такмичења, као и смањења ризика од болести и повреда на минимум.

Енергетски и нутритивни статус се израчунава на више начина: испитивањем уноса хране током протекла 24 сата, попуњавањем упитника о учесталости коришћења намирница или писањем дневника исхране (током 3-7 дана). Тродневни дневник исхране је најприхватљивији и најпоузданији начин за упознавање дијетарног уноса спортисте. То је и добар начин за увиђање грешака у личном режиму исхране, нпр.: мали број обилних оброка дневно, са великим размаком између, неразноврсна исхрана, са смањеним уносом воћа, поврћа, млека, млечних производа, воде и спортских пића на рачун повећаног уноса брзе хране и сокова, ограниченост у куповини здравих намирница услед честих путовања и такмичења, недовољно развијене кулинарске способности и недовољна нутритивна едукација.

Врхунски спортисти су свесни колико исхрана може побољшати њихово здравствено стање и спортске способности, па зато прибегавају различитим режимима. Најзаступљеније

су вегетаријанска и веганска исхрана, аутофагија или пост (*енг. fasting*), *FODMAP* дијета и *GFD* (87).

Атлетичари, првенствено они који се баве тркачким дисциплинама (спринт, средње и дуге стазе, штафете, препонске трке, брзо ходање) усвајају вегетаријанску и веганску исхрану из религиозних, здравствених, етичких, еколошких и естетских разлога. Преваљенција вегетаријанства у спорту није тачно утврђена, али се претпоставља да је слична као у општој популацији, што је око 22% (87). Међутим, примећено је да има тенденцију раста у зависности од земље, врсте спорта и тренутних трендова у исхрани (88). Предности ове врсте исхране се огледају у повећаном уносу антиоксиданаса и фитохемикалија у односу на спортисте који нису вегетаријанци, услед конзумирања више воћа и поврћа. Због природно високог садржаја угљених хидрата, може бити корисна за пуњење угљеним хидратима пред такмичење (87). Међутим, висок је ризик од дефицијенције кључних хранљивих материја (протеини, есенцијалне масне киселине) и микроелемената (витамин Б12 и витамин Д, калцијум, гвожђе, цинк, јод). Потврђено је и да су концентрације креатина и карнитина у миновању, коју су претежно присутни у месу, ниже код вегетаријанских спортиста, па је неопходна суплементација (89). Такође, овим режимом исхране је повећан унос влакана, што индукује рани осећај ситости, слабљење апетита, па самим тим смањен енергетски унос (ЕУ) (90).

Аутофагија, односно пост подразумева одсуство енергетског уноса током одређеног временског периода, од неколико сати до неколико дана (87). Поред религиозних разлога, многи спортисти прибегавају овом начину исхране у циљу губитка телесне масе и побољшања спортских способности. Постоји неколико врста поста, а најзаступљенији је интермитентни пост (*енг. intermittent fasting- IF*). Он подразумева периоде гладовања у трајању од 16-20 сати, док је преосталих 4-8 сати дозвољен неограничен унос хране. Овим видом исхране се теоретски остварује побољшање телесног састава спортиста и њиховог метаболизма (91). Међутим, једино истраживање спроведено на ову тему на популацији професионалних спортиста није показало значајне промене у *FAT%* и *FFM* у односу на спортисте који се нормално хране (92).

FODMAP дијета, о којој је било речи у поглављу о синдрому иритабилног колона, подразумева избегавање прехранбених производа са ферментабилним угљеним хидратима кратког ланца који се непотпуно апсорбују. Наиме, повећан унос *FODMAP*-а може бити

узрок погоршања гастроинтестиналних тегоба код спортиста. Недавна студија базирана на упитнику је показала да 55% спортиста самоиницијативно елиминише елиминише бар једну намирницу из *FODMAP* породице (храна богата лактозом, фруктозом, галакто-олигосахаридима, фруктанима и полиолима) (98). Постоји неколико студија које су показале значајно смањење ГИ тегоба код спортиста који примењују ову дијету (87). Занимљива је повезаност између смањеног уноса *FODMAP*-а и избегавања житарица које садрже глутен. Заправо, многи прехранбени производи богати глутеном садрже и високу концентрацију фруктана, који су из *FODMAP* породице. Тако су бројне студије које указују на *FODMAP* дијету као модулациони фактор за побољшање ГИ симптома код *NCGS*, уз елиминацију глутена (87).

Познато је да умерена физичка активност има позитивне ефекте на имунитет, као што су повећање имунокомпетенције и смањење ризика за инфекције у односу на седентарне особе (94). Међутим, веома интензивна и честа физичка активност, што је случај код професионалних спортиста, може имати негативне ефекте на имунски систем, а посебно је погођен гастроинтестинални тракт, као највећи имунолошки орган. Наиме, окидачи ГИ симптома покренути физиолошким одговором на вежбање развијају се двојачко: неуроендоринско-гастроинтестиналним и циркулаторно-гастроинтестиналним путем (95). Првим путем долази до промене интестиналног мотилитета и оро-ректалне пасаже услед повећане активације симпатичког нервног система. Циркулаторно-гастроинтестиналним путем се током интензивног тренинга смањује проток крви и расте температура у ГИТ-у, чиме се нарушавају уске везе (*енг. tight junctions*) између ентероцита што резултира повећањем пермеабилности ГИ баријере, бактеријске транслокације и системске инфламације (94, 95). То је заправо један од разлога за постојање повећане осетљивости у популацији професионалних спортиста на интолеранцију на храну (96). Ту чињеницу поткрепљује и податак да су гастроинтестинални симптоми најчешће пријављиване здравствене тегобе на међународним такмичењима (98). Управо због тога је пре 4 године установљен термин „гастроинтестинални синдром узрокован вежбањем (*GIS - енг. Exercise-induced gastrointestinal syndrome*)“. Овим термином су обухваћени сви ГИ симптоми настали услед нарушености интегритета и функције гастроинтестиналног тракта, а последица су интензивне физичке активности (99). Преваленција се креће од 30% до 50% спортиста, док је ГИ синдром узрокован вежбањем заступљен код чак 90% спортиста који

се баве спортовима издржљивости (100). Потпуно је јасно да ГИ тегобе умереног и високог интензитета негативно утичу на спортске способности, па је оправдана и врло значајна тема интолеранције на храну у спорту, којом се бави ово истраживање.

Упркос томе што постоји велика количина доказа о ефикасности елиминационе дијете код интолеранције у појединим патогеним стањима, готово да нема таквих података за популацију врхунских спортиста. Међутим, чињеница је да врхунски спортисти избегавају одређене намирнице без обзира на недостатак позитивних клиничких доказа. Тако је једна анкета која је обухватала велики број спортиста показала њихову велику приврженост исхрани без глутена (*GFD*) због уверења да она смањује ГИ тегобе, побољшава телесну композицију и унапређује спортску способност. Дакле, од њих 910, чак 41% који немају целијакију је избацило глутен из употребе и то 50% времена (97). Овоме је свакако допринело искуство Новака Ђоковића, једног од најбољих тенисера свих времена, који се сматра зачетником *GFD* револуције међу спортистима. Новак је још давне 2010. избацио глутен из исхране и за само 12 месеци је постао најбољи тенисер света. Занимљиво је да је већ након 2 недеље придржавања *GFD* осетио бенефите: био је енергичнији, буднији, бржи на терену, осећао се здравије и био је ментално јачи (101). Нови начин исхране је побољшао и његов телесни састав, у смислу смањења телесне масе и процента масти. У својој књизи „Сервирај за победу“, Новак је поделио своја искуства и био пример многим спортистима.

У претходним поглављима су детаљно описана најчешћа стања која настају услед интолеранције на храну, као што су нецелијачна осетљивост на глутен, синдром хроничног умора, синдром иритабилног колона, еозинофилни езофагитис. Сва ова стања се одликују тегобама које спортисти често пријављују, а које свакако утичу на њихове спортске способности. Због свега наведеног, интолеранција на храну у спорту се наметнула као врло значајна тема вредна истраживања.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Генерални циљ рада је испитати утицај тромесечне елиминационе дијете креиране на бази резултата специфичног *IgG* теста интолеранције на храну на ГИ симптоме и спортску способност код професионалних спортиста.

Специфични циљеви су:

1. Испитати да ли елиминациона дијета у трајању од 3 месеца доводи до промене нивоа *IgG* антитела у крви спортиста који имају интолеранцију на поједине намирнице.
2. Испитати како елиминациона дијета у трајању од 3 месеца утиче на гастроинтестиналне симптоме код спортиста интолерантних на неку намирницу.
3. Испитати утицај елиминационе дијете у трајању од 3 месеца на алергијске тегобе интолерантних спортиста.
4. Испитати утицај тромесечне елиминационе дијете на телесну композицију спортиста интолерантних на неку намирницу.
5. Испитати да ли елиминациона дијета од 3 месеца утиче на флексибилност интолерантних спортиста.
6. Испитати утицај тромесечне елиминационе дијете на аеробну способност спортиста интолерантних на поједине намирнице.
7. Испитати утицај тромесечне елиминационе дијете на мишићну снагу спортиста интолерантних на поједине намирнице.

Хипотезе студије су:

1. Тромесечна елиминациона дијета која искључује намирнице на које постоји интолеранција доводи до смањења нивоа специфичних *IgG* антитела у крви на те намирнице.
2. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доприноси смањењу гастроинтестиналних тегоба код професионалних спортиста.

3. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доприноси смањењу алергијских тегоба код професионалних спортиста.
4. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доводи до побољшања телесне композиције професионалних спортиста.
5. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доприноси повећању флексибилности код професионалних спортиста.
6. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција позитивно утиче на аеробну способност професионалних спортиста.
7. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција позитивно утиче на мишићну снагу професионалних спортиста.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Дизајн студије

Експериментална лонгитудинална клиничка студија је изведена у периоду од децембра 2015. до маја 2016. године у ординацији спортске медицине *Vita maxima*, захваљујући сарадњи са Удружењем за медицину спорта Србије и Антидопинг агенције Републике Србије.

3.2. Испитаници

У истраживању је учествовало 32 професионалних спортиста, узраста од 18 до 32 године, непушача, са >10 сати тренинга недељно (што се сматра тренингом високог интензитета) (83)).

На почетку студије су спортисти водили дневник исхране и дневник физичке активности у трајању од 3 дана. Такође су на почетку и на крају студије попуњавали специфичне

упитнике: *AQUA* (енг. *Allergy Questionnaire for Athletes*) и *GSRS* (енг. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*). Сваки спортиста је морао да се придржава индивидуалне елиминационе дијете креиране на основу резултата специфичног *IgG* теста интолеранције на храну. Све процедуре, укључујући специфичан *IgG* тест интолеранције на храну из крви, основни спортско-медицински преглед и кардиопулмонални тест физичким оптерећењем, су учињене на почетку студије и након тромесечне елиминационе дијете. Сви спортисти су током студије имали уобичајени тренинг и режим такмичења. Једини изузетак од њихове дневне рутине био је нови начин исхране.

Испитаници су били државни стипендисти Републике Србије, што значи да су остварили победе на националним, европским и светским такмичењима у свом спорту и дисциплини.

Експериментални протокол је одобрен од стране Етичког одбора Удружења за медицину спорта Србије (УМСС). Све експерименталне процедуре у студији су пратиле смернице утврђене Хелсиншком декларацијом. Спортисти су били упознати са свим процедурама, бенефитима и ризицима истраживања и пре укључења у студију су дали свој писмени пристанак.

3.3. Критеријуми за укључивање

Критеријуми укључења спортиста у студију су били: скор ≥ 5 на *AQUA* и скор ≥ 5 на *GSRS*, преосетљивост на бар једну од најчешће коришћених намирница (дефинисано као ниво *IgG* антитела за било коју намирницу $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$).

3.4. Критеријуми за искључивање

Критеријуми искључења су били: дијагноза целијачне болести, исхрана без глутена (енг. *gluten-free*) или вегетаријанска исхрана, хроничне болести и скорије хируршке интервенције (у последњих 6 месеци).

3.5. Методологија рада

На основу тродневног дневника исхране и физичке активности који су спортисти попуњавали на почетку студије истраживачи су имали увид о дневном енергетском уносу и потрошњи спортиста. Процена енергетског уноса (ЕУ) и уноса макро и микронутријената је учињена помоћу оригиналног нутритивног софтвера УМСС-а (направљеног на основу *EuroFIR* базе хране за Србију). Енергетска потрошња (ЕП) за сваког спортисту је израчуната према вредностима базалног метаболизма (добијеног преко *Tanita® BC-418MA* ваге) и коефицијентима приближне потрошње за различите активности (рачуна се као просечна вредност од 3 x 24 сата ЕП).

Елиминациона дијета је направљена за сваког спортисту на основу резултата специфичног *IgG* теста интолеранције на храну из крви, специфичних енергетских захтева и нутритивних навика. Индивидуална дијета је креирана тако да задовољи енергетски баланс (ЕУ=ЕП), унос угљених хидрата (55-60% од укупног ЕУ), масти (до 30% од укупног ЕУ) и протеина (15-20% од укупног ЕУ). Препоручени унос микронутријената био је према препорученом дневном уносу (*RDA - енгл. recommended dietary allowances*). Сваки спортиста је био у обавези да поштује прописану дијету без намирница на које је интолерантан у трајању од 3 месеца. Током тог периода присуство и интензитет ГИТ симптома су проверавани 2 пута недељно (анкетно), а телесна тежина спортиста је мерена два пута месечно (на 15 дана).

