

A TESTÖSSZETÉTEL VÁLTOZÁSA COELIAKIÁBAN

Doktori (PhD) – értekezés tézisei



DR. RÉVÉSZNÉ VERECZKEI ZSÓFIA

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, OGYDHT PÉCS

2024

A testösszetétel változása coeliakiában

Doktori (PhD) – értekezés tézisei

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Dr. Pintér Erika, PhD, DSc

Programvezető: Dr. Hegyi Péter, PhD, DSc



Dr. Révészné Vereczkei Zsófia

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Transzlációs Medicina Intézet

Témavezető:

Dr. Bajor Judit, PhD

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

2024

1. Bevezetés

1.1. A coeliakia

A coeliakia egy permanens T-sejt-mediált enteropathia, melyet a glutén - a búza, a rozs és az árpa fő fehérjefrakciója - fogyasztása okoz a genetikailag predisponált egyéneknél. A legtöbb országban a coeliakia előfordulási gyakorisága átlagosan 1%-ra tehető. A coeliakia egyetlen, bizonyítottan hatásos kezelési módja az élethosszig tartó, szigorú gluténmentes diéta.

1.1.1. A coeliakia patomechanizmusa

A coeliakia patogenezisében környezeti faktorok (étkezési glutén) és genetikai tényezők egyaránt esszenciális szerepet játszanak.

A glutén a búza, a rozs és az árpa raktározó fehérjéinek (gliadinok, gluteninek) gyűjtőneve. A gluténfehérjék váltják ki az adaptív immunválaszt a coeliakiában. A gyomor és a hasnyálmirigy enzimek nem képesek teljesen lebontani ezeket a fehérjéket - részben a szokatlan ismétlődő szekvenciák miatt - és ez a proteolitikus stabilitás az immunogenitásuk egyik kulcstényezője.

Azoknál az egyéneknél, akiknek a családjában előfordult már coeliakia, 10-15%-os a kockázata annak, hogy életük során kialakul a betegség, az egypetéjű ikrek között pedig 50-75%-os a szimultán előfordulás. A legfontosabb genetikai tényezők a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II. osztályú génjei. A humán leukocita antigén (HLA)-DQ2 a coeliakiás betegek mindegy 90%-ában jelen van, néhány kivételtől eltekintve a fennmaradó betegek általában HLA-DQ8 hordozók.

A bélrendszerben megtalálható baktériumtömeg összetétele alapvető hatással van a bélben zajló immunológiai történésekre. A Bacteroides, Proteobacteria törzsek magasabb, a Bifidobacterium és Lactobacillus törzsek alacsonyabb arányú előfordulása mutatható ki a coeliakiás betegekben. A bélbaktérium összetételének változása a bélpermeabilitásra is hatással van. A fokozott permeabilitás pedig szintén segíti a betegség kialakulását, a nagyobb méretű, immunogén peptidok bejutását a lamina propria.

1.1.2. A coeliakia klinikai megjelenése és diagnózisa

A coeliakia úgynevezett klinikai kaméleon, és bármely életkorban jelentkezhet különböző manifesztációkkal. A diagnózis felállításakor fennálló klinikai jellemzőktől függően a coeliakia klasszikus, nem-klasszikus és szubklinikai formákra osztható.

Felnőtteknél a coeliakia diagnózisának felállítása a klinikai kép, a szerológiai és a szövettani vizsgálatok együttes értékelésén alapul. A pozitív szerológia (immunglobulin A [IgA] szöveti transzglutamináz 2 elleni antitestek [anti-tTG2]) és a vékonybél boholyatrophia egyértelmű diagnózist ad, míg a disszonáns eredményekkel rendelkező esetekben HLA-vizsgálatot kell végezni.

A gyermekeknél a vékonybél biopszia elhagyásának lehetősége bizonyos feltételek (megfelelően magas antitest titer) teljesüléséhez kötött.

1.2. A testösszetétel

A testösszetétel az emberi test egészén belül az egyes összetevők egymáshoz, vagy a teljes testtömeghez viszonyított arányát jelöli. A testösszetétel vizsgálata információt szolgáltat mind a tápláltsági állapotról, mind az emberi test funkcionális kapacitásáról; hasznos a növekedés és fejlődés leírására, valamint az egészség és a betegségek okának megértéséhez, továbbá kiemelt szerepe van a táplálkozási stratégiák megtervezésében és a terápiás beavatkozások nyomon követésében. Az emberi testösszetétel mérése objektív módszer a táplálkozás értékelésére, amelynek változása akkor következik be, ha a tápanyagbevitel és a szükséglet közötti egyensúly felborul. Az elhízás és az életmódhoz köthető betegségek gyakoribb válásával egyre sürgetőbb szükség van a nagyobb érzékenységgű és pontosságú testösszetételmérési módszerekre. Számos technika áll rendelkezésre a testösszetétel értékelésére, melyek az egyszerű közvetett mérésektől a kifinomultabb közvetlen volumetrikus mérésekig terjednek.

1.2.1. A testösszetétel és a gluténmentes étrend kapcsolata

Több tanulmány alapján jelentős különbség van a testösszetétel tekintetében a kezeletlen, a kezelt coeliakiás betegek és a nem coeliakiás kontrollszemélyek között. Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb klasszikus coeliakiás beteg, aki nem követ gluténmentes étrendet, alultáplált, és alacsonyabb a testtömegindexe (BMI), a testzsírtömege, a zsírmentes testtömege és a csonttömege a nem coeliakiás kontrollcsoportéhoz képest. A gluténmentes diéta bevezetése után a bélnyálkahártya meggyógyul, a proinflammatorikus válasz megszűnik, és a tápanyagok felszívódása helyreáll, azonban a betegek sokszor jellemző hyperfágia nem szűnik meg minden esetben. Ezek a tényezők együttesen a testtömeg, a BMI, a testzsírtömeg, a zsírmentes testtömeg és a csonttömeg növekedését okozhatják, ami lehetséges magyarázatot adhat a kezelt coeliakiás betegek és a nem coeliakiás kontrollcsoportok között megfigyelt testösszetételbeli különbségekre, melyek azonban az esetek egy részében észrevétlenek maradnak. A teljes remisszió hiánya a diétahibák vagy a nyálkahártya gyógyulásának elmaradása miatt következhet be, amely inkább a késői felnőttkorban diagnosztizált esetekre jellemző.

Több közlemény is foglalkozik a gluténmentes étrend minőségével, melyek alapján ez az étrend nem kiegyensúlyozott és általában nem felel meg az egészséges táplálkozás követelményeinek, hiszen magas az energia, egyszerű szénhidrát, zsír és ezen belül a telített zsír tartalma, míg az összetett szénhidrát, rost, vitamin (B₁, B₂, B₆, B₉, D, E) és ásványi anyag (vas, kalcium, kálium, cink, mangán, jód, szelén, Mg) tartalma alacsony. Az étrend részeként fogyasztott gluténmentes termékek tápanyag-összetétele sem mindig optimális. Ezeknek a termékeknek a

tápanyagprofilja azonban általában kedvezőtlenebb, mint a gluténtartalmú társaiké: magas a zsír, telített zsír, egyszerű szénhidrát (glükózzsír, rizsliszt, burgonyaliszt, kukoricaliszt) tartalmuk és kevés rostot, fehérjét, vitamint, valamint ásványi anyagot tartalmaznak. A nem megfelelően összeállított gluténmentes étrend - a jobb felszívódással társulva - szintén felelős lehet mind a testtömeg, mind a testösszetételhez kapcsolódó paraméterek nemkívánatos változásaiért (a testzsírtömeg jelentős, a zsírmassza testtömeg mérsékelt növekedése).

A fent említett okok következményeképp aránytalan testösszetétel és metabolikus változások jelentkezhetnek, beleértve a táplálkozással összefüggő betegségek, például a metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD) gyakori kialakulását. Ezenkívül a diagnózis felállításakor a már eleve túlsúlyos coeliakiás betegeknél nagyobb a kardiovaszkuláris események és a metabolikus változások kialakulásának kockázata, mint a nem túlsúlyos pácienseknél.

A jelenlegi iránymutatások nem tartalmaznak ajánlásokat a testösszetétel diagnóziskori és utánkövetéskor történő vizsgálatának szükségességére vonatkozóan. A coeliakiás betegek tápláltsági állapotának átfogó felmérése és a terápiás válasz nyomon követése érdekében a testösszetételhez kapcsolódó paramétereket is – pl. testzsírtömeg, zsírmassza testtömeg - értékelni kell.

2. Célkitűzések

- I. A coeliakiás betegek testösszetételének összehasonlítása a nem coeliakiás egyének paramétereivel.
- II. A diagnóziskori klinikai mutatók (klinikai kép, szövettan, társbetegségek etc.) hatásának vizsgálata a gluténmentes diéta mellett bekövetkező BMI változásra.
- III. A gluténmentes diéta testtömegre, BMI-re és testösszetételre gyakorolt hatásának vizsgálata.

A célkitűzéseket az evidencia különböző szintjein vizsgáltuk. Elsőként egy metaanalízist készítettünk, a továbbiakban pedig egy retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk el.

3. Vizsgálat I. - Metaanalízis és szisztematikus áttekintés

3.1. Módszer

A klinikai kérdés metaanalízishez való adaptálásához a PECO kérdésstruktúrát alkalmaztuk (P: populáció, E: expozíció, C: referenciacsoport, O: végpont). Kutatásunkban a testösszetételt vizsgáltuk (O) az átlagpopulációból (P) kiválasztott coeliakiás betegek körében a gluténmentes diéta bevezetése előtt (E) és legalább egy évig tartó gluténmentes diéta után (C1), összehasonlítva az egészséges populáció (C2) testösszetételével.

