

Status vitamina D u osoba s celijakijom

Kovačić, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:839160>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Paula Kovačić
0055496781

STATUS VITAMINA D U OSOBA S CELIJAKIJOM
ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove dijetoterapije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Bituh

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Status vitamina D u osoba s celijakijom

Paula Kovačić, 0055496781

Sažetak:

Celijakija je imunološki posredovana sistemska bolest uzrokovana konzumacijom glutena. Dovodi do oštećenja crijeva i poremećaja apsorpcije koji može izazvati brojne nedostatke kako vitamina tako i mineralnih tvari. To je jedan od glavnih razloga zbog čega pacijenti često pokazuju nedostatak vitamina D. Jedan od ciljeva ovog rada je bio utvrditi kolika je prevalencija tog stanja u osoba s celijakijom, te je ustanovljeno da su u djece niske razine zabilježene kod 9 do 52 % bolesnika, a kod starijih bolesnika taj postotak iznosi 20,3-59 %. Nedostatak vitamina D utječe na zdravlje kostiju i povećava rizik od smanjene gustoće kostiju. Kod pacijenata s celijakijom cilj je uspostaviti optimalnu koncentraciju vitamina D u krvi koja iznosi od 50 do 75 nmol/L 25-hidroksivitamina D. Strogo pridržavanje dijete bez glutena poboljšava status vitamina D, ali ga uvijek nije u mogućnosti normalizirati. Razina vitamina D i zdravlje kostiju se poboljšavaju kod djece kojima je celijakija dijagnosticirana rano u djetinjstvu i koja se strogo pridržavaju dijete bez glutena. Kad je celijakija dijagnosticirana u odrasloj dobi poboljšanje dolazi otprilike unutar dvije godine od početka primjene dijete bez glutena, kasnije stagnira i potrebna je suplementacija vitaminom D.

Ključne riječi: celijakija, status vitamina D, bolesti kostiju, bezglutenska prehrana

Rad sadrži: 29 stranica, 2 slike, 1 tablicu, 59 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Bituh

Datum obrane: 14. srpanja 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Vitamin D status in people with celiac disease

Paula Kovačić, 0055496781

Abstract:

Celiac disease is an immune-mediated systemic disease caused by the consumption of gluten. It leads to intestinal damage and nutrient absorption disorders that can cause numerous deficiencies of both vitamins and minerals. This is one of the main reasons why patients often show a vitamin D deficiency. One of the goals of this work was to determine the prevalence of this condition in people with celiac disease, and it was found that in children, low levels are recorded in 9 to 52 % of patients, and in elderly patients, this percentage is 20,3-59 %. Vitamin D deficiency affects bone health and increases the risk of reduced bone density. In patients with celiac disease, the goal is to establish an optimal concentration of vitamin D in the blood, which is from 50 to 75 nmol/L of 25-hydroxyvitamin D. Strict adherence to a gluten-free diet improves status of vitamin D but is not always able to normalize it. Vitamin D levels and bone health are improved in children diagnosed with celiac disease early in childhood who follow a strict gluten-free diet. When celiac disease is diagnosed in adults, improvement occurs approximately within two years of starting a gluten-free diet, later it stagnates, and vitamin D supplementation is required.

Keywords: celiac disease, vitamin D status, bone diseases, gluten-free diet

Thesis contains: 29 pages, 2 figures, 1 table, 59 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Martina Bituh, PhD, Associate Professor

Thesis defended: July 14, 2021

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. CELIJAKIJA: DEFINICIJA, SIMPTOMI I LIJEČENJE	2
2.2. VITAMIN D: IZVOR, METABOLIZAM I ULOGA	4
2.3. VITAMIN D U CELIJAKIJI	6
2.3.1. STATUS VITAMINA D KOD DJECE S CELIJAKIJOM	7
2.3.2. STATUS VITAMINA D OVISNO O DOBI OSOBE S CELIJAKIJOM	8
2.4. CELIJAKIJA I BOLESTI KOSTIJU	9
2.4.1. MIKROSTRUKTURA SKELETA KOD CELIJAKIJE	10
2.4.2. UTJECAJ VITAMINA D NA PRIJELOME I BOLESTI KOSTIJU U CELIJAKIJI	11
2.4.3. UČINAK BEZGLUTENSKE PREHRANE NA KOSTI KOD DJECE S CELIJAKIJOM	13
2.4.4. UČINAK BEZGLUTENSKE PREHRANE NA KOSTI KOD ODRASLIH S CELIJAKIJOM	15
2.5. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D	16
2.5.1. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D KOD NELIJEČENIH BOLESNIKA S CELIJAKIJOM	18
2.5.2. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D KOD LIJEČENIH BOLESNIKA S CELIJAKIJOM	19
3. ZAKLJUČCI.....	21
4. POPIS LITERATURE	22

1. UVOD

Celijakija je imunološki posredovana sistemska bolest koja se javlja kod osoba s genetskom predispozicijom, a uzrokuje ju konzumacija glutena i njemu srodnih bjelančevina koje se nalaze u pšenici, raži, ječmu i njihovim hibridnim vrstama. Unos glutena dovodi do oštećenja crijeva, a oštećenje crijeva dovodi do poremećaja apsorpcije hranjivih tvari. Nedostatak apsorpcije hranjivih tvari izravno utječe na probavni sustav, ali neizravno utječe i na ostale sustave u tijelu (de Vale i sur., 2018). Tako celijakija može imati različite sistemske manifestacije, uključujući poremećaj zdravlja kostiju, a bolesti povezane s kostima su jedan od najčešćih simptoma celijakije, odmah nakon gastrointestinalnih simptoma. Niska mineralna gustoća kostiju i osteoporoza, a s tim i povećan rizik od prijeloma česti su kod bolesnika s celijakijom (Kondapalli i Walker, 2022).

Nutrijent koji igra ključnu ulogu u zdravlju kostiju je vitamin D, a jako česta pojava je nedovoljna razina vitamina D kod oboljelih od celijakije (Ahlawat i sur., 2017; Zingone i Ciacci, 2018). Vitamin D sudjeluje u metabolizmu kalcija i fosfata u tijelu. Ako su razine vitamina D niske, potrebni su dodaci vitamina D i praćenje njegove razine u krvi jer njegov nedostatak može doprinijeti bolestima koštanog sustava i utjecati na gustoću kostiju (Rubin i Crowe, 2020). Rješavanje tih stanja kod bolesnika s celijakijom temelji se na pridržavanju prehrani bez glutena i osiguravanjem dostatnog unosa vitamina D i kalcija (Kondapalli i Walker, 2022).

Svrha ovog završnog rada je istražiti status vitamina D kod pacijenata s celijakijom i kakav utjecaj vitamin D ima na kosti kod tih osoba. Pruža se i uvid u prevalenciju nedostatka vitamina D kod pacijenata s celijakijom. Proučavanjem dostupne literature cilj je pružiti pregled načina liječenja nedostatka vitamina D kod oboljelih s celijakijom, te kakav utjecaj prehrana bez glutena ima na liječenje nedostatka vitamina D i koje su preporučene doze suplementacije tog vitamina. U konačnici cilj je razumijevanje složenog odnosa između celijakije, statusa vitamina D i zdravlja kostiju.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. CELIJAKIJA: DEFINICIJA, SIMPTOMI I LIJEČENJE

Celijakija je autoimuna, multisistemska bolest koja nastaje kao rezultat imunološkog odgovora na unos glutena. Gluten je proteinski kompleks prisutan u raznim žitaricama uključujući pšenicu, raž, ječam, pir i kamut. Konzumacija glutena dovodi do oštećenja crijeva kod genetski predisponiranih osoba, a oštećenje crijeva dovodi do poremećaja apsorpcije hranjivih tvari. Iako celijakija može zahvatiti različite organske sustave, najčešće su pogođeni koža, krv, neurološki, mišićni, koštani, endokrini, reproduktivni i probavni sustav (Rubin i Crowe, 2020). Peptid gliadin koji se nalazi u glutenu uzrokuje oštećenja tankog crijeva te dolazi do lokalne upale i uništenja resica tankog crijeva. To rezultira malapsorpcijom i smanjenom funkcionalnošću crijevnog površine. Nedostatak apsorpcije hranjivih tvari izravno utječe na probavni sustav, ali neizravno utječe i na ostale sustave u tijelu. Kao rezultat toga celijakija može izazvati simptome ne samo u gastrointestinalnom već i u svakom drugom organskom sustavu (de Vale i sur., 2018).

Učestalost celijakije u općoj populaciji iznosi otprilike 0,5 % do 1 % (de Vale i sur., 2018). Tijekom posljednjih 10 do 20 godina taj se postotak povećava kao i otkrivanje i dijagnoza te bolesti (Posner i Haseeb, 2022). Kod bliskih srodnika s dijagnosticiranom celijakijom rizik od pojave ove bolesti je 1 prema 10 (de Vale i sur., 2018). Isto tako pokazalo se kako je incidencija veća među osobama s autoimunim bolestima poput dijabetesa tipa 1 (Posner i Haseeb, 2022).

