



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Monika Senterkiewicz

Ocena wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska

Promotor pomocniczy:

prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kałużny

Bydgoszcz 2024

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania
Pani prof. dr hab. Annie Szaflarskiej-Popławskiej
za życzliwość, cenne uwagi merytoryczne i poświęcony czas
oraz Panu prof. dr hab. Bartłomiejowi Kałużnemu
za cenne wskazówki i okazaną pomoc.*

*Dziękuję z całego serca Rodzinie i Mężowi,
za wyrozumiałość, wsparcie i pomoc.*

Pracę tę dedykuję Synowi Teodorowi, dziękując za nieustanną motywację do rozwoju.

SPIS TREŚCI

1.	WYKAZ SKRÓTÓW	7
2.	STRESZCZENIE	9
3.	SUMMARY	11
4.	WSTĘP	13
4.1	RYS HISTORYCZNY I DEFINICJA CELIAKII.....	13
4.2	EPIDEMIOLOGIA CELIAKII	14
4.3	PREDYSPOZYCJA GENETYCZNA DO ROZWOJU CELIAKII	15
4.4	PATOGENEZA CELIAKII	16
4.5	DIAGNOSTYKA CELIAKII.....	19
4.6	POSTACI KLINICZNE CELIAKII	23
4.7	OBRAZ KLINICZNY CELIAKII	24
4.8	ZABURZENIA OKULISTYCZNE W CELIAKII	28
4.8.1	<i>Oczodół</i>	28
4.8.2	<i>Spojówka</i>	29
4.8.3	<i>Rogówka</i>	29
4.8.4	<i>Komora przednia</i>	29
4.8.5	<i>Soczewka</i>	30
4.8.6	<i>Siatkówka</i>	30
4.8.7	<i>Błona naczyniowa</i>	31
4.8.8	<i>Nerw wzrokowy</i>	31
4.9	LECZENIE I POWIKŁANIA	32
5.	CEL PRACY	34
6.	MATERIAŁ I METODY	35
6.1	PACJENCI.....	35
6.2	BADANIE PODMIOTOWE	36
6.3	BADANIE PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH	36
6.4	BADANIE OKULISTYCZNE	37
6.4.1	<i>Badanie ostrości wzroku</i>	38
6.4.2	<i>Badanie refrakcji</i>	38
6.4.3	<i>Pachymetria i badanie gęstości komórek śródbłonna</i>	38
6.4.4	<i>Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego</i>	38
6.4.5	<i>Badanie przedniego odcinka oka</i>	39
6.4.6	<i>Badanie tylnego odcinka gałki ocznej</i>	39
6.4.7	<i>Ocena wrażliwości na kontrast</i>	39
6.4.8	<i>Badanie czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT)</i>	39
6.4.9	<i>Badanie parametrów przedniego odcinka oka aparatem IOL Master 700</i>	40
6.4.10	<i>Optyczna koherentna tomografia oka</i>	40
6.5	ANALIZA STATYSTYCZNA	41
7.	WYNIKI BADAŃ.....	43
7.1	CHARAKTERYSTYKA GRUP	43

7.2	WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH	46
7.3	WYNIKI BADAŃ OKULISTYCZNYCH	48
7.4	WYNIKI BADAŃ A CZAS STOSOWANIA DIETY BEZGLUTENOWEJ	58
7.5	KORELACJE	63
8.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	67
8.1	ZAŁOŻENIA	67
8.2	DANE DEMOGRAFICZNE	67
8.3	BADANIA LABORATORYJNE	68
8.4	BADANIA OKULISTYCZNE	74
8.5	PODSUMOWANIE	89
9.	WNIOSKI	90
10.	SPIS TABEL.....	91
11.	SPIS RYCIN	93
12.	PIŚMIENNICTWO	94
13.	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	112

1. WYKAZ SKRÓTÓW

ACD (*ang. anterior chamber depth*) – głębokość komory przedniej

ACV (*ang. anterior chamber volume*) – objętość komory przedniej

AGA (*ang. anti-gliadin antibodies*) – przeciwciała przeciw gliadynie

AL (*ang. axial length*) – długość gałki ocznej

AMD (*ang. age-related macular degeneration*) - zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem

Anty-DGP – przeciwciała przeciw deaminowanemu peptydowi gliadyny

Anty-tTG – przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej

ATI – (*ang. alpha-amylase/trypsin inhibitors*) inhibitory alfa-amylazy trypsyny

CD4 (*ang. cluster of differentiation 4*) – glikoproteina występująca na powierzchni limfocytów T

CCT (*ang. central corneal thickness*) - grubość rogówki w centrum

CD (*ang. endothelial cell density*) – gęstość komórek śródbłonna

CMT (*ang. central macular thickness*) - grubość siatkówki w dołku

EDI-OCT (*ang. enhanced-depth imaging optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia oka o zwiększonej głębokości

EmA – przeciwciała przeciwko endomysium mięśni gładkich przewodu pokarmowego

ESPGHAN (*ang. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) - Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

ETDRS (*ang. early treatment diabetic retinopathy study*) - system klasyfikacji służący do oceny i monitorowania postępu zmian w siatkówce

FT3 – trijodotyronina

FT4 - wolna frakcja tyroksyny

GCL+ (*ang. ganglion cell layer*) - warstwa komórek zwojowych siatkówki w plamce

GCL++ (*ang. ganglion cell layer*) - warstwa komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych w plamce

HLA (*ang. human leukocyte antigen*) – ludzki antygen leukocytny

IEL (*ang. intraepithelial lymphocyte*) – limfocyt śródnabłonkowy

IL-12 – interleukina 12

IL-15 – interleukina 15

INF typu I – interferon typu I

INF γ – interferon gamma

IOP (*ang. intraocular pressure*) - ciśnienie wewnątrzgałkowe

IPL (*ang. inner plexiform layer*) - warstwa splotowata wewnętrzna

LT (*ang. lens thickness*) – grubość soczewki

MHC (*ang. major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej

OCT (*ang. optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia

PTC (*ang. pseudotumor cerebri*) - rzekomy guz mózgu

RNFL (*ang. retinal nerve fiber layer*) – warstwa włókien nerwowych siatkówki

RNFL I – warstwa włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie dolnym

RNFL N - warstwa włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie nosowym

RNFL S - warstwa włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie górnym

RNFL T - warstwa włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie skroniowym

RPE (*ang. retinal pigment epithelium*) – nabłonek barwnikowy siatkówki

SD-OCT (*ang. spectral domain optical coherence tomography*) - spektralna optyczna koherentna tomografia komputerowa

SM (*ang. sclerosis multiplex*) – stwardnienie rozsiane

SS-OCT (*ang. swept source OCT*) - optyczna koherentna tomografia oka ze strojonym źródłem światła

TBUT (*ang. tear break-up time*) - czas przzerwania filmu łzowego

TMH (*ang. tear meniscus height*) - wysokość menisku łzowego

TNF α (*ang. tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy guza, czynnik martwicy nowotworów