Vizsgálatunk a „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) standardjainak megfelelően készült. A vizsgálat angol nyelvű protokollja regisztrálásra került a metaanalízisek protokoll-adatbázisában, a PROSPERO-ban (regisztrációs szám: CRD42021229522).

3.1.1. Szisztematikus keresés

A kérdés megválaszolásához összegyűjtöttük a témában valaha publikált összes közleményt, tehát szisztematikus keresést végeztünk a tervezett keresőkulccsal öt nagy irodalmi adatbázisban, köztük a MEDLINE (a PubMed-en keresztül), az Embase, a Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), a Web of Science és a Scopus segítségével. A keresőkulcs a coeliakiával és a testösszetétellel kapcsolatos kifejezések kombinációiból állt, kiegészítve az adatbázisok indexelőrendszerének használatával. A beépített adatbázis-szűrőket csak a Scopus esetében alkalmaztuk (cím, absztrakt, kulcsszavak). A beválogatásra alkalmasnak talált cikkek irodalomjegyzékét átnéztük további tanulmányok keresése céljából. Csak publikált adatokat elemeztünk, a szerzőkkel nem vettük fel a kapcsolatot további adatokért. A keresést 2021. július 15-én futtattuk le.

3.1.2. Szelekció és beválogatás

A keresés eredményeit egy referenciakezelő programmal összesítettük (EndNote X9, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Az így létrehozott adatbázis tartalmazta a témában publikált összes releváns közleményt, melyeken elsőként duplikátumszűrést végeztünk. Ezt követően a megmaradt közleményeket három lépcsős szelekciónak vetettük alá (cím, absztrakt, majd teljes dokumentum alapján), mely folyamatot két szerző egymástól függetlenül végezte el, a felmerülő ellentmondásokat egy harmadik vizsgáló oldotta fel. A szelekciós folyamat alatt, a két megítélő közötti megbízhatóság mérésére Cohen-féle kappa együtthatót (κ) alkalmaztunk. A humán tanulmányok (kohorsz, eset-kontroll és keresztmetszeti tanulmányok), - mind a teljes cikkek, mind a konferencia összefoglalók - amelyek az előre meghatározott végpontok legalább egyikét vizsgálták, beválogatásra kerültek. Csak olyan közleményeket vontunk be, amelyekben a következő három összehasonlításról számoltak be: (1) újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek vs. nem coeliakiás kontrollcsoport, (2) coeliakiás betegek a diagnózis felállításakor vs. ugyanezen betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően, (3) coeliakiás betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően vs. nem coeliakiás kontrollcsoport.

A beválogatáshoz a coeliakia diagnózisának szerológiai és szövettani vizsgálaton kellett alapulnia, vagy gyermekek esetében a gyermekgyógyászati irányelvek ajánlásainak megfelelő diagnosztikán. Szelekcióval rendelkező vizsgálati populációkat (pl. csak cukorbeteg

coeliakiások, csak nők) kizártunk. Azok a közlemények, amelyek meghatározott korcsoportokba tartozó betegeket válogattak be, bevonásra kerültek. A tanulmányokban szereplő résztvevőknek vagy a szokásos gluténtartalmú étrendet, vagy a hagyományos gluténmentes diétát kellett követniük. A közleményeket, amelyekben további étrendi módosításokat alkalmaztak (pl. alacsony szénhidrátartalmú gluténmentes diéta, B₁₂-vitamin tartalmú gluténmentes étrend) kizártuk. Abban az esetben, ha a tanulmány nem coeliakiás kontrollcsoportot vizsgált, a kontrollszemélyeket egészségesnek kellett nyilvánítani; ellenkező esetben a cikk kizárásra került (pl. "egyéb gasztrointesztinális betegek" vagy "negatív endoszkópiás eredménnyel rendelkező betegek" toborzását nem fogadtuk el).

3.1.3. Adatfeldolgozás és a torzító hatások értékelése

A csoportok összehasonlítását egy előre elkészített Excel táblázatban végeztük a következő paraméterek alapján (végpontok): a tanulmány általános jellemzői (szerzők, cím, publikáció éve, vizsgálat felépítése), a populációk jellemzői (mintanagyság, életkor, nem, testtömeg (kg vagy Z-score), testmagasság (cm vagy Z-score), BMI (kg/m² vagy Z-score)), a coeliakia diagnosztikai módszere, a követési időszak és a testösszetétel paraméterek, beleértve a testsírtömeget (kg vagy % vagy Z-score), zsírintes testtömeget (kg vagy % vagy Z-score), viscerális zsír területet (cm²), teljes testvíz tartalmát (% vagy Z-score), a csont ásványi anyag tartalmát (g vagy Z-score) és sűrűségét (g/cm² vagy Z-score) is. Az átfedő populációk azonosítása érdekében a publikáció évét és a vizsgálat helyszínét hasonlítottuk össze.

A megfelelő cikkekben torzításértékelést végeztünk a NIH „Minőségértékelési eszköz obszervációs kohorsz- és keresztmetszeti vizsgálatokhoz” útmutatása alapján, amely a szelekciós és az információs torzítás, illetve a zavaróhatások ellen tett lépéseket értékeli.

3.1.4. Statisztikai analízis

A metaanalitikai számításokhoz a tanulmányokból kigyűjtött átlagokat és szórásokat használtuk. A metaanalízisekben összevont súlyozott átlagkülönbségeket (WMD) számoltunk 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI), továbbá a DerSimonian és Laird random effekt modellt is alkalmaztuk. Az egyes közlemények eredményei között fellépő variancia (heterogenitás) számszerűsítésére Cochrane Q és I² statisztikát vettük alapul. A metaanalízis eredményeinek vizuális megjelenítésére Fasor-ábrákat (Forest-plot) alkalmaztunk. Az elemzésbe bevont közlemények alacsony száma miatt publikációs torzítást nem vizsgáltunk. Az elemzést a STATA szoftver 15. verziójával (Stata, College Station, Texas) végeztük.

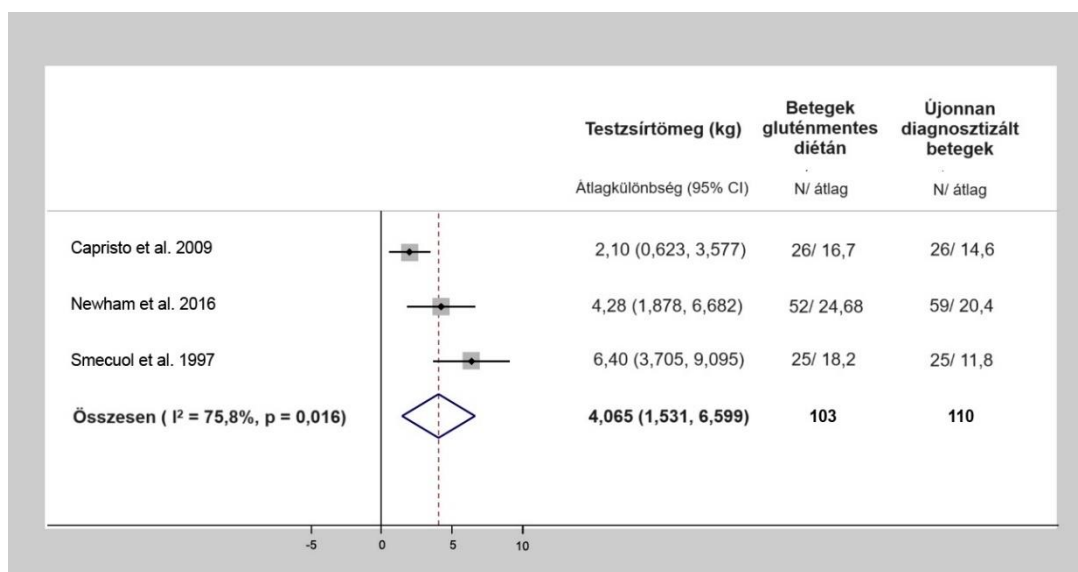
3.2. Eredmények

3.2.1. Keresés és szelekció

Az elektronikus adatbázisokból összesen 3013 db közlemény gyűlt össze, amelyekből a duplikátumszűrést követően 1554 db maradt. Cím és absztrakt szelekció után 65 db tanulmányt néztünk át teljes dokumentum alapján, ebből a szisztematikus áttekintéshez 25 db, a metaanalízishez 7 db volt megfelelő.

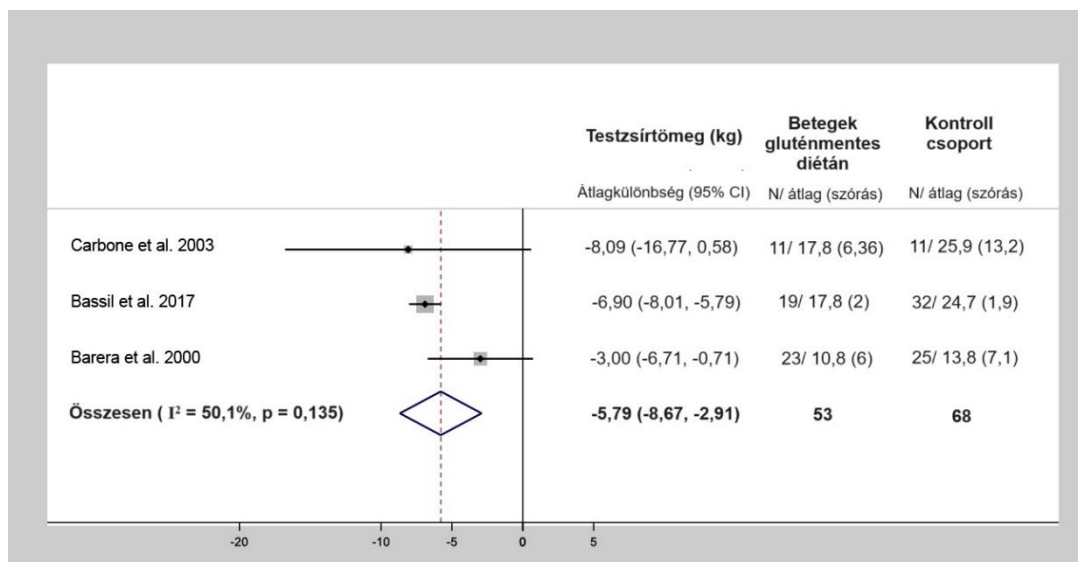
3.2.2. A metaanalízis eredményei

Három közleményben vizsgálták ugyanazon coeliakiás betegek testzsírtömegét a diagnózis felállításakor és legalább egy évig tartó gluténmentes diéta után is. Az egy évig tartó gluténmentes diéta a testzsírtömeg statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte (WMD = 4,1 kg, 95% CI = 1,5-6,6, $I^2 = 75,8\%$, $p = 0,016$; 1. ábra). Az adatok mennyisége nem tette lehetővé, hogy metaanalízist végezzünk a zsírtömegre vonatkozóan; azonban a tanulmányok többségében a gluténmentes diéta alatt bekövetkezett változás nem volt szignifikáns e tekintetben.