3.5.1 Гастроинтестиналне тегобе

GSRS (енгл. Gastrointestinal Symptom Rating Scale) је упитник од 15 питања којим се мери интензитет гастроинтестиналних тегоба (102). Питања су подељена у пет група, а свака група карактерише један синдром:

1. абдоминални бол (болови у трбуху, штуцање, мучнина, повраћање),
2. рефлукс (горушица, регургитација),
3. дијареја (учестала дефекација, размекшана столица, хитна потреба за дефекацијом уз осећај непотпуног пражњења),
4. ингестија (крчање црева, абдоминална дистензија, подригивање, флатус),

5. констипација (тврда столица, осећај непотпуног пражњења).

Спортисти су нумерички оцењивали своје субјективне симптоме од 0 (нема симптома, или се симптом јавља врло ретко) до 3 (веома јак интензитет и фреквенција симптома). На основу њихових одговора је израчунат укупан *GSR* скор, као и скор за сваки синдром од пет горе наведених. Овај упитник су спортисти попуњавали два пута: на почетку и на крају студије.

3.5.2 Алергијске тегобе

AQUA (енг. *Allergy Questionnaire for Athletes*) је упитник специјално дизајниран за мерење алергијских симптома код спортиста. Састоји се од 25 питања која су степенована од 1 до 5, у зависности од позитивне предиктивне вредности. Укупни *AQUA* скор од ≥ 5 указује на позитивну предиктивну вредност за алергију (103).

Спортисти су попуњавали *AQUA* упитник на почетку студије и након тромесечне елиминационе дијете.

3.5.3 Специфичан *IgG* тест интолеранције на храну 22

Узорци крви за овај тест су прикупљани из кубиталне вене спортиста пре кардиопулмоналног тестирања на почетку и на крају студије. Серум је одвојен центрифугирањем 3500 x g, 10 минута. *IgG* тест интолеранције на храну (*R-Biopharm AG*[®]-*Spec. IgG foodscreen Prescreen 1*) је имуноензимски тест (*ELISA* - енг. *enzyme-linked immunosorbent assay*) за квантитативно одређивање специфичних *IgG* антитела на алергене из хране у људском серуму. Овај тест је коришћен за откривање присуства интолеранције код спортиста за 22 најчешће конзумиране намирнице у исхрани: пиринач, глутен, кравље млеко, овчије млеко/сир, козије млеко/сир, кокошија јаја, јастог, соја, грашак/боранија, шаргарепа, слатка паприка, парадајз, ананас, банана, поморанца, лешник, бадем, квасац, мед, бели лук, ванила и пилетина. Укратко, тест је изведен на микро титарским плочама са 96 резервоара, који су премазани алергенима из хране. Серуми испитаника, стандардни и контролни серуми пипетирани су у одговарајуће резервоаре, инкубирани на собној температури (*RT*- енг. *room temperature*) током 90 минута. Серуми испитаника су

разблажени 100 пута за анализу специфичних *IgG* антитела на храну. Материјал који је био вишак, тј. није се везао је уклоњен испирањем физиолошким раствором пуферованим фосфатом (*PBS* - *енг. phosphate buffered saline*). Затим су антихумана *IgG* антитела коњугована са алкалном фосфатазом и инкубирана 90 минута на *RT*. Сваки невезан коњугат је испиран са *PBS*. На крају је додат супстрат (пара-нитрофенил фосфат). Након 30 минута измерена апсорбанција је била 405 *nm*, пошто је помоћу читача *ELISA* плоче (*Ascent 6-384 Suomi, MTX Lab Systems Inc., Vienna, VA, USA*) одбијена референтна таласна дужина од 620/630 *nm*.

Резултати теста су подељени у пет група према нивоу *IgG* антитела: нема осетљивости (0-7.5 $\mu\text{g/ml}$), ниска осетљивост (7.5-12.49 $\mu\text{g/ml}$), повишена осетљивост (12.5-19.99 $\mu\text{g/ml}$), висока осетљивост (20.0 - 49.99 $\mu\text{g/ml}$), веома висока осетљивост ($\geq 50 \mu\text{g/ml}$). Сви спортисти који су имали ниво *IgG* антитела за било коју намирницу $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ су сматрани интолерантним.

3.5.4 Основни спортско-медицински преглед

Овај преглед подразумева антропометрију спортиста и одређивање њихове телесне композиције, 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) у миру, мерење артеријског притиска у миру, динамометрију и тест флексибилности. Телесна композиција (телесна маса, *BMI*, *FAT%*, *FFM*) је одређивана *Tanita® BC-418MA* вагом. Мерење је извођено методом биоимпеданце сваког пута ујутру, под истим условима, на почетку и на крају студије (слика 9).



Слика 9. Мерење телесне композиције

Флексибилност задње ложе спортиста је одређивана помоћу “*sit and reach*” (седи и досегни) теста, верзијом из *Eurofit* тестова (104). Спортисти су седећи на поду, са исправљеним ногама у коленима, петама ослоњеним на кутију, рукама укрштеним једном испод друге и длановима окренутим ка поду, покушавали да се истегну што више према стопалима, а преко кутије. Дистанца између прстију на ногама и врхова прстију шака је мерена у сантиметрима (слика 10). Тест су изводили два пута и бољи резултат је узет у обзир. Овај тест је, такође, извођен на почетку и на крају студије.



Слика 10. Извођење “*sit and reach*” теста флексибилности.

3.5.5 Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем (*CPET*) је извођен на покретној траци (*H-P-COSMOS®*). Пре сваког тестирања се вршила калибрација *CPET* система према тзв. *STPD* критеријумима (енгл.: *ST*–*standard temperature*/стандардна температура гаса: 0°; *P*–*pressure*/притисак: 760 mmHg; *D*–*dry equivalent*/суви ваздух) . Спортисти су носили маску на лицу и мобилни ЕКГ уређај (*Quarck® T 12x, Wireless 12-lead ECG*) на леђима. Трчали су максимални прогресивни тест. Почетна брзина је била 4 km/h и елевација покретне траке од 3°. На сваких 30 секунди брзина се повећавала за 1 km/h, док је елевација остала константна током трајања теста. Максимална потрошња кисеоника (VO_{2max}) је мерена директно за сваки удах (енг. *breath-by-breath*) помоћу *Quark CPET* система (*Cosmed®*). Срчана фреквенција – *HR* (енг. *heart rate*) спортиста је праћена све време теста путем ЕКГ уређаја. Сви спортисти су урадили максимални тест, што подразумева остварење следећих критеријума:

1. вредност достигнуте срчане фреквенције 90% или више од предвиђеног теоријског максимума (HR_{max}) за пол и узраст, који се израчунава 200-број година живота,
2. коефицијент респираторне размене гасова - *RER* (енг. *respiratory exchange ratio*) > 1.10,
3. плато у максималној потрошњи кисеоника (VO_{2max}) и поред повећања оптерећења (разлике у вредностима VO_{2max} мање од 150 мл/мин пред сам крај *CPET*),
4. субјективни осећај исцрпљености.

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем су сви спортисти радили по два пута (на почетку и на крају студије) (слика 11).



Слика 11. Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем (СПЕТ)

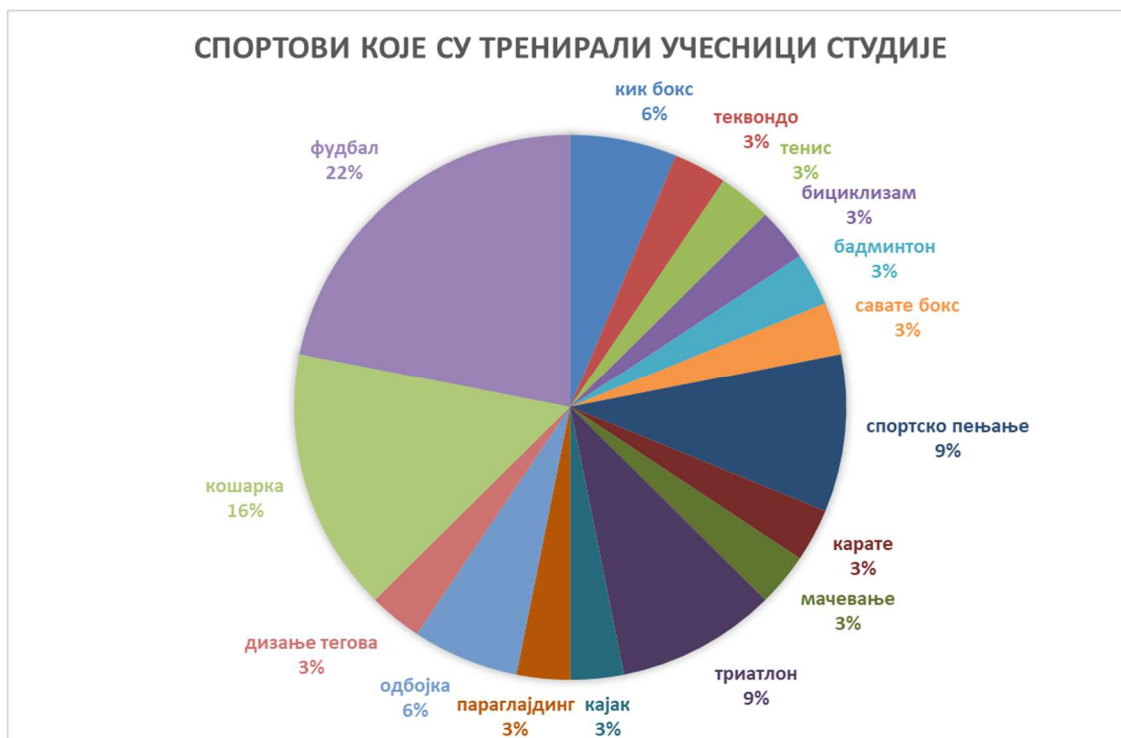
3.6 Статистичка методологија

За обраду података коришћен је статистички пакет *SPSS 23.0 for Windows (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL)*. Подаци су приказани као аритметичка средина и стандардна девијација за нумеричке континуиране варијабле нормалне расподеле, као и медијана и 95% интервал поверења за варијабле где је дистрибуција одступала од нормалне. Природа расподеле континуираних варијабли тестирана је *Shapiro-Wilk* тестом, док је хомогеност варијансе проверена *Levenov* тестом. За тестирање разлика средњих вредности континуираних варијабли нормалне расподеле коришћен је упарени Студентов т-тест, док су *Wilcoxon signed-rank* тестом поређене вредности варијабли чија је дистрибуција одступала од нормалне. За испитивање корелације између параметарских варијабли коришћен је *Pearson* тест, а за непараметарске варијабле *Spearman* тест корелације ранга. Разлике су сматране за значајне када је р вредност била мања или једнака 0,05.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Општи подаци о испитаницима

Студију је започело 40 спортиста, али је 8 одустало током првих месец дана услед немогућности да испоштују прописан начин исхране. Истраживање је успешно завршило 32 професионалних спортиста: 18 мушкараца (узраста 25 ± 7 година) и 14 жена (узраста 25 ± 4 година). Највећи број испитаника је тренирао фудбал (7), затим кошарку (5), триатлон (3), спортско пењање (3), одбојку (2), кик-бокс (2), док је по један спортиста тренирао теквондо, тенис, бициклизам, бадминтон, савате бокс, карате, мачевање, кајак, параглајдинг и дизање тегова (слика 12).



Слика 12. Процентуални удео спортова међу учесницима истраживања.

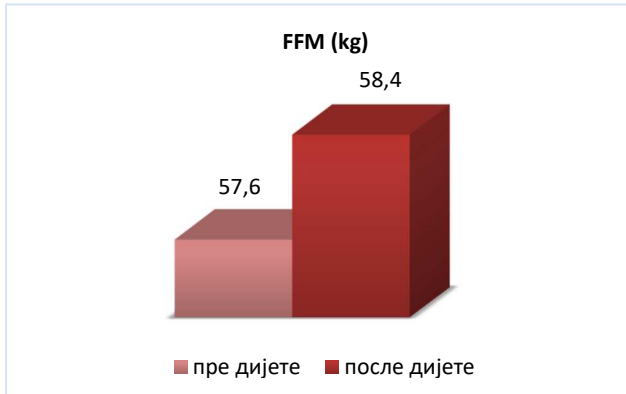
4.2 Утицај дијете на телесну композицију испитаника

У табели 13 су приказане антропометријске карактеристике спортиста иницијално и након тромесечне елиминационе дијете. Телесна висина спортиста се није значајно разликовала, као ни телесна маса и *BMI*, што је било и очекивано.

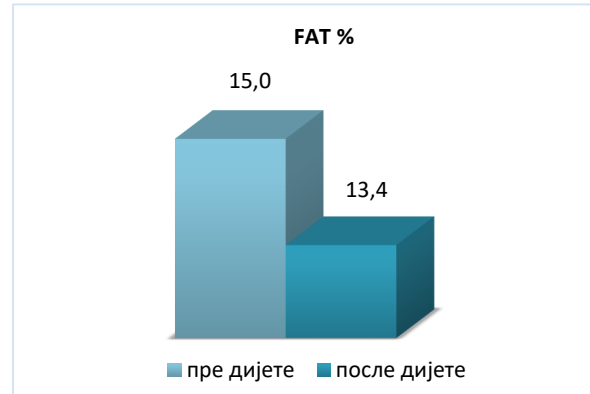
	На почетку	На крају	<i>p</i> вредност
Телесна висина (cm)	171,9±9,7	172,2±9,5	0,17
Телесна маса (kg)	68,3±12,5	67,7±12,2	0,13
<i>BMI</i> (kg/m²)	22,9±2,9	22,8±2,8	0,23
<i>FFM</i> (kg)	57,6±10,6	58,4±10,6	0,03*
<i>FAT</i> (%)	15,0 (11,8 до 18,2)	13,4 (9,9 до 16,9)	0,001*

Табела 13. Телесна композиција спортиста на почетку и на крају студије. Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна девијација, односно као медијана и 95% интервал поверења. **p*<0.05.