TSH – hormon tyreotropowy

ZBN (*ang. uveitis*) - zapalenie błony naczyniowej

ZSO – zespół suchego oka

2. STRESZCZENIE

Celiakia jest autoimmunologiczną chorobą ogólnoustrojową, spowodowaną ekspozycją na gluten i związane z nim prolaminy u osób predysponowanych genetycznie. Charakteryzuje się różnorodnymi objawami klinicznymi, obecnością swoistych przeciwciał w surowicy, haplotypu HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 oraz enteropatią. Objawy kliniczne celiakii są zróżnicowane i mogą obejmować zarówno przewód pokarmowy, jak i inne narządy. Choroba ma charakter nieuleczalny, a jedyną dotychczas skuteczną metodą leczenia jest ścisłe przestrzeganie diety bezglutenowej. Na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się zwiększenie częstości występowania pozajelitowych objawów celiakii, które mogą występować u około 60% dzieci. Do takich objawów należą zaburzenia dotyczące narządu wzroku, zarówno w obrębie struktur przedniego, jak i tylnego odcinka oka. Uważa się, że wynikają one z zaburzonego wchłaniania składników pokarmowych oraz z krążących przeciwciał i kompleksów immunologicznych w tkankach ocznych.

Celem pracy była ocena częstości występowania odchyleń wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią. Podjęto próbę określenia czy czas stosowania diety bezglutenowej wpływa na występowanie zmian ocznych. Badano również związek wyników badań laboratoryjnych z odchyleniami w badaniach narządu wzroku.

Analizie poddano łącznie 125 osób, od 6 do 18 roku życia. Grupa badana obejmowała 62 osoby w wieku $12 \pm 3,38$ lat. W tej grupie celiakię rozpoznano na podstawie wytycznych ESPGHAN obowiązujących w momencie rozpoznania celiakii (kryteria z 2012 lub 2020 roku) po wykluczeniu schorzeń będących kryteriami wykluczenia z badania. W skład grupy kontrolnej wchodziły 63 osoby w wieku $11,4 \pm 3,33$ lat, na diecie pełnej, u których celiakię wykluczono na podstawie testów serologicznych. Były to dzieci bez zapaleń, operacji i urazów gałki ocznej w wywiadzie oraz bez zaburzeń organicznych, schorzeń przewlekłych oraz mogących wpływać na narząd wzroku. Grupy nie różniły się istotnie pod względem płci i wieku. Badania przeprowadzono w okresie od 2021 do 2023 roku, w Poradni Gastroenterologicznej dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr Antoniego Jurasza oraz w Klinice Okulistyki i Optometrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Bizziela w Bydgoszczy, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum. Do analizy wykorzystano wyniki badań oka prawego. Obliczenia statystyczne

zestawiono za pomocą programu Microsoft Office Excel 2019 oraz Statistica 13 TIBCO 2 Software Inc. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wykazano, że występują istotne różnice między grupą badaną i kontrolną w średnim stężeniu ferrytyny, kwasu foliowego i FT3. Stwierdzono istotnie niższą czułość kontrastową i głębokość komory przedniej u dzieci i młodzieży z celiakią. W pozostałych mierzonych parametrach okulistycznych nie odnotowano różnic między pacjentami z chorobą trzewną, a grupą kontrolną. Czas stosowania diety bezglutenowej istotnie wpływał na stężenie witaminy B₁₂, kwasu foliowego i hemoglobiny we krwi oraz wyniki grubości rogówki w centrum (CCT) i okołotarczową grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) w kwadrancie górnym. Ponadto wykazano negatywną korelację wyników okołotarczowej grubości RNFL w kwadrancie nosowym oraz grubości RNFL w plamce ze stężeniem przeciwciał IgA przeciw transglutaminazie tkankowej. Odnotowano korelacje między ferrytyną oraz kwasem foliowym, a niektórymi parametrami okulistycznymi.

Przeprowadzone badania wykazały, że występowanie celiakii ma niewielki wpływ na anatomię i funkcjonowanie narządu wzroku u dzieci i młodzieży. Niektóre badane parametry (CCT i okołotarczowa grubość RNFL w górnym kwadrancie) mogą zależeć od czasu stosowania diety bezglutenowej przez chorych. Zmiany części parametrów okulistycznych mogą być związane z niedoborami składników pokarmowych u pacjentów z celiakią.

3. SUMMARY

Celiac disease is a systemic autoimmune disorder that occurs after exposure to gluten and related prolamins in genetically predisposed individuals. It is characterized by a variety of clinical symptoms, the presence of specific serum antibodies, HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 haplotypes, and enteropathy. The clinical symptoms of celiac disease are diverse and can affect both the gastrointestinal tract and other organs. For this life-long disease the only effective treatment is strict adherence to a gluten-free diet. In recent years, there has been an increase in the frequency of extraintestinal symptoms of celiac disease, indicating that they occur in about 60% of children. Among these are ocular manifestations, affecting structures of the anterior and posterior segments of the eye. It is believed that they may result from impaired absorption of nutrients and circulating antibodies and immune complexes in ocular tissues.

The aim of the study was to evaluate the frequency of changes in selected ophthalmic parameters in children and adolescents with celiac disease. An attempt was made to determine whether the duration of a gluten-free diet affects the occurrence of ocular changes. The relationship between laboratory test results and abnormalities in eye examinations was also investigated.

A total of 125 individuals, aged 6 to 18 years, were analyzed. The study group included 62 individuals with an average age of 12 ± 3.38 years. In this group, celiac disease was diagnosed based on the ESPGHAN guidelines in effect at the time of diagnosis (criteria from 2012 or 2020), after excluding diseases that were criteria for exclusion from the study. The control group consisted of 63 individuals with an average age of 11.4 ± 3.33 years, on a gluten-containing diet, without inflammations, surgeries, and eye injuries in their history, as well as organic disorders, chronic diseases, or conditions that could affect the eye. Celiac disease was excluded based on serological tests. The groups did not differ significantly in terms of sex and age. The research was conducted from 2021 to 2023 in Pediatric Gastroenterological Outpatient Clinic for Children at the University Hospital No. 1 and at the Ophthalmology and Optometry Clinic at the University Hospital No. 2 in Bydgoszcz, after obtaining the consent of the Bioethics Committee at the Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum. The analysis used the data obtained

from the right eye. Statistical calculations were compiled using Microsoft Office Excel 2019 and Statistica 13 TIBCO 2 Software Inc. The level of significance was set at $p < 0.05$.

It was demonstrated that there are significant differences between the study and control groups in the average serum concentration of ferritin, folic acid, and FT3. A significantly lower contrast sensitivity and anterior chamber depth were found in children and adolescents with celiac disease. In the remaining measured ophthalmological parameters, no differences were observed between patients with celiac disease and the control group. The duration of the gluten-free diet significantly affected the concentration of vitamin B12, folic acid, and hemoglobin in the serum, as well as the results of central corneal thickness (CCT) and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in the upper quadrant. Furthermore, a negative correlation was shown between the results of peripapillary RNFL thickness in the nasal quadrant and macular RNFL thickness with the concentration of IgA antibodies against tissue transglutaminase. A positive correlation was noted between some of the ocular parameters and the concentration of ferritin and folic acid in the blood.