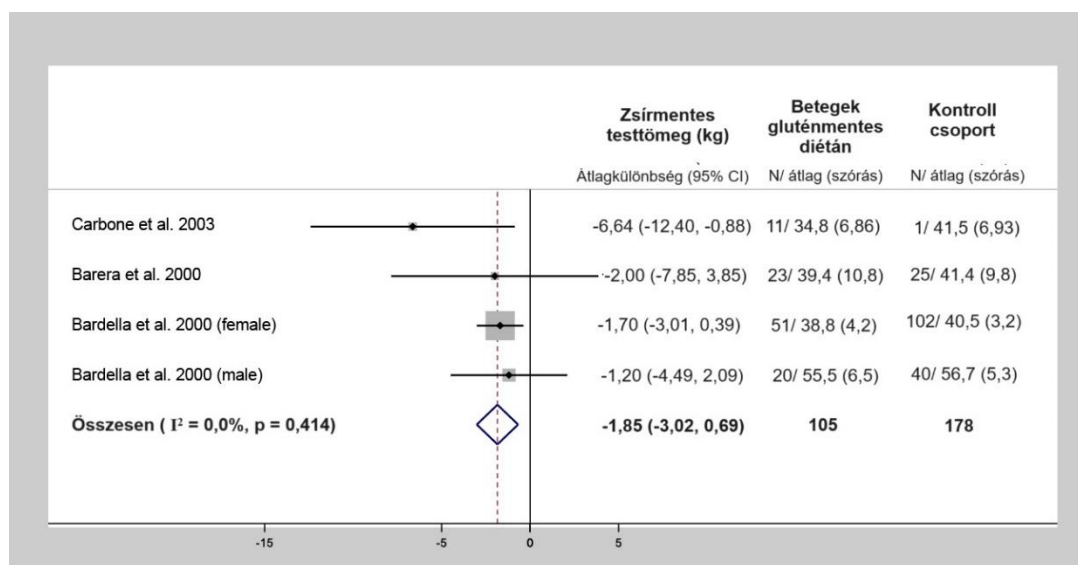


1. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Testzsírtömeg alakulása a diagnózis felállításakor vs. ugyanezen betegeknél legalább egy évig tartó gluténmentes diétát követően (a pozitív számok a gluténmentes diétát követő zsírtömeggyarapodást jelzi). N: betegek száma.

Négy tanulmány vizsgálta a testzsírtömeg és a zsírtömeg arányát az egy évig gluténmentes diétát követő coeliakiás betegek és a kontrollcsoport között. A legalább egy évig gluténmentes diétát tartó coeliakiások körében alacsonyabb volt a testzsírtömeg (WMD= -5,8 kg, 95% CI = -8,7 - -2,9, $I^2 = 50,1\%$, $p = 0,135$; 2. ábra) és a zsírtömeg (WMD= -1,9 kg, 95% CI = -3,0 - -0,7, $I^2 = 0, 0\%$, $p = 0,414$; 3. ábra) értéke a kontrollcsoportéhoz képest.



2. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Testzsírtömeg alakulása a gluténmentes diétát tartó betegeknél vs. kontrollcsoport (a negatív szám azt jelzi, hogy a coeliakiás populáció zsírtömege alacsonyabb a kontrollcsoportéhoz képest). N: betegek száma.



3. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Zsírmassza alakulása a gluténmentes diétát tartó betegeknél vs. kontrollcsoport (a negatív szám azt jelzi, hogy a coeliakiás populáció zsírmassza alacsonyabb a kontrollcsoportéhoz képest). N: betegek száma.

3.3. Megbeszélés

Vizsgálatunk célja a coeliakiás betegek testösszetételének összehasonlítása volt a gluténmentes diéta megkezdése előtt, valamint egy évig tartó gluténmentes diéta követése után a nem coeliakiás kontrollszemélyek testösszetétel paramétereivel.

Bár az újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek és a nem coeliakiás kontrollcsoport testösszetételbeli eltérését az adatok különbözősége miatt nem lehetett metaanalizálni, megállapítottuk, hogy a legtöbb tanulmányban a testtömeg, a BMI, a testzsírtömeg, a zsírmassza, a csont ásványi anyag és a csontsűrűség adatai alacsonyabb értékeket képviseltek a

coeliakiás betegeknél, mint a nem coeliakiás kontrollcsoportban. Ez a jelenség felszívódási zavarra vezethető vissza, amely a coeliakia klasszikus klinikai megjelenési formája. Következésképpen elmondhatjuk, hogy az újonnan diagnosztizált, gluténtartalmú étrenden élő coeliakiás betegek tápláltsági állapotának mutatói általában rosszabbak, mint amiket az átlagpopulációnál megfigyeltek.

A legtöbb tanulmány, amely a testösszetétel változását értékelte a coeliakiás betegek között a diagnózis felállításakor és ugyanezen betegeknél legalább egyéves követési időszak után, a gluténmentes diétát, mint testtömeg, BMI és testzsírtömeg promóternek írta le. A helyreállított bélrendszeri felszívódás és a gluténmentes étrend kiegyensúlyozatlan összetétele - amely egyszerű szénhidrátokban és telített zsírokban gazdag - súlygyarapodáshoz vezetett. A gluténmentes diéta testtömeg növekedést idézett elő; ennél fogva a BMI javulása optimálisnak tekinthető, amennyiben a zsírmentes testtömeg aránya magasabb, mint a testzsírtömegé; azonban a legtöbb coeliakiás betegnél nem ez volt a jellemző. Metaanalízisünk ugyanezt a jelenséget tárta fel, miszerint a testzsírtömeg jelentős emelkedését észleltük, míg a zsírmentes testtömeg többnyire nem változott az egy évig tartó gluténmentes diéta alatt, habár 3 vagy 5 év diéta után a zsírmentes testtömeg is emelkedésnek indult. Ezzel szemben, a Rocco és munkatársai által végzett vizsgálatban a testösszetételt a diagnózis felállításakor és legalább 12 hónapos diéta után értékelték, ahol a BMI és a testzsírtömeg nem változott a diéta alatt. A lecsökkent zsírmentes testtömeg azonban kedvezőtlenül befolyásolta az testzsírtömeg/zsírmentes testtömeg arányt. Ebből az következik, hogy a testtömeg és a testzsírtömeg (így a zsírraktárak is) könnyen visszanyerhetők, ellentétben az zsírmentes testtömeggel, amely nem képes ilyen gyorsan normalizálódni (≈ 1 év). A testzsírtömeg aránytalan növekedése főleg azoknál a coeliakiás betegeknél kedvezőtlen, akik normál testtömegűek vagy túlsúlyosak a diagnózis felállításakor.

A testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg változásaira vonatkozó metaanalízisünk azt mutatta, hogy ezek a paraméterek nem érik el a nem coeliakiás kontrollpopuláció szintjét egyéves gluténmentes diétát követően sem, ami megerősíti a korábban publikált eredményeket. Ennek oka lehet a rossz diéta adherencia, a nem teljes nyálkahártya regenerálódás és a betegség kezelésével kapcsolatos tudatosság hiánya.

A vizsgálatok többségében olyan betegek vettek részt, akik megfelelően betartották a gluténmentes diétát, azonban az étrend betartásának mértéke a részlegestől a szigorúig terjedhet. Smecuol és munkatársai, valamint Wiech és munkatársai arról számoltak be, hogy a testösszetétel javulása jelentősebb a szigorú diéta esetén; viszont egy másik vizsgálatban a diéta adherencia nem befolyásolta a tápláltsági állapotot. A coeliakia heterogén jellege és a

táplálkozási szokások különböző nemzeti és kulturális aspektusai további sokféleséget eredményezhetnek.

Gyermekeknél nehéz különbséget tenni a diéta és a normális növekedés testösszetételre gyakorolt hatása között, így a különböző korcsoportok (18 év alattiak) longitudinális, követéses vizsgálatainak adatai alig összehasonlíthatóak. Ebből kifolyólag a felnőttekre és a gyermekekre vonatkozó adatokat külön kell elemezni. Sajnálatos módon, mi csak a felnőtt betegek adataira támaszkodva tudtunk metaanalízist végezni.

Más testösszetételbeli mutatók tekintetében a csont ásványi anyag tartalma alacsonyabbnak bizonyult az újonnan diagnosztizált betegeknél, mint a kontrolloknál. Legalább egyéves étrendi kezelés után viszont a csont ásványi anyag tartalma normalizálódott, hosszú távon (> 1 év) pedig teljesen helyreállt a kontrollszemélyekéhez képest.