Међутим, безмасна телесна маса и проценат масти значајно су се разликовали на почетку и на крају студије (слике 13 и 14).



Слика 13. Разлика у FFM на почетку и на крају студије.



Слика 14. Разлика у FAT% на почетку и на крају студије.

Када су у питању вредности телесних масти распоређене по половима, мушкарци су имали нижи FAT% у односу на жене, што је било и очекивано. Код оба пола је дошло до значајног снижења ових вредности након тромесечне елиминационе дијете, и то: код мушкараца са $11,5 \pm 3,9$ на $10,2 \pm 5,4$ ($p=0,02$), код жена са $18,8 \pm 8,4$ на $17,2 \pm 9,1$ ($p=0,01$).

4.3 Утицај дијете на мишићну снагу испитаника

Мишићна снага спортиста мерена је динамометром и оцењена је са 3 (добар) на скали од 1 (недовољан) до 5 (одличан), а према класификацији *Canadian Public Health Association Project* (105). Није примећена значајна разлика у мишићној снази спортиста на почетку и на крају студије (табела 14).

<i>Снага (kg)</i>	<i>Пре дијете</i>	<i>После дијете</i>	<i>p вредност</i>
<i>Десна рука</i>	43,9 (38,2 до 49,6)	45,0 (39,3 до 50,6)	0,09
<i>Лева рука</i>	41,6 (36,0 до 47,2)	42,3 (36,9 до 47,6)	0,18
<i>Д+Л</i>	85,5 (74,3 до 96,7)	87,3 (76,4 до 98,1)	0,12

Табела 14. Мишићна снага спортиста на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медијана и 95% интервал поверења. Ниво статистичке значајности је $p < 0,05$.

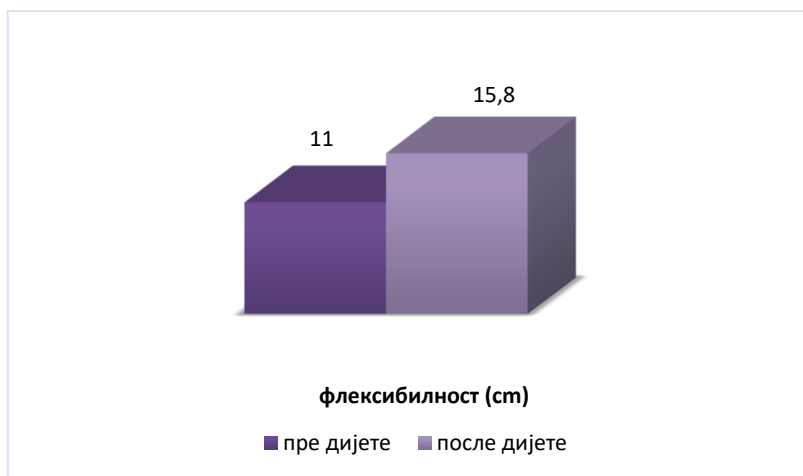
4.4 Утицај дијете на флексибилност испитаника

Флексибилност задње ложе и трупа спортиста је мерена „sit and reach“ тестом и оцењена је као 3 (добар) на скали од 1 (недовољан) до 5 (одличан), а према *Canadian Public Health Association Project* класификацији. Детаљни подаци су приказани у табели 15.

	<i>Пре дијете</i>	<i>После дијете</i>	<i>p вредност</i>
<i>Флексибилност (cm)</i>	-11,0 (7,7 до 14,3)	-15,8 (12,7 до 19,0)	0,001*

Табела 15. Флексибилност спортиста на почетку и на крају студије. Резултати су приказани као медијана и 95% интервал поверења. * $p < 0,05$.

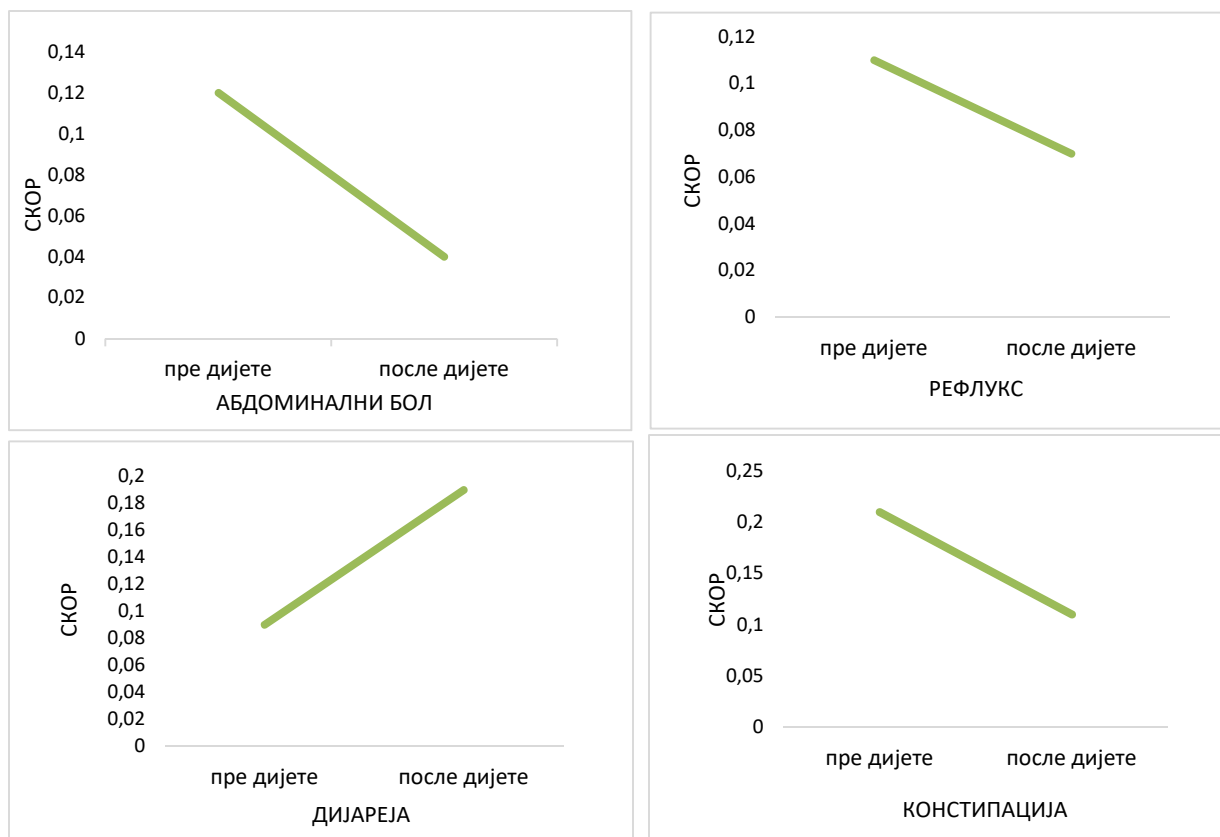
Уочено је значајно повећање флексибилности трупа и задње ложе спортиста на почетку студије и након тромесечне елиминационе дијете (слика 15).



Слика 15. Флексибилност спортиста на почетку и на крају студије.

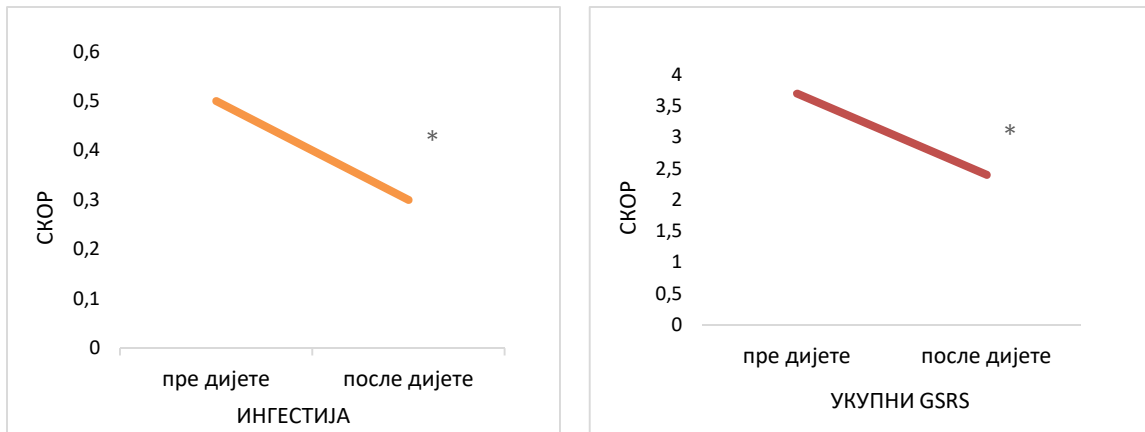
4.5 Утицај дијете на ГИ тегобе испитаника

Анализом упитника о гастроинтестиналним тегобама спортиста нису уочене значајне разлике у резултатима који представљају скорове за абдоминални бол ($p=0,13$), рефлукс ($p=0,68$), дијареју ($p=0,07$) и констипацију ($p=0,17$) (графикон 2).



Графикон 2. Резултати упитника за абдоминални бол, рефлукс, дијареју и констипацију. Резултати су приказани као медијана и 95% интервал поверења.

Међутим, скор за синдром ингестије и укупан скор упитника су се значајно променили у смислу смањења тегоба (*графикон 3*). То заправо значи да је тромесечна елиминациона дијета утицала на смањење ГИ тегоба код спортиста, а посебно оних које спадају у синдром ингестије (крчање црева, абдоминална дистензија, подригивање, флатус).



Графикон 3. Резултати за синдром ингестије и укупан GRSRS скор. Резултати су приказани као медијана и 95% интервал поверења. * $p < 0,05$.

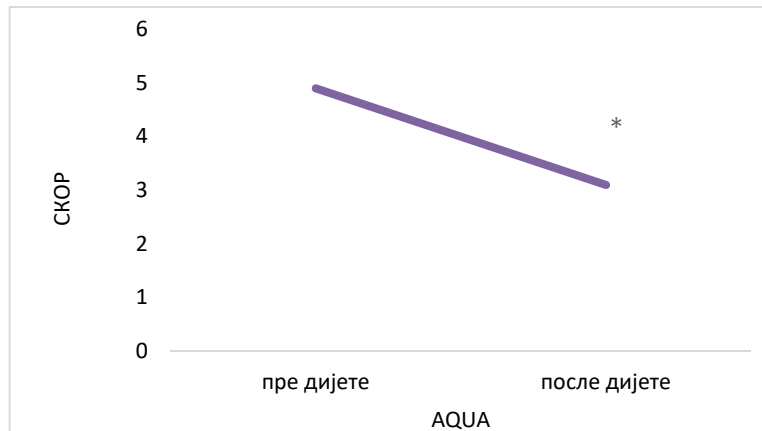
4.6 Утицај дијете на алергијске тегобе испитаника

Алергијске тегобе спортиста су провераване AQUA упитником. Анализом упитника утврђена је значајна разлика у вредностима скорова на почетку и на крају студије (табела 16).

	Пре дијете	После дијете	<i>p</i> вредност
AQUA	4,9 (3,9 до 5,9)	3,1 (2,1 до 4,1)	0,001*

Табела 16. Вредности скова AQUA упитника на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медијана и 95% интервал поверења. * $p < 0,05$.

Дакле, елиминациона дијета у трајању од три месеца је позитивно утицала на алергијске тегобе спортиста у смислу њиховог смањења (графикон 4).



Графикон 4. Алергијске тегобе на почетку и на крају студије. * $p < 0,05$

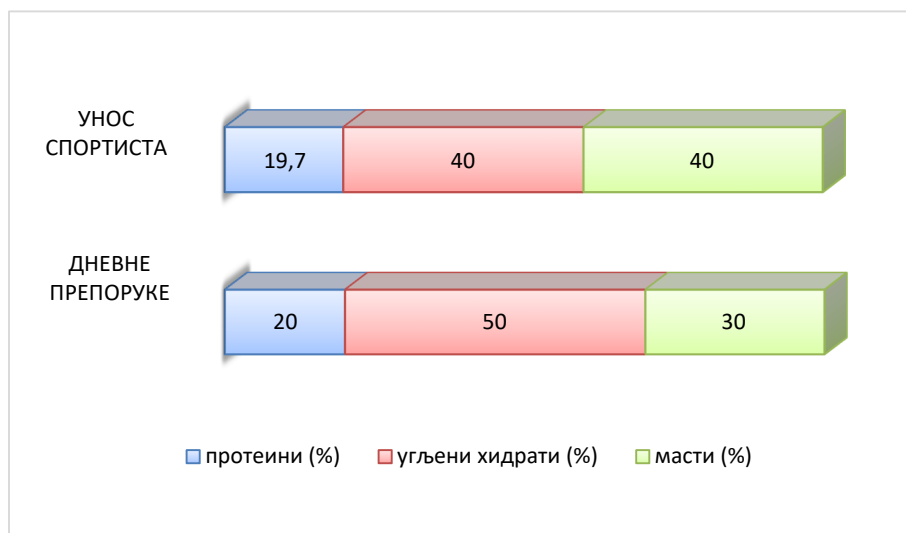
4.7. Нутритивни статус испитаника

Анализа дневника исхране и физичке активности, који су спортисти попуњавали на почетку студије, показала је одсуство енергетског баланса. ЕУ (2621 ± 570 kcal) је био нижи од ЕП (3241 ± 746 kcal), што указује да су спортисти били у енергетском дефициту. Даљом анализом дневника исхране уочено је значајно одступање уноса воде, влакана, угљених хидрата и масти у односу на препоруке Светске здравствене организације (*WHO*) (табела 17).