Dijagnoza celijakije je jako izazovna jer se simptomi razlikuju ovisno o pojedincu, a bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Zlatni standard kojim se dijagnosticira celijakija je kombinacija praćenja promjena sluznice koje se otkrivaju biopsijom dvanaesnika i pozitivni serološki testovi (anti-tTG antitijela, anti-endomysium antitijela (EMA) i deamidiranih gliadin peptidnih (DGP) protutijela). Međutim, nijednim serološkim testom ne može se sa 100 % sigurnošću dijagnosticirati celijakija te je zbog toga obavezna biopsija crijeva (Caio i Volta, 2012). Četiri od pet kriterija su dovoljna za postavljanje dijagnoze celijakije, a to su: tipični simptomi (proljevi i malapsorpcija), pozitivan test na protutijela, pozitivan test na HLA-DQ2 i/ili HLA-DQ8, oštećenje crijeva (atrofija i manje lezije), i klinički odgovor na dijetu bez glutena (Catassi i Fasano, 2010).

Simptomi koji se javljaju kod oboljelih su prije svega gastrointestinalni, a uključuju proljev koji je i najčešći simptom koji se javlja kod oko 50 % pacijenata, nadutost, žgaravicu,

dispepsiju i gubitak tjelesne mase (Ludvigsson i sur., 2013). Manje česti simptomi uključuju glavobolju, utrnulost, depresiju, bolove u zglobovima, umor, osipi i pojavu dermatitisa herpetiformisa. Također, oko 50 % oboljelih ima i intoleranciju na laktozu te kod relativno malog broja pojavljuje se steatoreja (Rubin i Crowe, 2020). Crijevni simptomi celijakije karakterističniji su za pedijatrijsku populaciju, odnosno djecu mlađu od tri godine, a dolaze u obliku proljeva, gubitka apetita, trbušne distenzije i nenapredovanja u masi (Vivas i sur., 2008). Kod odraslih i starije djece simptomi su više vidljivi kroz pojavu proljeva, nadutosti, zatvora, gubitka mase i boli u truhu (Reilly i sur., 2011). Ipak, kod odraslih su češći simptomi poput onih kod sindroma iritabilnog crijeva s zatvorom ili dispepsije, mučnine i povremenog povraćanja. Kod pacijenata kod kojih je nedavno postavljena dijagnoza celijakije često je primijećen i nedostatak željeza (Ackerman i sur., 1996). Također, celijakija može rezultirati i malapsorpcijom vitamina D i kalcija što može uzrokovati i osteomalaciju ili smanjenu gustoću kostiju te osteoporozu. Smanjena gustoća kostiju dalje je povezana s rizikom od fraktura kostiju (Rubin i Crowe, 2020). Celijakija može biti uzrok neplodnosti kod žena i muškaraca te ponavljajućih spontanih pobačaja, a trudnoća kod žena s neliječenom celijakijom može rezultirati bebama koje su manje za njihovu gestacijsku dob (Tata i sur., 2005). Simptomi povezani s celijakijom su i aksonalna neuropatija i cerebelarna ataksija.

Jedini trenutno učinkovit i dostupan tretman za celijakiju je stroga prehrana bez glutena tijekom cijelog života koja bi trebala biti predvođena stručnjacima, liječnicima i dijetetičarima. Simptomi celijakije nakon uvođenja ovakve prehrane nestaju unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana. U istraživanju kojeg su proveli Catassi i sur. (2007) dokazali su kako unos čak malih količina glutena, 50 mg/dan ili manje, kod pacijenata na bezglutenskoj prehrani može uzrokovati povratak simptoma. Također, u početku mogu biti potrebne dodatne prilagodbe prehrane kao što su prehrana s niskim udjelom laktoze, te dodaci prehrani kao što su željezo, vitamin D i drugi vitamini i mineralne tvari. Ukoliko kod pacijenta koji je na bezglutenskoj prehrani ne dolazi do poboljšanja simptoma i apsorpcije hranjivih tvari moguće je da dijagnoza nije točna ili pak da uz celijakiju postoji još neka dijagnoza te da možda namjerno ili nenamjerno ipak unosi gluten.

Celijakija dovodi i do loše apsorpcije kalija, pa je preporučljivo uzimanje namirnica bogatim njime te dodataka kalcija. Također, preporučljivo je nadoknaditi i lošu apsorpciju vitamina topljivim u mastima (D, E, A i K) kao i folne kiseline i željeza. Očituje se i nedostatak nekih mineralnih tvari kao što su bakar, cink, magnezij i selen.

Kod mnogih oboljelih od celijakije su zabilježene niske razine vitamina D te im je uz bezglutensku prehranu potrebna i suplementacija ovim vitaminom. Najveći utjecaj na status vitamina D u tijelu ima izlaganje suncu pa pretjerana zaštita od sunca i življenje na sjevernim geografskim širinama, odnosno na područjima s malo sunca ima negativan utjecaj na razinu tog vitamina. Nepodnošenje laktoze je često kod pojedinaca s celijakijom, a pogotovo u ranim fazama bolesti, pa se preporučuje izbjegavanje mlijeka i mliječnih proizvoda što isto negativno utječe na status ovog vitamina. Ako su razine vitamina D niske, potrebni su dodaci vitamina D i praćenje njegove razine u krvi jer njegov nedostatak može doprinijeti osteopeničnim bolestima te utjecati na gustoću kostiju (Rubin i Crowe, 2020).

2.2. VITAMIN D: IZVOR, METABOLIZAM I ULOGA

Vitamin D imunomodulatorni je hormon koji ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja kostiju i metabolizmu kalcija i fosfata u tijelu (Laird i sur., 2010). Dva su glavna oblika vitamina D, vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (kolekalciferol). Postoje tri izvora vitamina D za ljude, a to su sunčeva svjetlost, prehrana i dodaci prehrani. Vitamin D₂ sintetizira se iz ergosterola i nalazi se u mesu masnijih riba, kvascu te u gljivama i biljkama koje su sušene i izložene ultraljubičastom svjetlu. Vitamin D₃ se u značajnijim količinama nalazi u ulju jetre bakalara, masnoj ribi, jajima i mliječnim proizvodima (Charoengam i sur., 2019). Vitamin D₃ najvažniji je izvor vitamina D kod životinja, a razlikuje se od vitamina D₂ za metilnu skupinu u C24 i dvostruku vezu koja mu se nalazi između C22 i C23 atoma.

Vitamin D₂ se malo unosi prehranom, a taj unos je toliko malen da ne zadovoljava preporuke za unos vitamina D, stoga je dosta namirnica obogaćeno tim vitaminom, a posebice namirnice i hrana namijenjena dojenčadi i maloj djeci. Ali neovisno o prehrani, ljudi najviše vitamina D dobivaju od vitamina D₃ koji nastaje u koži preko spoja 7-dehidrokolesterola koji je intermedijer u sintezi kolesterola, a sinteza se događa u gornjoj epidermi kože nakon izlaganja ultraljubičastom B (UVB) svjetlu (290-315 nm) koje dolazi od sunca (Saponaro i sur., 2020). Kratka, ali češća izlaganja suncu rezultiraju većom sintezom vitamina D u koži nego dugotrajna izloženost istog sveukupnog trajanja. Osim o trajanju i načinu izlaganju suncu, sinteza vitamina D uvelike ovisi i o boji kože, dobi, upotrebi zaštite od sunca, geografskoj širini na kojoj se nalazimo, dobu dana i godišnjeg doba. Upravo zbog toga se preporuke o izlaganju suncu zbog sinteze vitamina D uvelike razlikuju (McKenzie i sur., 2012).

Apsorpcija vitamina D događa se u ileumu i jejunumu tankog crijeva, te oko 75 % unesenog vitamina D bude uspješno apsorbirano što uvelike ovisi i o stvaranju žučne soli i micela i zbog toga veliki utjecaj na apsorpciju i status vitamina D imaju bolesti povezane s malapsorpcijom kao što je celijakija (Bikle, 2007).

Nakon što vitamin D uđe u cirkulaciju veže se za protein i u jetri se metabolizira do 25-hidroksivitamina D koji se onda dodatno metabolizira u aktivni oblik 1,25-dihidroksivitamin D. Glavno mjesto u kojem se događa ova pretvorba u aktivni oblik su bubrezi. 1,25-hidroksivitamin D se zatim veže na receptor vitamina D u jezgri i vrši svoje fiziološke funkcije u ciljanim tkivima (Holick, 2007; Charoenngam i sur., 2019).