The conducted studies showed that the occurrence of celiac disease has a low impact on the anatomy and functioning of the eye in children and adolescents. Some of the examined parameters (CCT and peripapillary RNFL thickness in the upper quadrant) may depend on the duration of the gluten-free diet in patients. Changes in some ophthalmic parameters may be related to deficiencies in nutrients in patients with celiac disease.

4. WSTĘP

4.1 Rys historyczny i definicja celiakii

Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłą, wielonarządową chorobą autoimmunologiczną, której istotą jest nadwrażliwość na gluten, białko występujące w pszenicy, życie i jęczmieniu. U osób z predyspozycją genetyczną spożycie glutenu prowadzi do pobudzenia układu immunologicznego i uszkodzenia kosmków jelitowych. Wskutek tych zaburzeń dochodzi do nieprawidłowego wchłaniania składników odżywczych (1). Objawy kliniczne celiakii są zróżnicowane i mogą obejmować zarówno przewód pokarmowy, jak i inne układy i narządy. Choroba ma charakter nieuleczalny i wymaga dożywotniego leczenia dietetycznego. Nieprzestrzeganie diety bezglutenowej może skutkować powikłaniami takimi jak zwiększona zachorowalność na choroby autoimmunizacyjne i śmiertelność (2). Dieta bezglutenowa jest jedynym skutecznym sposobem leczenia celiakii. Pierwszy raz zasugerował ją jako metodę łagodzenia objawów choroby Samuel Gee w 1888 roku (3). W latach czterdziestych XX wieku Willem-Karel Dicke odkrył, że gluten pszeniczny zawarty w chlebie jest głównym czynnikiem wywołującym biegunkę u dzieci z celiakią (4). Badania Dicke i van de Kamer potwierdziły tę hipotezę. Naukowcy wykonali eksperymenty, w których podawali dzieciom z chorobą trzewną różne diety, wykorzystując masę kału i tłuszczu w kale jako wskaźniki złego wchłaniania. Wyniki prac badaczy wykazały, że pszenica, jęczmień i żyto indukują objawy celiakii, a eliminacja tych zbóż z diety powoduje ustąpienie dolegliwości (5). Pierwsza definicja choroby powstała w 1970 roku (6). Aktualnie uważa się, że celiakia jest autoimmunologiczną chorobą ogólnoustrojową, występującą po ekspozycji na gluten i związane z nim prolaminy u osób predysponowanych genetycznie. Charakteryzuje się różnorodnymi objawami klinicznymi, obecnością swoistych przeciwciał w surowicy oraz enteropatią u osób o haplocybie HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 (7).

Gluten jest głównym czynnikiem środowiskowym odpowiedzialnym za rozwój celiakii. Jest to termicznie stabilna, nierozpuszczalna w wodzie masa białkowa, która pełni funkcję środka wiążącego. Jest często stosowanym dodatkiem do przetworzonej żywności w celu poprawy jej właściwości spożywczych i technologicznych. Zboża zawierające gluten (pszenica, żyto, jęczmień) są istotnym źródłem pożywienia dla ludzi (8).

Diagnoza celiakii opiera się na kryteriach opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN). Pierwsze wytyczne powstały w 1969 roku i od tego czasu są regularnie aktualizowane. Kryteria te obejmują badania serologiczne, genetyczne i histopatologiczne (9).

4.2 Epidemiologia celiakii

Częstość występowania celiakii różni się w zależności od obszaru geograficznego, wieku i płci badanych oraz metodologii badań. W publikacji przeglądowej z 2018 r. obejmującej 96 badań przeprowadzonych na całym świecie ustalono, że aktualna częstość występowania dodatnich testów serologicznych swoistych dla celiakii wynosi 1,4%, a potwierdzonej histopatologicznie celiakii - 0,7%. Ponadto dzieci mają istotnie wyższą częstość występowania dodatnich testów serologicznych w kierunku celiakii (0,9%) niż dorośli (0,5%) (10). Najwyższy odsetek zachorowań, tj. 0,8% występuje w Europie i Oceanii, w Ameryce Południowej wynosi on 0,4%, w Afryce i Ameryce Północnej - 0,5%, a w Azji - 0,6%. Kobiety mają większe ryzyko zachorowania na celiakię niż mężczyźni (0,6% versus 0,4%). W najmłodszej grupie wiekowej, czyli do 18 roku życia stosunek chorych dziewczynek do chłopców wynosi około 2:1, a średni wiek w momencie diagnozy to 8,9 lat (11).

W badaniu dotyczącym epidemiologii celiakii w Stanach Zjednoczonych wyniki były zbliżone. Na podstawie serologicznych badań przesiewowych częstość występowania tej choroby u dorosłych oceniono na 1,1% (95% przedział ufności: 1,0%; 1,2%), a u dzieci na 1% (95% przedział ufności: 0,4%; 1,9%) (12).

Częstość występowania celiakii w Europie od 2000 roku jest najwyższa w części północnej (1,6%), nieco niższa w części wschodniej (0,98%), następnie południowej (0,69%) i zachodniej (0,6%). W większości państw europejskich od 1960 roku odnotowuje się wzrost liczby dzieci z rozpoznaną chorobą trzewną. Najwyższa częstość zachorowania na celiakię, wynosząca 50:100 000 dzieci, występuje w Norwegii, Szwecji, Finlandii i Hiszpanii (13). W badaniu kohortowym przeprowadzonym w latach 2000-2019 w Wielkiej Brytanii, obejmującym 22 miliony osób, największy wzrost częstości występowania spośród badanych chorób autoimmunologicznych odnotowano dla celiakii (14).

W Polsce nie prowadzi się krajowego rejestru chorych na celiakię, dlatego dane epidemiologiczne są jedynie szacunkowe i oparte na badaniach regionalnych.

Na podstawie opracowań obejmujących lata 1971-1997 częstość występowania celiakii wahała się w zależności od regionu między 1,5 a 11,78 na 10 000 żywo urodzonych dzieci (15). W badaniu przesiewowym z 2009 roku częstość histopatologicznie potwierdzonej celiakii w regionie kujawsko-pomorskim oszacowano na 1 na 404 dzieci, a częstość występowania celiakii na podstawie badań serologicznych wyniosła 1 na 124 dzieci (16).

Rozpoznawalność choroby trzewnej wzrosła w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Wynika to z większej świadomości choroby wśród lekarzy i populacji ogólnej oraz z lepszych narzędzi diagnostycznych i badań osób z grup ryzyka (17,18). Mimo to opóźnienie w rozpoznaniu choroby nadal jest istotne. Czas od pierwszych symptomów choroby do jej rozpoznania u dzieci we włoskim, wieloośrodkowym badaniu wyniósł średnio 5 miesięcy (19). Natomiast w polskim badaniu z 2022 roku było to średnio 3,1 lat u dzieci oraz do 9 lat u osób dorosłych (20). Opóźnienie rozpoznania celiakii wiąże się z istotnym pogorszeniem wskaźników jakości życia, które poprawiają się po wprowadzeniu diety bezglutenowej (21).