Нутријент	Дневни унос	RDA
Вода (ml)	2076±988	3500-4500
Биљна влакна (g)	11.7±5.8	25-30
Протеини (%)	19.7±5.9	15-20
Угљени хидрати (%)	40.2±12.1	55-60
Масли (%)	40.1±9.3	20-30

Табела 17. Унос воде и макронутријената код спортиста у односу на препоручене дневне вредности. Резултати су представљени као средња вредност±SD.

Дакле, спортисти су уносили више масли од препоручених вредности, а мање воде, биљних влакана и угљених хидрата. Унос протеина је био у оквиру препорука WHO (слика 16).



Слика 16. Заступљеност макронутријената у исхрани спортиста у односу на дневне препоруке.

Такође, унос свих микронутријената је одступао од препоручених вредности према RDA (табела 18). Тако су спортисти имали повећан дневни унос натријума, магнезијума и

калцијума, а снижен унос јода и цинка, као свих витамина, осим витамина А и Ц. Такође, и дневни унос холестерола и засићених масних киселина је био повишен.

<i>Нутријент</i>	<i>Дневни унос</i>	<i>RDA</i>
<i>Холестерол (mg)</i>	326,3±276,9	300
<i>Засићене масне киселине (g)</i>	25±12	13
<i>Калцијум (mg)</i>	1062±797	1000
<i>Јод (μg)</i>	67,7±59,5	150
<i>Гвожђе (mg)</i>	15,9±11,3	8-18
<i>Селен (μg)</i>	48,8±34,7	55
<i>Натријум (mg)</i>	2688±1699	2300
<i>Цинк (mg)</i>	8,57±4,91	11
<i>Магнезијум (mg)</i>	353,7±161,4	350
<i>Витамин А (μg)</i>	2696±8835	700-900
<i>Витамин Е (mg)</i>	11,3±6,9	15
<i>Витамин Д (μg)</i>	2,1±2,4	20
<i>Витамин Ц (mg)</i>	83,0±64,06	75-90
<i>Витамин К (μg)</i>	33,2±45,9	90-120

Табела 18. Унос микронутријената код спортиста у односу на препоручене дневне вредности. Резултати су представљени као средња вредност±SD.

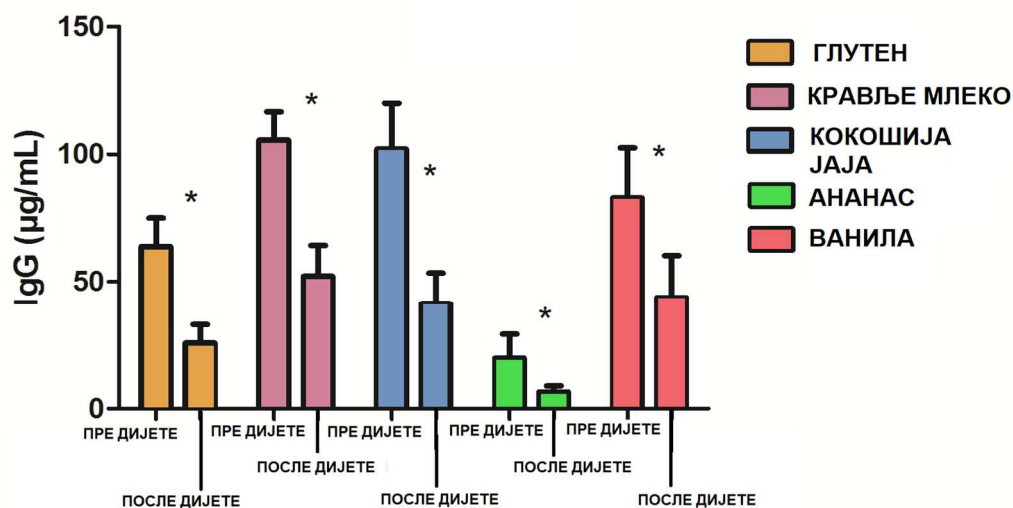
4.8 Утицај дијете на ниво специфичних IgG антитела

Ниво специфичних *IgG* антитела је значајно снижен након тромесечне елиминационе дијете код свих спортиста и за скоро све намирнице (*табела 19*). Једини изузетак је била соја код које постојала значајна нумеричка разлика у нивоу *IgG* антитела на почетку и на крају студије, али без статистичке значајности. Број специфичних антитела за јастога је био у референтним вредностима за све спортисте, док је код чак 31 спортиста био интолерантан на глутен. Остале намирнице на које је био велики број спортиста интолерантан су: кокшија јаја, кравље млеко и ванила. Занимљива је чињеница да се број интолерантиних спортиста на банану (1 спортиста) повећао током студије (2 спортиста).

Највеће промене у нивоу *IgG* антитела су уочене за глутен, кравље млеко, кокошија јаја, ананас и ванилу (*слика 17*).

Намирница	Пре дијете		После дијете	
	<u>Интолерантни (n)</u>	<u>ниво IgG At</u>	<u>Интолерантни (n)</u>	<u>ниво IgG At</u>
Пиринач	3	4,5 (1,1 до 7,9)	2	2,4 (0,5 до 4,3)*
Глутен	31	63,9 (42,2 до 85,5)	29	25,8 (11,8 до 39,8)*
Кравље млеко	27	105,6 (83,8 до 127,2)	26	52,1 (28,3 до 75,9)*
Овчије млеко/сир	16	18,2±7,5	13	12,6±6,9*
Козије млеко/сир	19	17,1 (9,9 до 24,3)	15	11,7 (6,3 до 17,1)*
Кокошија јаја	29	102,0 (66,7 до 137,3)	27	41,3 (20,0 до 62,5)*
Јастог	0	-	0	-
Соја	1	3,4 (-0,8 до 7,6)	1	2,1 (-1,1 до 5,3)
Грашак/боранија	8	7,0 (3,1 до 10,9)	0	4,2 (1,9 до 6,5)*
Шаргарпа	4	5,1 (-0,1 до 10,3)	0	1,9 (-0,2 до 3,9)*
Слатка паприка	6	9,9 (-0,1 до 19,8)	3	4,4 (0,3 до 8,5)*
Парадајз	4	4,7 (-0,7 до 10,1)	2	2,3 (-0,7 до 5,3)*
Ананас	8	19,7 (-6,6 до 46,0)	4	6,6 (-0,02 до 13,22)*
Банана	1	3,3±9,1	2	2,9±6,5*
Поморанца	3	4,5 (-0,6 до 9,6)	0	2,1 (0,1 до 4,1)*
Лешник	14	25,3 (3,6 до 47,0)	11	19,1 (0,04 до 38,2)*
Бадем	12	28,0 (2,5 до 53,5)	9	16,0 (0,01 до 31,9)*
Квасац	4	9,0 (-2,8 до 20,8)	2	5,4 (-1,1 до 11,9)*
Мед	12	10,8 (6,8 до 14,8)	4	5,1 (2,9 до 7,3)*
Бели лук	18	21,5 (10,7 до 32,3)	11	13,5 (4,6 to 22,4)*
Ванила	27	82,9 (42,6 до 123,2)	19	43,8 (9,9 до 77,7)*
Пилетина	1	1,9±5,6	0	0,9±2,7*

Табела 19. Број интолерантних спортиста и ниво IgG антитела на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као средња вредност±SD или као медијана и 95% интервал поверења. *p<0,05.



Слика 17. Разлика у нивоу антитела за неке намирнице. * $p < 0,05$.

4.9 Утицај дијете на аеробну способност испитаника

Статистичком анализом није уочена значајна разлика у вредностима срчане фреквенције (*HR* - *енг. heart rate*) у миру, систолног артеријског притиска (*TAs* - *енг. tensio arterialis systolic*) у миру и дијастолног артеријског притиска (*TAd* - *енг. tension arterialis diastolic*) у миру спортиста на почетку и на крају студије (табела 20). Овакви резултати су били потпуно очекивани и представљају секундарни исход истраживања.

	Пре дијете	После дијете	<i>p</i> вредност
<i>HR</i> (u/min)	59,8±8,9	57,7±8,7	0,07
<i>TAs</i> (mmHg)	103,2 (98,4 до 107,9)	105,9 (101,4 до 110,4)	0,20
<i>TAd</i> (mmHg)	65,7 (61,9 до 69,4)	66,8 (63,4 до 70,3)	0,40

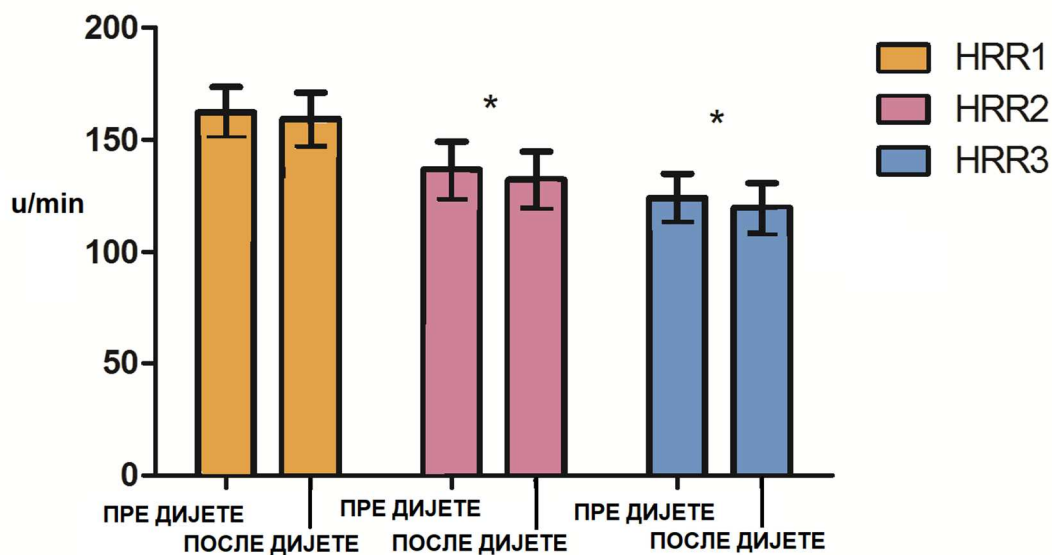
Табела 20. Вредности срчане фреквенције и артеријског притиска на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као средња вредност±SD или медијана и 95% интервал поверења. $p < 0,05$.

Статистичком обрадом података уочено је да се VO_{2max} није значајно променио у односу на почетак студије. Такође, није било значајне разлике у вредностима максималне срчане фреквенције (HR_{max} - *heart rate maximal*), максималног артеријског притиска (TAs_{max} , TAd_{max}), трајања теста (t) и достигнуте максималне брзине (V_{max}) на почетку и на крају истраживања. Међутим, дошло је до значајног снижења срчане фреквенције у другом (HRR_2 - *енг. heart rate recovery 2*) и трећем минути опоравка (HRR_3 - *енг. heart rate recovery 3*). У првом минути опоравка срчане фреквенције (HRR_1 - *енг. heart rate recovery 1*) није било статистички значајне разлике, али је видљива нумеричка разлика (слика 18). Уочава се и тренд ка значајној разлици у респираторном коефицијенту (RER - *енг. respiratory exchange ratio*) у смислу његовог повећања након дијете. У табели 21 су наведени сви испитивани параметри.

	На почетку	На крају	<i>p</i> вредност
VO_{2max} (ml/kg/min)	54,4±11,1	53,5±10,2	0,36
HR_{max} (u/min)	190,8±8,7	189,9±8,4	0,62
$HR_{naRER=1}$ (u/min)	184,9 ±8,5	184,4±9,3	0,14
RER	1,06 (1,03 до 1,2)	1,10 (1,06 до 1,20)	0,05*
$V_{naRER=1}$ (km/h)	15,1±3,9	15,2±3,0	0,84
V_{max} (km/h)	16,2±3,6	15,9±3,2	0,12*
HRR_1 (u/min)	162,3±11,2	159,4±11,7	0,14
HRR_2 (u/min)	136,7±12,6	132,2±12,5	0,03*
HRR_3 (u/min)	124,1±10,9	119,8±10,9	0,01*
TAs_{max} (mmHg)	158,2 (149,4 до 167)	154,3 (146,8 до 161,8)	0,24
TAd_{max} (mmHg)	74,5 (70,1 до 70,0)	75,9 (75,2 до 80,6)	0,46
t (sec)	685,4 (625,5 до 745,3)	634,2 (573,4 до 694,9)	0,26

Табела 21. Параметри који су мерени током СРЕТ. Резултати су представљени као средња вредност±SD или као медијана и 95% интервал поверења. * $p < 0,05$. VO_{2max} -максимална потрошња кисеоника, HR_{max} - максимална срчана фреквенција, RER -респираторни коефицијент, $HR_{naRER=1}$ - срчана фреквенција на

$RER=1$, $V_{naRER=1}$ - брзина на $RER=1$, V_{max} - максимална брзина, HRR_1 - срчана фреквенција у 1. минуту опоравка, HRR_2 - срчана фреквенција у 2. минуту опоравка, HRR_3 - срчана фреквенција у 3. минуту опоравка, TAs_{max} - максимални систолни притисак, TAd_{max} - максимални дијастолни притисак.