Aktivirani oblik vitamina D regulira homeostazu kalcija i fosfata djelujući na tanko crijevo, bubrege i kosti, a pasivno potiče i mineralizaciju kostiju. Također, i izravno utječe na kosti, izazivajući ekspresiju osteokalcina. Vitamin D zajedno s PTH-om (parathormon) i FGF23 (fibroblast growth factor 23), čini endokrini sustav koji ima ključnu ulogu u regulaciji homeostaze kalcija i fosfata, kao i u održavanju normalnog rasta kostiju i mineralizacije (Holick, 2007; Bergwitz, 2010; Charoenngam i sur., 2019). Međutim, vitamin D ima i mnoga djelovanja koja nisu usko povezana s kalcijem, a povezana su s tim da se receptor vitamina D nalazi u većini stanica i tkiva (koža, skeletni mišići, masno tkivo, pankreas, krvne žile, mozak, imunološke stanice, stanice raka, posteljica...), te aktivacija receptora vitamina D od strane aktiviranog vitamina D (1,25-dihidroksivitamin D) rezultira brojnim biološkim aktivacijama u tim tkivima, tako to na primjer ima antitumorske i antimetastatske učinke na nekoliko vrsta stanica raka i zaštitne učinke od komplikacija u trudnoći (Clifford i sur., 2012).

Status vitamina D se određuje koncentracijom 25-hidroksivitamina D (25(OH)D₃) u krvi, te se optimalne razine njega u krvi razlikuju po dobi osobe. Kod djece do 4 godine taj iznos je iznad 30 nmol/L što odgovara unosu od 400 IU/d vitamina D, iako neke novije preporuke sugeriraju da bi taj unos trebao biti od oko 800 IU/d (Holick i sur., 2011). Za skupinu koja se odnosi na populaciju od 5 do 65 godine ne postoje jako dobro definirane granice, ali se smatra da je optimalna količina 25-hidroksivitamina D u krvi od oko 50 do 75 nmol/L, što odgovara unosu od oko 800 IU dnevno. Isti dnevni unos prema preporukama trebao bi odgovarati i populaciji koja ima više od 65 godina iako se smatra da je najbolja koncentracija ovog vitamina u krvi za njih od oko 75 do 100 nmol/L (Balvers i sur., 2015). Međutim, unos vitamina D u prehrani potreban za sprječavanje nedostatka vitamina D varirat će o tome koliko se pojedinac izlaže suncu. Gornje vrijednosti dnevnog unosa vitamina D za djecu iznose oko 1000 IU (0-6

mjeseci), 1500 IU (7-12 mjeseci) i 2500IU (1-4 godine) (EFSA NDA Panel, 2016). Za odrasle te vrijednosti gornjeg unosa iznose 4000 IU dnevno za zdrave pojedince i 10000 IU za osobe koje spadaju u rizičnu skupinu zbog deficita ovog vitamina (Holick i sur., 2011). Do toksičnog djelovanja vitamina D dolazi jako rijetko, a tada nastupaju simptomi poput povraćanja, mučnine, zatvora, slabosti, gubitka tjelesna mase itd. Zabilježeno je tek pri višim koncentracijama od 200 nmol/L 25-hidroksivitamina D u krvi. Puno veću opasnost od prekomjerne količine vitamina D, predstavlja deficit tog vitamina jer polovica svjetske populacije ima manje od optimalne razine tog vitamina (Holick i sur., 2011).

2.3. VITAMIN D U CELIJAKIJI

Nedovoljne razine vitamina D kod oboljelih od celijakije jako je česta pojava. U pedijatrijskoj populaciji, niske razine su zabilježene kod 9-52 % bolesnika, a kod starijih bolesnika taj postotak se kreće od 20,3 do 59 % (Ahlawat i sur., 2017; Zingone i Ciacci, 2018). U istraživanju provedenom 2018. pokazalo se da je prosječna razina 25-hidroksivitamina D u krvi bolesnika s celijakijom bila niža od zadovoljavajuće, ali se isto tako i pokazalo da je razina 25-hidroksivitamina D bila viša kod osoba s celijakijom na prehrani bez glutena u odnosu na neliječene bolesnike (Zingone i Ciacci, 2018). To su potvrdila i pojedina istraživanja koja su pokazala kako bi se nedostatak vitamina D počeo smanjivati nakon što bi osobe s celijakijom počele primjenjivati dijetu bez glutena (Lu i sur., 2020).

U studiji provedenoj 2022. godine, Lu i sur. (2022) su za cilj postavili sustavno pregledati i kvantificirati vezu između vitamina D i celijakije, a njihovu pozornost je imala i veza između promjene razine vitamina D kod osoba s celijakijom nakon liječenja. Razine 25-hidroksivitamina D manje od 50 nmol/L definirane su kao deficit. Dobiveni su rezultati u kojima je srednja vrijednost koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi za pacijente sve dobi s celijakijom bila 54,39 nmol/L, a u ispitivanoj zdravoj populaciji iznosila je 63,1 nmol/L. kod oboljelih od celijakije status vitamin D bio je za 8,36 nmol/L niži nego kod zdrave populacije. Pokazalo se i da nije bilo značajnije razlike u statusu vitamina D kod pedijatrijskih bolesnika s celijakijom i onih bez nje, dok je kod odraslih ipak primijećena razlika u koncentraciji 25-hidroksivitamina D kod oboljelih i kod zdravih ispitanika i ta koncentracija bila je za 21,92 nmol/L niža kod odraslih s celijakijom nego kod onih bez dijagnoze. Nakon više analiziranih studija došli su do zaključka da je postotak osoba s nedostatkom vitamina D u odnosu na osobe s zadovoljavajućim statusom bio 32,9 % kod bolesnika s celijakijom, te 23,3 % kod zdravih

pojedinaца. Analizirane su i promjene u razini vitamina D nakon primjenjivanja dijete bez glutena kod populacije s celijakijom, te su dobili rezultate da je razina 25-hidroksivitamina D u krvi porasla za 15,6 nmol/L kod pacijenata nakon primjenjivanja prehrane bez glutena u odnosu na pacijente koji nisu bili na toj dijeti. Iako se rezultati mnogih istraživanja o statusu vitamina D kod osoba s celijakijom razlikuju, ova studija je nakon analiziranja više njih došla do zaključka da su razine vitamina D uistinu niske kod oboljelih. A osim toga dokazali su i da su razine vitamina D bile više kod bolesnika na dijeti bez glutena nego kod onih koji nisu primjenjivali tu dijetu što je jasan dokaz da celijakija može biti uzrok nedostatka vitamina D (Lu i sur., 2020).

2.3.1. STATUS VITAMINA D KOD DJECE S CELIJAKIJOM

U studiji koju su proveli Granfeldt i sur. (2018) kod 75 % djece s celijakijom kojoj su mjerili koncentraciju 25-hidroksivitamina D u krvi zabilježen je rezultat manji od 30 ng/mL koji označava nedostatne količine vitamina D. Taj rezultat od 75 % koji su oni dobili razlikuje se od prethodna dva slična istraživanja u kojima je taj iznosi 43 i 50 %. Nedostatne i nedovoljne količine vitamina D su česte kod djece i adolescenata s celijakijom. Druga studija koju su proveli Ahlawat i sur. (2019) na 38 djece s dobivenom dijagnozom celijakije i 82 djece koji su bili kontrolna skupina uočena je negativna korelacija između dobi i razine 25-hidroksivitamina D u krv. Više koncentracije vitamina D pronađene su kod manje djece bez celijakije čemu uzrok može biti to što mlađa djeca konzumiraju više mlijeka obogaćenog vitaminom D u usporedbi sa starijom djecom. Također, kod djece koja su bila afroameričkog podrijetla isto su zabilježene manje razine vitamina D što se isto prepisuje prehrani i manjem unosu mlijeka (Signorello i sur., 2010). Isto tako, bez obzira što je viši nedostatak vitamina D zabilježen kod djece s celijakijom, on je također bio ispod zadovoljavajuće razine i kod ispitivane djece koja nemaju celijakiju. Zaključeno je i da je nedostatak vitamina D općenito češći kod djece s celijakijom i gastrointestinalnim problemima.

S obzirom da su status vitamina D i celijakija kod djece povezani, postavlja se pitanje je li postoji i kakav učinak status vitamina D ima kod trudnica na razvoj celijakije kod djece te je li niska razina vitamina D kod zdravih trudnica bila dokaz razvoja celijakije kasnije kod djece. Na to su pokušali dati odgovor Mårild i sur. (2017) u studiji koju su proveli na trudnicama. Došli su do zaključka kako gestacijski ili rani životni status vitamina D nije imao ulogu u razvoju dječje celijakije što je bilo suprotno očekivanjima koja su ranije postavljena. Odnosno,

zaključak je bio da razina vitamina D u trudnoći nije predviđjela kasniju celijakiju.