A gluténmentes diétát gyermekkorban elkezdő betegek csontsűrűsége magasabb értéket képviselt, mint a felnőttkorban diagnosztizált betegeké, ami arra utal, hogy minél korábbi a diagnózis, annál jobbák a klinikai eredmények.

A bevont 25 tanulmány közül csak egy mérte a viscerális zsír területet. A kutatók statisztikailag nem szignifikáns, de mérhető növekedést figyeltek meg e területet illetően a kezelt coeliakiás betegek esetében a kontrollcsoportéhoz képest. Figyelemre méltó, hogy a gluténmentes étrendet tartó coeliakiás betegek 40%-ának a viscerális zsír területe 100 cm^2 fölött volt, ami a kedvezőtlen metabolikus változások fokozott kockázatát jelzi.

Négy tanulmány értékelte a coeliakia és az étrend hatását a gyermekek teljes testvíz tartalmára vonatkozóan, melyek ellentmondásos eredményeket adtak.

A coeliakiás betegek rendellenes testösszetételét, tápláltsági állapotát, valamint a gluténmentes étrend alatt bekövetkező testösszetétel változást is javasolt felmérni a diagnóziskor és a rendszeres ellenőrző vizsgálatok során. A testösszetételre vonatkozó információk segítik az alultápláltság korai felismerését már a diagnózis felállításakor, így elősegítve a makro- és mikrotápanyag hiány hosszú távú szövődményeinek (pl. alacsony termet, osteoporosis) megelőzését. Több tanulmány is arra utalt, hogy minél korábbi a diagnózis, annál sikeresebb a dietetikai edukáció, melynek következtében a testösszetétel helyreállása várható. A teljes gyógyulás azonban inkább gyermekkorban, mint felnőttkorban következik be.

Korábbi eredmények alátámasztották azt a tendenciát, miszerint a coeliakia nem-klasszikus és szubklinikus formái egyre gyakoribbak, illetve a diagnózis felállításakor a normál vagy emelkedett testtömegű betegek aránya gyorsan növekszik. A tápláltsági állapot javulását, a testtömeg, valamint a testzsír növekedését a gluténmentes diétát követően ezeknél a betegeknél is megfigyelték, mely különösen kedvezőtlen.

Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy a coeliakiás betegek ellátása során kezelni kell mind az alul-, mind a túltápláltság következményeit. A személyre szabott étrend, valamint az egészséges táplálkozás és életmód népszerűsítése várhatóan kedvező tendenciákat vált ki a testösszetétel változásában.

3.4. Következtetések

A coeliakiás betegek testösszetétele eltért a nem coeliakiás egyénekétől. A gluténmentes diéta a testzsírtömeg jelentős emelkedésével járt, azonban a zsírtmentes testtömeg növekedése jóval mérsékeltebb volt. Ezek a paraméterek még a hosszú ideig tartó gluténmentes diétát követően sem érték el az optimumot. A jelenlegi coeliakia irányelvek nem javasolják a testösszetétel mérést a diagnózis felállításakor és az utánkövetés során sem. Vélhetően a coeliakiás betegek gondozása során a fókusz többnyire csak a gluténmentességre irányul, mint sem a gluténmentes diéta minőségi összetételére, továbbá a testösszetétel mérés sem képezi a rutin betegellátás részét, amelyek következtében a testösszetétel változása sokszor nem kedvező irányba halad. Analízisünk eredményei azt sugallják, hogy a tápláltsági állapot nyomon követése, továbbá a testösszetétel mérése és a személyre szabott diétás tanácsadás segíthetnek mind a felszívódási zavar hosszútávú következményei, mind a kedvezőtlen testösszetétel változások megelőzésében. Ezek megválaszolásához további prospektív, jól megtervezett kutatások szükségesek, amelyekben elegendő számú coeliakiás beteget vizsgálnak, valamint monitorozzák a testösszetételt és annak változásait a gluténmentes diéta alatt.

4. Vizsgálat II. - Kohorsz vizsgálat

4.1. Módszer

Ebben a kutatásban a BMI összefüggéseit vizsgáltuk a coeliakia diagnózisának felállításakor és a gluténmentes diéta alatt, különös tekintettel a klinikai megjelenésre. Vizsgálatunk a „Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) Statement” standardjai alapján készült. A kutatást a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük, az engedélyt a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta meg (referencia szám: 6918).

4.1.1. Vizsgált populáció és beválogatás

Az egycentrumos retrospektív, kohorsz vizsgálatunkba a PTE I.sz. Belgyógyászati Klinikájának eseteit válogattuk be. A kutatásban azok a betegek vehettek részt, akiknél felnőttkorban (≥ 18 év) diagnosztizálták a coeliakiát és rendelkezésre álltak a diagnózis felállításakor és a követés során mért BMI adatuk. A gasztroenterológus által igazolt, klinikai, szerológiai és szövettani adatok kombinációján alapuló, az aktuálisan érvényes irányelveknek

megfelelően diagnosztizált coeliakiás betegeknek a kórisme felállítását követően gluténmentes étrend követését javasolták.

4.1.2. Adatfeldolgozás

Az adatok kinyerése papír alapú orvosi akták és a jelenleg használt orvosi szoftver, az eMedSolution segítségével történt, a betegségazonosítók alapján. A papíralapú és az elektronikus adatgyűjtés időszaka 1992-ben, illetve 2007-ben kezdődött, és 2022-ben ért véget. A beválogatott betegek adatait egészségügyi végzettséggel rendelkező vizsgálók manuálisan gyűjtötték ki egy előre meghatározott adatgyűjtő táblázatba. Ezután minden adatot egy harmadik, orvosi diplomával rendelkező vizsgáló ellenőrzött.

A táblázatban a következő paraméterek szerepeltek: nem, életkor a diagnózis felállításakor, a coeliakia diagnózisának naptári éve, klinikai megjelenés (klasszikus vagy nem-klasszikus coeliakia az oslói osztályozás szerint), szövettani és szerológiai eredmények (szöveti transzglutamináz [tTG] IgA és IgG ellenes antitestek, endomysium ellenes antitest [EMA] IgA és IgG), IgA hiány, anaemia, osteoporosis, dermatitis herpetiformis, testmagasság (m) és testtömeg (kg) a coeliakia diagnózisakor, valamint testtömeg (kg) a diagnózist követő 1-15 év elteltével.

4.1.3. Statisztikai elemzés

Az analíziseket biostatisztikus végezte az IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) szoftver segítségével.

A betegeket a nyomon követés hossza szerint három csoportba soroltuk: rövid (1-2 év), közép- (3-5 év) és hosszú távú (6-15 év) nyomon követés, a gluténmentes diéta időtartamának megfelelően. A változókat ezekben a csoportokban elemeztük.

A folytonos változókat átlag $\pm$ szóráspan fejeztük ki, ha normális eloszlást mutattak, amit a Kolmogorov-Smirnov tesztal igazoltunk. Az összehasonlító elemzés támogatásaként, normál eloszlás mellett független t-tesztet, ANOVA tesztet Tukey-féle HSD Post Hoc tesztal és ismételt méréses ANOVA tesztet használtunk. Az összehasonlító elemzést illetően, nem normális eloszlás esetén nem-parametrikus tesztet alkalmaztunk, mint a Mann-Whitney U teszt és a Friedman teszt.

A kategorikus változókat relatív gyakoriságként fejeztük ki. Az adatokat kontingencia táblázatok és Chi-négyzet vagy Fischer teszt segítségével elemeztük.

Az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük $<0,05$ p érték esetén.

4.2. Eredmények

A vizsgálatban összesen 192 coeliakiás beteg vett részt. A bevont betegek jellemzőit a 1. táblázat foglalja össze. Az átlagéletkor a coeliakia diagnózisakor $37,5 \pm 13,2$ év volt (tartomány: 18,0-70,0 év), és a vizsgált populáció háromnegyedét nők képezték. A 192 alany közül 101 fő (52,6%) klasszikus coeliakiában szenvedett, átlagos BMI-jük pedig $21,7 \pm 4,3$ kg/m² volt. A betegek nagyjából fele (50,5%) normál testtömeggel rendelkezett a diagnózis felállításakor, ezt követték az alultáplált és túlsúlyos kategóriák. A legtöbb páciensnél a kórisme megállapításakor mért IgA-szintek normális értéket mutattak és nem fordult elő anaemia, osteoporosis és dermatitis herpetiformis sem közöttük.

