

Učestalost nedostatka vitamina D u oboljelih od celijakije

Tomić, Ida

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:354441>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
(*Biotehnologija u medicini*)

Ida Tomić

Učestalost nedostatka vitamina D u oboljelih od celijakije

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
(*Biotehnologija u medicini*)

Ida Tomić
Učestalost nedostatka vitamina D u oboljelih od celijakije
Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: *prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender*

Diplomski rad obranjen je dana _____

pred povjerenstvom:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad ima 49 stranica, 2 slike, 9 tablica i 54 literaturnih navoda

Prije svega, Veliko Hvala mojoj mentorici, prof. dr. sc. Dariji Vranešić Bender na vodstvu i pomoći kad god mi je bila potrebna, smjernicama i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalnost upućujem i svojoj komentorici, prof. dr. sc. Rozi Andretić Waldowski, čije su mi razumijevanje, strpljenje i pomoć iznimno značili.

Želim zahvaliti i prof. dr.sc. Ivani Ratkaj, koja mi je osim što mi je prenijela veliku ljubav za biokemiju, bila i mentorica i velika podrška prilikom pisanja završnog rada pod temom „Vitamin D“. Od tada je moje zanimanje za tu temu sve više raslo.

Veliko Hvala mojoj dragoj prijateljici Sari za njenu pomoć i dragocjeno vrijeme koje mi je posvetila.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama na stečenim lijepim i nezaboravnim uspomenama i podršci tokom cijelog perioda studiranja.

Posebno želim zahvaliti najboljim prijateljicama Rini i Niki i bratu Nikoli, koji su mi bili jako velika podrška.

Najveće Hvala mojim roditeljima, Danijeli i Igoru, na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci.

Sažetak

Dosadašnja istraživanja su pokazala da oboljeli od celijakije često imaju niže koncentracije 25(OH)D što može biti posljedica oštećenja crijevne sluznice i slabije apsorpcije te složenih imunoloških zbivanja. Svrha ovog istraživanja bila je ispitati povezanost koncentracije 25(OH)D u krvi pacijenata s dijagnosticiranom celijakijom, s posebnim naglaskom na učestalost nedostatka vitamina D i njegovu povezanost s parametrima dijagnoze celijakije poput Marsh klasifikacije i vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG). Istraživanje je obuhvatilo 73 pacijenta (62 žene i 11 muškaraca), kojima je dijagnosticirana celijakija, a prosječna dob ispitanika bila je 48 godina. Ispitivani su antropometrijski podaci, uključujući indeks tjelesne mase (ITM) te laboratorijski parametri važni za dijagnozu celijakije poput tTG protutijela i patohistološki nalazi crijevnih resica prema Marsh klasifikaciji, kao i koncentracije 25(OH)D.

Rezultati su pokazali da 60,3% pacijenata u uzorku ima manjak 25(OH)D (<75 nmol/L), s negativnom korelacijom između koncentracije 25(OH)D i početnih Marsh vrijednosti, što ukazuje na potencijalnu ulogu statusa vitamina D na razvoj i težinu bolesti. Također, pronađena je značajna povezanost između nedostatka 25(OH)D i prisutnosti Hashimotovog tireoiditisa. Ostale korelacije, iako nisu bile statistički značajne, pokazale su potencijalne poveznice između niske koncentracije vitamina D i bolesti poput osteoartritisa i osteoporoze.

Zaključci istraživanja naglašavaju važnost redovitog praćenja koncentracije vitamina D kod pacijenata s celijakijom i razmatranje nadomjesne primjene kako bi se smanjio rizik od razvoja dodatnih autoimunih bolesti te kako bi se poboljšalo opće zdravstveno stanje pacijenata. Ovaj rad također ukazuje na potrebu za daljnjim istraživanjima s većim uzorkom ispitanika i duljim praćenjem.

Ključne riječi: celijakija, vitamin D (25(OH)D), autoimune bolesti, Hashimotov tireoiditis, Marsh klasifikacija

Abstract

Previous studies have shown that individuals with celiac disease often have lower concentrations of 25(OH)D, which may result from damage to the intestinal mucosa and decreased vitamin D absorption as well as complex immunologic aspects. The purpose of this study was to examine the relationship between serum 25(OH)D levels in patients with diagnosed celiac disease, focusing on the prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with diagnostic parameters such as Marsh classification and tissue transglutaminase (tTG) antibody levels. The study included 73 patients (62 women and 11 men), with an average age of 48 years.

Anthropometric data, including body mass index (BMI), and laboratory parameters critical for celiac diagnosis, such as tTG antibodies and histopathological findings of intestinal villi per Marsh classification, as well as 25(OH)D status were evaluated.

Results indicated that 60,3% of celiac patients had 25(OH)D deficiency (<75 nmol/L), with a negative correlation between 25(OH)D levels and initial Marsh scores, suggesting a potential role of vitamin D in disease development and severity. A significant association was also found between vitamin D deficiency and the presence of Hashimoto's thyroiditis. Other correlations, although not statistically significant, showed potential links between low vitamin D levels and conditions such as osteoarthritis and osteoporosis.

The conclusions emphasize the importance of regular monitoring of vitamin D levels in celiac patients and considering supplementation to reduce the risk of developing additional autoimmune diseases and

improve overall health. This study also suggests the need for further research with more patients included and a longer follow-up.

Key words: celiac disease, vitamin D (25(OH)D) , autoimmune diseases, Hashimoto's thyroiditis, Marsh classification

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Definicija i epidemiologija celijakije	2
1.2 Patogeneza	3
1.3 Genetski i okolišni čimbenici	3
1.4 Dijagnoza	5
1.5 Liječenje.....	7
1.6 Vitamin D	8
1.8 Optimalni pristup nadomjesnoj primjeni vitamina D	12
1.9 Povezanost vitamina D, celijakije i drugih autoimunih bolesti.....	13
2. SVRHA RADA.....	15
3. MATERIJALI I METODE.....	15
3.1 Ispitanici	15
3.2 Antropometrijske metode.....	15
3.3 Laboratorijski parametri.....	16
3.4 Prikupljanje podataka.....	17
3.5 Statističke analize	17
4. REZULTATI	18
5. DISKUSIJA.....	29
6. ZAKLJUČAK.....	39
7. LITERATURA.....	41
8. ŽIVOTOPIS.....	48

1. UVOD

Celijakija je doživotna autoimuna, kronična gastrointestinalna bolest. Javlja se kod genetski predisponiranih osoba kao reakcija preosjetljivosti na gluten, protein prisutan u pšenici, ječmu i raži. Treba istaknuti da gluten nije pojedinačni entitet, nego se radi o složenoj mješavini proteina među kojima su gliadini (glutenski imunogeni peptidi) vjerojatno klinički najznačajniji. Kod celijakije dolazi do oštećenja tankog crijeva zbog čega dolazi do smanjene apsorpcije nutrijenata i mikronutrijenata. Manifestira se širokim spektrom simptoma koji uključuju razne crijevne i izvancrijevne manifestacije, poput probavnih tegoba, umora, anemije itd. Dijagnoza celijakije se postavlja kombinacijom seroloških testova na protutijela i biopsijom tankog crijeva, a od trenutka pojave prvih simptoma i same dijagnoze, nažalost u prosjeku prođe više godina.

Vitamin D je prohormon i osim što je ključan za održavanje zdravlja kostiju, od velikog je značaja i za normalnu funkciju imunskog sustava. Njegova sinteza, čiji je glavni izvor sunčeva svjetlost, odvija se putem kože. Postoje i drugi načini na koji se vitamin D može unijeti u organizam, a to su prehrana i nadomjesna primjena putem lijekova, dodataka prehrani i obogaćene hrane. Zbog nedostatka vitamina D mogu nastati ozbiljni zdravstveni problemi, poput rahitisa, osteomalacije, osteopenije i osteoporoze.

Zbog malapsorpcije nutrijenata koja je uzrokovana oštećenjem sluznice crijeva nastaje povezanost između nedostatka vitamina D i celijakije. Naime, osobe koje boluju od celijakije često imaju niže koncentracije vitamina D u krvi. Zato je važno naglasiti kako je potrebno redovito kontrolirati koncentracije vitamina D kao i uvesti njegovu nadoknadu sukladno potrebi.

Osobe s celijakijom sklone su razvoju raznih komorbiditeta i drugih stanja uz osnovnu dijagnozu. Među njima se ističu autoimune bolesti, osobito one povezane s problemima štitne žlijezde. Takva stanja mogu znatno utjecati i dodatno otežati kvalitetu života pacijenata.

Ovaj diplomski rad će pružiti jasniji uvid u navedene komponente i predložiti smjernice za buduća istraživanja. Naglasak će biti na celijakiji, osnovama o vitaminu D, povezanosti vitamina D i celijakije te komorbiditetima celijakije.

1.1 Definicija i epidemiologija celijakije

Celijakija (engl. Coeliac disease) je poznata i kao glutenska enteropatija. Karakterizira ju doživotna nepodnošljivost glutena. Kronična je bolest i jedan od najčešćih autoimunih poremećaja. U prošlosti je često bila smatrana rijetkom bolesti izvan Europe pa je iz tog razloga bila podcijenjena od strane zdravstvenih radnika. Prevalencija celijakije iznosi oko 1% populacije i može zahvatiti bilo koju životnu dob. Također, prevalencija celijakije je viša kod rodbine pacijenata s celijakijom (10–15%) i u drugim rizičnim skupinama, a posebno kod pacijenata s Downovim sindromom, dijabetesom tipa I i nedostatkom IgA. Prevalencija celijakije raste u zapadnim zemljama, a između 1975. i 2000. godine, u SAD-u se povećala pet puta. Izuzetak od obolijevanja od celijakije na globalnoj razini imaju ona područja s nižom učestalošću gena bitnih za predisponiranje celijakije i područja s nižom konzumacijom glutena kao što su Japan i Saharska Afrika. Rodbina u prvom koljenu ima veći rizik za pojavu bolesti (1:10) u odnosu na drugo koljeno (1:40). Poznato je i da je celijakija više zastupljena kod žena nego muškaraca, s omjerom žena prema muškarcima 2:1, a moguće da je omjer i veći u korist žena.

Razvojem medicine posljednjih je godinadošlo do značajnih promjena u dijagnozi i patogenezi celijakije te je općenito veće razumijevanje

bolesti. Do sada je jedina prihvaćena terapija bezglutensku dijeta koje se strogo treba pridržavati (1, 2, 3).

1.2 Patogeneza

Ključni okolišni čimbenik u celijakiji je gluten, koji se sastoji od glutenina i glijadina i sastavni je dio žitarica uključujući pšenicu, ječam i raž (4). Patofiziologija celijakije uključuje stečeni i urođeni imunostni sustav. Kod unosa glutena, peptidi glutena prolaze epitelnu barijeru i deamidiraju se pomoću enzima tkivna transglutaminaza 2. Zatim se deamidirani peptidi glutena vežu na HLA-DQ2/8 molekule na antigen-prezentirajućim stanicama (APC), što aktivira CD4+ T stanice specifične za gluten. Iz tog razloga, stupanj do kojeg je pojedinac podložan celijakiji ovisi prvenstveno o tome ima li on HLA-DQ2/DQ8 genotip. CD4+T stanice potom izlučuju proupalne citokine, uključujući interferon gama, interleukin-2, interleukin-21 i faktor nekroze tumora (TNF-alfa), što rezultira upalom i oštećenjem crijevnog tkiva. Kao odgovor na unos glutena, CD4+ T stanice oslobađaju IL-2 i druge upalne citokine što uzrokuje gastrointestinalne simptome poput mučnine i povraćanja (5, 6). Dakle, unos glutena u oboljelih od celijakije dovodi do oštećenja i najprije upale, a zatim atrofije sluznice crijeva te se hranjive tvari ne mogu normalno apsorbirati. Osim glutena, važnu ulogu u patogenezi celijakije imaju genetska predispozicija i imunološki odgovor (2).