4.3 Predyspozycja genetyczna do rozwoju celiakii

Celiakia to choroba autoimmunologiczna o dziedziczeniu wielogenowym, która obejmuje zarówno geny głównego układu zgodności tkankowej (MHC), jak i geny nie-MHC (22). Wiąże się z ludzkim antygenem leukocytarnym (HLA) klasy II, znajdującym się na chromosomie 6p21.21-22. Około 90% pacjentów z celiakią wykazuje ekspresję HLA-DQ2.5 (allele: HLA-DQA1*05:01 i HLA-DQB1*02:01). Wśród pozostałych 10% połowa chorych zwykle wykazuje ekspresję HLA-DQ2.2 (allele: HLA-DQA1*02:01 i HLA-DQB1*02:02), a druga połowa HLA-DQ8 (allele: HLA-DQA1*03:01 i HLA-DQB1*03:02) (23). W badaniach obejmujących cały genom wykazano, że 41 dodatkowych loci innych niż HLA jest powiązanych z celiakią (24). Geny te kodują czynniki, które pojedynczo nie mają istotnego wpływu na rozwój choroby, ale mogą ingerować w jej przebieg i objawy przez regulację układu odpornościowego i bariery jelitowej (25).

Częstość występowania celiakii wzrasta znacząco u osób posiadających krewnych ze zdiagnozowaną chorobą. Według badań wynosi ona około 20% w przypadku rodzeństwa i 10% u pozostałych krewnych pierwszego stopnia. Współczynnik zgodności u bliźniąt jednojajowych wynosi 50-75% (26,27).

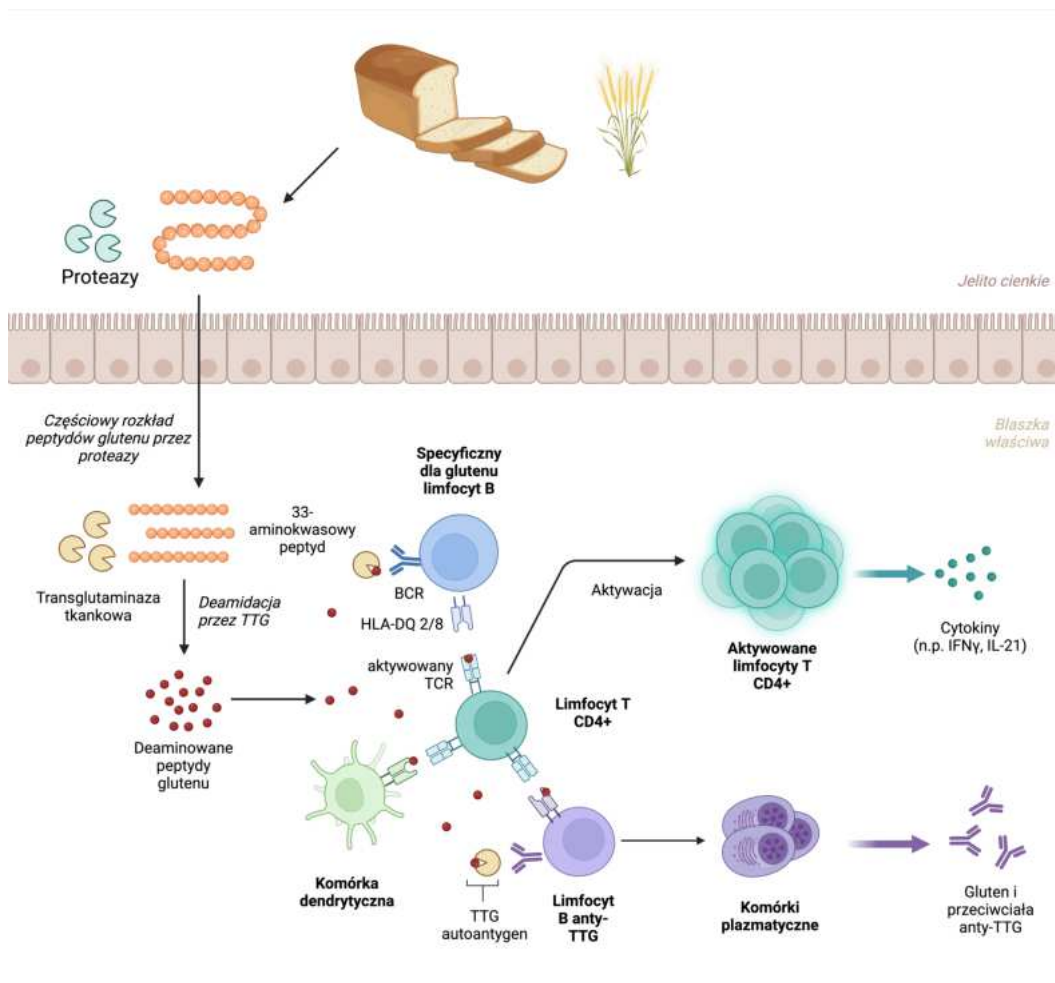
Pomimo obecności predyspozycji genetycznej do celiakii u 30-40% Europejczyków, tylko około 1% z nich rozwija tę chorobę. Badania wskazują, że istnieją również czynniki środowiskowe, które mogą wpływać na częstość występowania celiakii, między innymi: infekcja rotawirusem u dzieci (28), zakażenie *Campylobacter jejuni* u dorosłych (29), zaburzenia mikrobioty jelitowej (30), stosowanie antybiotyków, stres, ciąża, operacje chirurgiczne i inne (1). Interakcje między genami, a czynnikami środowiskowymi mogą wpływać na to, czy osoba z predyspozycją genetyczną ostatecznie rozwinie chorobę. Mechanizmy, na drodze których czynniki te mogą wyzwać lub nasilać reakcję immunologiczną na gluten nie są jeszcze w pełni poznane (28–31).

4.4 Patogeneza celiakii

Gluten, będący kompleksem białek (prolamin i glutenin) występujących w niektórych zbożach, jest głównym czynnikiem prowokującym rozwój celiakii. Podstawowe białka glutenowe to gliadyna w pszenicy, hordeina w jęczmieniu i sekalina w życie. Białka te inicjują reakcję immunologiczną u osób predysponowanych genetycznie (32). Gluten jest częściowo trawiony przez peptydazy żołądkowe, trzustkowe i rąbka szczoteczkowego oraz enzymy mikrobioty jelitowej. Powstałe peptydy o długości do 33 aminokwasów, uważane są za czynnik aktywujący reakcję zapalną u pacjentów z celiakią. Po dostaniu się do blaszki właściwej jelita cienkiego przez szlaki komórkowe lub pozakomórkowe pod wpływem transglutaminazy tkankowej (tTG) cząsteczki gliadyny ulegają procesowi deamidacji do ujemnie naładowanego kwasu glutaminowego. Enzym ten uważa się za dominujący autoantygen w celiakii (33). Powstałe w wyniku tego procesu białka stają się silnie immunogenne. Zmodyfikowane peptydy wykazują wysokie powinowactwo do cząsteczek układu zgodności tkankowej HLA na komórkach prezentujących antygen (23). Powstałe kompleksy są prezentowane limfocytom pomocniczym T CD4+ przez receptory na ich powierzchni (TCR). Tylko u pacjentów z celiakią wykryto specyficzne dla glutenu limfocyty T mogące rozpoznawać epitop gliadyny. Po aktywacji limfocyty T CD4+ zapoczątkowują produkcję prozapalnych cytokin, m.in. interleukiny 12 (IL-12), interferonu gamma (INF γ) i czynnika martwicy nowotworów (TNF α) (34). Ponadto komórki T pomagają w aktywacji specyficznych dla glutenu limfocytów B. Następnie dochodzi do różnicowania się limfocytów B do komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej

(anty-tTG) i przeciw deaminowanemu peptydowi gliadyny (anty-DGP). Limfocyty B rozpoznają antygeny (peptydy gliadyny i kompleksy tTG–gliadyna) poprzez powierzchniowe receptory (BCR) i prezentują je komórkom T CD4+ specyficznym dla glutenu (35). Te procesy zwiększają przepuszczalność komórek nabłonkowych, pozwalając peptydom gliadyny wniknąć do blaszki właściwej. Opisane mechanizmy prowadzą do uszkodzenia błony śluzowej jelita na drodze odpowiedzi adaptacyjnej (36). Przedstawione zostały na Rycinie 1.