Слика 18. Опоравак срчане фреквенције у прва 3 минута одмора на почетку и на крају студије. * $p < 0,05$.

У табели 22 су наведене корелације пронађене приликом поређења нутритивног статуса, скорова упитника, намирница на које постоји интолеранција и спортске способности испитаника студије.

<i>средња јачина корелације (0,3-0,49)</i>		<i>велика јачина корелације (0,5-1,0)</i>	
позитивна	негативна	позитивна	негативна
TM - VO _{2max}	ингестија - трајање теста	VO _{2max} - FFM	VO _{2max} - FAT%
унос масти - унос засићених масних киселина	AQUA - мед	VO _{2max} – унос протеина	флексибилност-лешник
ЕУ-унос калцијума	HR _{max} - кравље млеко	FFM -унос протеина	флексибилност-бадем
ЕУ-унос магнезијума	флексибилност - глутен	снага- V _{max}	кравље млеко - унос угљених хидрата
унос влакна-унос витамина Ц	флексибилност - GSRS	снага- V _{на R=1}	унос угљених хидрата-унос протеина
унос магнезијума - унос калцијума	флексибилност - мед	снага-трајање теста	унос угљених хидрата-унос масти
унос холестерола - унос натријума	ЕУ- VO _{2max}	GSRS - AQUA	глутен - VO _{2max}
HRR ₃ - глутен	TM - унос угљених хидрата	кокошија јаја - ЕП	унос угљених хидрата - VO _{2max}
GSRS - HRR ₂		овчије млеко/сир - ЕП	
GSRS - HRR ₃		TM - FFM	
HRR ₂ - мед		GSRS - кокошија јаја	
HRR ₃ - мед			
кравље млеко - GSRS			

Табела 22. Корелације су приказане у односу на вредности Пирсмановог (r) или Спирмановог (ρ) коефицијента у зависности од природе дистрибуције варијабли.

5. ДИСКУСИЈА

Резултати ове студије указали су да тромесечна елиминациона дијета креирана на основу специфичних *IgG* антитела смањује гастроинтестиналне и алергијске тегобе спортиста и повећава њихове спортске способности. Поред наведеног научног доприноса и отварања могућности за даља истраживања на ову тему, незанемарљив допринос овог истраживања је у комплетној евалуацији професионалних спортиста, државних стипендиста Републике Србије.

5.1 Утицај дијете на ГИ тегобе и ниво *IgG* антитела

Позитиван ефекат елиминационе дијете на основу *IgG* антитела је одавно доказан код мигренозних главобоља, синдрома иритабилног колона, депресије, различитих гастроинтестиналних непријатности, синдрома малапсорпције, хроничне сидеропенијске анемија, синдрома хроничног умора, хроничног ринитиса, екцема и других кожных реакција, гојазности, хипертензије, мигрене, дијабетес мелитуса типа 2, хипотиреоидизма, депресије, астме (1, 5, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Раније је поменуто да је гастроинтестинални синдром узрокован вежбањем заступљен код чак 90% спортиста који се баве спортовима издржљивости (100). Међутим, делује да је ово прва студија која се бави испитивањем елиминационе дијете креиране на бази специфичних *IgG* антитела на спортске способности и ГИ тегобе код професионалних спортиста.

Свакако један од најзначајнијих резултата испитивања је значајно смањење ГИ тегоба код спортиста, на шта је указао значајно нижи укупан *GSRS* скор. Наиме, након тромесечне елиминационе дијете испитаници су пријављивали мање тегоба везаних за ГИ дисфункцију, а посебно за синдром ингестије (крчање црева, адбоминалну дистензију, подригивање, флатусе). Пуно је истраживања која се баве утицајем дијете без глутена (*GFD*) код

спортиста са целијакијом, и која указују на значајно снижење ГИ тегоба у смислу абдоминалне дистензије и умора (106). Такође, многи радови указују на проблем доступности производа без глутена овим спортистима у трговинама и значајној разлици у нутритивној вредности између *GF* (енг. *Gluten Free*) и стандардних производа. Тако је показано да су стандардни производи много доступнији и за око 1,7 пута јефтинији од *GF* производа (93). Док пасте и хлебови без глутена садрже више влакана и засићених масти, стандардни хлебни производи су богатији протеинима. Процент угљених хидрата је приближно исти код обе групе производа. Међутим, велики проблем је што *GF* производи не подлежу закону о фортификацији намирница, па се испоставило да је само 5% ових производа обogaћено са сва четири обавезна микронутријента (калцијум, гвожђе, никотинска киселина или никотин амид и тиамин), док је 28% обogaћено само калцијумом и гвожђем (93). Ово су свакако чињенице које би требало разматрати и решити на глобалном нивоу, и од значаја су за све особе које имају целијакију и нецелијачну осетљивост на глутен (*NCGS*), па тако и за спортисте. Са друге стране, недовољан је број студија о утицају *GFD* на ГИ тегобе и спортске способности код спортиста са *NCGS*. *Lis* и сарадници су 2015. године утврдили да *GFD* није имала утицаја на спорстке способности, ГИ симптоме и опште здравствено стање код *NCGS* спортиста у спортовима издржљивости (107). Овакав исход је вероватно последица кратког периода од 7 дана, колико су се спортисти придржавали дијете, као и услед малог броја испитаника. Оптимално трајање елиминационе дијете је 6 месеци. Међутим, резултати нашег истраживања су у складу са претходним студијама, приказујући да је период од 3 месеца довољан да се увиди прво побољшање (38, 39, 43, 44). Супротно резултатима горе поменутог истраживања, анкета којом је обухваћен велики број спортиста је показала да 84% испитаника исхрану без глутена повезује са ублажавањем абдоминалне дистензије, дијареје и гасова (97). Тај резултат је добијен на основу субјективног осећаја, без лекарских испитивања. Упркос чињеници да нема довољно позитивних клиничких доказа, велики број спортиста се придржава елиминационе дијете где избегава одређене намирнице. У нашој студији 31 спортиста је био интолерантан на глутен, док је само један био изузетак. Узимајући у обзир овај података, можда је и оправдано уверење спортиста о корисним ефектима *GFD*. Међутим, с обзиром на релативно мали број испитаника укључених у студију, ову тврдњу би требало прихватити са дозом резерве. Занимљивост је и што је горе поменута анкета указала на високу

приврженост *GFD* спортиста због веровања да им унапређује телесну композицију и спортске способности (97). Дискутујући на ту тему са професором *Ronald J. Maughan*-ом, председником Нутриционистичке радне групе Међународног олимпијског комитета (МОК) и великим стручњаком за спортску нутрицију, његов коментар је био: „Ако они (спортисти) кажу да им је помогло, онда помаже“. Томе у прилог говори и пример Новака Ђоковића, који је захваљујући *GFD* унапредио своје здравље, телесни састав, у смислу смањења телесних масти, и спортске способности. Најбољи доказ је што је за 12 месеци придржавања елиминационе дијете постао први тенисер света на листи Асоцијације тениских професионалаца (АТР - *енг. Association of Tennis Professionals*). *Dana Lis* је 2019. године описала потенцијалне позитивне ефекте дијете без глутена на спортисте, као што су: развијање свести о избору хране и нутритивном балансу, повећан унос воћа, поврћа и *GF* производа од целог зрна, смањење гастроинтестиналних симптома, ГИ пермеабилности и инфламације на нивоу ГИТ-а, смањење масти у телесном саставу, што све доводи до повећања конкуритивних перформанси (98). Велики број намирница богатих глутеном садрже и високу концентрацију фруктана, који су из *FODMAP* породице, па бројна истраживања указују на *FODMAP* дијету као модулациони фактор за побољшање ГИ симптома код *NCGS*, уз елиминацију глутена (87).

У сваком случају, многа истраживања упућују да 5-14% опште популације може имати јасну здравствену корист од исхране без глутена (108). Подаци из наше студије указују да само придржавање *GFD* није довољно за унапређење ГИ тегоба, али је свакако неопходан индивидуалан приступ базиран на квантитативној анализи намирница код преосетљивости на храну. Чини се да су лабораторијски тестови који се користе у те сврхе контроверзни и за њих се наводи да рефлектују само ниво изложености одређеној намирници. Другим речима, ниво специфичних *IgG* антитела може бити повишен и код здравих појединаца и зависи од много фактора, као што су узраст, пол, животно поднебље и присуство неких ГИ болести. Не можемо се сложити са том тврдњом, јер сви спортисти који су учествовали у студији су имали ГИ тегобе које су се смањиле након елиминационе тромесечне дијете. Зато сматрамо да би елиминација хране на бази серумског нивоа специфичних *IgG* антитела требало да буде део индивидуалног приступа спортисти. У прилог значајности ове дијагностичке методе и планирања елиминационе дијете на основу ње, говори већи број

студија, које показују бенефите у смислу смањења ГИ тегоба код интолерантних особа, оних који имају *IBD* болести и *EoE* (35, 37, 78).

Као што је било и очекивано, дошло је до снижења нивоа *IgG* антитела за све испитиване намирнице код свих спортиста. Највеће промене у нивоу *IgG* антитела су уочене за глутен, кравље млеко, кокошија јаја, ананас и ванилу. Док се остале наведене намирнице уобичајено користе у исхрани на нашем поднебљу, високи степен интолеранције на ванилу је у први мах био збуњујући и неочекиван. Међутим, ако се сагледа чињеница да спортисти користе велики број суплемената којима се као побољшивач укуса додаје ванила, овакав резултат је врло прихватљив и очекиван. Снижење нивоа *IgG* антитела за све намирнице указује да је тромесечна елиминациона дијета смањила хроничну инфламацију на нивоу ГИТ-а испитаника (94, 95). Дакле, то је директна потврда да је дијета креирана на бази специфичних *IgG* антитела, посебно за сваког спортисту, имала доста позитивних ефеката на њихово опште здравствено стање. У прилог томе иде позитивна корелација између укупног *GSRS* скорa и серумских вредности *IgG* антитела за кравље млеко и кокошија јаја. Односно, што је мањи унос ових намирница мањи је и *GSRS* скор, односно гастроинтестиналне тегобе спортиста.

5.2 Утицај дијете на алергијске тегобе

Иако постоји висока преваленција алергијских болести код спортиста (103), у оквиру основног спортско-медицинског прегледа нису укључени основни лабораторијски тестови значајни за дијагностику тих тегоба. Алергијски симптоми код спортиста у нашој студији, мерени *AQUA* упитником, су се смањили након елиминационе дијете. Узимајући у обзир да су сви учесници ове студије интолерантни на храну и самим тим имају високу подложност ка другим алергенима, елиминисање специфичних алергена из исхране је можда утицало на њихов општи имунитет. Ову претпоставку поткрепљује и јака позитивна корелација *AQUA* и *GSRS* скорова, дакле уколико се један смањује, последично се смањује и други, као

што је случај у нашем истраживању. Претходно је детаљно доказан и објашњен утицај интолеранције на храну на гастроинтестиналне тегобе. Такође је израчуната и средње јака негативна корелација *AQUA* скорa и серумских вредности *IgG* антитела за мед. Дакле, значајно снижење *AQUA* скорa може бити последица генералног побољшања имунитета спортиста након тромесечне елиминационе дијете.

5.3 Нутритивни статус спортиста и утицај дијете на телесну композицију

Опште је познато да је адекватна исхрана веома важна за унапређење спортских способности (85), а телесна композиција је једна од битних карактеристика које детерминишу брзину, снагу и окретност спортиста. Увидом у дневник исхране испитаника закључили смо да наши професионални спортисти нису довољно едуковани о начину правилне исхране, јер им је енергетски унос (ЕУ) био нижи од енергетске потршње (ЕП), што имплицира да су били у енергетском дефициту, или да запис дневника исхране није веродостојан у потпуности. То се свакако одражавало на њихову концентрацију узрокујући осећај опште слабости, повећавало ризик од повреда и значајно смањивало могућност остваривања максимума на терену (97). Неоспорно је да сваки спортиста има јединствене енергетске потребе и да би ЕУ требало да буде једнак ЕП, па је зато неопходан индивидуални приступ. Међутим, ако упоредимо ЕП наше хетерогене групе спортиста, која се кретала од 2500 *kcal* до 4000 *kcal*, са подацима из других студија, закључујемо да је њихова ЕП у оквиру просечних вредности (109). Унос макронутријентата је био изван препоручених дневних вредности, осим за протеине. Тако је унос масти био виши од препоручених вредности, а унос биљних влакана и угљених хидрата нижи. Такође, и дневни унос холестерола и засићених масних киселина је био повишен. Унос воде је био нижи од препоручених дневних вредности. Спортисти свакако спадају у групу која има већи ризик од дехидрираности, јер током тренинга и/или такмичења долази до значајног губитка течности и електролита, а ограничена је могућност надокнаде. То се негативно одражава на вештину и технику спортиста, повећава им кардиоваскуларно оптерећење и потребан је већи напор како би достигли циљ. Због тога је веома значајано утврдити степен

хидрираности пре тренинга. Он се најлакше може проверити по боји и мирису урина. Наиме, урин тамније боје и јаког мириса указује на дехидрираност. Овакве карактеристике може имати и урин особа које користе одређене лекове и суплементе, па је неопходно размишљати и у том правцу. Као што је већ поменуто, спортисти током тренинга путем зноја не губе само воду, већ и електролите, па је према препорукама Америчког колеџа за спортску медицину (*ACSM- енг. American College of Sports Medicine*) из 2007. године пожељно користити спортско пиће у циљу надокнаде. Спортско пиће се састоји од воде, 4-8% угљених хидрата и 10-25 *mmol/L* натријума. Међутим, за све физичке активности трајања до 45 минута довољно је само воду надокнадити. У табели 23 су наведене препоруке за правилну хидратацију пре, током и након тренинга.