1.3 Genetski i okolišni čimbenici

Na etiologiju celijakije utječu genetski i okolišni čimbenici. Za genetsku osnovu celijakije ključan je humani leukocitni antigen (HLA). Bolesnici su uglavnom nositelji HLA-DQ2 heterodimera (90–95%), a preostali imaju HLA-DQ8 heterodimer (5–10%). Premda je za razvoj bolesti nužna prisutnost jednog heterodimera, to samo po sebi nije dovoljno da bi se celijakija razvila. Osim HLA gena,

postoje i ne- HLA geni čiji se utjecaj u nastanku celijakije još istražuje. Za HLA gene se smatra da su odgovorni za oko 35–40% genetske osjetljivosti za razvoj celijakije, a za ostatak od 60–65% su odgovorni ne-HLA geni (2, 7).

Osim genetskih, vrlo važnu ulogu u nastanku bolesti imaju i okolišni čimbenici poput virusnih infekcija i poremećaja crijevne mikrobiote. Neke studije su pokazale povezanost disbioze crijevne mikrobiote s celijakijom pa je tako tokom bolesti karakteristično obilje *Proteobakterija* i *Bacteroidetes* s nižim koncentracijama *Firmicutes* (7, 8).

Infekcije virusima i mikroorganizmima kao što su npr. rotavirus, reovirus i *Campylobacter* potencijalno mogu imati ulogu okidača, dok infekcija *Helicobacter pylori* može imati potencijalno zaštitnu ulogu (6).

Istraživanja su pokazala da virusne infekcije mogu biti uključene u imunološku aktivaciju i smanjenje tolerancije na gluten kod genetski predisponiranih osoba. Kod dojenčadi, virusi mogu utjecati na crijevni imunološki sustav i uzrokovati dugoročne probleme u crijevnoj mikrobioti, dok se cijepljenjem protiv rotavirusa rizik od celijakije smanjuje (6). Provedena je studija u kojoj se ističe da postojani organski zagađivači (od engl. persistent organic pollutants, POPs), endokrini disruptori, osobito DDE (diklordifenildikloroetilen) mogu predstavljati rizik za razvoj celijakije (9). Također, vrsta porodapotencijalno je važan čimbenik, naime moguće je da carski rez doprinosi razvoju bolesti (6).

Dakle, uz genetsku predispoziciju i izloženost glutenu, ključni faktori u razvoju celijakije uključuju gubitak funkcije crijevne barijere, proupalni imunološki odgovor na gluten, neadekvatan adaptivni imunološki odgovor i neuravnotežen crijevni mikrobiom.

1.4 Dijagnoza

Kod dijagnosticiranja celijakije postoji pet ključnih elemenata za ispravan dijagnostički postupak: klinička sumnja na celijakiju, serološki testovi, patohistološka analiza sluznice tankog crijeva, genska analiza HLA-DQ2 i HLA-DQ8 heterodimera te pozitivan klinički odgovor na bezglutensku dijetu (2). Pritom postoje pravila koja su osnovna za dijagnozu bolesti. Pacijent uzima prehranu s glutenom najmanje 6–8 tjedana prije početka dijagnostičkog postupka, kojeg je potrebno završiti i zatim potvrditi ili isključiti dijagnozu celijakije prije uvođenja bezglutenske dijeta. Određivanje DQ2DQ8 heterodimera je isključni test, s tim da 40% populacije ima promjene heterodimera. Dakle, pozitivan test ukazuje samo na genetsku podlogu za razvoj bolesti, ne nužno i na razvoj celijakije. Glavni je ciljni autoantigen- tkivna transglutaminaza (tTG), a određivanje protutijela na tTG je nezamjenjiv test u dijagnostici(2). Test za tkivnu transglutaminazu (IgA ili tTg-IgA) je krvni test kojim se provjerava prisutnost protutijela ili imunoglobulina, proteina koje proizvodi imunološki sustav. Ovisno o laboratoriju, standard za tTG test može varirati, njegova vrijednost se izražava u različitim jedinicama ovisno o korištenoj metodi (npr. U/mL–Units per milliliter), CU –Calibrated units. Visoka koncentracija antitijela u krvi ukazuje na celijakiju, jer se njegove koncentracije povećavaju prilikom unosa glutena u bolesnika s celijakijom. U ovom radu, protutijela na tkivnu transglutaminazu ≥ 20 CU smatrana su pozitivnim što je bitno u dijagnostici celijakije, jer to ukazuje na razvoj bolesti. Za dijagnostiku su bitni pozitivni serološki testovi (protutijela na tTG, endomizij (EMA) i deaminirani glijadinski peptid DGP). Pritom treba naglasiti da nijedan test nije 100% pouzdan, stoga je biopsija crijeva u odrasloj populaciji jako bitna za točnu dijagnozu (10). Nasuprot tome, prema preporukama Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN),

bolesnici s visokim titrom tTG protutijela, pozitivnim EMA, HLA-DQ2/DQ8 i simptomima koji se vežu uz celijakiju ne moraju nužno proći biopsiju crijeva (11). Što se tiče patohistološke analize, razlikujemo atrofiju crijevnih resica, hiperplaziju kripti i povećan broj intraepitelnih limfocita. Stadiji patohistoloških promjena prikazani su u tablici prema *Marsh-Oberhuberovoj* klasifikaciji, sustavu koji se temelji na uočenom stupnju upale i oštećenja resica crijevne sluznice (2).

Tablica 1: Marsh-Oberhuberova klasifikacija

MARSH KLASIFIKACIJA	HISTOLOŠKI KRITERIJ
Marsh 0	Normalna sluznica
Marsh I	Povećan broj intraepitelnih limfocita (>40/100 stanica)
Marsh II	Hiperplazija kripti s većim brojem intraepitelnih limfocita (povećanje debljine kripti i skraćenje resica)
Marsh III	Atrofija resica: parcijalna, suptotalna i totalna
Marsh III a	Parcijalna atrofija resica
Marsh III b	Suptotalna atrofija resica
Marsh III c	Totalna atrofija resica

Tablica je kreirana prema opisu iz Čuković-Čavka i sur., 2012 (2).

Poznato je „pravilo četiri od pet“, u kojem su četiri od sljedećih pet kriterija dovoljni za postavljanje dijagnoze celijakije: tipični znakovi i simptomi (npr. proljev i malapsorpcija), pozitivni serološki testovi, prisutnost HLADQ2 i/ili HLADQ8, oštećenje crijeva (manje lezije i atrofija resica) te klinički odgovor na bezglutensku dijetu (12).

1.5 Liječenje

Trenutno je liječenje celijakije bezglutenskom dijetom i dalje jedina široko prihvaćena terapija. Bezglutensku dijetu treba provoditi strogo i doživotno. Postoje različite vrste namirnica koje prirodno same po sebi ne sadrže gluten poput riže, krumpira, mesa, povrća, ribe kao i razne vrste žitarica i mahunarki poput heljde, prosa, leća, slanutka, kvinoje. Danas su dostupni i razni prehrambeni proizvodi s posebnom oznakom „bez glutena“ poput brašna, tjestenine, kruha i slatkiša.

Prognoza celijakije je odlična uz pravilno provođenje takve dijeta, no činjenica je da to može biti jako izazvno i pacijentima nije lako prihvatiti takvu vrstu života, pogotovo u početku. Zato često nakon nekog vremena počinju uzimati namirnice s glutenom, a nerijetko se dogodi da pritom nemaju odmah simptome i zaključuju kako im više nije potreban takav oblik dijeta. To može biti jako opasno, jer i jako mala količina glutena može dovesti do komplikacija kao što su patološka stimulacija crijevne sluznice i rizik od komplikacija celijakije.

Pridržavanjem bezglutenske dijeta, simptomi celijakije se smanjuju kao što je slučaj i sa koncentracijom protutijela u krvi te dolazi do oporavka crijevne sluznice. Kod djece je brži oporavak sluznice nego u odraslih gdje se on događa postupnije (2). Bezglutenska dijeta osobito je popularna od početka 1990-ih godina kada je osobito porastao interes kako za celijakiju tako i za druge bolesti vezane uz gluten (13). Danas gluten ne može biti skriven u hrani zahvaljujući označavanju alergena u EU od 2005., od tada svi sastojci moraju biti navedeni. Količina glutena koja može izazvati antigenu reakciju je >20 mg/kg (ppm, engl. parts per million), dok se onečišćenje <20 ppm smatra sigurnim (14).

Iako je bezglutenska dijeta jedini način na koji se celijakija liječi,

istraživanja se usmjeravaju na pronalazak nove vrste terapije. Pritom su ona usmjerena na smanjenje imunogenih glutenskih peptida, blokiranje imunološkog odgovora na glutenske peptide i imunoterapiju za obnavljanje tolerancije na gluten. Novije terapije uključuju probiotike i modulatore tijesnih spojeva (od engl. tight junctions), koji reguliraju crijevnu propusnost. Iako se smatra da je lijek koji bi bio alternativa bezglutenskoj dijeti sve dostižniji kako se povećava razumijevanje uzroka i čimbenika bolesti, većina danas dostupnih opcija nadopunjuje bezglutensku dijetu, i nije joj izravna zamjena (9).

1.6 Vitamin D

Vitamin D je naziv za skupinu vitamina topljivih u mastima. Smatra se jednim od najstarijih poznatih hormona na Zemlji, stoga se naziva i prohormonom (15). Njegova molekula je steroidne strukture i u prirodi razlikujemo dva najčešća oblika: vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (kolekalciferol). Izvor vitamina D₂ su biljke, a vitamin D₃ se stvara u životinjama. Smatra se da je vitamin D₃ učinkovitiji (16).

U krvi se detektira u dva glavna oblika: 25-hidroksivitamin D odnosno 25(OH)D, koji je pokazatelj zaliha vitamina D i 1,25-dihidroksivitamin D to jest, 1,25(OH)₂D, aktivni metabolit koji regulira ravnotežu kalcija i modulira imunosni sustav (17). Vitamin D je jedini vitamin kojeg ljudsko tijelo sintetizira preko kože putem sunčevog ultraljubičastog (od engl. Ultraviolet - B radiation, UVB) zračenja i topline na način da ga pretvara u aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksivitamin D ili kalcitriol (1,25(OH)₂D) (18, 19). Zbog toga se naziva i sunčanim vitaminom. Dobivanje vitamina D preko kože odnosno sunčanjem je ujedno i glavni put dobivanja vitamina D. U našem podneblju riječ je o vremenu od travnja do rujna od 10 h do 15 h. Pritom treba naglasiti da je sinteza vitamina D

sunčanjem uspješna jedino ako se za to vrijeme ne koristi zaštitni faktor. Naime, zaštitni faktor ovisno o svojoj jačini (svaki faktor ≥ 15) blokira i do $>90\%$ sinteze vitamina D. Ljeti je sunčevo zračenje jače i 15 minutno sunčanje nam može osigurati do 20 000 internacionalnih jedinica, IJ (od engl. International Unit, IU) dnevno, nakon čega se moramo zaštititi od sunca. Nakon pola sata, sinteza vitamina D u tijelu prirodno prestaje. Drugi izvori su prehrana i nadomjesna primjena u obliku lijekova i dodataka prehrani. (20)

Vitamin D je uključen u regulaciju 662 gena od kojih su 179 primarni ciljni geni na koje vitamin D ima izravno djelovanje preko receptora vitamina D (od engl. Vitamin D receptor, VDR), dok su 483 sekundarni geni te njih kontroliraju transkripcijski regulatori kodirani od primarnih gena. Jako je bitno otkriće da većina stanica i tkiva u organizmu ima VDR. Pomoću enzima se primarni oblik vitamina D, 25-hidroksivitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$) prevodi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Dakle, epigenom i transkriptom stanica koje izražavaju VDR izravno je pod utjecajem vitamina D (21, 22).