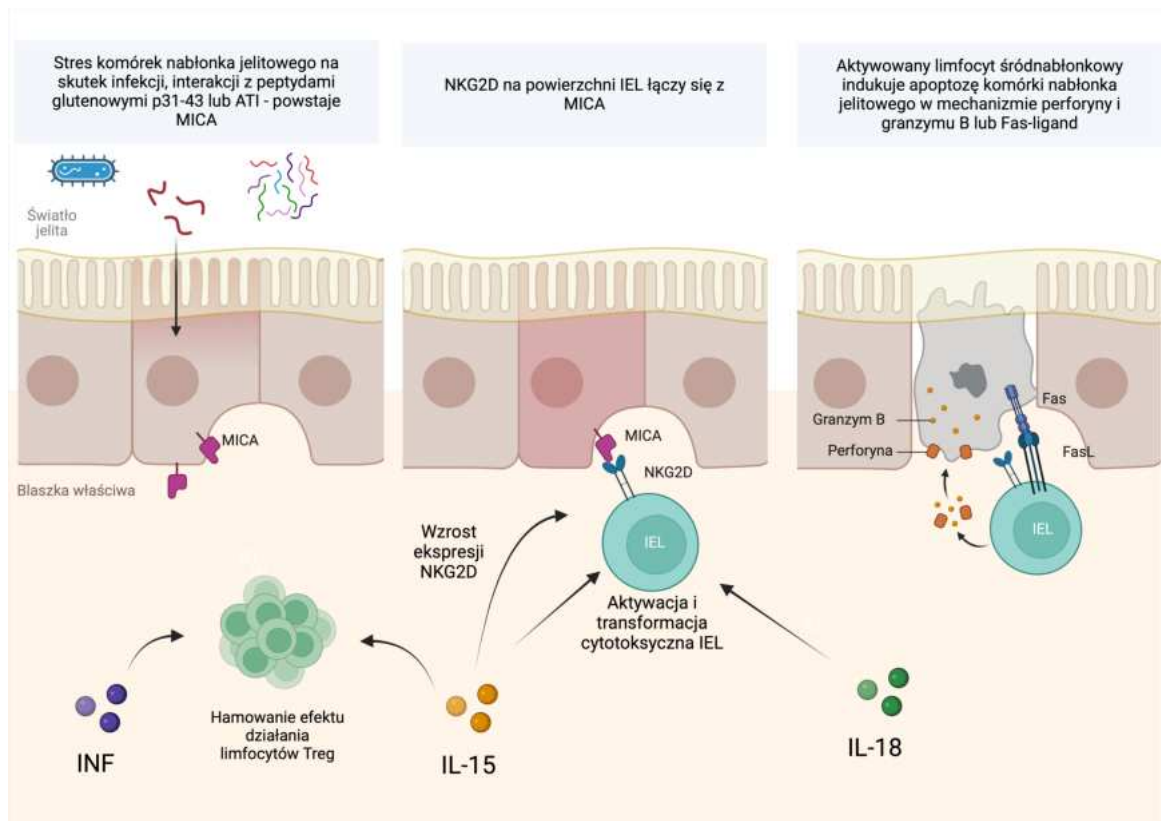
Aktywowane komórki T CD4+ odpowiadają za ekspresję cząsteczki homingowej $\alpha 4\beta 7$ i receptora chemokin typu C-C 9 (CCR9), które zostały wykryte w tkankach poza błoną śluzową jelita u pacjentów z celiakią. Zmiany te potwierdzono w opryszczkowym zapaleniu skóry. Uważa się, że objawy pozajelitowe celiakii mogą być, przynajmniej częściowo, spowodowane rozprzestrzenianiem się adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej w organizmie (37).



Rycina 1. Adaptacyjna odpowiedź immunologiczna w celiakii ((36) w modyfikacji własnej)

Wrodzona odpowiedź immunologiczna może zostać pobudzona przez niektóre białka glutenu. Należą do nich peptydy glutenowe P31-43 (38), białka nieglutenowe zawarte w pszenicy, takie jak inhibitory alfa-amylazy trypsyny (ATI) (39), patogeny wirusowe i bakteryjne oraz poinfekcyjne i zapalne zmiany w mikrobiocie jelit (40). Ważną rolę we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na gluten odgrywają limfocyty śród nabłonkowe (IEL). To heterogenna populacja komórek znajdujących się w nabłonku jelita cienkiego. U osób z celiakią ilość tych komórek odpornościowych zwiększa się i koreluje z ciężkością zaniku błony śluzowej. IEL wchodzi w bezpośrednią interakcję z enterocytami, a po transformacji cytotoksycznej mogą wywołać ich apoptozę za pomocą mechanizmów takich jak: ligand Fas, perforyna, granzym B oraz receptor NKG2D (41).

Innym ważnym czynnikiem prozapalnym w chorobie trzewnej jest interleukina 15 (IL-15), której zwiększoną ekspresję odnotowano zarówno w nabłonku, jak i blaszce właściwej komórek jelita. Aktualnie znanych jest kilka mechanizmów prowadzących do intensywnej produkcji tej interleukiny i jej wpływu na odpowiedź immunologiczną w celiakii. Interleukina ta aktywuje IEL oraz indukuje ekspresję ligandu MICA na powierzchni komórek nabłonka jelit i jej receptora NKG2D. W odpowiedzi na stres komórkowy dochodzi do interakcji pomiędzy cząsteczką ludzkiego antygeny leukocytarnego klasy I MICA, a receptorem NKG2D na powierzchni IEL, prowadząc do bezpośredniego niszczenia enterocytów. Dokładny udział poszczególnych szlaków w apoptozie komórek, a co za tym idzie zaniku kosmków jelitowych pozostaje niejasny. IL-15 może również hamować działanie komórek regulatorowych T CD4+, co przyczynia się do utraty tolerancji doustnej glutenu. Działa też na szlaku odpowiedzi adaptacyjnej, prowadząc do masywnej ekspresji limfocytów T CD8+. Dodatkową cechą wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w celiakii jest podwyższone stężenie interferonu typu I, który działa synergicznie z IL-15 i bierze udział w procesach prowadzących do zniszczenia tkanki. Ponadto przypuszcza się, że indukcja IL-15 u niektórych pacjentów wynika z sygnalizacji IFN typu I (40,42). Innym istotnym czynnikiem jest interleukina 18 (IL-18), która może pobudzać produkcję IFN- γ przez limfocyty T, co zwiększa ich agresywność i zdolność do niszczenia komórek nabłonka. IL-18 może również wpływać na ekspresję receptorów i czynników transkrypcyjnych na powierzchni limfocytów T, co ułatwia ich aktywację i różnicowanie (43). Niektóre mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej zostały przedstawione w uproszczonej formie na Rycinie 2.