1. táblázat A bevont betegek jellemzői klinikai kép szerint összehasonlítva

Változó	Összes beteg	Klasszikus coeliakiás betegek	Nem-klasszikus coeliakiás betegek	p-érték (klasszikus vs. nem-klasszikus)
Életkor a diagnózis idején	N=192	N=101	N=91	
Átlag ± szórás, év	37,5±13,2	37,9±14,1	37,0±12,1	0,638
Nem	N=192	N=101	N=91	
Férfi	43 (22,4%)	21 (48,8 %)	22 (51,2%)	0,574
Nő	149 (77,6%)	80 (53,7 %)	69 (46,3 %)	
BMI a diagnóziskor	N=192	N=101	N=91	
Átlag ± szórás, kg/m ²	21,7±4,3	20,7±4,4	22,9±4,0	<0,001*
Alultáplált	52 (27,1%)	40 (39,6%)	12 (13,2%)	<0,001*
Normális	97 (50,5%)	45 (44,6%)	52 (57,1%)	
Túlsúlyos	33 (17,2%)	11 (10,9%)	22 (24,2%)	
I. fokú elhízott	9 (4,7%)	4 (4,0%)	5 (5,5%)	
II. fokú elhízott	1 (0,5%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
III. fokú elhízott	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Szövettan a diagnóziskor	N=129	N=70	N=59	
Marsh 1-2	6 (4,7%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,718
Marsh 3a-3b	54 (41,9%)	27 (50,0%)	27 (50,0%)	
Marsh 3c	69 (53,5%)	40 (58,0%)	29 (42,0%)	
tTG IgA a diagnóziskor	N=172	N=89	N=83	
Negatív	12 (7,0%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	0,948
Alacsony pozitív	58 (33,7%)	31 (53,4%)	27 (46,6%)	
Magas pozitív	102 (59,3%)	52 (51,0%)	50 (49,0%)	
tTG IgG a diagnóziskor	N=158	N=80	N=78	
Negatív	66 (41,8%)	32 (48,5%)	34 (51,5%)	0,878
Alacsony pozitív	68 (43,0%)	35 (51,5%)	33 (48,5%)	
Magas pozitív	24 (15,2%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)	
EMA IgA a diagnóziskor	N=142	N=69	N=73	
Negatív	19 (13,0%)	9 (47,4%)	10 (52,6%)	0,619
Gyengén pozitív	13 (9,2%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	
Pozitív	110 (77,5%)	52 (47,3%)	58 (52,7%)	
EMA IgG a diagnóziskor	N=95	N=47	N=48	
Negatív	35 (36,8%)	20 (57,1%)	15 (42,9%)	0,520
Gyengén pozitív	8 (8,4%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	
Pozitív	52 (54,7%)	23 (44,2%)	29 (55,8%)	
IgA hiány a diagnóziskor	N=92	N=44	N=48	
Nem	86 (93,5%)	41 (47,7%)	45 (52,3%)	1,000
Igen	6 (6,5%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	
Anaemia a diagnóziskor	N=187	N=99	N=88	
Nem	105 (56,1%)	51 (48,6%)	54 (51,4%)	0,176
Igen	82 (43,9%)	48 (58,5%)	34 (41,5%)	
Csontsűrűség a diagnóziskor	N=110	N=63	N=47	
Normális	47 (42,7%)	25 (53,2%)	22 (46,8%)	0,184
Osteopenia	32 (29,1%)	16 (50,0%)	16 (50,0%)	
Osteoporosis	31 (28,2%)	22 (71,0%)	9 (29,0%)	
Dermatitis herpetiformis a diagnóziskor	N=192	N=101	N=91	
Nem	166 (86,5%)	92 (55,4%)	74 (44,6%)	0,048*
Igen	26 (13,5%)	9 (34,6%)	14 (65,4%)	

N: betegek száma; tTG: szöveti transzglutamináz; EMA: endomysium ellenes antitest; BMI: testtömegindex; *: statisztikai szignifikanciát jelez. A dichotóm változókat a betegek számában és az összes beteg százalékában fejeztük ki.

4.2.1. Klinikai változók és az átlag BMI alakulása a coeliakia diagnóziskor

A férfiak átlagos BMI-je a coeliakia diagnóziskor szignifikánsan magasabb volt, mint a nőké ($22,9 \pm 4,1$ vs. $21,4 \pm 4,3$ kg/m², $p=0,041$).

Az antropometriai paraméterek vonatkozásában, a diagnózis felállításakor a nem-klasszikus coeliakiás betegek átlagos BMI-je szignifikánsan magasabb értéket képviselt a klasszikus

coeliakiás betegekéhez képest ($p < 0,001$). A klasszikus és a nem-klasszikus coeliakiás betegek többsége a normál BMI kategóriába tartozott. Az alultáplált betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb, a túlsúlyos betegek aránya pedig szignifikánsan magasabb volt a nem-klasszikus esetekben, mint a klasszikus coeliakia tekintetében ($p < 0,001$ mindkét esetben) (1. táblázat).

A coeliakia diagnózisakor az átlagos BMI szignifikánsan összefüggött a tTG IgG titerrel ($p=0,024$), miszerint, a magas pozitív tTG IgG titerrel rendelkező betegek átlagos BMI-je szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a negatív titerrel rendelkező betegeké ($20,2 \pm 3,4$ vs. $22,9 \pm 4,7$ kg/m², $p=0,026$).

Az átlagos BMI a coeliakia diagnózisakor nem különbözött szignifikánsan más klinikai változók tükrében, beleértve a szerológiai eredményeket (tTG IgA, EMA titer), a szövettant, az IgA hiányt, az anaemiát, az osteoporosist és a dermatitis herpetiformist is ($p > 0,05$ minden összehasonlításnál).

4.2.2. Klinikai változók és BMI kategóriák a coeliakia diagnózisakor

A coeliakia diagnózisakor a BMI kategóriával szignifikáns kapcsolatot mutató tényezőket a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat A coeliakia diagnózisakor a BMI kategóriával szignifikánsan összefüggő faktorok

Változó		Betegszám	BMI kategóriák a diagnózis idején							p-érték
			Alultáplált	Normális	Túlsúlyos	I. fokú elhízott	II. fokú elhízott	III. fokú elhízott		
Nem	Férfi	43	7 (16,3%)	19 (44,2%)	15 (34,9%)	2 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,010*	
	Nő	149	45 (30,2%)	78 (52,3%)	18 (12,1%)	7 (4,7%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)		
Klinikai megjelenés	Klasszikus	101	40 (39,6%)	45 (44,6%)	11 (10,9%)	4 (4,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	<0,001*	
	Nem-klasszikus	91	12 (13,2%)	52 (57,1%)	22 (24,2%)	5 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Anaemia	Nem	105	21 (20,0%)	58 (55,2%)	22 (21,0%)	3 (2,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0,035*	
	Igen	82	30 (36,6%)	37 (45,1%)	10 (12,2%)	5 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

BMI: testtömegindex; EMA: endomysium ellenes antitest; *: statisztikai szignifikanciát jelez. Az értékek relatív gyakoriságban és százalékban vannak megadva.

A nemek tekintetében szignifikáns különbséget figyeltünk meg az alultáplált és a túlsúlyos kategóriákban: a férfiak nagyobb valószínűséggel tartoztak a túlsúlyos csoportba a nőkhöz képest (34,9% vs. 12,1%), míg a nők nagyobb valószínűséggel képezték az alultáplált kategóriát a férfiakhoz képest (30,2% vs. 16,3%) ($p=0,010$ a kölcsönhatásra).

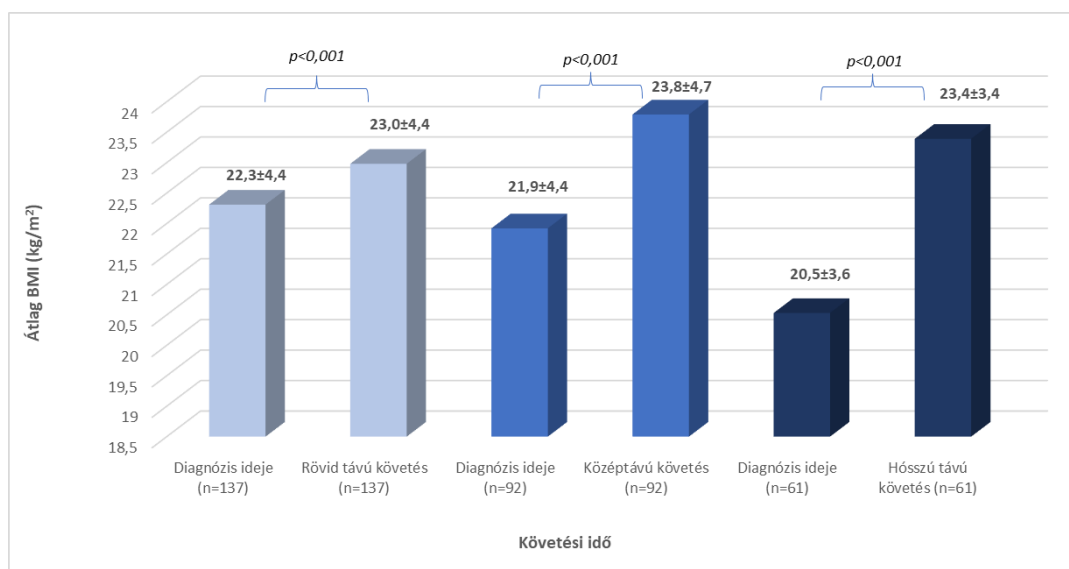
Statisztikailag szignifikáns összefüggés mutatkozott a klinikai megjelenés és a BMI kategória között ($p < 0,001$ a kölcsönhatás esetében). A várakozásoknak megfelelően az alultáplált betegek nagyobb arányban fordultak elő a klasszikus coeliakia esetében a nem-klasszikushoz képest (39,6% vs. 13,2%), míg a túlsúlyos betegeknél nagyobb volt a nem-klasszikus coeliakia előfordulásának gyakorisága (24,2% vs. 10,9%).

Az anaemiában szenvedők általában alultápláltak voltak (az esetek 36,6%-a), míg az anaemiában nem szenvedők között csak a betegek 20,0%-a tartozott ebbe a BMI kategóriába. Ezzel szemben a túlsúlyos betegek arányát magasabbnak mértük az anaemiában nem szenvedő betegek között, mint az anaemiások esetében (21,0% vs. 12,2%). A BMI kategória és az anaemia megléte között szignifikáns összefüggés mutatkozott ($p=0,035$ a kölcsönhatás esetében).

Az IgA hiányra, szerológiára, szövettanra, osteoporosisra és dermatitis herpetiformisra vonatkozó adatok nem különböztek jelentősen az egyes BMI kategóriák között a coeliakia diagnózisakor ($p > 0,05$ minden összehasonlításnál).