2.3.2. STATUS VITAMINA D OVISNO O DOBI OSOBE S CELIJAKIJOM

U istraživanju kojeg su proveli Lerner i sur. (2012) za cilj su postavili da istraže status vitamina D u djece i odraslih, a istraživanje je provedeno u dvije mediteranske zemlje. Podijelili su 272 ispitanika u 5 grupa, a u prvoj i petoj grupi su bila djeca s celijakijom iz Izraela i Španjolske, u drugoj grupi djeca iz Izraela s boli u abdomenu koji nisu imale nikakvu postavljenu dijagnozu, te u trećoj grupi roditelji djece iz Izraela s celijakijom i u četvrtoj 22 španjolska odrasla ispitanika s celijakijom. Prikupljeni su podaci o ispitanicima kao što su način prehrane, simptomi, obiteljska povijest bolesti, etnicitet, svi parametri dobiveni vađenjem krvi i provedena su testiranja na celijakiju. Svi pacijenti konzumirali su hranu koja sadrži gluten i nitko nije uzimao dodatak prehrani u vidu vitamina D. Izmjerena im je zatim koncentracija vitamina D u krvi odnosno 25-hidroksivitamina D, a kao donja granica uzeta je vrijednost koncentracije 20 do 30 ng/mL (50-75 noml/L). Rezultati koje su dobili pokazali su kako su djeca iz Španjolske i Izraela s celijakijom imali viši level u usporedbi s odraslima iz te dvije zemlje koji su imali najniže koncentracije tog vitamina. Pokazalo se i da je viši deficit vitamina D prisutan u zemljama Bliskog istoka. Od 272 ispitanika kod 95 (34,9 %) njih je utvrđen deficit od manje od 20 ng/mL, a 182 (66,9 %) su mali deficit od manje od 30 ng/mL 25-hidroksivitamina D u krvi. Ova studija je pokazala i kako na status vitamina D osim celijakije utječu i drugi čimbenici kao što su dob i povijest obiteljske bolesti. Na status vitamina D još imaju utjecaj i čimbenici poput geografskog smještaja, starije dobi, godišnjeg doba, boje kože, prehrane. Istraživanje je uspješno usporedilo i dvije grupe s celijakijom koje žive na istom području (Španjolska), a razlikuju se po dobi jer se radi o djeci i odraslima s celijakijom, te se pokazalo kako su više koncentracije 25-hidroksivitamina D imala djeca s celijakijom od odraslih koji nisu bili u nikakvom srodstvu s njima. Tu je jasno vidljiv efekt koji celijakija izaziva na status vitamina D s obzirom na dob pacijenata, te da postoji negativna korelacija između dobi i statusa vitamina D kod oboljelih od celijakije. Isto tako utvrđeno je da je općenito starija dob povezana s opadanjem koncentracije 25-hidroksivitamina D budući da su sve tri pedijatrijske grupe imale više koncentracije vitamina D u odnosu na dvije grupe u kojima su bili samo odrasli. Doneseno je i nekoliko objašnjenja zašto su razine vitamin D kod pacijenata s celijakijom bolje kod djece nego kod odraslih. Prvo, primjenom prehrane bez glutena poboljšava se status ovog vitamina kod oboljelih, a smatra se da se djeca više pridržavaju

ovakvog načina prehrane. Djeca se isto tako više izlažu i manje štite od sunčeve svjetlosti u odnosu na odrasle, u prehrani konzumiraju više mlijeka i mliječnih proizvoda, te je puno njihove hrane u prvim godinama života obogaćeno tim vitaminom što sve poboljšava status vitamina D. Osim celijakije koje je imala utjecaj na vitamin D, taj utjecaj je imalo i geografsko područje, tako se u studiji potvrdila prije postavljena hipoteza kako je viši status vitamina D kod ljudi koji žive na zapadu u odnosu na one koji žive na istočnim prostorima. Rasna pripadnost i kultura također utječu na razinu vitamina D, pa se tako kod ljudi s tamnijom bojom kože vitamin D manje sintetizira nego kod bijelaca. A na te koncentracije utjecala je i kultura odijevanja koja je izražena na istoku pa je i izloženost kože, a time i sinteza vitamina D u koži manja. Zaključak ove studije je taj da je deficit vitamina D svakako prisutan kod oboljelih od celijakije te da se svakako javlja neovisno o intenzitetu bolesti, etničkoj pripadnosti, spolu i geografskom smještaju. Potrebno ga je redovito kontrolirati i djelovati na vrijeme ukoliko dođe do deficita (Lerner i sur., 2012).

2.4. CELIJAKIJA I BOLESTI KOSTIJU

Upravo zbog malapsorpcije i nedostatka vitamina D kod oboljelih od celijakije često dolazi do metaboličkih bolesti kostiju poput osteoporoze, osteopenije i prijeloma kostiju. Osim niske razine vitamina D kod celijakije ovim simptomima doprinose i niske razine kalcija koje nastaju zbog malapsorpcije te mineralne tvari u tankom crijevu, ali i smanjivanja kalcij-vezujućeg proteina što je uzrokovano nedostatkom vitamina D, te zbog povećanja intraluminalnih masnih kiselina koje vežu kalcij. Kalcij je jedan od glavnih regulatora mišićne kontrakcije, a njegova razina u krvi se između ostalog prati i održava kako bi se održala normalna funkcija srčanog mišića. Deficit ovog mikronutrijenta se rijetko otkriva kod oboljelih od celijakije. Vitamin D i paratireoidni hormon (PTH) su glavni regulatori metabolizma kalcija, a nizak status PTH i vitamina D u krvi osoba s smanjenom mineralnom gustoćom kostiju pokazuje da je i malapsorpcija kalcija ključna u procesu gubitka koštane mase (Corazza i sur., 1995).

Zbog svega toga jedni od najčešćih simptoma celijakije koje ne spadaju u gastrointestinalne simptome su bolesti povezane s kostima. Niska mineralna gustoća kostiju i osteoporoza, a s tim i povećan rizik od prijeloma česti su kod bolesnika s celijakijom. Rješavanje tih stanja kod bolesnika s celijakijom temelji se na pridržavanju prehrani bez glutena i osiguravanjem dostatnog unosa vitamina D i kalcija (Kondapalli i Walker, 2022). Vitamin D je uvjet za

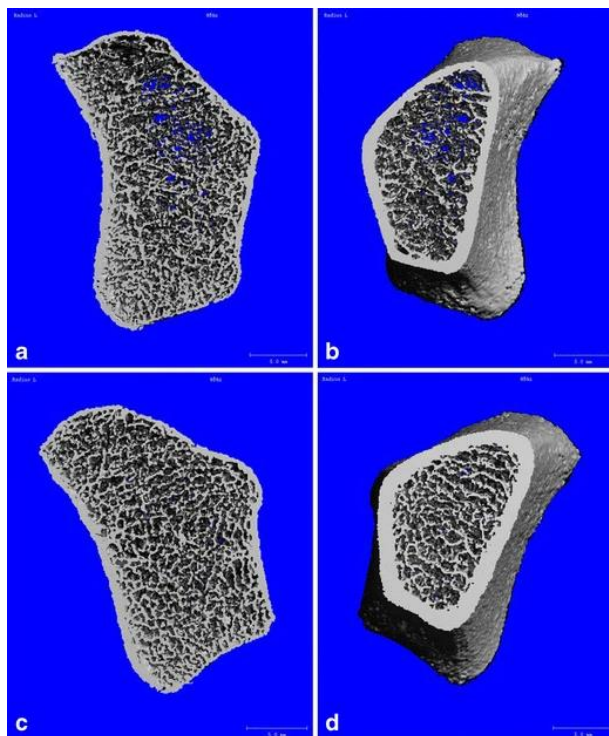
normalnu apsorpciju kalcija u crijevima, a kako svaka gastrointestinalna bolest ili kirurška intervencija može dovesti do narušene gastrointestinalne funkcije tako posljedično dolazi i do malapsorpcije vitamina D koji onda smanjuje razinu i vitamina D i kalcija u krvi (Giustina i sur., 2023).

Procijenjeno je da $\frac{3}{4}$ pacijenata s celijakijom s težim simptomima i izraženom malapsorpcijom i polovina pacijenata s lakšim simptomima celijakije pate od smanjenje mineralizacije kostiju, a promjene u metabolizmu kalcija prisutne su kod svih oboljelih. Također, nakon utvrđene dijagnoze i primjenjivanja dijeta bez glutena, njihovo stanje se značajno poboljšava (Di Stefano i sur., 2013). Prevenirati smanjenje koštane mase je osobito od velike važnosti kod žena kod kojih je rizik od prijeloma kostiju znatno veći, pogotovo u postmenopauzi (Kanis i sur., 2017). Ukoliko je celijakija otkrivena u djetinjstvu i odmah strogo primjenjivana prehrana bez glutena, neće doći do razvoja bolesti povezanih s kostima, a već nakon 6 mjeseci prehrane bez gluten trebao bi biti očit napredak u koštanoj masi (Gerenli i sur., 2021). To isto nije slučaj kod osoba kod kojih je celijakija dijagnosticirana u kasnijoj dobi, te se onda za cilj postavlja prevencija osteoporoze i ostalih bolesti metabolizma kostiju (Di Stefano i sur., 2013).