<u>Пре физичке активности</u> 5-7 ml на kg телесне масе, 4 сата пре тренинга
<u>Током физичке активности</u> 150-250 ml на сваких 15-20 минута
<u>Након физичке активности</u> 1,5 литар на сваки изгубљени килограм телесне масе током тренинга, без обзира на жеђ

Табела 23. Препоруке за правилну хидратацију спортиста према *ACSM*.

Унос микронутријената наших испитаника је такође одступао од препоручених вредности. Тако су спортисти имали дефицит свих витамина, осим витамина А и Ц, као и дефицит цинка и јода. Посебно је изражен недостатак витамина Д, који је 9,5 пута нижи од препоручених дневних вредности. Метаанализа која је обухватила велики број студија указала је на високу преваленцију (око 66%) дефицита витамина Д код професионалних спортиста, нарочито оних који се баве спортовима у затвореном простору (кошарка, пливање, плес, гимнастика, одбојка и рвање) (93).

Дакле, резултати наше студије су потпуно у складу са осталим истраживањима која се баве нутритивним статусом спортиста, па је оправдано, поред прецизног плана исхране за сваког спортисту појединачно, размотрити и адекватну суплементацију.

Раније је већ речено да веома интензивна и честа физичка активност може имати негативне ефекте на имунитет (94), док је са друге стране доказан позитиван утицај гвожђа и цинка, витамина А, Д и Е на унапређење имунског система (110). Недостатак витамина Д повећава ризик од стрес фрактура, респираторних инфекција и повреде мишића код спортиста (111), док витамин Е, као антиоксиданс, има значајну улогу у смањењу мишићног замора, који је последица оксидационог стреса (112). Исхрана спортиста на почетку наше студије је била сиромашна намирницама богатим овим витаминима, као што су бадем, спанаћ, семенке, риба, маслиново уље, кикирики.

Овакав начин исхране у знатној мери утиче на телесну композицију спортиста, па су зато просечне вредности процента телесних масти биле ближе горњој граници и код мушкараца и код жена (84). Овим истраживањем смо показали да је прописана дијета имала значајан утицај на телесну композицију испитаника. Наиме, *FAT%* се значајно смањило, *FFM* значајно повећао, а све то без значајне промене у телесној маси. Све те чињенице говоре у прилог томе да је индивидуална дијета била прецизно планирана, уз пажљиво дозирање микро и макронутријената, а све у складу са дневном енергетском потрошњом спортисте. Дакле дијета је била балансирана, тј. ЕУ је био једнак ЕП, са оптималним уносом макро и микронутријената. Ово је заправо, један од највећих бенефита учесника нашег истраживања. Нижи проценат телесних масти је једна од предиспозиција за повећање аеробног капацитета, достизања веће брзине и агилности на терену (113, 114). Томе у прилог говори и велика јачина позитивне корелације безмасне телесне масе (*FFM*) и *VO_{2max}*, што практично значи да је аеробна способност спортисте виша што је виши *FFM*. Такође је уочена и снажна негативна корелација процента телесних масти (*FAT%*) и *VO_{2max}*. Зато се овај резултат може сматрати као индиректно побољшање спортских способности учесника нашег истраживања.

5.4 Утицај дијете на аеробну способност

Супротно нашим очекивањима, није дошло до повећања VO_{2max} . Посебно је нејасан овакав резултат ако се узме у обзир промена у телесној композицији спортиста, тј. смањење процента телесних масти и повећање мишићне масе, који су основни предуслови за повећање аеробне способности. Такође је уочена и снажна негативна корелација VO_{2max} и серумског нивоа IgG антитела за глутен, која би навела на очекивање да ће доћи до повећања аеробне способности услед снижења нивоа глутенских IgG антитела. Добијени исход би могао бити последица малог броја испитаника и/или релативно кратког периода елиминационе дијете.

Брзина опоравка срчане фреквенције (HRR) након физичке активности је веома важан фактор који указује на симпатико-вагалну равнотежу (115). Многе студије указују на огроман значај брзог снижења HRR за спортисте и њихову спортску способност (109, 116). Опште је познато да су узраст и степен утренираности фактори који утичу на HRR (116, 117, 118). Међутим, судећи по резултатима наше студије, још неки фактори могу утицати на вредности HRR и брзину њеног опоравка. Код спортиста који су учествовали у нашем истраживању су се значајно смањиле срчана фреквенција у другом (HRR_2) и у трећем минути опоравка (HRR_3) након тромесечне елиминационе дијете. Овај резултат представља директно побољшање спортске способности испитаника. Дакле, правилна исхрана, без намирница на које постоји интолеранција, је допринела бољем физичком статусу спортиста.

Занимљиво је да постоји умерена позитивна корелација између скорa $GSRS$ и HRR у другом и трећем минути опоравка, као и за серумски ниво IgG антитела за мед, глутен и HRR_2 и HRR_3 . Пронађена је и умерена негативна корелација између дужине трајања теста и скорa синдрома ингестије. С обзиром да су се вредности скорa ингестије значајно смањиле након дијете, односно ГИ тегобе су мање, било је очекивано да се значајно продужи трајање теста, тј. да је спортиста у могућности да дуже издржи на покретној траци, али то није био случај.

5.5 Утицај дијете на флексибилност и мишићну снагу

Пуно је студија које се баве испитивањем утицаја различитих врста тренинга на повећање флексибилности (119-122). Док са друге стране, не постоје истраживања која се баве утицајем специфичне дијете на ову спортску способност. Појам флексибилност се иначе дефинише као способност несметаног и потпуног покретања зглоба или више њих у пуном обиму (117). Флексибилност учесника наше студије је оцењена је са 3 (добар) на скали од 1 (недовољан) до 5 (одличан), а према класификацији *Canadian Public Health Association Project* (97).

Важно је уочити да се флексибилност испитаника значајно повећала након тромесечне елиминационе дијете, вероватно као последица значајног смањења процента телесних масти и ГИ тегоба. Очигледно је да спортиста који има ГИ тегобе у смислу абдоминалне дистензије није у могућности да постигне максимум на тесту флексибилности. Посебно ако се узме у обзир да се „*sit and reach*“ тест мери флексибилност задње ложе и трупа (97).

Ову тврдњу поткрепљује и негативна корелација између флексибилности и укупног *GSRS* скорa, као и између флексибилности и серумског нивоa *IgG* антитела за глутен, мед, лешник и бадем. Дакле, са смањењем ГИ тегоба, долази до повећања флексибилности. То је још један значајан допринос спортским способностима учесника нашег истраживања. Наиме, када су флексибилност и мишићна снага већи знатно се смањује ризик од повреда, па је унапређивање ових карактеристика од великог значаја за спортисте (123).

Мишићна снага спортиста се може мерити на више начина, али је један од најчешћих поступака динамометрија (123). Снага спортиста из нашег истраживања је динамометром оцењена са 3 (добар) на скали од 1 до 5 (97). Уочена је снажна позитивна корелација између снаге и максималне брзине на *СПЕТ*-у, као и између снаге и дужине трајања теста. Дакле, спортисти који су имали већу мишићну снагу су дуже трчали на покретној траци и достигали већу максималну брзину. Није примећена значајна разлика у мишићној снази спортиста на почетку и на крају студије, иако је је постојало значајно повећање *FFM*.

5.6 Ограничења студије

Ограничење наше студије је свакако релативно мали број испитаника, као што је раније и наглашено. Међутим, учесници су били победници на такмичењима националног, европског или светског нивоа за своје спортове и дисциплине, и као такви државни стипендисти.

Друга слабост студије је хетерогеност групе испитаника, с обзиром на различите спортове које су тренирали. Суштински, сви су били врхунски спортисти и лочигно је да је њихов број лимитиран.

Циљ истраживања је био да обухвати само елитне спортисте са високим интензитетом тренинга, што заправо значи више од 10 сати тренинга недељно (83). Ако се пак погледа из другог угла, то би могла бити и предност студије, узимајући у обзир њихова честа такмичења у Србији и иностранству и комплексност начина њиховог праћења током периода од три месеца.

Наша студија није имала контролну групу и то је засигурно још једно њено ограничење. Међутим, ово је пилот студија и прва такве врсте, па би свакако следеће које се баве истом темом требало да имају паралелни групни дизајн.

5.7 Правац даљих истраживања

Као што је претходно поменуто, адекватна исхрана је веома важна за унапређење спортских способности, па због тога спортисти прибегавају различитим режимима исхране, од којих су најчешћи исхрана без глутена, вегетаријанска и веганска исхрана, аутофагија или пост и *FODMAP* дијета.

Ово је прва студија која је испитивала утицај елиминационе дијете базиране на серумском нивоу специфичних *IgG* антитела на спортске способности и гастроинтестиналне тегобе спортиста. Сматрамо да би спортски лекари требало да узму у обзир интолеранцију на храну као део рутинског приступа приликом саветовања о исхрани, а посебно приликом решавања гастроинтестиналних тегоба спортиста. Сматрамо да је ова тема вредна даљег истраживања.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Тромесечна елиминациона дијета која искључује намирнице на које постоји интолеранција довела је до значајног смањења серумског нивоа специфичних *IgG* антитела за све намирнице и код свих спортиста. Намирница која је најчешћи узрочник интолеранције је глутен. Највеће промене у нивоу *IgG* антитела су уочене за глутен, кравље млеко, кокошија јаја, ананас и ванилу.
2. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција утицала је на смањење гастроинтестиналних тегоба код спортиста, а посебно оних које спадају у синдром ингестије (крчање црева, адбоминална дистензија, подригивање, флатус).
3. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција је довела до значајног смањења алергијских тегоба спортиста. Узимајући у обзир да су сви учесници ове студије интолерантни на храну и самим тим имају високу подложност ка другим алергенима, елиминисање специфичних алергена из исхране је очигледно утицало на њихов општи имунитет.
4. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција утицала је позитивно на телесну композицију професионалних спортиста. Наиме, проценат телесних масти се значајно смањило, безмасна телесна маса значајно повећала, а све то без значајне промене у телесној маси.

5. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција је довела до значајног повећања флексибилности професионалних спортиста, као последица значајног смањења процента телесних масти и гастроинтестиналних тегоба.

6. Без обзира што није дошло до значајног повећања максималне потрошње кисеоника, тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција позитивно је утицала на аеробну способност професионалних спортиста, у смислу бржег опоравка срчане фреквенције након кардиопулмоналног теста физичким оптерећењем.

7. Иако није дошло до значајног повећања мишићне снаге професионалних спортиста, због велике нумеричке разлике, може се рећи да је тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција, уз редован тренинг повољно деловала на ову спортску способност.

8. Финални закључак овог истраживања је да је тромесечна елиминациона дијета креирана на бази *IgG* антитела утицала на смањење гастроинтестиналних и алергијских тегоба, као и да је допринела побољшању спортских способности професионалних спортиста. Гастроинтестинални симптоми су чест узрок лошег учинка спортисте на терену, али се ретко узима у обзир интолеранција на поједине намирнице као потенцијалан узрочник. Због тога би лекари који се баве спортском исхраном требало да сагледају значај интолеранције на храну у спорту и спроводе је као рутинску процедуру приликом евалуације нутритивних навика спортиста, а посебно оних који имају гастроинтестиналне тегобе.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Dreborg S, Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist, World Allergy Organization Journal 2015;8:37.
2. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batoool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat allergy & intolerance; Recent updates and perspectives. Crit Rev Food Sci Nutr 2016; 56:13-24.
3. Vandenplas Y. Debates in allergy medicine: food intolerance does exist. World Allergy Organization Journal 2015; 8:36.
4. Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. Nutrients 2016; 8:157.
5. Shakoor Z, Al Faihi A, Al Amro B, Nabil Al Tawil L, Yazid Al Ohaly R. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. Ann Saudi Med 2016; 36(6): 386-390.
6. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. Gastroenterology 2015; 148(6): 1120-1131.
7. Kurakevich E, Hennet T, Hausmann M. Milk oligosaccharide sialyl (α 2,3) lactose activates intestinal CD11c+ cells through TLR4. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110:17444–17449.
8. Ruiter B, Shreffler W.G. Innate immunostimulatory properties of allergens and their relevance to food allergy. Semin Immunopathol 2012; 34:617–632.
9. Von Pirquet C. Allergie. Munch Med Wochenschrift 1906; 30:1457–1458.
10. Wong Y, Deborah M, Hussey F, Kari CN. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2016; 16 (12): 751–765.
11. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997–2011. National Center for Health Statistics 2013; 121: 1-8.
12. Gupta RS, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics 2011; 128: e9–e17.
13. Gray CL, Levin ME, Zar HJ. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 572–579.
14. Benedé S, Blázquez AB, Chiang D, Tordesillas L, Berin MC. The rise of food allergy: environmental factors and emerging treatments. EBioMedicine 2016; 7:27–34.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299:1259–1260.