Bez obzira na razne izvore vitamina D, javlja se veliki problem njegovog nedostatka koji je nažalost vrlo čest, kako u djece tako i u odraslih. U današnje vrijeme više od milijardu ljudi diljem svijeta ima manjak vitamina D pa se s pravom govori o pandemiji hipovitaminoze vitamina D. Kod djece u razvoju se uslijed nedostatka vitamina D javlja rahitis. Kako bi se ta bolest spriječila, u dojenačkoj dobi se primjenjuje rutinska nadopuna vitamina D_3 . Osim toga, nedovoljna koncentracija vitamina D tijekom trudnoće ima negativne utjecaje na trudnicu i na fetus. Iz tog razloga se trudnicama preporučuje dnevni unos vitamina D u obliku dodatka prehrani za trajanja i kod planiranja trudnoće (23, 24).

U odraslih može doći do poremećaja rasta, deformacije kostura, slabljenja i gubitka koštane mase i prijeloma kostiju (25). Danas se zna da se nedostatak vitamina D često povezuje s češćim

ispoljavanjem brojnih bolesti u koje spadaju autoimune bolesti, tumori, kardiovaskularne bolesti, infektivne bolesti, dijabetes i neurološki poremećaji.

U rizičnu skupinu od nedostatka vitamina D spadaju i određene etničke skupine ljudi koje imaju izraženiju pigmentaciju melanina (Afroamerikanci, Latinoamerikanci i drugi). Razlog tome je melanin, polimer koji je zaslužan za pigmentaciju kože i kose. Njegova ekspresija izraženija je kod tamnoputih osoba pa se iz tog razloga i smanjuje prodiranje UVB zraka čime ujedno smanjuje i proizvodnju D vitamina u koži. Nedovoljna koncentracija vitamina D može biti rezultat čimbenika kao što su nedovoljna izloženost sunčevom zračenju, godišnje doba, pretilost itd (15, 26).

Unazad posljednjih dvadeset godina javlja se sve veći interes za brojne dobre strane vitamina D za zdravlje organizma. Osim što postoji povezanost nedostatka vitamina D i brojnih kroničnih i akutnih bolesti, poznati su njegovi učinci poticanja urođenog i moduliranja stečenog imuniteta (27, 28).

Osobito je poznata i često se ističe ključna uloga koju ima u održavanju metabolizma kostiju, održavanju mišićnog sustava kao i održavanja koncentracije kalcija i fosfora (25).

Bitnu ulogu ima i jer potiče apsorpciju kalcija iz crijeva. Nadalje, niska koncentracija vitamina D povezuje se sa upalnim bolestima crijeva, a nadomjesna primjena vitamina D ukazala je na potencijalnu terapijsku korist (25).

Vrijednost koncentracije 25(OH)D u krvi izražava se u nmol/L ili u ng/mL (čimbenik preračunavanja: $\text{ng/mL} \times 2,495 = \text{nmol/L}$). Tablica 2 prikazuje preporučene koncentracije 25(OH)D.

Tablica 2: Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi

25(OH)D (nmol/L)	25(OH)D (ng/mL)	TUMAČENJE
<30 nmol/L	<10 ng/mL	Teški nedostatak
<50 nmol/L	<20 ng/mL	Nedostatak (deficit)
<75 nmol/L	<30 ng/mL	Manjak (insuficijencija)
≥75 nmol/L	≥30 ng/mL	Aдекватna koncentracija
100-125 nmol/L	40-50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti
>250 nmol/L	>100 ng/mL	Suvišak vitamina D
>375 nmol/L	>150 ng/mL	Intoksikacija

Tablica je prilagođena prema Vranešić Bender i sur., 2016.

U konačnici, sve vrijednosti ispod 75 nmol/L smatraju se manjkom vitamina D, dok se vrijednost od 50 nmol/L definira kao potrebna koncentracija da bi osoba bila zdrava. Pritom se zdravlje kostiju koristi kao osnova. Koncentracije ispod 30 nmol/L bi se trebale spriječiti javnozdravstvenim pristupom. Za održavanje optimalnog statusa vitamina D često je potrebno uzimati dodatke prehrani, jer izloženost suncu i uobičajena prehrana obično nisu dovoljni. Preporuke dnevnog unosa vitamina D se razlikuju ovisno o zemljama i kreću se od 400 do 2000 IJ dnevno. Takve doze ne zahtijevaju praćenje kalcija i bubrežne funkcije. EFSA je potvrdila da dugoročna gornja sigurnosna granica za odrasle

dnevnog unosa vitamina D iznosi 4000 IJ, dok je Endokrinološko društvo postavilo granicu na 10 000 IJ. Visoke doze rijetko su potrebne u kliničkoj praksi (29).

1.7 Skeletni učinci statusa vitamina D u celijakiji

Hipokalcemija i bolesti kostiju su česte kod celijakije, često zbog malapsorpcije kalcija i vitamina D te povišenih proupalnih citokina. Ovi čimbenici uzrokuju bržu pregradnju kostiju i demineralizaciju. Studije pokazuju da celijakija smanjuje gustoću kostiju, dok bezglutenska dijeta može poboljšati mineralnu gustoću kostiju, posebno ako se dijagnoza postavi rano. Celijakija povećava rizik od lomova, a neprepoznata celijakija dodatno pogoršava taj rizik (30).

Kod oboljelih od celijakije česta je niska mineralna gustoća kostiju, a to se očituje kao osteopenija i osteoporoza te se događa kao posljedica nedostatka vitamina D i kalcija. To se događa uslijed malapsorpcije kao i upale koju obilježava lučenje proupalnih citokina. Apsorpcija vitamina D iz crijeva ovisi o apsorpciji masti, a poznato je da se malapsorpcija masti javlja u oboljelih od celijakije kojima još nije uvedena bezglutenska dijeta. Zato se celijakiju smatra sekundarnim čimbenikom za razvoj osteoporoze (31).

1.8 Optimalni pristup nadomjesnoj primjeni vitamina D

Optimalna skrb za pacijente s celijakijom započinje upućivanjem specijalistu. Potrebna je procjena nutritivnog statusa i rizika od komplikacija. Nadomjesna primjena vitamina D može varirati od 600–800 IJ do 4000 IJ dnevno, ovisno o aktivnosti bolesti. Obogaćeno mlijeko i biljni izvori vitamina D mogu dopuniti prehranu. Preporučena koncentracija 25(OH)D je >30 ng/mL (>75 nmol/L) za pacijente s celijakijom. Kod osteoporoze je ključno osigurati bezglutensku dijetu i adekvatan unos vitamina D i kalcija (30).

Kod novootkrivenih bolesnika preporučuje se evaluacija i reevaluacija koncentracije 25(OH)D, 1,25(OH)₂D i PTH inicijalno i nakon tri mjeseca bezglutenske prehrane kako bi se procijenio njezin učinak. Ako je i dalje prisutan nedostatak vitamina D, uvodi se terapija: 6000 IJ dnevno tijekom 8 tjedana, a zatim doza održavanja od 1500 IJ do 2000 IJ dnevno. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima koji uz celijakiju imaju i druge autoimune bolesti, poput Hashimotovog tireoiditisa, gdje se preporučuje kontinuirana primjena 2000 IJ vitamina D dnevno zbog mogućeg smanjenja autoantitijela štitnjače.

1.9 Povezanost vitamina D, celijakije i drugih autoimunih bolesti

Pregledom literature, uočena je povezanost celijakije s raznim autoimunim bolestima poput Hashimotovog tireoiditisa, Crohnove bolesti, reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa i dijabetesa tipa I. Osim toga, celijakija je često povezana i s drugim stanjima poput astme i anemije. Također, kronična upala crijeva pokazala se uobičajenom kod neliječene i loše kontrolirane celijakije. Neke od tih bolesti mogu zajedno koegzistirati te su često povezane s manjkom vitamina D, što može dodatno otežati kliničku sliku bolesti zbog međusobnog utjecaja stanja bolesti na imunološki sustav (32, 33).

Vitamin D je ključan za apsorpciju kalcija u crijevima. Gastrointestinalne bolesti mogu uzrokovati malapsorpciju vitamina D, što negativno utječe na zdravlje kostiju. Hipovitaminoza D može pogoršati tijek gastrointestinalnih bolesti, uključujući upalne bolesti crijeva i celijakiju, te smanjiti učinkovitost liječenja. VDR su visoko izraženi u epitelnim stanicama crijeva. Stoga, Vitamin D igra važnu ulogu u regulaciji imuniteta crijevnog sluznice. VDR su prisutni na imunološkim stanicama poput limfocita i makrofaga, a neke stanice koje prezentiraju antigene mogu sintetizirati vitamin D. Vitamin D potiče rast i razvoj T-stanica te diferencijaciju promijelocita u

makrofage. Regulira proizvodnju imunomodulirajućih citokina, što promiče samostalnu toleranciju i zaštitni imunitet, čime može spriječiti napredovanje autoimunih bolesti. Prije se smatralo da gastrointestinalne bolesti uzrokuju hipovitaminozu D. No, novija istraživanja pokazuju da hipovitaminoza D može negativno utjecati na sveukupni tijek navedenih bolesti, uključujući njihovu aktivnost i ponovno pojavljivanje (30, 33).

Pacijenti s celijakijom često imaju niže koncentracije vitamina D. Istraživanja pokazuju da se manjak vitamina D javlja kod 9–52% djece i 20,3–59% odraslih s celijakijom. Također, pacijenti na bezglutenskoj dijeti imaju značajno višu koncentraciju vitamina D, što naglašava važnost dijetete u poboljšanju apsorpcije vitamina D i smanjenju njegovog nedostatka (30).

Treba naglasiti da oboljeli od celijakije prilikom dijagnoze često imaju snižene koncentracije 25(OH) vitamina D, uz povišene vrijednosti PTH i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (34).

Kod bolesnika koji još nisu započeli bezglutensku dijetu razvija se sekundarni hiperparatireoidizam i povećana konverzija 25(OH)D u $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Stoga bi bilo idealno laboratorijski mjeriti oba oblika, kako bi se dobio točan uvid u status vitamina D (34).

2. SVRHA RADA

Glavni cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati povezanost koncentracije 25(OH)D u krvi kod 73 pacijenta s celijakijom, s posebnim naglaskom na učestalost nedostatka 25(OH)D. Podciljevi su uključivali analizu korelacije između koncentracije 25(OH)D i parametara dijagnoze celijakije (Marsh klasifikacija i tTG vrijednost) te istraživanje prisutnosti komorbiditeta poput Hashimotovog tireoiditisa, anemije, osteoporoze i drugih autoimunih bolesti, uz ispitivanje utjecaja nedostatka 25(OH)D na njih.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, obuhvaćajući 73 pacijenta s dijagnosticiranom celijakijom u razdoblju od 1966. do 2022. godine. Svi su sudionici prošli inicijalno određivanje koncentracije 25(OH)D u krvi, uz prikupljanje podataka o zdravstvenom stanju i prisutnosti drugih bolesti. Uzorak je obuhvatio 62 žene i 11 muškaraca, u dobi od 22 do 80 godina, s prosječnom dobi od 48 godina. Pacijenti su podijeljeni u tri dobne skupine: rana odrasla dob (20-39 godina; 26,03%), srednja odrasla dob (40-59 godina; 57,53%) i kasna odrasla dob (60 i više godina; 16,44%) (35).