2.4.1. MIKROSTRUKTURA SKELETA KOD CELIJAKIJE

Vrlo je malo studija koje su istraživale mikrostrukturu kostiju kod bolesnika s celijakijom, a u tim studijama korištena je tehnologija periferna kvantitativna kompjutorska tomografija visoke rezolucije (HRpQCT). Ta tehnologija omogućuje trodimenzionalni prikaz kostiju i njezine mikrostrukture i tako pruža uvid u patofiziologiju bolesti kostiju. U studiji provedenoj na ženama koje su se nalazile u razdoblju prije menopauze uočeno je značajno pogoršanje trabekularne (područja najbliže koštanoj srži) i kortikularne (tvrđi vanjski omotač kosti) strukture kostiju kod 31 žene kojima je celijakija tek dijagnosticirana u odnosu na 22 zdrave žene jednake dobi i jednakog indeksa tjelesne mase (slika 1). Radijalna trabekularna gustoća bila je 26 % niža kod žena s celijakijom. Također, trabekule su bile manje i tanje, te šireg razmaka. Kortikalna gustoća je bila manja za 4 %. Pacijentice su kako je bilo i očekivano imale niske razine vitamina D. Mikrostrukturalni deficit bio je više vidljiv kod onih sa simptomatskom celijakijom (Zanchetta i sur., 2015). Naknadna studija koju su proveli Stein i sur. (2015) je potvrdila zaključeno i otkrila smanjenu krutost čitave kosti kod osoba s celijakijom. Ove studije su pokazale da žene u predmenopauzi s celijakijom imaju nižu mineralnu gustoću kostiju, abnormalnu arhitekturu i manju čvrstoću kostiju.

Iako nema sličnih istraživanja provedenih na muškarcima, smatra se da celijakija ima sličan utjecaj na kosti i kod njih.



Gornje slike prikazuju kostiju žene s dijagnozom celijakije gdje su jasno vidljive trabekularne abnormalnosti, a na donjim slikama su prikazane kosti zdrave žene

Slika 1. Trodimenzionalne slike dobivene pomoću tehnologije HRpQCT na kojima je vidljiv prikaz kostiju kod dvije 31-godišnje žene (Zanchetta i sur., 2016)

2.4.2. UTJECAJ VITAMINA D NA PRIJELOME I BOLESTI KOSTIJU U CELIJAKIJI

Postoji izravna veza između mineralne gustoće kostiju i rizika od prijeloma, te se smanjenje čvrstoće i gustoće kostiju povezuje se s povećanom stopom prijeloma. Ti prijelomi obično nastaju u zglobu, kuku i kralježnici. Učestalost prijeloma se povećava s godinama, pa sav fokus bi trebao biti da se takve bolesti preveniraju. Kako bi se normalizirala gustoća kostiju neophodna je normalna razina vitamina D u tijelu što onda dovodi i do smanjenog rizika od nastanka prijeloma.

Mnoga istraživanja pokazala su povećani rizik prijeloma kostiju kod bolesnika s celijakijom

što je naravno bilo povezano s niskom mineralnom gustoćom kostiju, a time i s nedostatkom vitamina D. Tako su u svojoj studiji Vasquez i sur. (2000) dokazali kako je prevalencija perifernih koštanih prijeloma u celijakijских bolesnika bila 25 % dok je u kontrolnoj skupini taj postotak bio znatno manji i iznosio je 8 %, a najčešći prijelom koji su ispitanici imali bio je na zapešću. To je potvrdila i studija koju su proveli West i sur. (2002), te su oni dokazali kako bolesnici s celijakijom imaju povećan rizik od bilo kakvog prijeloma za 30 % i od prijeloma kuka za 90 % te da žene i muškarci s simptomatskom celijakijom imaju znatno veće stope prijeloma kostiju u usporedbi s zdravim pojedincima i nesimptomatskim pacijentima. U svom istraživanju Heikkilä i sur. (2015) su otkrili kako je pojava bilo kakvog loma kostiju u pojedinaca s celijakijom bila češća čak dva puta u odnosu na zdrave pojedince, a u ostalim studijama koje su obradili su prijelomi varirali od toga da su učestaliji kod pojedinaca s celijakijom u odnosu na zdrave pojedince dva puta pa sve do osam puta.

Razlog tomu je nedostatak vitamin D i kalcija kod bolesnika s celijakijom, a on se najčešće očituje i u vidu osteomalacije, osteoporoze te snage u mišićima. Strukture kostiju koje se javljaju kao posljedica ovih stanja prikazane su na slici 2.

Osteomalacija nastaje kao rezultat nedostatne mineralizacije temeljne koštane tvari, a kosti onda postaju mekane, lomljive i savitljive (slika 2). Najčešći uzrok osteomalacije je nedostatak vitamina D i unos kalcija manji od 400 do 500 mg na dan. Pacijenti s osteomalacijom imaju razine 25-hidroksivitamina D u krvi manje od 15 ng/mL. Osteomalacija se manifestira kroz prekomjerno nakupljanje slabo mineralizirane temeljne koštane tvari. Unatoč nedostatku vitamina D funkcija osteoblasta je normalna i proizvodi kolagen, ali zbog nedovoljnog kalcija i fosfata u izvanstaničnom prostoru kost ne može biti mineralizirana. Postaje slična želatini i širi se u dodiru s vodom te se javlja pulsirajuća bol kod pacijenata.

Osteoporoza je najviše rasprostranjena bolest kostiju koja se najčešće javlja kod starijih (Charoenngam i sur., 2019). Dugoročni nedostatak vitamina D od manje od 30 ng/mL predstavlja rizik za razvoj osteoporoze jer tada dolazi i do smanjene apsorpcije kalcija u crijevima. To rezultira smanjenjem razine ioniziranog kalcija u krvi i sekundarnim hiperparatireodizmom. Paratireoidni hormon u krvi je povišen i potiče diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta, te to rezultira povećanom aktivnošću resorpcije kostiju i uklanjanjem osteoidnog i koštanog tkiva (slika 2).



Slika 2. Prikaz strukture kostiju s lijeva na desno: normalna struktura kostiju, osteoporozna i osteomalacija (Charoenngam i sur., 2019)

Najviše prijeloma kostiju izazvano je padovima koji su povezani sa slabošću mišića. Mišići povezani s kostima zahtijevaju vitamin D za normalno funkcioniranje. Nedostatak vitamina D ispod razine 16 ng/mL oslabljuje funkciju mišića (Charoenngam i sur., 2019). Istraživanja koja su provedena *in vitro* su pokazala kako vitamin D može povećati sintezu proteina i stanični rast u stanicama mišića tako da poveća veličinu i broj mišićnih vlakana koja se prva regrutiraju pri padu. Studija koju su proveli Bischoff-Ferrari i sur. (2004) dokazala je da su koncentracije vitamina D u krvi u intervalu od 40 do 90 nmol/L poboljšale mišićnu funkciju u odnosu na mišićnu funkciju kada je koncentracija vitamina D u krvi bila manja od 40 nmol/L. Također, ta je studija dokazala i kako bi i prije samog prepoznavanja celijakije kod ispitanika s nedostatkom vitamina D mogla biti vidljiva oslabljena mišićna funkcija. To sve ukazuje na to kako nakon nadoknade vitamina D kod bolesnika s celijakijom dolazi do poboljšanja koštane i mišićne funkcije. Međutim, postoje i studije koje ukazuju na to kako kod bolesnika s celijakijom na poboljšanje zdravlja kostiju i mišića može utjecati i dijeta bez glutena.

2.4.3. UČINAK BEZGLUTENSKE PREHRANE NA KOSTI KOD DJECE S CELIJAKIJOM

U trenutku postavljanja dijagnoze celijakije kod djece većinom je uočena smanjena mineralna gustoća kostiju što upućuje na jasnu povezanost između celijakije i zdravlja kostiju (Barera i sur., 2000). U istraživanju kojeg su proveli Mora i sur. (1993) na 14 djece koji su bili na prehrani bez glutena u trajanju od 15 mjeseci dokazali su kako je mineralna gustoća kostiju bila bolja kod njih nego kod djece s celijakijom koja nisu bila na prehrani bez glutena, te su donijeli zaključak kako sama prehrana bez glutena može poboljšati mineralizaciju kostiju i obnoviti

koštanu masu kod djece s celijakijom (Mora i sur., 1993). Ista grupa znanstvenika je također napravila još dva istraživanja na tu temu, a u tim istraživanjima se na većim grupama ispitanika (25 i 30) pokazalo kako je uspješno normalizirana cijela mineralna gustoća kostiju i lumbalne kralježnice samo primjenjivanjem dijeta bez glutena kod djece s celijakijom (Mora i sur., 1998; Mora i sur., 1999). U istraživanju kojeg su proveli Scotta i sur. (2000) bilo je uključeno 66 djece, od kojih je polovina bilo dječaka a polovina djevojčica. Samo kod one djece koja su bila na bezglutenskoj prehrani manje od 12 mjeseci bila je vidljiva smanjena mineralna gustoća kostiju. Djeca rođena s celijakijom kojima je ona dijagnosticirana tek 24 mjeseca nakon rođenja imala su niži indeks tjelesna mase, masu masnog tkiva i mineralnu gustoću kostiju u kralježnici. Ovim rezultatima su potvrdili kako strogo pridržavanje dijeta bez glutena od rane životne dobi može poboljšati mineralizaciju kostiju i zbog toga je bitna rana dijagnostika celijakije kako bi se postigla normalna gustoća kostiju.