16. Alm JS, Swartz J, Björkstén B. An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 402–411.
17. Han Y, Kim J, Ahn K. Food allergy. *Korean J Pediatr* 2012; 55:153–158.
18. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:893–895.
19. Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:451–460.
20. Noti M, Kim BS, Siracusa MC. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1390–1399.
21. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1187–1197.
22. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:3–20.
23. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365:1315–1327.
24. Perrier C, Corthésy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:20–28.
25. Karlsson MR, Johansen FE, Kahu H. Hypersensitivity and oral tolerance in the absence of a secretory immune system. *Allergy* 2010; 65: 561–570.
26. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18:263–266.
27. Vercelli D, Geha RS. Regulation of isotype switching. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 794–797.
28. Paul WE. Interleukin 4/B cell stimulatory factor 1: one lymphokine, many functions. *FASEB J* 1987; 1: 456–461.
29. Niederberger V, Ring J, Rakoski J. Antigens drive memory IgE responses in human allergy via the nasal mucosa. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 133–144.
30. Mojtabavi N, Dekan G, Stingl G. Long-lived Th2 memory in experimental allergic asthma. *J Immunol* 2002; 169: 4788–4796.

31. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089–1113.
32. Charlesworth EN, Hood AF, Soter NA. Cutaneous late-phase response to allergen. Mediator release and inflammatory cell infiltration. *J Clin Invest* 1989; 83: 1519–1526.
33. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP. Prednisone inhibits the appearance of inflammatory mediators and the influx of eosinophils and basophils associated with the cutaneous late-phase response to allergen. *J Immunol* 1991; 146: 671–676.
34. Worm M, Eckermann O, Dölle S. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 367–375.
35. Shudong L, Xiuqing Y, Ying X, Xingye W, Yadong L. The Clinical Application Value of Multiple Combination Food Intolerance Testing. *Iran J Public Health* 2019; 48(6): 1068–1073.
36. Neuendorf R, Corn J, Hans D, Bradley R. Impact of Food Immunoglobulin G-Based Elimination Diet on Subsequent Food Immunoglobulin G and Quality of Life in Overweight/Obese Adults. *J Altern Complement Med* 2019; 25(2):241-248.
37. Wang H, Li Y, Li J, Jiao C, Zhao X, Li X, Lu M, Mao X, Zhang H. Serological investigation of IgG and IgE antibodies against food antigens in patients with inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases* 2019; 7(16):2189-2203.
38. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53:1459-64.
39. Bentz S, Hausmann M, Paul S, Falk W, Obermeier F, Schölmerich G, et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigen in Crohn's Disease - A double blind cross over diet intervention study. *Digestion* 2010; 81:252-64.
40. Geiselman JF. The Clinical Use of IgG Food Sensitivity Testing with Migraine Headache Patients: Literature Review. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23(11):79.
41. Karakula-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, Morylowska-Topolska J, Gałęcka M, Juchnowicz D, et al. The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. *Nutr Neurosci* 2017; 20:110-8.
42. Ruemmele F. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab* 2018; 73(4): 39–46.
43. Arámburo-Gálvez JG, Beltrán-Cárdenas CE, Tatiane Geralda André TG et al. Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(4). pii: E163.

44. Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(23): 7089–7109.
45. Dikić N, Kostić-Vučičević M, Anđelković M, Vukašinović-Vesić M, Miljković S, Miljković A, et al. Intolerancija na hranu u sportu. Beograd: Propaganda Jovanović; 2015. p. 7-18.
46. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(1):78-81.
47. Lau NM, Green P, Taylor A, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins J, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One* 2013; 8(6): e66155.
48. Balakireva AV, Zamyatnin AA, Jr. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients* 2016; 8(10): 644.
49. Efthymakis K, Clemente E, Marchioni M, Di Nicola M, Neri M, Sallese M. An Exploratory Gene Expression Study of the Intestinal Mucosa of Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(6): 1969.
50. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6): 4966–4977.
51. Cheema AK, Sarria L, Bekheit M, Collado F, Almenar-Pérez E, Martín-Martínez E, et al. Unravelling myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Gender-specific changes in the microRNA expression profiling in ME/CFS. *J Cell Mol Med* 2020; 00:1–13.
52. Steiner S, Becker SC, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Bauer S, et al. Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset. *Front. Immunol* 2020; 11 (578):1-4.
53. Logan AC, Wong C. Chronic Fatigue Syndrome: Oxidative Stress and Dietary Modifications. *Altern Med Rev* 2001; 6(5):450-459.
54. Jammes Y, Adjriou N, Kipson N, Criado C, Charpin C, Rebaudet S, et al. Altered muscle membrane potential and redox status differentiates two subgroups of patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2020; 18:173-181.
55. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000; 160:221-227.
56. Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: how the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis works. *J Clin Pathol* 2007; 60(2): 117–119.

57. Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(23): 7089–7109.
58. Salerno Soares RL. Irritable bowel syndrome, food intolerance and non-celiac gluten sensitivity. A new clinical challenge. *Arq Gastroenterol* 2018; 55(4): 417-422.
59. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23(2): 151–163.
60. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJ, Norton NJ, Norton WF, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(6):541-50.
61. Obrenovich M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms* 2018; 6(4): 107.
62. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth-prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(7):674-88.
63. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5):634-41.
64. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 142(17):1-20.
65. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(4):507-525.
66. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2419–2426.
67. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in celiac disease pathogenesis: the role of gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;185:2969–2982.
68. Zanella I, Paiardi G, Di Lorenzo D, Biasiotto G. Iron Absorption in Celiac Disease and Nutraceutical Effect of 7-Hydroxymatairesinol. Mini-Review. *Molecules* 2020; 25(9):2041-2059.
69. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43–52.
70. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro APB. Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27(1): 1-18.

71. Nowak-Wegrzyn AH, BrownWhitehorn TF, Cianferoni A, Schultz F, Warren CM, Gupta RS. A population-based study of FPIES prevalence among US children. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2):155-6.
72. Gleich GJ, Sebastian K, Firszt R, Wagner LA. Shrimp allergy: gastrointestinal symptoms commonly occur in the absence of IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2):316-8.
73. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organization Journal* 2018; 11:4.
74. Nucera E, Chini R, Rizzi A, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, et al. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2019; 33: 1–5.
75. Moawad FJ. Eosinophilic Esophagitis: Incidence and Prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; 28(1):15-25.
76. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154(2): 333-345.
77. Weidlich S, Nennstiel S, Jesinghaus M, et al. IgG4 is elevated in eosinophilic esophagitis but not in gastroesophageal reflux disease patients. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):43–49.
78. Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks W, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1190–1192.
79. Furuta GT and Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1640–1648.
80. Gockicorresponding J and Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy. *Adv Dermatol Allergol* 2016; 33 (4): 253–256.
81. Soligard T, Schweltnus M, Alonso JM, Bahr R, Clarsen B, Dijkstra HP, Gabbett T, et al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *Br J Sports Med* 2016; 50: 1030–1041.
82. Mazić S. Vezbanje je lek. *Medicinski podmladak.* Beograd 2016; 64 (2): 1-4.
83. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol* 2016; 94(2):124-31.
84. Jakovljević V, Dikić N. *Sportska medicina.* Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu 2016.

85. Hansen M, Bangsbo J, Jensen J, Krause-Jensen M, Bibby M, Sollie O, et al. Protein intake during training sessions has no effect on performance and recovery during a strenuous training camp for elite cyclists. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:9.
86. Paoli A. *Advances in Sport and Performance Nutrition*. *Nutrients* 2019; 11(3): 538.
87. Lis D, Kings D, Larson-Meyer DE. Dietary Practices Adopted by Track-and-Field Athletes: Gluten-Free, Low FODMAP, Vegetarian, and Fasting. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2019; 29:236-245.
88. Meyer N, Reguant-Closa A. “Eat as if you could save the planet and win!” Sustainability integration into nutrition for exercise and sport. *Nutrients* 2017; 9 (4), 412.
89. Larson-Meyer, D.E. Optimizing performance on a vegetarian diet. In W. Craig (Ed.), *Vegetarian nutrition and wellness*. CRC Press New York, NY 2018; pp. 303–319.
90. Cialdella-Kam L, Kulpins D, Manore MM. Vegetarian, Gluten-Free, and Energy Restricted Diets in Female Athletes. *Sports* 2016; 4 (4): 50.
91. Stellingwerff, T, Morton, J, Burke LM. (2018). A Framework for Periodized Nutrition for Athletics. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019; 29 (2):141-151.
92. Tinsley G, Forsse J, Butler N, Paoli A, Bane A. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European Journal of Sport Science* 2017; 17(2):200–207.
93. Allen B, Orfila C. The Availability and Nutritional Adequacy of Gluten-Free Bread and Pasta. *Nutrients* 2018; 10 (10): 1370.
94. Karsten K, Frank-Christoph M, Christian P. The immunomodulatory effects of physical activity. *Curr Pharm Des* 2016; 22:3730-48.
95. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2016; 13:43.
96. Sheahan BL, Fell JW, Zadow EK, Hartley TF, Kitic CM. Intestinal damage following short-duration exercise at the same relative intensity is similar in temperate and hot environments. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018; 43(12):1314-1320.
97. Lis D, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja K, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25(1):37-45.
98. Lis DM. Exit Gluten-Free and Enter Low FODMAPs: A Novel Dietary Strategy to Reduce Gastrointestinal Symptoms in Athletes. *Sports Medicine* 2019; 49 (1):87–97.

99. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(3):246–65.
100. Stuempfle KJ, Hoffman MD. Gastrointestinal distress is common during a 161-km ultramarathon. *J Sports Sci.* 2015; 33(17):1814–21.
101. Đoković N. *Serviraj za pobedu.* Laguna. Beograd 2013.
102. Perna A, Maccora D, Rossi S, Nicoletti TF, Zocco MA, Riso V, et al. High Prevalence and Gender-Related Differences of Gastrointestinal Manifestations in a Cohort of DM1 Patients: A Perspective, Cross-Sectional Study. *Front. Neurol* 2020; 11:394.
103. Teixeira RN, Leite GDS, Bonini M, Gorjão R, Agondi RC, Kokron CM, Carvalho CRF. Atopy in Elite Endurance Athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2018; 28(3):268-271.
104. Miyamoto N, Hirata K, Kimura N, Miyamoto-Mikami E. Contributions of Hamstring Stiffness to Straight-Leg-Raise and Sit-and-Reach Test Scores. *Int J Sports Med* 2018; 39(2):110-114.
105. Bianco A, Jemni M, Thomas E, Patti A, Paoli A, Ramos Roque J, et al. A systematic review to determine reliability and usefulness of the field-based test batteries for the assessment of physical fitness in adolescents – The ASSO Project. *IJOMEH* 2015; 28(3): 1-34.
106. Black KE, Skidmore P, Brown RC. Case study: nutritional strategies of a cyclist with celiac disease during an ultraendurance race. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2012; 22:304-31.
107. Lis D, Stellingwerff T, Shing C, Kiran DK, Ahuja W, Fell J. Exploring the Popularity, Experiences, and Beliefs Surrounding Gluten-Free Diets in Nonceliac Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25:37-45.
108. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(6): 222.
109. Frączek B, Grzelak A, Tadeusz Klimek A. Analysis of Daily Energy Expenditure of Elite Athletes in Relation to Their Sport, the Measurement Method and Energy Requirement Norms. *J Hum Kinet* 2019; 70: 81–92.
110. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol* 2016; 94 (2):117-23.
111. Angeline ME, Gee AO, Shindle M, Warren RF, Rodeo SA. The effects of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med* 2013; 41(2):461-4.
112. Coombes JS, Rowell B, Dodd SL, Demirel HA, Naito H, Shanely RA, Powers SK. Effects of

vitamin E deficiency on fatigue and muscle contractile properties. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87(3):272-7.

113. Ubago-Guisado E, Martinez-Rodriguez A, Gallardo L, Sánchez-Sánchez J. Bone mass in girls according to their BMI, VO₂ max, hours and years of practice. *Eur J Sport Sci* 2016; 6:1-11.

114. Malina RM. Body composition in athletes: assessment and estimated fatness. *Clin Sports Med* 2007; 26:37-68.

115. Suzic Lasic J, Dekleva M, Soldatovic I, Leischik R, Suzic S, Radovanovic D, et al. Heart rate recovery in elite athletes: the impact of age and exercise capacity. *Clin Physiol Funct Imaging* 2017; 37:117-23.

116. Barak O, Ovcin Z, Jakovljevic DJ, Lozanov-Crvenkovic Z, Brodie D, Grujic N. Heart rate recovery after submaximal exercise in four different recovery protocols in male athletes and non-athletes. *J Sports Sci Med* 2011; 10:369-75.

117. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48:543-68.

118. Schmitt L, Regnard J, Desmarests M, Many F, Mourt L, Fouillot P, et al. Fatigue Shifts and Scatters Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes. *PLoS One* 2013;8:e71588.

119. Cochrane DJ, Stannard SR. Acute whole-body vibration training increases vertical jump and flexibility performance in elite female field hockey players. *Brit J Sport Med* 2005; 39:860-5.

120. George D, Vasilis K, Vasilis M, Giorgos P. Acute effect of whole-body vibration combined with stretching on bridge performance in artistic gymnasts. *J Biol Exer* 2012; 8:47-57.

121. Despina T, George D, George T, Sotiris P, Alessandra DC, George K, et al. Short-term effect of whole-body vibration training on balance, flexibility and lower limb explosive strength in elite rhythmic gymnasts. *Hum Movement Sci* 2014; 33:149-58.

122. Dallas G, Kirialanis P. The effect of two different conditions of whole-body vibration on flexibility and jumping performance on artistic gymnasts. *Sci Gymnastics J* 2013; 5:67-77.