3.2 Antropometrijske metode

Podaci o tjelesnoj masi i visini ispitanika preuzeti su iz bolničke baze podataka, a na temelju njih izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) koristeći standardnu jednadžbu: $ITM = TM/TV^2$, gdje su TM tjelesna masa (kg), a TV tjelesna visina (m) (**Tablica 3**).

Tablica 3. Klasifikacija indeksa tjelesne mase prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (od engl. World Health Organisation, WHO)

ITM/ kg m²	STANJE UHRANJENOSTI
< 18, 5	Pothranjenost
18, 5 – 24, 9	Normalna težina
25 – 29, 9	Prekomjerna tjelesna težina
30 – 34, 9	Pretilost I. stupnja
35 – 39, 9	Pretilost II. stupnja
≥ 40	Pretilost III. stupnja

Tablica je prilagođena prema izvještaju WHO-a iz 1998. godine (36).

3.3 Laboratorijski parametri

Za dijagnozu celijakije korišteni su laboratorijski parametri: vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG), patohistološki nalazi crijevnih resica prema Marsh klasifikaciji te koncentracija 25(OH)D u serumu (**Tablica 1**).

Za koncentraciju 25(OH)D u krvi, referentna vrijednost je bila 75 nmol/L. Za tTg vrijednost kao referentna granica uzeta je ona od 20 CU. Marsh klasifikacija podijeljena je na sljedeći način: Marsh 0, Marsh I, Marsh II, Marsh IIa, Marsh III, Marsh IIIa, Marsh IIIb, Marsh IIIc. Ova podjela je bila bitna kako bi se mogla pratiti promjena statusa crijevne sluznice ispitanika.

3.4 Prikupljanje podataka

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije, uključujući početnu i konačnu koncentraciju 25(OH)D, Marsh klasifikaciju, tTG vrijednosti, spol, trajanje bolesti i prisutnost komorbiditeta uz celijakiju.

3.5 Statističke analize

Podaci su prikazani grafički i tablično, uz korištenje aritmetičkih sredina, standardnih devijacija i frekvencija. T-test za zavisne uzorke korišten je za analizu razlike između početne i konačne koncentracije 25(OH)D te početne i konačne Marsh klasifikacije.

Korelacijske analize i Hi-kvadrat test ispitali su razlike u početnoj koncentraciji 25(OH)D prema spolu i povezanost između početne i konačne tTG vrijednosti. Pearsonov koeficijent korišten je za analizu povezanosti početne koncentracije 25(OH)D s tTG, Marsh klasifikacijom, komorbiditetima i stanjima uz celijakiju.

Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima, osim u tablici 6 gdje je prag bio 0,01. Analize su provedene u Microsoft Excelu 2019 i SPSS Statistics.

4. REZULTATI

U ovo istraživanje uključeno je 73 ispitanika s dijagnozom celijakije koji su imali izmjerenu koncentraciju 25(OH)D u krvi. Na svim pacijentima su provedena antropometrijska mjerenja i praćena je laboratorijska vrijednost vitamina D te prisutnost komorbiditeta i stanja koja su imali uz celijakiju.

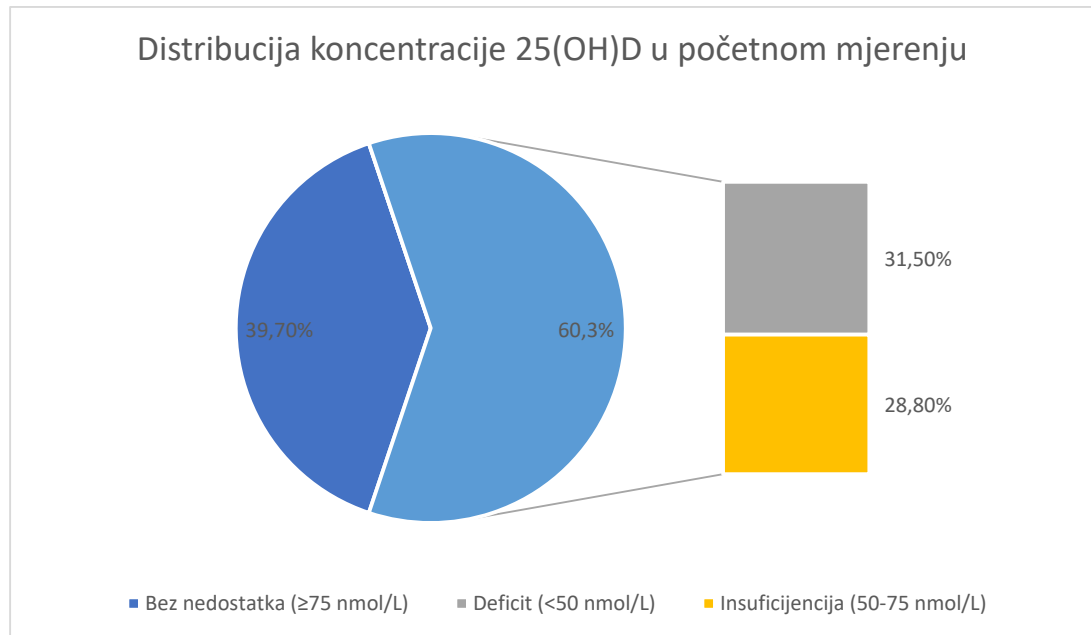
Antropometrijska procjena uključivala je mjerenje tjelesne mase (TM) i tjelesne visine (TV). Na temelju ovih mjerenja izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) korištenjem odgovarajuće jednadžbe. Skupinu ispitanika činilo je 11 (15,07%) muškaraca i 62 (84,93%) žene. Omjer žena prema muškarcima u uzorku iznosio je 5,64:1.

Ispitanici su prema početnim izmjerenim ITM bili podijeljeni u kategorije (**Tablica 3**). Jedan ispitanik je pothranjen (1,37%), pedeset šest (76,71%) ih je normalne TM, dvanaest (16,44%) ima prekomjernu TM, od čega tri (4,11%) pate od pretilosti I. stupnja, a jedan (1,37%) pati od pretilosti drugog stupnja. Prosjek ITM svih ispitanika iznosi 22,99 i prema klasifikaciji odgovara indeksu normalne TM (**Tablica 3**).

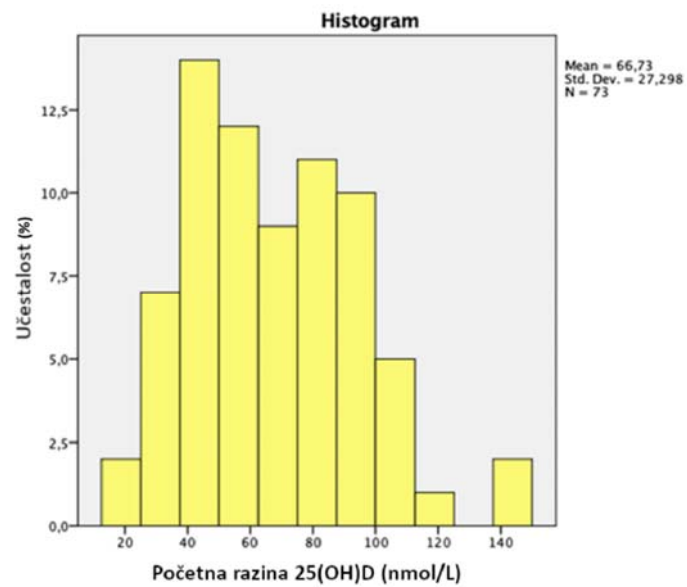
U cijelom uzorku, za 3 pacijenta (4,11 %) mjerenja su ukazala na promjenu ITM na više tijekom razdoblja praćenja.

U provedenom istraživanju pratila se koncentracija 25(OH)D u krvi ispitanika.

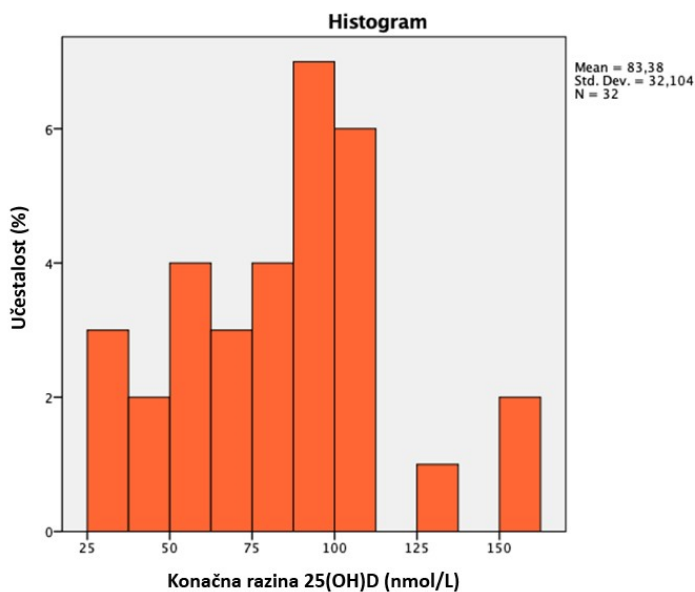
A



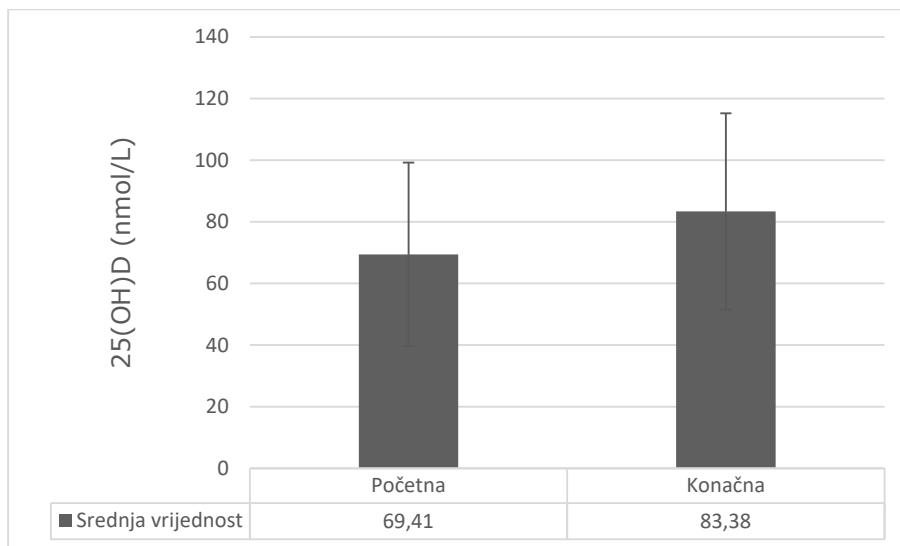
B



C



D



Slika 1. Distribucija i promjene koncentracija 25(OH)D kod ispitanika: Analiza početnih, konačnih i srednjih vrijednost

(A) Distribucija početne koncentracije 25(OH)D kod ispitanika, n = 73.