U još jednoj studiji koju su proveli Barera i sur. (2000) na 29 djece s celijakijom u trenutku dijagnoze je bila zabilježena manja gustoća kostiju nego u kontrolnoj skupini, a na 20 od njih 29 došlo je do normalizacije koštane mase nakon primjenjivanja stroge dijeta bez glutena u trajanju od 15 mjeseci. Bolesti koštanog sustava i razine vitamina D kod djece su usko povezane. Tako su u studiji Challa i sur. (1998) postavili hipotezu da se metabolizam vitamina D normalizira nakon prelaska na dijetu bez glutena kod djece s celijakijom što je i dokazano povećanjem razine kalcija i 25-hidroksivitamina D kod djece koja su bila na bezglutenskoj prehrani 2 do 12 mjeseci u odnosu na njihov početnički status tih vitamina i mineralnih tvari u trenutku postavljanja dijagnoze.

U studiji koju su proveli Mager i sur. (2012) za cilj su postavili utvrditi kako status vitamina D i kalcija utječe na mineralnu gustoću kostiju kod djece i adolescenata s celijakijom. U ovom istraživanju su dokazali kako oko 10 do 30 % djece i adolescenata s celijakijom ima nižu mineralnu gustoću kostiju lumbalne kralježnice i ostatka koštanog sustava u vremenu dijagnoze celijakije i do godinu dana nakon početka primjenjivanja prehrane bez glutena. Zaključeno je kako su i simptomatski i nesimptomatski bolesnici s celijakijom u riziku od pojave bolesti kostiju u vrijeme postavljanja dijagnoze i prije pa sve do godinu dana nakon početka primjenjivanja prehrane bez glutena. Također, smatraju da je svakako potrebna i suplementacija vitaminom D i kalcijem čak i nakon prelaska na dijetu bez glutena kako bi se prevenirale bolesti povezane s koštanim sustavom, a treba u obzir uzeti i mjesto na kojem djeca žive i njihovu izloženost suncu.

Zanimljivost koju su uočili Motta i sur. (2009) i Blazina i sur. (2010) je bila i ta kako je rizik o lošem koštanog zdravlja bio veći kod starije djece i adolescenata kojima je tek dijagnosticirana celijakija nego kod mlađe djece s odmah postavljenom dijagnozom što ukazuje na to da su vrijeme do dijagnoze i početka primjene dijeta bez glutena ključni za zdravlje i prevenciju bolesti kostiju. Djetinjstvo i adolescencija su jako važno razdoblje za rast i razvoj kostiju pa je kod djece s celijakijom iznimno važno praćenje zdravlja kostiju.

2.4.4. UČINAK BEZGLUTENSKE PREHRANE NA KOSTI KOD ODRASLIH S CELIJAKIJOM

Kao i kod djece tako i kod odraslih postoji puno istraživanja koji se bave procjenom koštane mase u odraslih osoba s celijakijom prilikom dijagnoze i nakon prelaska na dijetu bez glutena. U njima su bili uključeni pacijenti oba spola, različitih dobnih skupina te različitog vremena trajanja primjene dijeta bez glutena. Niska mineralna gustoća kostiju je učestalija kod odraslih osoba s celijakijom nego kod djece, a prisutna je i kod pacijenata koji imaju asimptomatsku celijakiju (Larussa i sur., 2012). Prevalencija niske gustoće kostiju, osteopenije i osteoporoze, kod pacijenata s celijakijom varira između 38 i 72 % u trenutku donošenja dijagnoze celijakije i 9 do 47 % kod pacijenata na dijeti bez glutena. Kao i kod djece provedeno je više istraživanja koja su pokazala kako liječenje celijakije (bezglutenskom prehranom) dovodi do poboljšanja mineralizacije kostiju. U istraživanju kojeg su proveli Duerksen i sur. (2011) pratili su promjene u mineralnoj gustoći kostiju kod osoba od 40 godina i starijih. Od ispitanika njih 43 je imalo celijakiju, a ostalih 233 nije, te je uočeno kako je kod osoba s celijakijom nakon prelaska na dijetu bez glutena mineralna gustoća kostiju povećana u kralježnici za 10,8 % i u kuku za 7,1 %. Kod ostalih ispitanika bez dijagnoze to nije bio slučaj, nakon prelazak na dijetu bez glutena, te se kod njih se je mineralna gustoća kostiju povećala za samo 0,5 %. Nakon početka primjenjivanja bezglutenske dijeta smanjuje se sistemski upalni odgovor i dolazi do normalizacije gastrointestinalne apsorpcije kao posljedice zacjeljivanja sluznice crijeva. Dolazi do poboljšane apsorpcije vitamina D, a s time i kalcija koji onda utječu na poboljšanu mineralizaciju kostiju i smanjuju njezinu razgradnju. Dugoročno i strogo pridržavanje prehrane bez glutena može poboljšati zdravlje kostiju.

U jednoj trogodišnjoj studiji koju su proveli Bai i sur. (1997) mineralna gustoća kostiju se povećala u 92 % pacijenata s celijakijom nakon početka prehrane bez glutena sa srednjim povećanjem koštane mase oko 3 do 4 % godišnje. Međutim, samo 12 % pacijenata pokazalo je

potpunu normalizaciju koštane, a utvrđeno je i da je taj dobitak na koštanoj masi bio izraženiji samo prve godine nakon primjenjivanja dijete, dok je ostale dvije godine bio zanemariv (Bai i sur., 1997). Iz ovog možemo zaključiti kako strogo pridržavanje dijete bez glutena omogućuje poboljšanje mineralne gustoće kostiju, ali ga nije u stanju normalizirati u svim slučajevima. Vrijednost mineralne gustoće kostiju normalizira se samo kod djece kada se dijagnosticira rano u djetinjstvu i ako se dugoročno pridržavaju prehrane bez glutena. Kod odraslih se koštana masa poboljšava jedino u prvom razdoblju, otprilike dvije godine nakon početka primjenjivanja dijete bez glutena i postavljanja dijagnoze. To minimalno poboljšavanje koje slijedi nakon pridržavanja strogoj dijeti bez glutena otprilike jednu do dvije godine nakon dijagnoze je nezadovoljavajuće i tada se razmatra uz dijetu bez glutena i dodatno liječenje unosom dodataka prehrani u vidu vitamina D ili lijekovima ukoliko je to potrebno. Važno je osigurati zadovoljavajuću količinu vitamina D, a i kalcija tijekom procesa obnavljanja kostiju. Osiguravanje zadovoljavajućeg statusa vitamina D se može postići redovitim izlaganjem suncu ili suplementacijom.

2.5. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D

Iako je dijeta bez glutena jedini način tretiranja celijakije kod djece i odraslih, ponekad samo ona nije dovoljna za sprječavanje deficita pojedinih nutrijenata. To je zbog toga što kod takve prehrane postoji rizik od unosa previše masti i vlakana, nedovoljnog unosa vitamina D, kalcija, te drugih pojedinih vitamina i mineralnih tvari. Čak i ako se pacijent s celijakijom u potpunosti pridržava prehrane bez glutena, postoji povećan rizik od nedostatka mikronutrijenata, te je zbog toga iznimno važno kontrolirati razine pojedinih nutrijenata kod bolesnika s celijakijom (Di Stefano i sur., 2023).

Na konferenciji provedenoj 2020. godine naglašena je potreba za suplementacijom vitaminom D u celijakiji i pojašnjena uloga vitamina D u patofiziologiji celijakije. Zaključeno je kako bi prag za definiranje deficita vitamina D bila koncentracija 25-hidroksivitamina D u krvi od 30 nmol/L. Također, definirali su i gornju granicu (UL) unosa vitamina D koja po ovoj studiji iznosi 4000 IU/dan, što je ekvivalentno koncentraciji 25-hidroksivitamina D u krvi od 125 nmol/L, ali ta se smjernica razlikuje za one kojima je potrebna terapija vitaminom D zbog različitih stanja bolesti i za njih iznosi 10000 IU na dan što je oko 250 nmol/L 25-hidroksivitamina D u krvi (Giustina i sur., 2020). Kao što je i već spomenuto, razine 25-hidroksivitamina D u krvi, preko kojeg se očituje status vitamina D, manje od 30 nmol/L koje

su definirane kao deficit vitamina D, povezuju se s povećanim rizikom od pojava bolesti koštanog sustava. Optimalne razine vitamina D koje pogoduju zdravlju koštanog sustava su sve vrijednosti veće od 50 nmol/L. Nažalost, te vrijednosti još uvijek nisu standardizirane i razlikuju se među istraživanjima (Di Stefano i sur., 2023).