Rycina 2. Mechanizmy biorące udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w celiakii ((36) w modyfikacji własnej)

4.5 Diagnostyka celiakii

W diagnostyce celiakii wykorzystuje się trzy główne grupy badań: badania serologiczne, histopatologiczne śluzówki jelita cienkiego oraz genetyczne (9).

W badaniach serologicznych, podstawową rolę spełnia badanie stężenia przeciwciał IgA przeciwko transglutaminazie tkankowej (IgA anty-tTG) we krwi. Badanie to wyróżnia się wysoką czułością. U dorosłych czułość tego badania wynosi około 90,7%, a swoistość 87,4%, u dzieci odpowiednio 97,7% i 70,2%. Do oceny stężenia tych przeciwciał używa się różnych technik diagnostycznych, między innymi metody immunoenzymatycznej (ELISA), metody radioimmunologicznej (RIA) i innych, z wykorzystaniem oczyszczonej lub rekombinowej transglutaminazy. Ograniczeniem badania przeciwciał anty-tTG jest możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich u osób z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca typu I, nieswoiste zapalenia jelit, pierwotna żółciowa marskość wątroby i reumatoidalne zapalenie stawów (44).

Ocena stężenia przeciwciał przeciwko endomysium mięśni gładkich przewodu pokarmowego (EmA) wyróżnia się największą specyficznością dla celiakii. Czulość dla EmA-IgA u dorosłych wynosi nieco powyżej 86%, a swoistość jest bliska 100%. U dzieci i młodzieży czulość wynosi $\geq 90\%$, a swoistość 98,2%. Badanie to wykonuje się metodą immunofluorescencji pośredniej, przez co jest trudniejsze, droższe niż oznaczenie immunoglobulin anty-tTG, a wynik zależny od badającego. Sprawozdanie z badania powinno zawierać informację o największym rozcieńczeniu, przy którym przeciwciała nadal były obecne oraz rodzaj zastosowanego antygeny (45).

Przeciwciała przeciwko deaminowanym peptydom gliadyny (IgG lub IgA anty-DGP) mają mniejszą skuteczność w diagnostyce celiakii w porównaniu z przeciwciałami wymienionymi powyżej. Czulość szacuje się na 95,4%, a swoistość na 85,7%. Jednakże IgG anty-DGP wraz z IgG anty-tTG uważa się za najlepsze narzędzia diagnostyczne u pacjentów z selektywnym niedoborem immunoglobulin klasy IgA (45).

Przeciwciała antygliadynowe (AGA) aktualnie rzadko znajdują zastosowanie w diagnostyce celiakii. Uważane są za mniej specyficzne i mniej czułe w porównaniu do przeciwciał anty-tTG, EmA czy anty-DGP (46).

Endoscopia daje możliwość oceny makroskopowej śluzówki jelita cienkiego, a po wykonaniu biopsji również oceny mikroskopowej. Typowe zmiany makroskopowe jelita u osób z celiakią to mozaikowy wzór błony śluzowej, spłaszczenie lub redukcja fałdów dwunastnicy oraz atrofia nabłonka. W obrazie histopatologicznym widoczna jest zmiana architektoniki błony śluzowej, w tym zanik kosmków jelitowych, przerost krypt jelitowych, pogrubienie błony podstawnej, zmniejszenie liczby komórek kubkowych oraz nacieki limfocytów w blaszce właściwej błony śluzowej (47). W Tabeli 1 przedstawiono skalę Marsha-Oberhubera, wykorzystywaną do oceny mikroskopowej bioptatów jelita cienkiego (48).

Ograniczeniem biopsji jako metody diagnostycznej jest możliwość występowania zmian niejednocie rozmieszczonych w jelicie. Ponadto podobne zmiany w strukturze przewodu pokarmowego mogą występować również w innych schorzeniach, takich jak: alergii na białka inne niż gluten, nieswoiste zapalenia jelit, zakażenie *Helicobacter pylori*, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) i wiele innych (49).

Tabela 1 - Klasyfikacja zmian histopatologicznych w enteropatii glutenowej według Marsha-Oberhubera (48)

Typ	Opis	Liczba limfocytów śródnabłonkowych/100 enterocytów
0	brak zmian	<25
1	naciek limfocytarny	>25
2	naciek limfocytarny i hiperplazja krypt	>25
3a	naciek limfocytarny, hiperplazja krypt i częściowy zanik kosmków	>25
3b	naciek limfocytarny, hiperplazja krypt i prawie całkowity zanik kosmków	>25
3c	naciek limfocytarny, hiperplazja krypt i całkowity zanik kosmków	>25
4	zanik całkowity	<25

Kolejną możliwością diagnostyczną jest badanie genetyczne. Polega ono na pobraniu próbki krwi lub wymazu z błony śluzowej jamy ustnej i analizie DNA pod kątem obecności HLA klasy II, haplotypu DQ2 i/lub DQ8. Geny te występują u przeważającej większości osób z celiakią. Jeśli te antygeny są nieobecne, wówczas można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć ryzyko wystąpienia choroby trzewnej. Jednocześnie ich obecność pozwala jedynie na stwierdzenie genetycznej predyspozycji do zachorowania, a nie rozpoznanie choroby. Wskazaniami do wykonania badania genetycznego są wątpliwości diagnostyczne, takie jak w przypadku osób będących na długotrwałej diecie bezglutenowej, u których badania serologiczne lub biopsja jelita mogą być fałszywie ujemne lub przy niejasnych lub sprzecznych wynikach badań serologicznych i/lub histopatologicznych. Ponadto badania genetyczne mogą służyć diagnostyce osób z grupy ryzyka, tj. krewnych I-go stopnia osób chorych na celiakię, u osób cierpiących na inne choroby związane z celiakią, np. cukrzycę typu I, zespół Downa, Williama-Beurena, Turnera, z autoimmunologicznymi schorzeniami wątroby, tarczycy, a także w przypadku wrodzonego niedoboru IgA (27).

Aktualnie diagnostyka celiakii opiera się głównie na badaniach serologicznych i histopatologicznych. W przypadku podejrzenia celiakii należy oznaczyć stężenie przeciwciał IgA anty-tTG oraz stężenie całkowite przeciwciał IgA we krwi. U osób z niedoborem immunoglobulin w klasie IgA, powinno się ocenić stężenie przeciwciał w klasie IgG (anty-DGP, anty-tTG lub EmA). Powyższe badania należy wykonać w okresie stosowania diety zawierającej gluten. U pacjentów z dodatnimi testami serologicznymi badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest gastroscopia z biopsją przynajmniej 5 wycinków dwunastnicy i stwierdzenie przynajmniej w jednym z nich uszkodzenia jelita w stopniu 2 lub 3 według skali Marsha (9).