(B) i (C) Distribucija početnih i konačnih koncentracija 25(OH)D kod ispitanika. Početna koncentracija 25(OH)D odnosi se na prvu izmjerenu vrijednost, dok se konačna koncentracija odnosi na posljednju izmjerenu vrijednost. Vrijeme između mjerenja nije bilo jednako za sve ispitanike. Na osi x prikazana je koncentracija 25(OH)D (nmol/L), dok os y prikazuje učestalost (%). Normalnost distribucije podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovim testom.

(D) Promjena srednje vrijednosti 25(OH)D (nmol/L) kod ispitanika kojima je izmjerena i početna i konačna koncentracija 25(OH)D. Os x prikazuje prosječne vrijednosti na početku i na kraju mjerenja, a os y prikazuje koncentraciju 25(OH)D u nmol/L, n = 32.

Tablica 4: Podjela ispitanika prema početnoj i konačnoj koncentraciji 25(OH)D

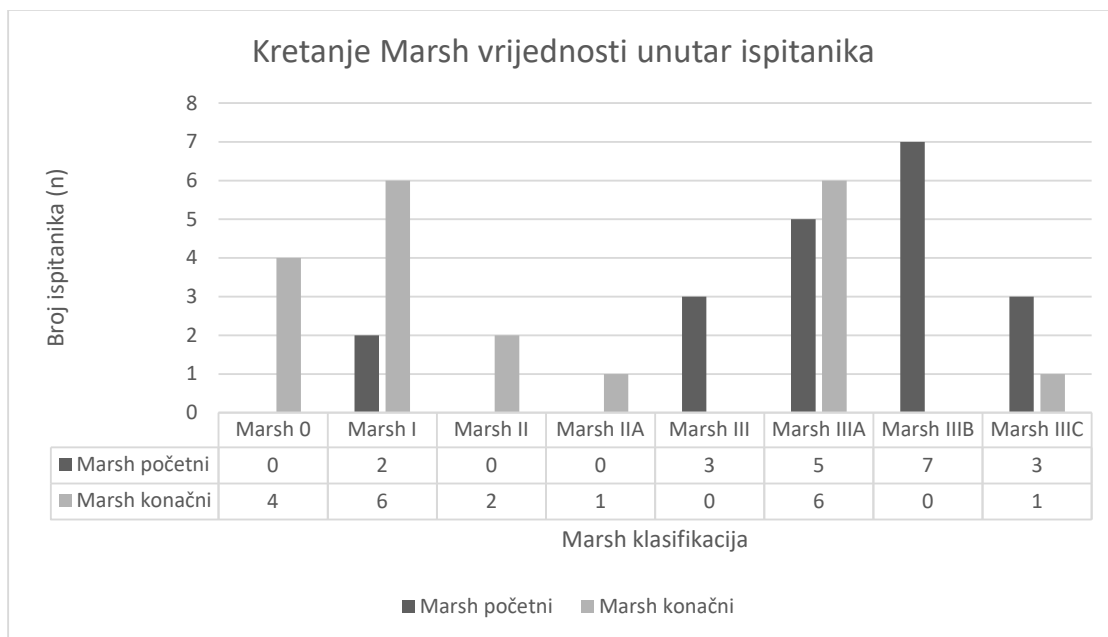
Mjerenje	Kategorija	Frekvencija (N)	Postotak (%)
Početna koncentracija	≥75nmol/L	29	39,7
	<75 nmol/L	44	60,3
	<50 nmol/L	23	31,5
	50-75 nmol/L	21	28,8
	Ukupno (N)	73	100,0
Konačna koncentracija	≥75nmol/L	20	27,4
	<75nmol/L	12	16,4
	<50 nmol/L	5	6,83
	50-75 nmo/L	7	9,57
	Nedostupni podatci	41	56,2
	Ukupno (N)	73	100,0

Proveden je t-test za zavisne uzorke, koji analizira razliku između početne i konačne koncentracije 25(OH)D kod ispitanika. Ne postoji statistički značajna razlika između početne i konačne koncentracije 25(OH)D. *P*-vrijednost je na granici značajnosti od 0,05. Moguće je da bi se s većim uzorkom dobila statistički značajna razlika, $p=0,056$.

Od ukupno 73 ispitanika, njih 44 (60,3%) imalo je nedostatak vitamina D u početnom mjerenju, pri čemu su koncentracije 25(OH)D bile niže od 75 nmol/L. Od toga je 23 (31,5%) ispitanika imalo vrijednosti 25(OH)D niže od 50nmol/L, a njih 21 (28,8%) je imalo vrijednosti između 50 i 75 nmol/L.

Ključni čimbenik koji je mogao doprinijeti povećanju srednje vrijednosti 25(OH)D među ispitanicima je nadomjesna primjena vitamina D. U istraživanju je za 42 (57,5%) ispitanika bila propisana nadomjesna primjena vitamina D, dok za njih 31(42,5%) nema podataka o tome jesu li uzimali istu.

Za dijagnosticiranje i praćenja tijeka celijakije, potrebni su odgovarajući laboratorijski parametri. Ključni parametri koji se koriste u dijagnostici uključuju Marsh klasifikaciju i tTG protutijela i njihovo se kretanje pratilo.



Slika 2. Promjene u Marsh vrijednosti kod ispitanika (n=20)

Najzastupljenija Marsh početna vrijednost je Marsh IIIB (n=7), dok su najzastupljenije konačne vrijednosti Marsh I (n=6) i Marsh IIIa (n=6). Smanjenje vrijednosti Marsh klasifikacije ukazuje na poboljšanje stanja crijevne sluznice.

Iako za to nisu nađeni podaci u literaturi, provedena je usporedba početnih i konačnih Marsh srednjih vrijednosti na način da su pojedini stupnjevi označeni brojevima. Srednje početne vrijednosti Marsh klasifikacije na ovom uzorku odgovarala bi stupnju Marsh IIIa dok je srednja konačna Marsh vrijednost stupanj Marsh II. Proveden je t-test za zavisne uzorke. Postoji statistički značajna razlika između srednje početne i konačne vrijednosti Marsh parametra (p=0,000).

Napravljena je analiza početnih i konačnih koncentracija tTG. Od 73 ispitanika, za njih 50 (68,5%) su bili dostupni podaci za početni i za konačni tTG, dok za preostala 23 pacijenta (31,5%) nedostaju podaci ili za jednu ili za obje mjere.

Tablica 5. Razlike između početnih i konačnih koncentracija tTG

Kategorija	Broj ispitanika (n)
Početne < 20 CU, Konačne < 20 CU	9
Početne < 20 CU, Konačne ≥ 20 CU	0
Početne ≥ 20 CU, Konačne < 20 CU	35
Početne ≥ 20 CU, Konačne ≥ 20 CU	6
Ukupno	50

Analizirana je povezanost između početne i konačne tTG vrijednosti. Provedenim Pearsonovim hi kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom, nije pokazana statistički značajnu razlika između početnih i konačnih vrijednosti tTG. *P*-vrijednost je veća od 0,05 ($p = 0,576$, $n = 50$).

Napravljena je analiza korelacija između početne i konačne koncentracije 25(OH)D, Marsh klasifikacije (početne i konačne) te tTG vrijednosti (početne i konačne). Svrha analize bila je identificirati odnose između početne i konačne koncentracije 25(OH)D te Marsh i tTG vrijednosti i utvrditi kako promjene u koncentraciji 25(OH)D utječu na histološko oštećenje crijeva (prema Marsh klasifikaciji) i koncentraciju tTG. Korišteni su Pearsonovi korelacijski koeficijenti za analizu povezanosti između različitih varijabli. Statistička značajnost je procijenjena na koncentraciji $p < 0,01$.

Tablica 6: Prikaz korelacija između koncentracija vitamina D, Marsh klasifikacije i tTG vrijednosti

Korelacije

		Početni 25(OH)D	Marsh početni	TTG početni	Konačni 25(OH)D	Marsh konačni	TTG konačni
Početni 25(OH)D	Pearsonova korelacija	1	0,06	-0,03	0,16	-0,22	-0,00
	<i>p</i> -vrijednost		0,68	0,83	0,37	0,31	0,98
Marsh početni	Pearsonova korelacija	0,06	1	0,47**	-0,51**	0,08	-0,05
	<i>p</i> -vrijednost	0,69		0,00	0,01	0,73	0,77
TTG početni	Pearsonova korelacija	-0,03	0,47**	1	-0,23	-0,18	0,17
	<i>p</i> -vrijednost	0,83	0,00		0,22	0,43	0,23
Konačni 25(OH)D	Pearsonova korelacija	0,17	-0,51**	-0,23	1	0,34	-0,16
	<i>p</i> -vrijednost	0,37	0,01	0,22		0,28	0,43
Marsh konačni	Pearsonova korelacija	-0,23	0,08	-0,18	0,34	1	-0,17
	<i>p</i> -vrijednost	0,31	0,73	0,43	0,28		0,49
TTG konačni	Pearsonova korelacija	-0,00	-0,05	0,17	-0,16	-0,17	1
	<i>p</i> -vrijednost	0,98	0,77	0,23	0,43	0,49	

Pearsonove korelacije između početne i konačne koncentracije vitamina D, Marsh klasifikacije (početne i konačne vrijednosti) te tTG (početne i konačne vrijednosti). Statistički značajne korelacije na razini 0,01 (dvostrani test) označene su s dvije zvjezdice (**). Dvije korelacije su statistički značajne. Jedna je pozitivna korelacija između

Marsh klasifikacije i tTG vrijednosti ($p = 0,001$), a druga je negativna korelacija između konačne koncentracije vitamina D i Marsh klasifikacije ($p = 0,009$).

Zatim su promatrane korelacije između početne koncentracije 25(OH)D i ITM, spola i vremenskog trajanja bolesti te raznih komorbiditeta koje pacijenti imaju uz celijakiju.

Tablica 7. Korelacije između početne koncentracije 25(OH)D i različitih varijabli

Mjerenje	Vrijednosti
Korelacija između početnog ITM i početne koncentracije 25(OH)D	
Pearsonova korelacija	-0,018
<i>p</i> -vrijednost	0,878
Odnos spola i početne koncentracije 25(OH)D	
Pearsonov Hi kvadrat	52,163
df	51
Asimptotska značajnost (dvosmjerna)	0,428
Omjer vjerojatnosti	46,979
df	51
Asimptotska značajnost (dvosmjerna)	0,634
Linearna povezanost	3,406
df	1
Asimptotska značajnost (dvosmjerna)	0,065
Korelacija između trajanja bolesti i početne koncentracije 25(OH)D	
Pearsonova korelacija	-0,054
<i>p</i> -vrijednost	0,653

Pearsonovim testom utvrđeno je da nema značajne razlike između korelacije početnog ITM-a i početne koncentracije 25(OH)D ($p = 0,878$, $n = 73$). Za analizu razlika u početnoj koncentraciji 25(OH)D između muškaraca i žena korišten je Pearsonov Hi-kvadrat test, nema značajne razlike ($p = 0,428$, $n = 73$). Također, Pearsonova korelacija između trajanja bolesti i početne koncentracije 25(OH)D pokazala je da nema značajne povezanosti ($p = 0,653$, $n = 73$).