Te vrijednosti je i teško definirati zbog toga što prilikom postavljanja njih treba uzeti u obzir spol, tip kože, godišnje doba i zemljopisno područje na kojem pojedinac živi. Cilj preporuka je da se postigne koncentracija 25-hidroksivitamina D u krvi od 50 nmol/L što je isto tako i optimalan status za zdravlje kostiju. Donesena preporuka za unos (RDA) vitamina D iznosi 600 IU dnevno za odrasle u dobi do 70 godina, a za one iznad 70 godina 800 IU dnevno. Te su preporuke donesene od strane Europske agencije za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA) i Američkog instituta za medicinu (engl. *American Medical Institute*)(Holick i sur., 2011). U tablici 1 su prikazani preporučeni unosi vitamina D ovisno o dobi pacijenta koji su doneseni od strane Medicinskog Instituta i Odbora za endokrinološke smjernice (engl. *Institut of Medicine* i *Endocrine Practice Guidelines Committe*).

Tablica 1. Preporučeni unos vitamina D od strane IOM (engl. *Institute of Medicine*) i EPGC (engl. *Endocrine Practice Guidelines Committe*)

Dob		IOM preporuke				EPGC preporuke za bolesnike s rizikom od deficita vitamina D	
		AI/ [IU]	EAR/ [IU]	RDA/ [IU]	UL/ [IU]	Dnevna potreba/ [IU]	UL/ [IU]
Dojenčad	0 do 6 mjeseca	400	/	/	1000	400-1000	2000
	6 do 12 mjeseca	400	/	/	1500	400-1000	2000
Djeca	1 do 3 godine	/	400	600	2500	600-1000	4000
	4 do 8 godina	/	400	600	3000	600-1000	4000

Tablica 1. Preporučeni unos vitamina D od strane IOM (engl. *Institute of Medicine*) i EPGC (engl. *Endocrine Practice Guidelines Committe*) - nastavak

Dob		IOM preporuke				EPGC preporuke za bolesnike s rizikom od deficita vitamina D	
		AI/ [IU]	EAR/ [IU]	RDA/ [IU]	UL/ [IU]	Dnevna potreba/ [IU]	UL/ [IU]
Odrasli muškarci i žene	9-13 godina	/	400	600	4000	600-1000	4000
	14 do 18 godina	/	400	600	4000	600-1000	4000
	19 do 30 godina	/	400	600	4000	1500-2000	10000
	31 do 50 godina	/	400	600	4000	1500-2000	10000
	50 do 70 godina	/	400	600	4000	1500-2000	10000
	>70 godina	/	400	800	4000	1500-2000	10000

sve vrijednosti unutar tablice imaju mjernu jedinicu IU koja označava Internacionalne jedinice, AI označava adekvatan unos, EAR - prosječnu potrebu, RDA -preporučeni dnevni unos, UL -podnošljivu gornju granicu unosa

2.5.1. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D KOD NELIJEČENIH BOLESNIKA S CELIJAKIJOM

Kod bolesnika s celijakijom dolazi do pojačanog mehanizma u kojem 25-hidroksivitamin D prelazi u 1,25-dihidroksivitamin D, tako da kod neliječenih bolesnika iako su često prisutne niske razine 25-hidroksivitamina D ne treba nužno uvijek tumačiti kao deficit (Lemieux i sur., 2001). Zbog toga suplementacija vitaminom D u bolesnika s celijakijom može biti i opasna jer povišene razine 1,25-dihidroksivitaminaD doprinose gubitku koštane mase tako da povećavaju reasorpciju kostiju. Kako bi se odredilo je li potrebna suplementacija kod bolesnika s neliječenom celijakijom treba uzeti u obzir koncentracije 25-hidroksivitamina D, 1,25-dihidroksivitamina D, te PTH.

Postoje dva pristupa kako poboljšati zdravlje kostiju kod pacijenata s neliječenom celijakijom.

Prvi način je da se tri mjeseca nakon uvođenja dijete bez glutena ponovno provjeri razina 25-hidroksivitamina D, 1,25-dihidroksivitamina D i PTH u krvi. Te onda s obzirom na vrijednosti odrediti suplementaciju vitaminom ukoliko je potrebna. Drugi način je da se tome pristupi tako da se odmah krene suplementirati kalcij kod bolesnika čiji bi učinak mogao biti vidljiv tri mjeseca nakon uvođenja dijete bez glutena koja bi poboljšala njegovu apsorpciju (Lemieux i sur., 2001).

2.5.2. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D KOD LIJEČENIH BOLESNIKA S CELIJAKIJOM

Kod bolesnika s liječenom celijakijom, odnosno kod onih na prehrani bez glutena, ne mora biti toliko hitna intervencija suplementacijom vitamina D (Ballester-Fernández i sur., 2021). Pogotovo kod pacijenata koji su na strogoj dijeti bez glutena i nakon početka njezine primjene pokazuju progresivan napredak u statusu vitamina D u krvi, promijene u statusu vitamina D se onda povezuju s djelovanjem dijete bez glutena na apsorpciju u crijevima. Za određivanje suplementacije vitaminom D trebaju se pratiti parametri u krvi koji ga određuju, odnosno 25-hidroksivitamin. Prilikom određivanja suplementacija potrebno je uzeti u obzir dob pacijenta, a posebno je bitno razmotriti kod žena je li se nalaze u razdoblju prije menopauze, tijekom ili iza. Potrebno je i procijeniti je li se pacijent strogo pridržava dijete bez glutena ili ne, te je li prisutno još neko stanje povezano s celijakijom koje može doprinijeti nedostatku vitamina D, a samim time i bolestima kostiju (Di Stefano i sur., 2023).

Tako se kod terapije za djecu s celijakijom kao prvi izbor liječenja nedostatka vitamina D primjenjuje dijeta bez glutena jer ona kod njih vodi do normalizacije statusa vitamina D, a time i poboljšavanja zdravlje i gustoću kostiju. Kod odraslih kod kojih je celijakija kasnije dijagnosticirana, kod svih slučajeva sama prehrana bez glutena ne može poboljšati razine vitamina D te je ponekad potrebna njegova suplementacija. To dokazuju i pojedini opisani slučajevi. U slučaju kojeg su opisali Herpner i sur. (1978) radi se o ženi s dijagnozom osteomalacije koja se kod nje razvila unatoč poboljšanju apsorpcije nakon što je bila na strogoj dijeti bez glutena. Utvrđeno je da je uzrok nedostatak vitamina D i nakon uzimanja suplementacije vitamina D (25-hidroksivitamina D) od 20 mg na dan došlo je do normalizacije koštane mase i mišićne snage kod pacijentice. Također, utvrđeno je i da je puno bolji način za nadoknaditi nedostatak vitamina D kod osoba s celijakijom suplementacija njegovim aktiviranim oblikom 25-hidroksivitaminom D, nego njegovim izvornim oblikom.

Osim koji oblik vitamina D koristiti pri suplementaciji, postavlja se i pitanje na koji način provoditi suplementaciju da bi ona bila najučinkovitija. Dvoji se oko toga jesu li za normalizaciju koncentracije korisniji dodaci u vidu manjih, dnevnih doza ili pak veće doze na tjednoj ili mjesečnoj razini. U studiji koju su proveli Rostami i sur. (2018) za cilj su postavili usporediti učinke koje je različita doza suplementacije imala na razine vitamina D kod trudnica. Tako su usporedili učinke uzimanja 1000 IU dnevno nasuprot uzimanja doze od 50000 IU tjedno. Istraživanje je provedeno na 215 trudnica koje su bile trudne manje od 14 tjedana i kod kojih je ustanovljen deficit vitamina D (koncentracije u krvi niže od 30 nmol/L). Ispitanice su podijeljene u dvije grupe od kojih je jedna uzimala doze vitamina D od 1000 IU dnevno, a druga 50000 IU tjedno u periodu od 14. do 28. tjedna trudnoće. Nakon provedenog istraživanja rezultati su pokazali kako je u grupi koja je uzimala 50000 IU tjedno, razina vitamina D porasla značajno što nije bio slučaj u drugoj grupi. Samo trećina grupe je nakon suplementacije od 50000 IU tjedno pokazivala deficit vitamina D, te su zaključili kako je bolji učinak na razinu vitamina D imala viša, tjedna doza (Rostami i sur., 2018). Zaključno tome pokazalo se kako poboljšanju statusa vitamina D doprinose više doze suplementacije koje se konzumiraju na tjednoj ili mjesečnoj razini u odnosu na niže dnevne doze.

3. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti s celijakijom često pokazuju nedostatak vitamina D zbog malapsorpcije i oštećenja crijeva. U pedijatrijskoj populacije su niske razine zabilježene kod 9 do 52 % pacijenata, a kod starijih pacijenata taj postotak iznosi od 20,3 do 59 %. Osim vitamina D kod pacijenata su vidljive i niske razine kalcija što je također posljedica malapsorpcije.
2. Nedostatak vitamina D i kalcija utječe na zdravlje kostiju tako da povećava rizik od bolesti kostiju poput osteoporoze, osteomalacije, te smanjuje mineralnu gustoću kostiju. Osim na kosti nedovoljna razina vitamina D utječe i na smanjivanje snage mišića.
3. Strogo pridržavanje dijete bez glutena ima pozitivan učinak na status vitamina D u tijelu, a s time i poboljšava mineralnu gustoću kostiju, no ipak ju nije u stanju uvijek normalizirati.
4. Vrijednost mineralne gustoće kostiju normalizira se samo kod djece kojima je celijakija dijagnosticirana rano u djetinjstvu i to poboljšanje se događa ako se strogo pridržavaju prehrane bez glutena.
5. Kada je celijakija dijagnosticirana u odrasloj dobi, zdravlje kostiju, odnosno koštana masa znatno se poboljšavaju jedino u prvom razdoblju, otprilike dvije godine nakon početka pridržavanja prehrane bez glutena, kasnije to poboljšanje stagnira i potrebna je suplementacija vitaminom D.
6. Suplementiranjem se kod odraslih želi postići optimalna razina vitamina D u krvi od 50 do 75 nmol/L, odnosno 25-hidroksivitamina D, koja onda i pozitivno utječe na zdravlje kostiju. Iako se preporuke razlikuju, najčešća je ta da bi preporučeni dnevni unos vitamina D trebao iznositi 600 IU.

4. POPIS LITERATURE

Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D (1996) Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* **91**, 2099–2102

Ahlawat R, Weinstein T, Markowitz J, Kohn N, Pettei, M J (2019) Should We Assess Vitamin D Status in Pediatric Patients With Celiac Disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **69**, 449–454. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002417>

Ahlawat R, Weinstein T, Pettei MJ (2017) Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* **29**, 122–127. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000451>

Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, i sur. (1997). Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* **11**, 157–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.112283000.x>

Ballesterro-Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E (2021) Nutritional Status in Spanish Adults with Celiac Disease Following a Long-Term Gluten-Free Diet Is Similar to Non-Celiac. *Nutr* **13**, 1626. <https://doi.org/10.3390/nu13051626>

Balvers MG, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LC, Kok FJ, Gunnewiek JK (2015) Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci* **4**, e23. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.10>

Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA (2000) Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* **72**, 937–939. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.4.937>

Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, i sur. (2000) Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr* **72**, 71–75. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.71>

Bergwitz C, Jüppner H (2010) Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* **61**, 91–104. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.051308.111339>

Bikle DD (2007) Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res* **22**, V50–V54. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s208>

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* **80**, 752–758. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>

Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R (2010) Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone* **47**, 598–603. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.06.008>

Caio G, Volta U (2012) Coeliac disease: changing diagnostic criteria?. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* **5**, 119–122. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v5i3.274>

Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'agata C, Francavilla R, Biagi F, et al. (2007) A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* **85**, 160–166. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.160>

Catassi C, Fasano A (2010) Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* **123**, 691–693. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>

Challa A, Moulas A, Cholevas V, Karastergiou E, Lapatsanis D, Tsianos E (1998) Vitamin D metabolites in patients with coeliac disease. *Eur J Pediatr* **157**, 262–266. <https://europepmc.org/article/MED/9537502>

Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF (2019) Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma* **10**, 1082–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>

Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, i sur. (1995) Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* **109**, 122–128. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90276-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90276-7)

Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR (2013) Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutr* **5**, 4786–4799. <https://doi.org/10.3390/nu5114786>

Di Stefano M, Miceli E, Mengoli C, Corazza GR, Di Sabatino A (2023) The Effect of a Gluten-Free Diet on Vitamin D Metabolism in Celiac Disease: The State of the Art. *Metabolites* **13**, 74. <https://doi.org/10.3390/metabo13010074>

do Vale RR, Conci NDS, Santana AP, Pereira MB, Menezes NYH, Takayasu V, i sur. (2018). Celiac Crisis: an unusual presentation of gluten-sensitive enteropathy. *Autops Case Rep* **8**, e2018027. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.027>

Duerksen, DR, Leslie WD (2011) Longitudinal evaluation of bone mineral density and body composition in patients with positive celiac serology. *J Clin Densitom : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* **14**, 478–483. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.06.002>

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2016) Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J* **14**. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>

Gerenli N, Dursun F, Çeltik C, Kırmızıbekmez H (2020) Significant improvement in bone mineral density in pediatric celiac disease: even at six months with gluten-free diet. *J Pediatr Endocrinol Metab : JPEM* **34**, 341–348. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0292>

Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, i sur. (2020) Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord* **21**, 89–116. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>

Giustina A, di Filippo L, Allora A, Bikle DD, Cavestro GM, Feldman D, i sur. (2023) Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship?. *Rev Endocr Metab Disord* **24**, 121–138. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09792-7>

Granfeldt MG, Zapata FD, Muñoz RS, Bello MMF, Victoriano RM, Mennickent CS, i sur. (2018) Concentraciones de Vitamina D en niños y adolescentes con enfermedad celíaca. *Rev Chil Pediat* **89**, 499–505. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000505>

Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K (2015) Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **100**, 25–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1858>

Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **357**, 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra07055>

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, i sur. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

Kanis J A, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, i sur., European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) (2017) *Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Osteoporos Int : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* **28**, 2023–2034. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4009-0>

Kondapalli, AV, Walker MD (2022) Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab* **66**, 756–764. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000561>

Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J (2010) Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutr* **2**, 693–724. <https://doi.org/10.3390/nu2070693>

Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Lizza, F (2012) Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract* **2012**, 198025. <https://doi.org/10.1155/2012/198025>

Lemieux B, Boivin M, Brossard JH, Lepage R, Picard D, Rousseau L, i sur. (2001) Normal parathyroid function with decreased bone mineral density in treated celiac disease. *Can J Gastroenterol* **15**, 302–307. <https://doi.org/10.1155/2001/489210>

Lerner A, Shapira Y, Agmon-Levin N, Pacht A, Ben-Ami Shor D, López HM, i sur. (2012) The clinical significance of 25OH-Vitamin D status in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* **42**, 322–330. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8237->

Lu C, Zhou W, He X, Zhou X, Yu C (2021) Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* **61**, 2098–2106. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1772716>

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, i sur. (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **62**, 43–52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>

Mårild K, Tapia G, Haugen M, Dahl SR, Cohen AS, Lundqvist M, i sur. (2017) Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease. *PLoS ONE* **12**, e0179080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179080>

McKenzie R, Scragg R, Liley B, Johnston P, Wishart J, Stewart A, i sur. (2012) Serum 25-hydroxyvitamin-D responses to multiple UV exposures from solarium: inferences for exposure to sunlight. *Photochem Photobiol Sci* **11**, 1174–1185. <https://doi.org/10.1039/C2PP05403E>

Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, i sur. (1999) Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* **94**, 398–403. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.867_r.x

Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G (1998) Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* **67**, 477–481. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.3.477>

Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, i sur. (1993) Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* **57**, 224–228. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.2.224>

Motta ME, Faria ME, Silva GA (2009) Prevalence of low bone mineral density in children and adolescents with celiac disease under treatment. *Sao Paulo Med J = Revista paulista de medicina* **127**, 278–282. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802009000500006>

Posner, EB, Haseeb M (2022). Celiac Disease. *In StatPearls. StatPearls Publishing.*

Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, i sur. (2011) Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **53**, 528–531. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182276d5e>

Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, i sur. (2012) The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* **33**, 456–492. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1000>

Rostami F, Moghaddam-Banaem L, Hantoushzadeh S (2018) Weekly High Dose Versus Daily Low Dose Vitamin D3 in Treatment of Vitamin D3 Deficiency in Pregnancy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Family Reprod Health* **12**, 134–141.

Rubin JE, Crowe SE (2020) Celiac Disease. *Ann of Intern Med* **172**, ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC202001070>

Saponaro F, Saba A, Zucchi R (2020) An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci* **21**, 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>

Signorello LB, Williams SM, Zheng W, Smith JR, Long J, Cai Q, i sur. (2010) Blood vitamin d levels in relation to genetic estimation of African ancestry. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **19**, 2325–2331. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0482>

Stein EM, Rogers H, Leib A, McMahon DJ, Young P, Nishiyama K, i sur. (2015) Abnormal Skeletal Strength and Microarchitecture in Women With Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab* **100**, 2347–2353. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1392>

Tata TJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J (2005) Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* **128**, 849–855. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.017>

Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, i sur. (2000) Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* **95**, 183–189. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x>

Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Gutierrez, S (2008) Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* **103**, 2360–2366. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x>

West J, Logan RFA, Card TR, Smith C, Hubbard R (2003) Fracture risk in people with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* **125**, 429-436. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00891-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00891-6)

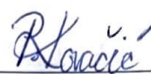
Zanchetta MB, Costa F, Longobardi V, Longarini G, Mazure RM, Moreno ML, i sur. (2015) Significant bone microarchitecture impairment in premenopausal women with active celiac disease. *Bone* **76**, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.005>

Zanchetta MB, Longobardi V, Bai, JC (2016) Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep* **14**, 43–48. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0304-5>

Zingone F, Ciacci C (2018) The value and significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature. *Dige Liver Dis: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* **50**, 757–760. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.005>

Izjava o izvornosti

Ja Paula Kovačić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Vlastoručni potpis