Od 2012 roku w wytycznych grupy ekspertów ESPGHAN uwzględniono możliwość rezygnacji z biopsji jelitowej w diagnostyce choroby trzewnej u części pacjentów pediatrycznych. Według tych rekomendacji rozważenie rezygnacji z biopsji jelita cienkiego było możliwe tylko w przypadku spełnienia wszystkich czterech kryteriów tj. obecność objawów sugerujących celiakię, stężenie przeciwciał IgA anty-tTG przekraczające 10-krotnie wartość górnej granicy normy obowiązującej w danym laboratorium, obecność przeciwciał EmA-IgA w drugiej próbce krwi oraz obecność genów HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8. W aktualnie obowiązujących rekomendacjach ESPGHAN z 2020 roku schemat „bez biopsji” (non-biopsy approach) uwzględnia jedynie badania serologiczne i może zostać zastosowany u pacjentów bezobjawowych i bez konieczności wykonywania badań genetycznych potwierdzających predyspozycję genetyczną do rozwoju celiakii (7,9).

U osób dorosłych oraz pacjentów z deficytem całkowitego IgA niezależnie od stężenia przeciwciał swoistych dla celiakii we krwi w celu potwierdzenia celiakii wymagana jest biopsja jelita cienkiego z oceną histopatologiczną wycinków. Ten wymóg dotyczy także populacji dziecięcej z wynikami stężenia przeciwciał IgA anty-tTG nieprzekraczającego 10-krotnie górnej granicy normy (9).

Warto mieć na uwadze możliwość wystąpienia wyników fałszywie ujemnych, m.in. u osób będących na diecie bezglutenowej w trakcie diagnostyki, w przypadku zbyt krótkiej ekspozycji na gluten lub u osób w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Uważa się, że spożycie minimum 5 g glutenu dziennie przez 14 dni pozwala na wiarygodną ocenę badań diagnostycznych w kierunku celiakii. U dzieci poniżej drugiego roku życia, u których występują objawy sugerujące celiakię, lecz nie ma podwyższonego miana przeciwciał IgA anty-tTG, należy dodatkowo ocenić przeciwciała IgA anty-DGP lub EmA (9).

4.6 Postaci kliniczne celiakii

Według aktualnej nomenklatury wyróżnia się pięć postaci celiakii: postać klasyczną, nieklasyczną, subkliniczną, asymptomatyczną i potencjalną (50).

W postaci klasycznej celiakii dominują objawy związane z zaburzeniami wchłaniania makro- i mikroelementów. Do rozpoznania tej postaci choroby konieczne jest występowanie minimum jednego z czterech objawów takich jak: biegunka, stolce tłuszczowe, utrata masy ciała, zaburzenia wzrastania. Dziecięca klasyczna postać celiakii może objawiać się ponadto zaburzeniami rozwoju, wzdęciem i bólami brzucha, niepokojem oraz zmęczeniem (50,51).

W postaci nieklasycznej celiakii występują dolegliwości niezwiązane z zaburzeniami wchłaniania jelitowego. Mogą obejmować objawy ze strony przewodu pokarmowego inne niż w postaci klasycznej, bądź dolegliwości pozajelitowe (50).

Postać subkliniczna celiakii, inaczej nazywana niemą, dotyczy pacjentów bez objawów występujących w postaci klasycznej i nieklasycznej celiakii. Pacjenci mogą posiadać odchylenia w badaniach takie jak: niedokrwistość z niedoboru żelaza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, hipoplazja szkliwa zębowego, osteoporoza, przypadkowo wykryte zmiany w badaniu endoskopowym i inne (50). Objawy mogące występować w postaci klasycznej, nieklasycznej i subklinicznej celiakii zostały przedstawione w Tabeli 2.

Postać asymptomatyczna celiakii charakteryzuje się brakiem objawów ogólnoustrojowych choroby, nawet w wywiadzie ukierunkowanym na diagnostykę celiakii. Występują nieprawidłowe wyniki testów serologicznych oraz typowe dla choroby trzewnej odchylenia w badaniu histopatologicznym (50).

Postać potencjalna celiakii to postać choroby, w której występują swoiste dla celiakii przeciwciała we krwi, śluzówka jelita cienkiego prawidłowa lub z limfocytozą śród nabłonkową (0 lub I stopień w skali Marsha-Oberhubera) oraz haplotyp HLA-DQ2/DQ8 w badaniu genetycznym. Osoby z tej grupy mają zwiększone ryzyko rozwoju zmian mikroskopowych w przyszłości (9,50).

Tabela 2 – Objawy postaci klasycznej, nieklasycznej i subklinicznej celiakii ((44) w modyfikacji własnej)

Postać klasyczna	Postać nieklasyczna	Postać subkliniczna
Biegunka	Zaparcie	Anemia
Stolce tłuszczowe	Wzdęcie	Niewyjaśniony niedobór żelaza,
Utrata masy ciała	Refluks żołądkowo-przełykowy	witaminy B ₁₂ lub kwasu
Zaburzenia wzrastania	Owrodzenia jamy ustnej	foliowego
Nieprawidłowy rozwój	Zmęczenie	Choroba metaboliczna kości
Ból brzucha	Opryszczkowe zapalenie skóry	Zaburzenia szkliwa zębowego
Wzdęcie brzucha	Bóle głowy	Hipertransaminazemia
Niepokój	Ataksja	
Letarg	Napady padaczkowe	
	Neuropatia obwodowa	
	Opóźnione dojrzewanie	
	płciowe	

4.7 Obraz kliniczny celiakii

Celiakia to choroba, która może wystąpić w każdym wieku i objawiać się szerokim spektrum dolegliwości. Objawy mogą pojawić się nagle lub stopniowo narastać. W niektórych przypadkach choroba może przebiegać bez dolegliwości. Utrata tolerancji na gluten może wystąpić w dowolnym momencie, jednak wyróżnia się dwa okresy zwiększonego zachorowania - u dzieci do drugiego roku życia oraz w drugiej i trzeciej dekadzie życia (51).

Do najczęstszych objawów ze strony przewodu pokarmowego u dzieci zalicza się przewlekłą biegunkę, nawracający ból brzucha, nudności, wymioty i wzdęcie brzucha. Dolegliwości różnią się w zależności od wieku. U młodszych dzieci zwykle obserwuje się biegunkę, wzdęcie i bóle brzucha. Jeśli rozpoznanie choroby jest opóźnione, może pojawić się drażliwość, zmęczenie, a także nieprawidłowy rozwój i niedożywienie (51).

Objawy charakterystyczne dla klasycznej postaci celiakii obserwuje się u około 50% pacjentów (52). Na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się zwiększenie częstości występowania pozajelitowych objawów celiakii. Szacuje się, że występują one u około 60%

dzieci (11). Klasyczna postać choroby występuje rzadziej, na rzecz częściej rozpoznawanej postaci nieklasycznej i subklinicznej (52–54).