Tablica 8: Povezanosti nedostatka vitamina D (<75 nmol/L) i najučestalijih komorbiditeta i stanja uz celijakiju

Komorbiditet/Stanje	Pearsonova korelacija	p-vrijednost	Broj ispitanika (N)	Učestalost	Postotak (%)
Hashimotov tireoiditis	0,249	0,034	73	14	19,2
Osteoartritis	0,222	0,059	73	4	5,5
Osteoporoza	0,211	0,073	73	9	12,3
Lomovi	0,204	0,083	73	7	9,6
Hijatalna hernija	0,151	0,202	73	4	5,5
Hipotireoza	0,131	0,267	73	13	17,8
Glavobolja	-0,131	0,271	73	7	9,6
GERB	0,126	0,287	73	6	8,2
St post COVID	0,102	0,389	73	4	5,5
Autoimune bolesti štitnjače	-0,086	0,467	73	4	5,5
Anemija (anemija, sideropenija, sideropenična anemija)	-0,070	0,555	73	29	39,7
Alergije	-0,039	0,741	73	6	8,2
Dermatitis herpetiformis	0,036	0,764	73	4	5,5
IBS	0,032	0,788	73	9	12,3
Lezija jetre	-0,028	0,817	73	7	9,6
Crijevna malapsorpcija	-0,021	0,858	73	5	6,8
Depresija	-0,009	0,938	73	5	6,8
Kožne promjene (atopijski dermatitis/ ekcem, svrbež, osip, folikulitis, keratosis pilaris, psorijaza)	-0,002	0,984	73	9	12,3
Kronični gastritis	0,002	0,988	73	32	43,8

Od svih korelacija koje su bile analizirane, jedina statistički značajna je ona između početne koncentracije 25(OH)D i Hashimotovog tireoiditisa ($p = 0,034$)

Tablica 9. Korelacija između početnih kategoriziranih koncentracija 25(OH)D i prisutnosti bolesti kod ispitanika

25(OH)D (nmol/L)	Komorbiditet/stanje	Pearsonova korelacija	p-vrijednost
0-30	Anemija	0,297	0,011
30-50	Lezija jetre	0,231	0,049
100-125	Osteoartritis	0,366	0,001
	Lezija jetre	0,230	0,050
	GERB	0,255	0,029
>125	Hijatalna hernija	0,328	0,005
	Lomovi	0,230	0,050

Ispitanici su podijeljeni u kategorije prema početnoj koncentraciji vitamina D u krvi. Značajna korelacija zabilježena je između teškog nedostatka vitamina D (0-30 nmol/L) i prisutnosti anemije ($p = 0,011$). Također, pronađena je značajna korelacija između deficita vitamina D (30-50 nmol/L) i lezije jetre ($p = 0,049$). Kod ispitanika s većim koncentracijama 25(OH)D uočene su statistički značajne korelacije s prisutnošću osteoartritisa, GERB-a, hijatalne hernije te lomova, što upućuje na mogući utjecaj nadomjesne primjene vitaminom D, koja je vjerojatno utjecala na povećanje koncentracije 25(OH)D u krvi.

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju je 60,3% pacijenata oboljelih od celijakije imalo nedostatak 25(OH)D u početnom mjerenju. Rezultati su pokazali da postoji pozitivna povezanost između povećanja koncentracije 25(OH)D u krvi i stanja crijevnih resica prema Marsh klasifikaciji. Također, otkrivene su dodatne korelacije, uključujući povezanost početne koncentracije 25(OH)D i Hashimotovog tireoiditisa.

Prema brojnim istraživanjima, nedostatak vitamina D je čest među oboljelima od celijakije. Kao referentna vrijednost uzeta je vrijednost od 75 nmol/L, jer se prema većini stručnih izvora niže vrijednosti smatraju nedostatnima (30). Vrijednosti koncentracije 25(OH)D ispod 50nmol/L smatraju se deficitom ili manjkom, dok se one između 50 i 75 nmol/L smatraju insuficijencijom (25).

Dobiveni rezultati se poklapaju sa istraživanjima u kojima je kod odraslih pacijenata s celijakijom, postotak nedostatka vitamina D kod pacijenata s celijakijom između 20,3% i 59% (32).

Aritmetička sredina izmjerene početne koncentracije 25(OH)D kod svih 73 ispitanika je bila 66,73 nmol/L. Minimalna izmjerena vrijednost bila je 17 nmol/L, dok je maksimalna vrijednost bila 143 nmol/L. Aritmetička sredina izmjerene konačne koncentracije 25(OH)D iznosila 83,38nmol/L. Minimalna izmjerena vrijednost bila je 26nmol/L, dok je maksimalna vrijednost bila 161nmol/L.

Usporedba početne i konačne koncentracije 25(OH)D ukazuje da nadomjesna primjena vitamina D može biti učinkovita strategija za poboljšanje koncentracije 25(OH)D, posebno kod onih pacijenata s početnim nedostatkom. Kod ispitanika kojima su izmjerene obje vrijednosti, početna srednja vrijednost 25(OH)D iznosila je 69,41 nmol/L i smatra se nedostatkom, dok je konačna izmjerena iznosila 83,38 nmol/L te se u tom slučaju više ne radi o nedostatku.

Nadomjesna primjena vitamina D je rezultirala povećanjem koncentracije 25(OH)D u krvi, što se jasno može vidjeti iz gore navedenih podataka.

Među ispitanicima koji su koristili vitamin D, najčešće je korištena doza od 2000 IJ dnevno. Ovisno o stupnju nedostatka 25(OH)D, preporučeni su različiti režimi doziranja. Na primjer, onim pacijentima s koncentracijom ispod 50 nmol/L propisana je suplementacija od 100 000 IJ jedan put u dva tjedna kroz mjesec dana, ili npr. 25 000 IJ jedan put u tjedan dana također kroz mjesec dana. Nakon toga bi se terapija smanjila na jedan puta mjesečno kroz vremenski period od 3-6 mjeseci do iduće kontrole koncentracije 25(OH)D. Takva vrsta terapije davala se osobito onim pacijentima koji imaju komorbiditete poput Hashimotovog tireoiditisa ili osteoporoze. Nekim pacijentima je bila propisana i terapija od 1000 IJ dnevno samo tijekom zimskih mjeseci, a neki su uzimali i puno manje doze poput 400 IJ dnevno unatoč nedostatnim koncentracijama 25(OH)D. Pritom treba uzeti u obzir činjenicu da se ne može sa sigurnošću tvrditi jesu li se svi pacijenti pridržavali propisane nadomjerne terapije vitaminom D.

Osim nadomjesne terapije vitaminom D, uvođenje bezglutenske dijeta također treba uzeti u obzir kada je riječ o povećanju koncentracije 25(OH)D u krvi. Jedna meta-analiza je pokazala da je prosječna koncentracija 25(OH)D kod pacijenata s celijakijom bila 3,34 ng/mL (8,36 nmol/L) niža nego kod kontrolne skupine pacijenata. Nakon uvođenja bezglutenske dijeta, koncentracija 25(OH)D kod liječenih pacijenata bila je 6,24 ng/mL (15,6 nmol/L) viša nego kod neliječenih pacijenata (43). Druga istraživanja također pokazuju da se učestalost nedostatka vitamina D blago smanjila nakon uvođenja bezglutenske dijeta (32). U ovom uzorku od 73 ispitanika, svima je rečeno da moraju prijeći na bezglutensku dijetu od trenutka kada im je dijagnosticirana celijakija.

Marsh klasifikacijom ocjenjuje se stupanj histološkog oštećenja crijevne sluznice, time što se detektiraju promjene u samoj strukturi crijevne resice. Pregledom literature, pronađeni su rezultati koji potvrđuju da vremenom dolazi do oporavka sluznice pripisanog bezglutenskoj dijeti. U jednom radu remisija Marsha je zabilježena kod 65% pacijenata unutar 2 godine, 85,3% unutar 5 godina i 89,9% tijekom dugotrajnog praćenja. Jedanaest pacijenata (7%) s upornom atrofijom resica imalo je simptome malapsorpcije i smatrani su refraktornima (44).

Stupanj oštećenja ovisi o oštećenju sluznice. U analizi podataka su Marsh kategorije podijeljene ovisno o njihovom stupnju, što je opisano u laboratorijskim parametrima po uzoru na tablicu 1. Zabilježene su početni i konačni Marsh stupnjevi klasifikacije te je napravljena usporedba. S vremenom je došlo do poboljšanja crijevne sluznice među pacijentima. Pritom treba napomenuti da prilikom analize, podaci o početnim i konačnim Marsh vrijednostima nisu bili dostupni za sve ispitanike. Stoga su u analizu uključeni samo podaci onih ispitanika kod kojih su obje vrijednosti bile dostupne. Poboljšanje koncentracije 25(OH)D u krvi pacijenata je dovelo do smanjenja stupnja atrofije crijevnih resica, što ukazuje da adekvatna razina vitamina D unesena suplementacijom može imati ulogu u oporavku sluznice. Može se pretpostaviti da je bolja apsorpcija vitamina D povezana s oporavkom sluznice tankog crijeva, što je rezultat pridržavanja bezglutenske dijeta. Iako vitamin D može igrati ulogu u zdravlju sluznice, glavni faktor u njenom oporavku je bezglutenska dijeta. To potvrđuje i istraživanje iz 2020. gdje je također dobivena negativna korelacija između koncentracije vitamina D i stupnja histološkog oštećenja prema Marsh klasifikaciji. Koncentracije vitamina D su značajno niže kod pacijenata s višim stupnjem oštećenja (46).

U ovom istraživanju porastom Marsh početnih vrijednosti raste i tTG. To je također slučaj u istraživanju kada je pokazana korelacija između koncentracije tTG protutitijela i Marsh stupnjeva (47).

Protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG protutijela, tTG) se koriste za dijagnosticanje i praćenje tijekom celijakije. Kada su koncentracije tTG povišene ($tTG \geq 20$ CU), to ukazuje da je imunološki odgovor na gluten aktivan, a kada su snižene onda je to znak da je adekvatno usvojena bezglutenska dijeta i da je terapija uspješna.

Tablica 5 prikazuje rezultate provedenog t-testa za zavisne uzorke koji analizira razliku između početne i konačne koncentracije tTG.

Kod ispitanika kod kojih nije došlo do značajnog poboljšanja odnosno smanjenja razine tTG razlog tome može biti nepridržavanje bezglutenske dijeta ili teži oblik bolesti, dok se kod ostalih ispitanika sa smanjenjem tTG vidi pozitivan odgovor na bezglutensku dijetu.

Iako je kod 35 osoba došlo do pada tTG sa više od 20 na manje od 20, provedenim Hi kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između početne i konačne koncentracije tTG. Do navedenog je možda došlo radi toga što je tTG kod nekih pacijenata prvi puta zabilježen kada su već bili na bezglutenskoj djeci, što je dovelo do pada vrijednosti. Bezglutenska dijeta može brzo smanjiti koncentraciju tTG, što bi utjecalo na početne vrijednosti i uzrokovalo manju razliku između početnih i konačnih mjerenja. Pregledom literature, zapaženo je da se koncentracije tTG smanjuju ubrzo nakon uvođenja bezglutenske dijeta (45). Osim toga, veličina uzorka također može smanjiti značajnost provedenog testa.

Celijakija je poglavito bolest probavnog sustava, a sve veći broj istraživanja ističe njezin utjecaj i povezanost s brojnim drugim bolestima i komorbiditetima pogotovo onim autoimune prirode. Razmotrena je učestalost i povezanost određenih bolesti i stanja s

celijakijom i koncentracijom vitamina D. Kronični gastritis je najčešće stanje povezano s celijakijom među pacijentima u uzorku, s učestalošću od 43,8%. Različiti oblici gastritisa, koji je također bolest gastrointestinalnog sustava su često povezani s celijakijom, što je utvrđeno dosadašnjim pregledom literature (54). Slijedi anemija, s učestalošću od 39,7%, dok je Hashimotov tireoiditis na trećem mjestu s učestalošću od 19,2%.