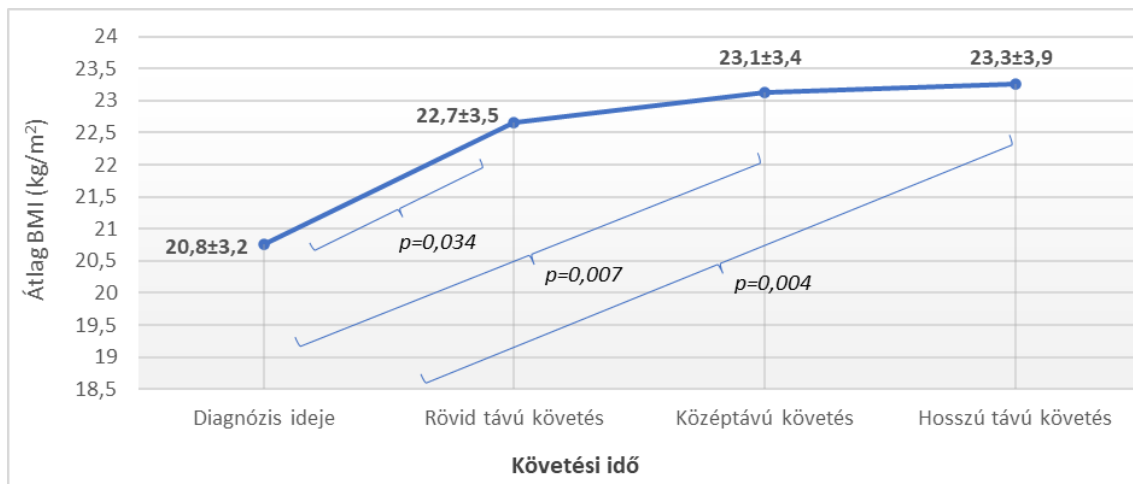
4.2.3. Az átlag BMI változása a követés során

Amint azt a 4. ábra szemlélteti, az átlagos BMI a rövid, a közép- és a hosszú távú nyomon követés során szignifikánsan magasabb értéket képviselt, mint a diagnózis felállításakor ($p < 0,001$ minden összehasonlításnál).



4. ábra A BMI változása a követés során: minden beteg. BMI: testtömegindex; CD: coeliakia; n: betegek száma; az értékek átlagban és szórással vannak megadva: $\bar{x} \pm SD$.

A 192 beteg közül csak 17 főnek álltak rendelkezésre a BMI adatai a nyomon követés minden egyes időszakára vonatkozóan. Az átlag BMI szignifikánsan emelkedett a rövid távú követés során ($p=0,034$), majd további mérsékelt emelkedést tapasztaltunk mind közép-, mind hosszú távon (mindkét esetben $p > 0,05$). A diagnózis időpontjában mért átlagos BMI és az utánkövetés során számított értékek összehasonlításakor minden esetben szignifikáns BMI növekedést detektáltunk (5. ábra).



5. ábra BMI változás a követés során: betegek, akiknél minden időpontban rendelkezésre állnak adatok (n=17). n: betegek száma; BMI: testtömegindex; CD: coeliakia; az értékek átlaga és szórása került feltüntetésre: $x \pm SD$.

4.2.4. A BMI kategória változása a követés során

Az analízist a minden egyes időszakra vonatkozó BMI kategóriával rendelkező 17 fővel végeztük. A Friedman teszt szignifikáns különbséget mutatott a csoportok között ($p < 0,001$), a páros összehasonlításokban pedig a magasabb BMI kategóriák aránya nőtt az utánkövetés során ($p=0,034$ a coeliakia diagnózisakor mért BMI vs. a közép- és hosszú távú követés során mért BMI).

4.2.5. A BMI és a klinikai változók kapcsolata a követés során

A férfiak átlagos BMI-je minden időpontban szignifikánsan magasabb értéket képviselt, mint a nőké ($p=0,031$, $p=0,029$ és $p=0,033$ a rövid, a közép- és a hosszú távú nyomon követés esetében).

A különböző időintervallumok átlagos BMI értékeit összehasonlítva mind a férfiak, mind a nők esetében jelentősen eltérnek a diagnózis felállításakor mért BMI értékektől (3. táblázat).

A férfiak esetében a diagnóziskori és a rövid távú (3. táblázat), valamint a rövid és a középtávú BMI értékek összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb átlagos BMI értéket mértünk ($n=16$, $25,5 \pm 4,5$ vs. $26,7 \pm 4,8$ kg/m², $p=0,002$); a közép- és hosszú távú összehasonlításban azonban nem mutattunk ki szignifikáns különbséget. A nőknél statisztikailag szignifikáns különbség az átlagos BMI-t tekintve csak a diagnóziskori és a rövid távú nyomon követés adatainak összehasonlításakor mutatkozott (3. táblázat); azonban a rövid és a középtávú, valamint a közép- és a hosszú távú összehasonlítások során nem mértünk szignifikáns különbséget.

3. táblázat Nemek szerinti BMI a követés során

Követési idő	Nem	Betegszám	Átlag BMI (kg/m ²)	p-érték
CD diagnosízának időpontjában	férfi	29	23,1±4,1	0,042*
Rövid távú követés után			24,5±4,3	
CD diagnosízának időpontjában		25	23,4±4,0	0,001*
Középtávú követés után			25,5±4,6	
CD diagnosízának időpontjában	nő	9	22,4±4,1	0,015*
Hosszú távú követés után			25,6±2,3	
CD diagnosízának időpontjában		108	21,9±4,4	0,001*
Rövid távú követés után			22,6±4,3	
CD diagnosízának időpontjában		67	21,4±4,4	<0,001*
Középtávú követés után			23,1±4,6	
CD diagnosízának időpontjában		52	20,2±3,4	<0,001*
Hosszú távú követés után			23,0±3,4	

*: statisztikai szignifikanciát jelez. N: betegek száma; BMI: testtömegindex; CD: coeliakia; az értékek átlaga és szórása került feltüntetésre: $x \pm SD$.

A klinikai megjelenés és a BMI közötti összefüggést vizsgálva a diagnózis felállításakor megfigyelt szignifikáns különbség eltűnt a rövid és a középtávú követés során; a hosszú távú követés során viszont a nem-klasszikus coeliakiás betegek (n=25) BMI értékei magasabb értéket mutattak, mint a klasszikus coeliakiásoké (n=36) ($24,5 \pm 3,2$ vs. $22,6 \pm 3,4$ kg/m², $p=0,039$).

A BMI változás (a coeliakia diagnosízától számítva) klinikai megjelenés szerinti összehasonlításakor minden időpontban szignifikáns különbséget regisztráltunk a klasszikus és a nem-klasszikus coeliakiás betegek között (4. táblázat).

4. táblázat A BMI változása a coeliakia klinikai megjelenése szerint

Követési idő	Klinikai megjelenés	Betegszám	Átlag BMI változás (kg/m ²)	p-érték
Rövid távú követés	klasszikus	64	+ 1,1±2,3	0,029*
	nem-klasszikus	73	+ 0,3±1,7	
Középtávú követés	klasszikus	48	+ 2,9±3,4	<0,001*
	nem-klasszikus	44	+ 0,7±2,4	
Hosszú távú követés	klasszikus	36	+ 3,6±2,8	0,007*
	nem-klasszikus	25	+ 1,8±2,0	

*: statisztikai szignifikanciát jelez. N: betegek száma; BMI: testtömegindex; Az értékek átlagban és szórásban vannak megadva: $x \pm SD$.

A szerológia tekintetében a coeliakia diagnosízát követően a tTG IgA titer csoportok ($p=0,005$) és a tTG IgG titer csoportok ($p=0,038$) között rövid távon szignifikáns BMI változást észleltünk. A tTG IgA-t illetően szignifikánsan nagyobb mértékű BMI változást figyeltünk meg az alacsony pozitív és a magas pozitív titerrel rendelkező esetek között ($p=0,008$), mint a negatív vs. alacsony pozitív és a negatív vs. magas pozitív titerű esetek vonatkozásában. A tTG IgG-t illetően pedig a negatív vs. alacsony pozitív titerrel rendelkező esetekben szignifikánsan nagyobb volt a BMI változás ($p=0,033$), mint a negatív vs. magas pozitív és az alacsony pozitív vs. magas pozitív titerrel bíró esetekben. A közép- és hosszú távú nyomon követés során

azonban nem észleltünk szignifikáns összefüggést a BMI változás és a szerológiai eredmények között.

Az egyéb vizsgált változókra vonatkozó adatok nem mutattak szignifikáns kapcsolatot a BMI változásával.

4.3. Megbeszélés

Klasszikusan a coeliakia az alultápláltság egyik lehetséges oka, hiszen a betegséget a bélbolyhok atrophíája jellemzi, mely malabszorpcióhoz vezet. Tipikus esetekben a coeliakiás betegek alultápláltak és hiánytüneteket mutatnak, azonban a betegek egy részénél - a bohyatrophia ellenére - nincsenek felszívódási zavarra utaló klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések sem, vagy csak izolált formában fordulnak elő (pl. anaemia). Ezt a betegpopulációt jellemzően a betegség extraintestinalis manifesztációi alapján kórismézik (pl. dermatitis herpetiformis, osteoporosis vagy májfunkciós tesztek eltérései). A diagnosztika és a betegséggel kapcsolatos tudatosság javulásával a nem-klasszikus coeliakiás esetek aránya egyre nő, napjainkban már gyakoribbá is vált, mint a klasszikus forma. Korábbi vizsgálatunk alapján ezt a tendenciát a saját coeliakiás beteganyagunknál is megfigyeltük; jelen vizsgálatunkban azonban a klasszikus megjelenés valamivel gyakrabban fordult elő (52,6%).