123. Paul DJ, Nassis GP. Testing strength and power in soccer players: the application of conventional and traditional methods of assessment. *J Strength Cond Res* 2015; 29(6):1748-58.

8. ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА КОРИШЋЕНИХ У ТЕКСТУ

ACSM- (*енг. American College of Sports Medicine*), Амерички колеџ за спортску медицину

AQUA- (*енг. Allergy Questionnaire for Athletes*), упитник за мерење алергијских симптома код спортиста

АТР- (*енг. adenosine triphosphate*), аденозин трифосфат

АТР - (*енг. Association of Tennis Professionals*), асоцијација тениских професионалаца

Bet v 1- главни алерген полена брезе

BMI – (*енг. Body Mass Index*), индекс телесне масе

CCL26/еотаксин-3 - (Хемокин (C-C мотив) лиганд 26), мали цитокин из CC хемокин фамилије, који се још назива и еотаксин-30

CD - (*енг. Celiac disease*), целијачна болест

CFS- (*енг. Chronic Fatigue Syndrome*), синдром хроничног умора

СПЕТ- (*енг. Cardiopulmonary Exercise Testing*), кардиопулмонални тест физичким оптерећењем

DGP- (*енг. Deamidated gliadin peptides*), деаминисани пептиди глијадина

ЕКГ- електрокардиограм

ELISA- (*енг. enzyme-linked immunosorbent assay*), ензимски имунолошки тест

ЕмА- ендомизијална антитела

ЕоЕ- (*енг. Eosinophilic Esophagitis*), еозинофилни езофагитис

FAT- (*енг. fat mass*), телесна маст

FAT% - (*енг. fat mass percentage*), проценат телесне масти

FcεRI- (*енг. Fc-epsilon receptors*), високоафинитетни IgE рецептор

FcγRI- (*енг. Fc-gamma receptors*), високоафинитетни IgG рецептор

FFM – (*енг. fat free mass*), безмасно ткиво

FLG- (*енг. filament aggregating protein - Filaggrin*), филагрин

FODMAP- (*енг. Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols*), ферментабилни олиго-, ди- и моносахариди и полиоли

FPIE- (*енг. Food protein-induced enterocolitis*), ентероколитис узрокован протеинима из хране

FPIAP- (енг. *Food Protein-induced Allergic Proctocolitis*), проктоколитис узрокован протеинима из хране

FPE- (енг. *Food Protein-induced enteropathy*), ентеропатија узрокована протеинима из хране

FPIES- (енг. *Food protein-induced enterocolitis syndrome*), синдром ентероколитиса узрокован протеинима из хране

GERD- (енг. *Gastroesophageal reflux disease*), гастроезофагеално рефлуксна болест

GF - (енг. *Gluten Free*), без глутена

GFD- (енг. *Gluten Free Diet*), дијета без глутена

ГИ- гастроинтестинално

GIS - (енг. *Exercise-induced gastrointestinal syndrome*), гастроинтестинални синдром узрокован вежбањем

ГИТ- гастроинтестинални тракт

GSRS- (енг. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), упитник за мерење интензитета гастроинтестиналних тегоба

HLA-DQ2- (енг. *human leukocyte antigen DQ2*), хумани леукоцитни антиген DQ2

HLA-DQ8- (енг. *human leukocyte antigen DQ8*), хумани леукоцитни антиген DQ8

HR- (енг. *heart rate*), срчана фреквенција

HR_{max} - (енг. *heart rate maximal*), максимална срчана фреквенција

HRR₁ - (енг. *heart rate recovery 1*), опоравак срчане фреквенције у првом минуту

HRR₂ - (енг. *heart rate recovery 1*), опоравак срчане фреквенције у другом минуту

HRR₃ - (енг. *heart rate recovery 1*), опоравак срчане фреквенције у трећем минуту

HSP- (енг. *Heat shock proteins*), протеини топлотног удара

IBS- (енг. *Iritable Bowel Syndrome*), синдром иритабилног колона

IBS-D (енг. *IBS -predominant diarrhea*), синдром иритабилног колона са доминантном дијарејом

IBS-C (енг. *IBS-predominant constipation*), синдром иритабилног колона са доминантном констипацијом

IBS-M (*IBS-mixed bowel habits*), синдром иритабилног колона са дијарејом и констипацијом

IBS-U (енг. *IBS – unclassified*), неклассификован синдром иритабилног колона

IF - (енг. *intermittent fasting*), интермитентни пост

IFN-γ- интерферон гама

IgE – имуноглобулин E
IgG- имуноглобулин Г
IgG-AGA - (*енг. IgG Antigliadin Antibodies*), имуноглобулин Г антитела на глијадин
IL4 - интерлеукин 4
IL13- интерлеукин 13
IL15- интерлеукин 15
IL21- интерлеукин 21
LBM – (*енг. lean body mass*), безмасно ткиво
Mal d 1- главни алерген јабуке
ME- (*енг. Myalgic encephalomyelitis*), мијалгични енцефаломијелитис
MHC- (*енг. major histocompatibility complex*), главни комплекс хистокомпатибилности
МОК/ИОС- (*енгл. International Olympic Committee*), Међународни олимпијски комитет
MyD88- (*енг. myeloid differentiation primary response 88-dependent*), мијелоидна диференцијација примарног одговора 88-зависног
NCGS- (*енг. Non-celiac gluten sensitivity*), нецелијачна осетљивост на глутен
NSAID- нестероидни антиинфламаторни лекови
OFC- (*енг. Oral food challenge*), орални провокацијски тест
ORP- (*енг. Oxidation-reduction potential*), потенцијал оксидо-редукције
PBS – (*енг. phosphate buffered saline*), физиолошки раствор у пуферу са фосфатом
nm- нанометар
RDA- (*енг. recommended dietary allowances*), препроучени дијететски унос
RER- (*енг. respiratory exchange ratio*), коефицијент респираторне размене гасова
ROS – (*енг. Reactive oxygen species*), слободни радикали
RT- (*енг. room temperature*), собна температура
SIBO- (*енг. Small Intestinal Bacterial Overgrowth*), превелики број бактерија у цревној микробиоти
SIgA- секреторни имуноглобулин А
SIgM- секреторни имуноглобулин М
ТА- (*лат. tension arterialis*), артеријски притисак
ТАs- (*енг. tension arterialis systolic*), систолни артеријски притисак
ТАd- (*енг. tension arterialis diastolic*), дијастолни артеријски притисак

ТВ- телесна висина

ТМ- телесна маса

TCR- (*енг. T-cell receptor*), рецептор Т ћелије

Th2- (*енг. T-helper 2*), Т 2 помоћне ћелије

TLR - (*енг. Toll like receptors*), толични рецептори

T-reg- (*енг. T-regulatory cell*), Т регулаторна ћелија

tTG- ткивна трансглутаминаза

VO_{2max} – максимална потрошња кисеоника или аеробни капацитет

WHO- (*енг. World Health Organization*), Светска здравствена организација

5-НТЗ рецептори - (*енг. 5-hydroxytryptamine receptors*), подтип серотонинских рецептора који се налазе у терминалима нервуса вагуса и неких делова мозга

БИОГРАФИЈА

Др Марија М. Костић-Вучићевић је дипломирала 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Од октобра 2017. године је специјализант педијатрије и на завршној је години Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Похађала је Курс спортске кардиологије у организацији Међународног олимпијског комитета и завршила двогодишњи курс Центра за спортску исхрану и суплементацију Србије. Радила је као тим доктор млађих селекција КК Црвена звезда, репрезентације у синхронном пливању и има вишегодишње искуство као допинг контролор. У периоду од 2013. до 2018. године била је запослена у ординацији „*Vita Maxima*“, где је обављала спортске прегледе и ергоспирометријска тестирања. Један је од аутора књиге „Интолеранција на храну у спорту“ у издању Удружења за медицину спорта Србије. Од 2017. године је члан стручног тима Центра за спортску исхрану и суплементацију, где јој је област ужег интересовања интолеранција на храну. Активан је члан Удружења за медицину спорта Србије и рецензент у часопису „*Recent Advances in Food Science*“. Аутор и коаутор је више стручних радова из области спортске медицине, исхране и суплементације, који су излагани на државним и интернационалним конгресима. Тренутно ради као лекар у Служби здравствене заштите деце школског узраста у ДЗ „Др Симо Милошевић“, Чукарица, Београд.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. Kostic-Vucicevic Marija, Michalickova Danica, Dikic Nenad, Stojmenovic Tamara, Andjelkovic Marija, Nikolic Ivan, Vukasinovic-Vesic Milica, Malic Tatjana. Food elimination based on immunoglobulin G antibodies improves gastrointestinal discomfort symptoms and sport performance in professional athletes. *Medicina dello Sport* 2017;70(4):480-94.
2. Kostic-Vucicevic Marija, Michalickova Danica, Dikic Nenad, Stojmenovic Tamara, Andjelkovic Marija, Nikolic Ivan, Vukasinovic-Vesic Milica, Malic Tatjana. Is there connection between food intolerance and sports performance in elite athletes? *British Journal of Sports Medicine* 2016; 50 (Suppl 1):A20.1-A20.

3. Michalickova, Danica M.; Kostic-Vucicevic, Marija M.; Vukasinovic-Vesic, Milica Dj.; Stojmenovic, Tamara B.; Dikic, Nenad V.; Andjelkovic, Marija S.; Djordjevic, Brizita I.; Tanaskovic, Bojana P.; Minic, Rajna D.L. Helveticus Lafti L10 supplementation mucosal and humeral immunity in elite athletes: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2017; 31(1): 62–70.
4. Michalickova Danica, Kotur-Stevuljevic Jelena, Miljkovic Milica, Dikic Nenad, Kostic-Vucicevic Marija, Andjelkovic Marija, Koricanac Vladimir, Djordjevic Brizita. Effects of Probiotic Supplementation on Selected Parameters of Blood Prooxidant-Antioxidant Balance in Elite Athletes: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of Human Kinetics* 2018; 64: 111-122.
5. Ivan Stankovic; Danica Michalickova; Rajna Minic; Jelena Kotur-Stevuljevic; Milica Miljkovic; Marija Kostic-Vucicevic; Nenad Dikic; Marija Andjelkovic; Ivana Baralic; Nevena Ivanovic; Brizita Djordjevic. Changes In Parameters Of Immunological And Oxidative Status In Elite Athletes During Winter. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2017; 49(5S):457.
6. Michalickova Danica, Minic Rajna, Dikic Nenad, Andjelkovic Marija, Kostic-Vucicevic Marija, Stojmenovic Tamara, Nikolic Ivan, Djordjevic Brizita. *Lactobacillus helveticus* Lafti L10 supplementation reduces respiratory infection duration in a cohort of elite athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Appl. Physiol. Nutr. Metab* 2016; 41(7): 782-789.
7. Ivan Nikolic, Tamara Stojmenovic, Marija Kostic-Vucicevic. Estimation of total daily energy expenditure in athletes using accelerometry as an additional diagnostic tool. *British Journal of Sports Medicine* 2016; 50(Suppl 1):A59.1-A59.
8. Stojmenovic Tamara, Curcic Djordje, Vukasinović-Vesic Milica, Andjelkovic Marija, Dikic Nenad, Kostic-Vucicevic Marija, Baralic Ivana, Jakovljevic Vladimir, Zivkovic Vladimir. Changes in maximal oxygen uptake during growth and development in girls who actively participate in basketball and in non-athletes girls: A longitudinal study. *Vojnosanitetski pregl* 2016; 75:326-326.
9. Vukasinovic-Vesic Milica, Andjelkovic Marija, Stojmenovic Tamara, Dikic Nenad, Kostic Marija, Curcic Djordje. Sweat rate and fluid intake in young elite basketball players on FIBA Europe U20 Championship. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(12): 1063–1068.
10. Kostic Marija, Glomazić Obrad, Latas Milan. Psihopatološki fenomeni kod somatski asimptomatskih HIV pozitivnih osoba. *Engrami* 2009; 31(1-2): 43-49.
11. Dikić N, Kostić-Vučičević M, Anđelković M, Vukašinović-Vešić M, Miljković S, Miljković A, et al. Intolerancija na hranu u sportu. Beograd: Propaganda Jovanović; 2015.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Костић-Вучићевић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

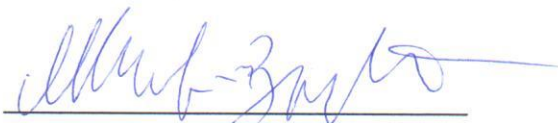
УТИЦАЈ ЕЛИМИНАЦИОНЕ ДИЈЕТЕ КОД ИНТОЛЕРАНЦИЈЕ НА
ХРАНУ НА ЗДРАВСТВЕНО СТАЊЕ И СПОРТСКУ СПОСОБНОСТ
ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА

која је одбрањена на Факултету медицинских наука,
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 10.3.2021. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Костић-Вучићевић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

УТИЦАЈ ЕЛИМИНАЦИОНЕ ДИЈЕТЕ КОД ИНТОЛЕРАНЦИЈЕ НА
ХРАНУ НА ЗДРАВСТВЕНО СТАЊЕ И СПОРТСКУ СПОСОБНОСТ
ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА

која је одбрањена на Факултету медицинских наука,

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

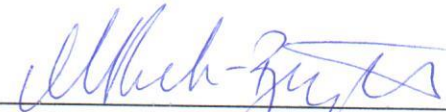
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу _____, 10.3.2021. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)