U oboljelih od celijakije i drugih autoimunih bolesti, često se javlja nedostatak mikronutrijenta poput željeza i vitamina D i ta stanja su međusobno povezana. Naime, nedostatak željeza također je rezultat trajne upale i atrofije resica i pogoršava disfunkciju štitnjače, a vitamin D može imati zaštitne učinke protiv autoimuniteta. Uglavnom, postoji jasna povezanost između celijakije i endokrine autoimunosti, što opravdava šira imunogenetska i endokrinološka testiranja kod pacijenata s celijakijom (33).

Najprije su uzete u obzir korelacije svih najučestalijih bolesti koje pacijenti imaju uz celijakiju sa nedostatkom vitamina D definiranog kao <75 nmol/L. Sve korelacije su niske, s izuzetkom statistički značajne korelacije ($p = 0,034$) između početne koncentracije 25(OH)D i Hashimotovog tireoiditisa. Ostale korelacije nisu statistički značajne, što na ovom uzorku ukazuje da koncentracija 25(OH)D nije povezana s ostalim navedenim bolestima. Iako su niske i statistički nisu značajne, najveće korelacije dobivene su između koncentracije vitamina D i osteoartritisa, osteoporoze te lomova, stanja koja se mogu javiti kao posljedica nedostatka vitamina D.

Prema literaturi, celijakija često koegzistira s autoimunim bolestima poput Hashimotovog tireoiditisa, a manjak mikronutrijenata, kao što je vitamin D, često se javlja kod pacijenata s celijakijom. Iako još uvijek nije jasno je li nedostatak vitamina D uzrok ili posljedica autoimunih bolesti, studije ukazuju da vitamin D može imati uzročnu ulogu (33). U **tablici 9** prikazane su korelacije početne koncentracije

25(OH)D kategorizirane u skupine gdje se onda isto pratila korelacija s bolestima. U ovom slučaju, podjela koncentracija 25(OH)D je bila detaljnija, jer je bila kategorizirana i uočene su značajne povezanosti. Korelacije dobivene s većim koncentracijama 25(OH)D (100-125 nmol/L) su vjerojatno rezultat suplementacije, posebno kod pacijenata s niskim početnim vrijednostima. Dakle, visoka koncentracija 25(OH)D nije uzrok stanja, nego rezultat provedene suplementacije kako bi se ispravio nedostatak vitamina D.

Celijakija je prema literaturnim navodima više izražena kod žena, nego muškaraca. Iako omjer može varirati, uglavnom omjer žena naspram muškaraca iznosi 2:1-3:1 (1). Sukladno tome, u ovom uzorku od 73 ispitanika, omjer žena prema muškarcima iznosio je 5,64:1. Premda treba uzeti u obzir demografsku specifičnost ovog uzorka u kojem dominiraju žene.

Kroz povijest su se pacijenti u vrijeme dijagnoze celijakije prezentirali sa sniženim vrijednostima ITM. Međutim, u posljednjih nekoliko desetljeća se sve veći broj pacijenata dijagnosticira s normalnim ili visokim ITM za što objašnjenje može biti potencijalno ranija dijagnoza bolesti u novije vrijeme i to da pacijenti kojima je celijakija dijagnosticirana u posljednjih nekoliko godina imaju bolji nutritivni status, ali i pandemija pretilosti u općoj populaciji kojoj svjedočimo (37).

Kao još jedan primjer može se izdvojiti studija u kojoj je $\geq 50\%$ novodijagnosticiranih bolesnika imalo normalan ITM, dok je samo jedna trećina imala nizak ITM (38).

Istraživanja su pokazala da pacijenti koji slijede bezglutensku dijetu često dobivaju na težini, jer dolazi do oporavka crijevne sluznice, što omogućava bolju apsorpciju hranjivih tvari i kalorija. Ovaj proces može rezultirati povećanjem TM, posebno ako pacijenti zadrže iste prehrambene navike kao i prije dijagnoze (39, 40).

Još jedno objašnjenje za prirast tjelesne mase je da je bezglutenska

hrana na tržištu jako visoko prerađena i sadrži više masti, kalorija i šećera, a manje vlakana od proizvoda koji sadrže gluten. Zato se preporučuje da pacijenti s celijakijom obrate pažnju na uravnoteženu prehranu i izbjegavaju prekomjernu konzumaciju visoko prerađenih bezglutenskih proizvoda kako bi održali normalnu TM (41). Međutim, znanstvena literatura o antropometrijskim parametrima kod djece s celijakijom na bezglutenskoj dijeti pruža kontradiktorne podatke. Ističu se pozitivni učinci bezglutenske dijete na smanjenje masnog tkiva, oporavak mišićne mase i oporavak ITM. Brambilla i suradnici su pronašli nižu učestalost prekomjerne TM i pretilosti kod djece s celijakijom koja su bila na bezglutenskoj dijeti u usporedbi sa zdravom djecom (41, 42).

Prosjek ITM u ovom uzorku iznosi 22,99, stoga se može zaključiti da u uzorku ispitanika prevladava normalni ITM (**tablica 3**). Unutar ispitanika, nakon dijagnosticirane celijakije i uvođenja bezglutenske dijete, kod troje pacijenata (4,11%) je došlo do značajne promjene ITM. Iako se u ovom istraživanju samo kod nekolicine pacijenata povećao ITM na način da je to utjecalo na klasifikaciju stanja njihove uhranjenosti, postoji mogućnost da bi taj broj bio veći kada bi se intenzivnije pratile promjene ITM ili kada bi uzorak ispitanika bio veći. Veći uzorak bi vjerojatno omogućio preciznije statističke podatke o učestalosti povećanja ITM kod pacijenata na bezglutenskoj dijeti što je pak još jedan javnozdravstveni problem.

Provedena istraživanja su pokazala da su veće vrijednosti TM povezane s nižim vrijednostima vitamina D u krvi, a osobe s pretilošću često imaju granične ili nedostatne koncentracije cirkulirajućeg 25(OH)D. Jedno moguće objašnjenje je da masno tkivo pretelih osoba odvaja i skladišti vitamin D, koji je topljiv u mastima, u većoj mjeri nego kod mršavih osoba. (48). Pregledom literature, uočena je negativna korelacija između niskih koncentracija 25(OH)D u krvi i pretilosti. Koncentracija 25(OH)D u

krvi negativno korelira s većinom parametara pretilosti, uključujući ITM, ukupnu masu masnog tkiva, potkožno i visceralno masno tkivo te opseg struka. Ove korelacije su uočene kod odraslih, djece i starijih osoba. Također, koncentracije slobodnog plazmatskog 25(OH)D i 1,25(OH)₂D su niže kod pretilih osoba u usporedbi s osobama normalne TM, što može biti posljedica smanjenog oslobađanja 1,25(OH)₂D iz potkožnog masnog tkiva u pretilosti (49). U ovom istraživanju analizirana je korelacija između početnog ITM i početne koncentracije 25(OH)D u serumu ispitanika i nije dobivena korelacija.

Iako je dostupnost literature koja se temelji na spolnim razlikama u nedostatku vitamina D kod pacijenata s celijakijom ograničena, postoje studije koje istražuju koncentraciju 25(OH)D posebno kod žena. Tijekom svog života, žene prolaze kroz različite hormonske promjene koje uključujući trudnoću, dojenje i prijelaz iz plodne faze u menopauzu. Istraživanja provedena na mladim ženama pokazala su da je nedostatak vitamina D prisutan u 58 do 91% slučajeva. Pretilost, metabolički poremećaji i varijacije u koncentraciji estrogena mogu utjecati na nedostatak vitamina D zbog smanjene biološke dostupnosti iz prehrambenih izvora uslijed taloženja u tjelesnim masnim tkivima (50).

Nedavno provedena istraživanja ukazuju na to da promjene u crijevnoj mikrobioti mogu utjecati na razvoj neuropsihijatrijskih bolesti, uključujući depresiju i istražena je povezanost između vitamina D, crijevne mikrobiote i depresije kod žena. Povezanost između vitamina D, crijevne mikrobiote i depresije kod žena ukazuje da vitamin D, kroz svoje imunomodulacijske učinke, može obnoviti ravnotežu crijevne mikrobiote. Kod žena u menopauzi, promjene u koncentraciji estrogena i vitamina D mogu pridonijeti depresiji. Nadoknada vitamina D može pomoći u liječenju, ali su potrebna daljnja istraživanja za potpuno razumijevanje njegove uloge (50).

Rezultati ovog istraživanja impliciraju da spol ne utječe značajno na početne izmjerene koncentracije 25(OH)D u serumu ispitanika u ovom uzorku. Pritom treba uzeti u obzir da je u uzorku jako malo muškaraca.

Studija koju su proveli Muscogiuri i suradnici, uključujući 500 odraslih osoba, pokazala je značajno više koncentracije vitamina D kod muškaraca nego kod žena, s većim postotkom žena s nedostatkom vitamina D. Istraživači su uspoređivali koncentracije vitamina D između spolova i kategorija ITM. Utvrdili su da su koncentracije vitamina D značajno više kod muškaraca nego kod žena u svim ITM skupinama, s trendom prema većem postotku žena s nedostatkom vitamina D (51).

Usporedno s tim, ovaj uzorak nije pokazao značajnu razliku u koncentracijama 25(OH)D između spolova. Mogući razlozi za to mogu biti mala veličina uzorka i demografska specifičnost ovog uzorka u kojem dominiraju žene. Potrebna su daljnja istraživanja s većim i raznolikijim uzorcima kako bi se bolje razumjele ove razlike.

Prosječno trajanje celijakije na ovom uzorku od trenutka dijagnoze do 2023.godine iznosilo je 10 godina. Prema podacima u literaturi, zakašnjela dijagnoza bolesti je česta, a od pojave prvih simptoma do konačne dijagnoze celijakije u prosjeku je prolazilo i do 13 godina. S godinama se vrijeme postavljanja dijagnoze smanjilo (52).

Također, prema istraživanju objavljenom u BMC Gastroenterology, nađeni su podaci da je celijakija dijagnosticirana tek nakon 9,7 godina od pojave prvih simptoma. Čak i nakon prvog posjeta liječniku zbog simptoma povezanih s celijakijom dolazi do prosječnog kašnjenja dijagnoze od 5,8 godina. Kašnjenje u dijagnozi bolesti može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta. (53).

Jedna od hipoteza ovoga rada je da se nedostatak vitamina D može povezati s trajanjem celijakije u godinama, jer produžena upala crijevnih sluznica može smanjiti apsorpciju vitamina D. U celijakiji,

protein gliadin, koji je sastavni dio glutena, inducira ekspresiju proinflamatornih gena i oslobađanje citokina u crijevnoj submukozi. Time se uzrokuje kronična upala, atrofija crijevnih resica i smanjena apsorpcija mikronutrijenata poput vitamina D. Dakle, nedostatak mikronutrijenata može trajati kod pacijenata na dugotrajnoj bezglutenskoj dijeti zbog neadekvatne regeneracije sluznice unatoč tome što se koristi nadomjesna primjena. To se odnosi na pacijente kod kojih bolest nije pod kontrolom i u slučaju refraktorne celijakije (33). Međutim, ne postoji značajna povezanost između trajanja bolesti i početne koncentracije vitamina D kod ispitanika u ovome uzorku.