Egy közelmúltban készült áttekintő közlemény szerint a kezeltlen coeliakiás betegek összes antropometriai paramétere rosszabb értéket képviselt a kontrollcsoportéhoz képest. Földrajzi régiók szerint azonban jelentős különbségek vannak az alultáplált és a túlsúlyos coeliakiás betegek arányában. Egy indiai vizsgálatban az alultáplált betegek aránya 36,2% volt, szemben egy olasz és egy finn vizsgálattal, ahol ez az arány mindössze 6%-ot, illetve 4%-ot mutatott. Egy Amerikából származó tanulmány szerint a klasszikus coeliakiás betegek átlagos BMI értéke viszonylag magas (24,4 kg/m²), a nem-klasszikus betegeké azonban még magasabb (25,7 kg/m²) volt. Ezt a tendenciát egy másik amerikai tanulmány is alátámasztja, amelyben a coeliakiás betegek közel fele már a diagnózis felállításakor az elhízott kategóriába került (BMI >30 kg/m²), és az obezitás gyakorisága az 5 éves vizsgálati időszak alatt – 2014 és 2018 között - még tovább nőtt. Az elhízás gyakorisága világszerte növekszik, és ez a tendencia a coeliakiás betegek körében is igaz. Tucker és munkatársai megállapították, hogy a coeliakiások 44%-a túlsúlyos, 13%-a pedig elhízott a diagnózis felállításakor, majd a gluténmentes diéta éve alatt mindkét kategória aránya folyamatosan nőtt. Egy chilei retrospektív vizsgálat hasonló eredményekről számolt be: minél későbbi a diagnózis naptári éve, annál jobb a tápláltsági állapot és annál magasabb az elhízott betegek aránya.

Vizsgálatunkban a diagnózis felállításakor viszonylag nagy arányban fordultak elő alultáplált betegek (27,1%), ami részben a klasszikus coeliakiás esetek dominanciájával magyarázható. A

nemek tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott: habár a leggyakoribb BMI kategória mindkét nemnél a normális volt, a nők nagy része az alultáplált kategóriába tartozott, míg a férfiak inkább túlsúlyosak voltak. Ez az eltérés csak részben tudható be annak, hogy a nőknél gyakrabban fordul elő a klasszikus megjelenési forma (53,7% vs. 48,8%), mint a férfiaknál. Kiemelendő, hogy a férfiak BMI-je a középtávú nyomon követés időszakában jelentősen megemelkedett, amely a normális kategóriából a túlsúlyosba helyezte őket. Ez a változás több szempontból is kedvezőtlen: tovább növeli az idősödő férfiak alapvetően magas kardiovaszkuláris kockázatát, és fokozza a zsírmáj kialakulásának esélyét, különösen, ha alkoholfogyasztással is párosul.

Nem állnak rendelkezésre olyan korábbi tanulmányok, amelyek vizsgálták volna a coeliakia klinikai megjelenésének és egyéb diagnosztikai jellemzőinek összefüggését a BMI-vel. Az általunk végzett kutatásban a klasszikus megjelenésű és magas pozitív tTG IgG titerrel rendelkező coeliakiás betegeknél szignifikánsan alacsonyabb BMI értéket mértünk a diagnózis felállításakor, mint a nem-klasszikus eseteknél. A BMI-re vonatkozó adatok nem különböztek szignifikánsan az IgA hiány, és az egyéb szerológiai eredmények (tTG IgA, EMA titerek), a szövettan, az anaemia, az osteoporosis és a dermatitis herpetiformis vonatkozásában sem a diagnózis felállításakor. Az anaemiában szenvedő betegek többsége alultáplált (36,6%), míg a nem anaemiás betegek jelentős része túlsúlyos volt (21,1%). A diagnóziskori alacsony BMI összefüggése a klasszikus tünetekkel és a magas antitest titerrel nem meglepő: a markánsabb immunválasz súlyosabb nyálkahártya károsodást és malabszorpciót feltételez.

A közelmúltban készült áttekintő közlemények alapján a gluténmentes diéta követése általánosságban jobb tápláltsági állapotot és szignifikánsan magasabb BMI-t eredményezett. Ezt a megfigyelést vizsgálatunk is alátámasztja, hiszen a BMI szignifikánsan nagyobb mértékben változott a gluténmentes étrendet tartó klasszikus coeliakiás betegek körében rövid, közép- és hosszú távú követés során, valamint rövid távon a magas tTG IgA és tTG IgG titerrel rendelkező páciensek esetében is. Ennek oka az lehet, hogy a súlyos malabszorpcióval és magas antitest titerrel rendelkező betegek esetében javult leginkább a felszívódás a diéta hatására.

A gluténmentes diéta okozta súlygyarapodás egyes betegek számára kívánatos, míg másoknál nem mindig előnyös. Számos tanulmány hívja fel a figyelmet a gluténmentes étrend okozta testtömeg növekedésre, amely aránytalan testösszetétel kialakulásával járt együtt, mivel az étrend a testzsírtömeg jelentős és a zsírmassza testtömeg mérsékelt emelkedését eredményezte. Egy irországi tanulmányban a kétéves követés során a betegek 81%-ánál történt súlygyarapodás oly módon, hogy a kezdetben is túlsúlyos páciensek testtömege tovább nőtt, így a túlsúlyos egyének aránya 26%-ról 51%-ra emelkedett. Egy másik, izraeli, felnőtt coeliakiás betegek

körében végzett retrospektív vizsgálat arról számolt be, hogy a gluténmentes diétát követő személyek BMI-je jelentősen megnőtt, így a túlsúlyos/elhízott ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) betegek aránya 32%-ról 38,8%-ra emelkedett. Magyarázatul részben az szolgálhat, hogy a gluténmentes termékek összetétele általában kedvezőtlenebb, mint gluténtartalmú társaiké, mert magas energia, telített zsír, egyszerű szénhidrát és cukorszirup tartalommal rendelkeznek.

A megnövekedett testtömeg és testzsírtömeg metabolikus következményei leginkább azoknál a betegeknél jelentkeznek, akik a coeliakia diagnózisakor nem alultápláltak. A zsírmáj fokozott előfordulását coeliakiában több tanulmány is bizonyította. Meglepő módon a zsírmáj prevalenciája már a kezeletlen betegek körében is magasabb, mint az általános populációban (kockázati arány (HR) = 2,8, 95% CI 2,0-3,8); a coeliakia diagnózisát követő első évben a kockázat 13,3 (95% CI 3,5-50,3), de a diagnózist követő 15 éven túl is szignifikánsan emelkedett maradt (HR = 2,5, 95% CI 1,0-5,9). Tortora és munkatársai kimutatták, hogy az újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek körében a metabolikus szindróma aránya 2%, amely 1 év gluténmentes diétát követően 30%-ra emelkedett. A coeliakia és a zsírmáj közötti összefüggés a bélnyálkahártya fokozott permeabilitásából („áteresztő bél”) és a dysbiosis okozta kontaminált vékonybél szindrómából eredhet. A bél-máj tengely hibás működése lehetővé teszi az endotoxinok és más mikrobiális termékek gyorsabb bejutását a véráramba. A beáramló endotoxinok, mint például a lipopoliszacharidok a májba érve gyulladásos reakciókat váltanak ki, és elősegítik a májgyulladást, a zsírfelhalmozódást és a fibrózist. A károsodott permeabilitás és a megváltozott mikrobiom döntő tényezőt jelent a zsírmáj kialakulásában és progressziójában.

A gluténmentes étrend megváltoztathatja az energiaszintet és az anyagcserét is a pajzsmirigy működésében vagy más hormonális útvonalakban bekövetkező változásokon keresztül, melyek tovább fokozhatják a súlygyarapodást és a máj anyagcsere-terhelését, elősegítve az MAFLD kialakulását. Még gluténmentes diéta mellett is előfordul, hogy a coeliakiában szenvedő egyéneknél az immunrendszer diszregulációja miatt folyamatos szisztémás gyulladás alakul ki. Ez összefüggésbe hozható a gyulladásos citokinek emelkedett szintjével és az immunsejtek aktivációjával. A krónikus szisztémás gyulladás állandósítja a májgyulladást és a fibrózist, ami hozzájárul az MAFLD progressziójához.

A gluténmentes étrendben a telített és transzzsírok magas bevétele fokozott májzsírfelhalmozódáshoz vezethet. Az elraktározott trigliceridek lipotoxicitást okozhatnak, így májsejtkárosodáshoz és gyulladásához vezethetnek, amelyek hozzájárulnak a májfibrózishoz. A gluténmentes étrend keretében fogyasztott magas glikémiás indexű élelmiszerek pedig a

plazma glükózsintjének gyors emelkedését eredményezik, hyperinzulinaemiát váltanak ki, elősegítik a máj lipogenezisést és gátolják a zsírsavak oxidációját.

4.4. Következtetések

Vizsgálatunkban a diagnózis felállításakor viszonylag magas arányban fordult elő alultápláltság a nők körében. E betegek esetében a fő kihívás továbbra is az alultápláltság megszüntetése és a tápláltsági állapot javítása marad. A férfiaknál és a nem-klasszikus fenotípusú betegeknél azonban magasabb BMI értéket mértünk a kórisme megállapításakor. Bár az átlagos BMI a normál tartományon belül volt a gluténmentes diéta előtt és után, a rövid távú nyomon követés során azonban jelentősen megnőtt. Az átlagos BMI adatokban a diagnózis felállításakor megfigyelt szignifikáns különbség a klasszikus és a nem-klasszikus esetek között rövid távon eltűnt a klasszikus csoport „felzárkózó súlygyarapodásával”, azonban hosszú távon ismét szignifikáns különbség mutatkozott a nem-klasszikus csoport BMI értékeinek növekedésével. Az alultáplált betegek száma tendenciózusan csökkent a diéta alatt, még rövid távon is, míg a túlsúlyosok száma – főként férfiakat és nem-klasszikus eseteket érintve - hosszú távon nőtt. Az elhízással kapcsolatos problémák kezelésében a kardiovaszkuláris és a metabolikus következmények új kihívást jelentenek a coeliakiás betegellátásban. Mindazonáltal a táplálkozási tanácsadás, illetve a rendszeres ellenőrzés fontos szerepet játszik abban, hogy a gluténmentes diéta káros hatásai ne érvényesüljenek, a súlygyarapodás arányos legyen, és elsősorban a zsírmentes testtömeg, ne a testzsírtömeg növekedjen. Ezeknek a beavatkozásoknak különösen a nem-klasszikus esetekre és a férfiakra kell összpontosítaniuk.