Treba uzeti u obzir da ova studija nije sveobuhvatna i da bi određeni rezultati možda bili drugačiji kada bi bilo uključeno više ispitanika. Također, proučavanje odnosa među komorbiditetima uz celijakiju predstavlja zanimljiv istraživački smjer za buduća istraživanja.

6. ZAKLJUČAK

U ovome istraživanju, koje je provedeno na 73 ispitanika oboljelih od celijakije, 60,3% ih imalo je početni manjak 25(OH)D, što ukazuje na visoku učestalost ovog problema među oboljelima.

Pronađena je negativna korelacija između konačne koncentracije 25(OH)D i početnih Marsh vrijednosti, dok za početnu koncentraciju 25(OH)D nije utvrđena značajna korelacija, što ukazuje na potencijalnu ulogu statusa vitamina D na razvoj i težinu bolesti. Statistički značajna korelacija pronađena je i između početne koncentracije 25(OH)D i prisutnosti Hashimotovog tireoiditisa, ukazujući na moguću povezanost između nedostatka 25(OH)D i razvoja ove autoimune bolesti. Osim toga, iako ostale korelacije nisu bile statistički značajne, najveće korelacije prikazane su između koncentracije 25(OH)D i osteoartritisa, osteoporoze te lomova, što ukazuje na potencijalne smjerove za buduća istraživanja. Također, napravljena je podjela po različitim stupnjevima koncentracije 25(OH)D, gdje je teški nedostatak (<30 nmol/L) bio značajno povezan s prisutnošću anemije, dok je deficit (30-50 nmol/L) bio povezan s pojavom lezija jetre.

Metode korištene u ovom istraživanju, uključujući deskriptivnu statistiku, korelacijsku analizu, T-test za zavisne uzorke i Hi-kvadrat test, pomogle su u prepoznavanju ključnih povezanosti među ispitanim varijablama. Rezultati naglašavaju važnost redovitog praćenja koncentracije 25(OH)D kod pacijenata s celijakijom i razmatranja dovoljne nadoknade 25(OH)D kako bi se smanjio rizik od razvoja autoimunih bolesti i poboljšalo opće zdravstveno stanje.

Ovaj rad bi mogao dati osnovu za daljnja istraživanja s većim uzorkom ispitanika i duljim razdobljem redovitog praćenja svih parametara kod pacijenata kako bi se bolje razumjela uloga vitamina

D u održanju zdravlja te utvrdile moguće uzročno-posljedične veze između nedostatka vitamina D i autoimunih bolesti.

7. LITERATURA

1. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, Ierardi E, Di Leo A. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 14;27(42):7233-7239.
2. Čuković-Čavka, S., Crnčević Urek, M., Brinar, M. i Turk, N. (2012). Celijakija u odrasloj dobi. *Medicus*, 21 (2_Gastroenterologija), 179-186.
3. Caio, G., Volta, U., Sapone, A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 17, 142 (2019).
4. Elli, L., Villalt, D., Roncoronic, L., Barisanid, D., Ferreroe, S., Pellegrini, N., Bardellaa, M. T., Valianteh, F., Tombai, C., Carroccioj, A., Bellini, M, Soncinii, M., Cannizzarom R., Leandron G. (2017) Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease* 49, 138–146.
5. Gaylord, A., Trasande, L., Kannan, K., Thomas, K. M., Lee, S., Liu, M., & Levine, J. (2020). Persistent organic pollutant exposure and celiac disease: A pilot study. *Environmental Research*, 109439.
6. Tamai T, Ihara K. Celiac Disease Genetics, Pathogenesis, and Standard Therapy for Japanese Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 20;24(3):2075.
7. Kumar, V., et al. (2017). Physiopathology of Celiac Disease: The Role of the Gut Microbiota and Potential Therapeutic Implications. *Journal of Food Science*, 82(5), 1227-1237.
8. Serena, G., Camhi, S., Sturgeon, C., Yan, S., & Fasano, A. (2017). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Celiac Disease and Potential Therapeutic Implications. *Journal of Food Science*, 82(5), 1227-1237.

9. Skoracka K, Hryhorowicz S, Tovoli F, Raiteri A, Rychter AM, Słomski R, Dobrowolska A, Granito A, Krela-Kaźmierczak I. From an understanding of etiopathogenesis to novel therapies-what is new in the treatment of celiac disease? *Front Pharmacol.* 2024 Apr 18;15:1378172.
10. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, i sur. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(1):31-35.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.
12. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123(8):691–693.
13. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, i sur. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet.* 1994;343(8891):200-203.
14. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. *Nutrients.* 2017;9(8):846.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
16. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020 Sep 18;16(9):e1008874.
17. Di Stefano M, Miceli E, Mengoli C, Corazza GR, Di Sabatino A. The Effect of a Gluten-Free Diet on Vitamin D Metabolism in Celiac Disease: The State of the Art. *Metabolites.* 2023 Jan 2;13(1):74.
18. Knuschke P. Sun Exposure and Vitamin D. *Curr Probl Dermatol.* 2021;55:296-315.

19. Passeron T et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):916-931.
20. Štorga Tomić D., Pravom informacijom do poboljšanja kvalitete života vitamini minerali, antioksidansi, omega-3 masne kiseline, načini prehrane, biljke...i multipla skleroza; Savez društva multiple skleroze Hrvatske, Zagreb, 2018.
21. Hanel A, Carlberg C. Time-Resolved Gene Expression Analysis Monitors the Regulation of Inflammatory Mediators and Attenuation of Adaptive Immune Response by Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 14;23(2):911.
22. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients.* 2022 Mar 24;14(7):1354.
23. Li Y et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jun;72(6):825-9.
24. Van den Boogaard et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2016 Jun;22(4):532-3.
25. Darija Vranešić Bender et al. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječ Vjesn* 2016; 138:121-132.
26. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-165.
27. Smolders J. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2019 Dec;33(12):1187-1199.
28. Brighenti S et al. Vitamin D and tuberculosis: where next? *J Intern Med.* 2018;284; 145-162.

29. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1498-1513.
30. Giustina, A., di Filippo, L., Allora, A., Bikle, D. D., Cavestro, G. M., Feldman, D., Latella, G., Minisola, S., Napoli, N., Trasciatti, S., Uygur, M., & Bilezikian, J. P. (2023). Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24(121–138).
31. Duerksen, D.; Lix, L.; Johansson, H.; McCloskey, E.; Harvey, N.; Kanis, J.; Leslie, W. Fracture risk assessment in celiac disease: A registry-based cohort study. *Osteoporos. Int.* 2021, 32, 93–99.
32. Zingone, F., & Fasano, A. (2024). Celiac disease–related conditions: Who to test? *Gastroenterology*, 167(1), 64–78.
33. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021 May 21;13(6):1755.
34. Ciacci C, Bilancio G, Russo I, Iovino P, Cavallo P, Santonicola A, Bucci C, Cirillo M, Zingone F. 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, and Peripheral Bone Densitometry in Adults with Celiac Disease. *Nutrients.* 2020;12(4):929.
35. Berk, L. E. (2014). *Psihologija cjeloživotnog razvoja*. Naklada Slap. Preuzeto s <https://www.scribd.com/document/363463494/Psihologija-Cjelozivotnog-Razvoja-Laura-e-Berk> .
36. Iqbal A, Rehman A. Obesity Brain Gut Adipocyte Interaction. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. [Figure, BMI chart with obesity classifications...] Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551660/figure/article-35266.image.f1/>

37. Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients*. 2020; 12(4):940.
38. Singh I, Agnihotri A, Sharma A, Verma AK, Das P, Thakur B, Sreenivas V, Gupta SD, Ahuja V, Makharia GK. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian J Gastroenterol*. 2016 Jan;35(1):20-4.
39. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):723-729.
40. Kabbani TA, Kelly CP, Betensky RA, et al. Patients with celiac disease have a lower prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2013;144(5):912-917.
41. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-4565.
42. Brambilla, P.; Picca, M.; Dilillo, D.; Meneghin, F.; Cravidi, C.; Tischer, M.C.; Vivaldo, T.; Bedogni, G.; Zuccotti, G.V. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2013, 23, 177–182.
43. Lu C, Zhou W, He X, Zhou X, Yu C. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(12):2098–106.
44. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002 Sep;118(3):459-63.

45. Martín-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, de Nanclares GP, Estevez EP, Castaño L, Vitoria JC. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity*. 2007 Mar;40(2):117-21.
46. Güngör Ş, Acipayam C. Comparison between celiac patients and healthy control group regarding vitamin-mineral levels and complete blood count parameters. *Trends in Pediatrics* 2020;1(2):68-74.
47. Boskovic A, Kitic I, Prokic D, Stankovic I. Pediatric Typical Vs. Atypical Celiac Disease: Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase Levels. *International Journal of Clinical Pediatrics, North America*, 1, oct. 2012.
48. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:387-96.
49. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients*. 2022 May 13;14(10):2049.
50. Ciarambino T, Crispino P, Minervini G, Giordano M. Vitamin D: Can Gender Medicine Have a Role? *Biomedicines*. 2023 Jun 19;11(6):1762.
51. Muscogiuri G, Barrea L, Somma CD, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G, de Alteriis G, Colao A, Savastano S. Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019; 11(12):3034.
52. Violato M, Gray A. The impact of diagnosis on health-related quality of life in people with coeliac disease: a UK population-based longitudinal perspective. *BMC Gastroenterol*. 2019 May 2;19(1):68.
53. Norström, F., Lindholm, L., Sandström, O. et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol* 11, 118 (2011).

54. Lebwohl B, Green PH, Genta RM. The coeliac stomach: gastritis in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(2):180-7.

8. ŽIVOTOPIS

PERSONAL INFORMATION

Ida Tomić

 Kozjačić, 14, 10 000, Zagreb, Croatia

 01 2346 880  +385 91 602 0017

 ldatomic533@gmail.com

Sex Female | Date of birth 01/07/1999 | Nationality Croatian

WORK EXPERIENCE

14.06.-29.06. 2021.

Internship

Ruder Bošković Institute (<https://www.irb.hr/eng>)

- Helping at the institute and studying laboratory methods

17.04.-05.05.2023.

▪ HALMED (Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia) (www.halmed.hr)

- Administrative and office tasks

EDUCATION AND TRAINING

2018 –today –Radmile Matejčić 2,
Rijeka, Croatia

UNIV. BACC. BIOTECH. ET PHARM. INV. – Department of
biotechnology, University of Rijeka (biotech.uniri.hr)

2024- Schottendfeldgasse 22,
1070 Wien, Austria

Mikronutrients Coach – Biogena (www.biogena-akademie.at)

2014 – 2018 – Križanićeva street
4a, Zagreb, Croatia

High school diploma, Classical high school

PERSONAL SKILLS

Mother tongue: Croatian

Other language(s): English,
German (B2)

Communication skills

- good communication skills gained through my experience as student, working as an intern and volunteering

Computer skills

- Microsoft Office (Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft PowerPoint, Microsoft Outlook)
PyMOL Avogadro ChemAxon Marvin VMD GAMESS MacMOLPit

Volunteering

- 2019 – today
Student mentor
Department of biotechnology

- 2018 – 2022
Naturis (natural cosmetics)
Department of biotechnology

CONFERENCES AND SEMIMNARS

2018.- Future and perspective of Department of biotechnology in Rijeka
2022- STEM GAMES participant- Science arena, first place winner