5. Eredmények összefoglalása

- Metaanalízisünk megerősítette, hogy a coeliakiás betegek testösszetétele eltér a nem coeliakiás egyénekétől.
- A testösszetétel mutatók még hosszú távú gluténmentes étrend mellett sem válnak optimálissá.
- A coeliakiás betegek esetében a gluténmentes diéta mellett a testzsírtömeg jelentősen emelkedik, míg a zsírmassza növekedése jóval mérsékeltebb. Ez kedvezőtlen testösszetételhez vezet, mely metabolikus és kardiovaszkuláris következményekkel jár.
- Retrospektív kohorsz vizsgálatunkban a BMI a diagnózis felállításakor szignifikánsan magasabb a férfiaknál és a nem-klasszikus fenotípusú betegeknél, míg viszonylag magas az alultáplált betegek aránya különösen a nők körében.
- Bár az átlagos BMI a normál tartományon belül volt a gluténmentes diéta előtt és után, értéke már a rövid távú nyomon követés során is jelentősen megnőtt.
- A klasszikus és a nem-klasszikus esetek között a diagnózis felállításakor megfigyelt szignifikáns BMI különbség rövid távon eltűnik, azonban hosszú távon ismét szignifikánssá válik a nem-klasszikus csoport BMI értékeinek növekedésével.
- Gluténmentes étrend mellett a túlsúlyosak száma – főként férfiaknál és nem-klasszikus klinikai kép esetében - hosszú távon nő.
- Az elhízással kapcsolatos problémák kezelésében a kardiovaszkuláris és a metabolikus következmények új kihívást jelentenek a coeliakiás betegek ellátásában.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani a témavezetőmnek, dr. Bajor Juditnak, amiért a coeliakia iránti érdeklődésemet felkeltette és az elmúlt négy évben szakmai tanácsaival, támogatásával mindig rendelkezésemre állt.

Hálával tartozom Prof. Dr. Hegyi Péternek és a Transzlációs Medicina Intézet multidiszciplináris csapatának a metaanalízis elkészülésében biztosított nélkülözhetetlen segítségért.

Köszönöm Dr. Szakács Zsoltnak, hogy metodikai tudásával, konstruktív kritikáival és tanácsaival hozzájárult a közlemények megírásához.

Külön köszönet illeti Dr. Dergez Tímeát a statisztikai számításokban nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom a családomnak és a barátaimnak is, akik mindvégig bíztattak, támogattak és türelemmel viselték hiányomat.

7. Szcientometria

Tudományos közlemények száma

- Összes: 22
- Angol nyelvű: 16

Hatástényező

- Első szerzős: 14,4
- Kumulatív: 30,7

Idézettség

- Független: 50
- Kumulatív: 55
- Hirsch index: 3

Publikációs lista

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények (n=2, kumulatív impakt faktor: 9,6)

1. **Vereczkei Z**, Dergez T, Fodor Z, Szakács Z, Bajor J. Body Mass Index during Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients*. 2023;15(16):3517. doi:10.3390/nu15163517 (**IF: 4,8, D1**)
2. **Vereczkei Z**, Farkas N, Hegyi P, et al. It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. *Nutrients*. 2021;13(9):2947. doi:10.3390/nu13092947 (**IF: 4,8, D1**)

Egyéb, az értekezés témájához kapcsolódó tudományos közlemények (n=14)

1. **Vereczkei Z**, Szakács Z, Peresztegi MZ, et al. Influence of a structured, 1-year-long dietary intervention regarding body composition and cardiovascular risk (ARCTIC) in coeliac disease: a protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(10):e084365. doi:10.1136/bmjopen-2024-084365 (**IF: 2,4, Q1**)
2. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Coeliakiás betegek mediterrán diéta adherenciája. Prospektív, multicentrikus vizsgálat (ARCTIC study) eredményei. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):138.
3. Lemes K, Lénárt Z, Lada S, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Újonnan diagnosztizált cöliakiás betegek testösszetétel paramétereinek vizsgálata prospektív, multicentrikus, eset-kontroll vizsgálat (ARCTIC study) előzetes eredményei. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):109-110.
4. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Sipos Z, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):122-123.

5. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis in celiac disease. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):74-75.
6. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Investigation of gluten immunogenic peptide in celiac disease. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):74.
7. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Máth B, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular risk factors in celiac disease. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Archives of the Hungarian Medical Association of America*. 2024;32(1):7.
8. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Body composition and mediterranean diet adherence of coeliac patients. A prospective, multicenter study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):828.
9. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis and body composition in patients with celiac disease. Preliminary results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):232-233.
10. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Sipos Z, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):356.
11. Szakács Z, Farkas N, Nagy E, Bencs R, **Vereczkei Z**, Bajor J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(3):487. doi:10.3390/jpm13030487 **(IF: 3,0: Q2)**
12. **Vereczkei Z**, Imrei M, Szakács Z, et al. Cardiovascular risk factors in coeliac disease (ARCTIC): a protocol of multicentre series of studies. *BMJ Open*. 2023;13(9):e068989. doi:10.1136/bmjopen-2022-068989 **(IF: 2,4, Q1)**
13. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Farkas N, Szakács Z, Bajor J. A coeliakia változó klinikai megjelenését befolyásoló tényezők. *Magyar Belorvosi Archivum*. 2023;76(5-6):329.
14. **Vereczkei Z**, Farkas N, Hegyi P, et al. Changes in body composition among patients with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(8):344.

Egyéb, az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos közlemények (n=6)

1. Nagy R, Gede N, Ocskay K, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e220740. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0740 **(IF: 10,5, D1)**

2. Juhász MF, **Vereczkei Z**, Ocskay K, et al. The Effect of dietary fat content on the recurrence of pancreatitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Pancreatology*. 2022;22(1):51-57. doi:10.1016/j.pan.2021.10.002 (**IF: 2,8, Q1**)
3. Fekete K, Merkl Z, Pákai E, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Az újszülöttkori kihülés jelentősége és kísérletes modellezése. *Egészség-Akadémia*. 2022;13(3-4):113-118.
4. Nagy R, Ocskay K, Gede N, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Higher body mass index is associated with better clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of 3100 patients. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(8):371.
5. **Vereczkei Z**, Szekeresné Szabó S, Pótó L, Vereczkei A. A korai posztoperatív enterális táplálás megvalósulásának gyakorlata colorectalis daganatos betegeknél. *Táplálkozástudományi és Dietetikai Szemle*. 2021;1(1):27-34.
6. Polyák É, Hahner D, Asztalos Á, ...**Vereczkei Z**, ... et al. Kézilabdázók antropometriai adatainak és testvíz változásának vizsgálata. *Sport- és Egészségtudományi Füzetek*. 2020;4(1):21-32.

Kongresszusi összefoglalók jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó kongresszusi előadások/poszterek jegyzéke (n=13)

1. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Farkas N, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). United European Gastroenterology Week (UEGW), Bécs, 2024. október 12-15.
2. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis and body composition in patients with celiac disease. Preliminary results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). United European Gastroenterology Week (UEGW), Bécs, 2024. október 12-15.
3. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Body composition and Mediterranean diet adherence of coeliac patients. A prospective, multicenter study (ARCTIC study). United European Gastroenterology Week (UEGW), Bécs, 2024. október 12-15.
4. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Máth B, et al. Cardiovascular risk factors in celiac patients. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). Hungarian Medical Association of America (HMAA) konferencia, Várgesztes, 2024. szeptember 6-7.
5. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Evaluation of body composition and Mediterranean diet adherence in coeliac patients. Preliminary results of the ARCTIC study. World Digestive Health Congress, Barcelona, 2024. augusztus 29-31.
6. Lemes K, Lénárt Z, Lada S, ...**Vereczkei Z**, ...et al. Újonnan diagnosztizált cöliákiás betegek testösszetétel paramétereinek vizsgálata prospektív, multicentrikus, eset-kontroll vizsgálat (ARCTIC study) előzetes eredményei. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 66. Nagygyűlése, Siófok, 2024. május 30-június 2.

7. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis in celiac disease. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 66. Nagygyűlése, Siófok, 2024. május 30-június 2.
8. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Investigation of gluten immunogenic peptide in celiac disease. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 66. Nagygyűlése, Siófok, 2024. május 30-június 2.
9. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Sipos Z, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 66. Nagygyűlése, Siófok, 2024. május 30-június 2.
10. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Coeliakiás betegek mediterrán diéta adherenciája. Prospektív, multicentrikus vizsgálat (ARCTIC study) eredményei. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 66. Nagygyűlése, Siófok, 2024. május 30-június 2.
11. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Farkas N, Bajor, J. Investigation of cardiovascular risk factors, metabolic parameters, and body composition in celiac patients. International Conference for Healthcare and Medical Students (ICHAMS), Dublin, 2024. február 15-17.
12. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Farkas N, Szakács, Z, Bajor, J. A coeliakia változó klinikai megjelenését befolyásoló tényezők. Magyar Belgyógyász Társaság 49. Nagygyűlése, Visegrád, 2023. november 16-18.
13. **Vereczkei Z**, Farkas N, Hegyi P, et al. Changes in body composition among patients with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterology Week (UEGW), online, 2021. október 3-5.