Wśród objawów pozajelitowych celiakii u dzieci najczęściej występuje niskorostłość. Uważa się, że dotyczy około 1/3 pacjentów w momencie rozpoznania (11,55). Niski wzrost u osób z chorobą trzewną przypisuje się obniżonemu stężeniu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 oraz białka wiążącego ten czynnik w surowicy. Wpływ na zaburzenia wzrastania mogą mieć również niedobory pokarmowe oraz obniżone stężenie hormonu wzrostu (37).

Opóźnione dojrzewanie płciowe z powodu hipogonadyzmu dotyczy około 10% niepełnoletnich pacjentów w chwili rozpoznania choroby trzewnej (11). Późniejsze wystąpienie pierwszej miesiączki dotyczy tylko dziewczynek z celiakią niebędących na diecie bezglutenowej. Dokładne mechanizmy tych zaburzeń nie zostały poznane, potencjalnie u chorych na celiakię występują czynniki autoimmunologiczne skierowane przeciwko hormonom, receptorom lub narządom wydzielania wewnętrznego. Ponadto czynniki stanu zapalnego i niedobory pokarmowe w organizmie mogą wpływać na produkcję hormonów płciowych i innych białek, w konsekwencji opóźniać dojrzewanie (37).

Często obserwowanym odchyleniem u dzieci z nowo rozpoznaną celiakią jest niedokrwistość z niedoboru żelaza, występująca u około 11-18% chorych (11,56). Rzadziej anemia spowodowana jest niedoborem witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego. Przyczyną niedoboru mikroelementów i witamin niezbędnych w procesach krwiotworzenia jest upośledzone ich wchłanianie na skutek uszkodzenia śluzówki jelita oraz przewlekłego stanu zapalnego. Można zaobserwować brak lub słabą reakcję na doustną suplementację żelaza w porównaniu z szybką reakcją na podaż dożylną (57).

Osteopenia i osteoporoza są częstymi nieprawidłowościami u pacjentów z celiakią. Częstość występowania zaburzeń mineralizacji kości szacuje się między 10-52% w chwili rozpoznania choroby trzewnej (53,58). Przyczyną tych zaburzeń może być upośledzone wchłanianie witaminy D₃ i wapnia z przewodu pokarmowego, wtórna nadczynność przytarczyc, zaburzenie regulacji czynników przebudowy kości oraz krążące cytokiny prozapalne (59,60).

Zaburzenia czynności wątroby, objawiające się wzrostem aktywności aminotransferaz dotyczą około 15-57% dzieci w chwili rozpoznania celiakii (61–63). Izolowana hipertransaminazemia z łagodnymi lub nieswoistymi zmianami

histopatologicznymi w biopsji wątroby, znana również jako „celiakalne zapalenie wątroby”, jest najczęstszym objawem uszkodzenia wątroby w celiakii. Zarówno zmiany mikroskopowe, jak i aktywność enzymów wątrobowych u większości pacjentów wracają do normy w trakcie leczenia dietą bezglutenową (64). Choroba trzewna może jednak współistnieć z wieloma schorzeniami wątroby, w których leczenie dietetyczne nie jest wystarczające. Wymienia się wśród nich: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych, pierwotną marskość żółciową wątroby oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (65,66). Uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mogą wynikać z uszkodzenia błony śluzowej jelit. Jej zwiększona przepuszczalność powoduje przedostawanie się endotoksyn przez żyłę wrotną do wątroby. Następnie w wyniku odpowiedzi prozapalnej komórek układu odpornościowego dochodzi do powstania zapalenia i uszkodzenia wątroby (62).

Odnotowano również zwiększoną częstość występowania zapalenia i bólu stawów u dzieci i młodzieży z celiakią. Szacuje się, że te dolegliwości dotyczą około 5-10% osób w chwili diagnozy (11,55). W populacji pediatrycznej zmiany w stawach mogą być ograniczone do subklinicznego zapalenia błony maziowej, najczęściej występującego w stawie kolanowym (67). Podłoże tych odchyleń nie zostało dokładnie poznane (68).

Wśród dolegliwości neurologicznych związanych z celiakią bóle głowy występują najczęściej. Badania wskazują, że dotyczą one około jednej piątej dzieci z chorobą trzewną (11,69). Podejrzewa się, że te dolegliwości wynikają z zaburzeń wchłaniania m.in.: witaminy D₃, witaminy B₁₂, witaminy E i magnezu (70). Znaczenie może mieć również podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, co skutkuje okołonaczyniowym stanem zapalnym i zmniejszonym przepływem krwi przez mózg (69,71).

Rzadziej w populacji dziecięcej z celiakią obserwuje się ataksję i neuropatię, z których najczęstsza jest neuropatia obwodowa (72). Zaburzenia te mogą wynikać z krążących przeciwciał przeciwko gangliozydom oraz z niedoboru składników pokarmowych (73). Według badań istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia padaczki, zarówno u dorosłych jak i u dzieci z celiakią (74,75). Naukowcy podkreślają znaczenie badań przesiewowych w kierunku choroby trzewnej u pacjentów z niewyjaśnioną epilepsją oraz potencjalny wpływ wczesnej diagnozy i leczenia na poprawę wyników terapeutycznych (74).

Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami stomatologicznymi u dzieci z celiakią jest aftowe zapalenie jamy ustnej i hipoplazja szkliwa zębowego (76,77). Przyczyny tych zmian nie zostały dokładnie poznane. Uważa się, że wpływ na występowanie tych odchyleń mają zaburzenia wchłaniania wapnia, nieprawidłowy ekosystem jamy ustnej, predyspozycja genetyczna oraz immunologiczna (78). Według przeglądu systematycznego z 2017 roku ryzyko rozwoju aftowego zapalenia jamy ustnej było większe u dzieci z celiakią niż u zdrowych rówieśników (iloraz szans wyniósł 4,31; 95% przedział ufności: 3,03; 6,13), dotyczyło to również wad szkliwa zębowego (iloraz szans - 5,63; 95% przedział ufności: 3,95; 8,01) (76).

U osób poniżej 18 roku życia chorujących na celiakię istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób psychiatrycznych (79). Uważa się, że choroba trzewna wiąże się z zaburzeniami m.in. nastroju, lękowymi, depresyjnymi, odżywiania i zachowania. Ponadto istnieje większe ryzyko występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzeń ze spektrum autyzmu i niepełnosprawności umysłowej (75,79–81). Zmiany te mogą być spowodowane obniżoną jakością życia i trudnością w adaptacji do przewlekłej choroby. Jeśli zaburzenia występują przed rozpoznaniem i leczeniem celiakii, wiąże się je ze zmniejszonym przepływem krwi przez mózg, niskim stężeniem folianów we krwi i obecnością cytokin prozapalnych w krążeniu (68).

Opryszczkowe zapalenie skóry (dermatitis herpetiformis, choroba Dühringa) dotyczy około 4% dzieci z celiakią (82). W przebiegu choroby trzewnej dochodzi do odkładania się w skórze kompleksów immunologicznych TG3 i przeciwciał IgA anty-TG3 podnaskórkowo na szczytach brodawek skóry. Choroba objawia się swędzącymi grudkami i małymi pęcherzykami. Zmiany zlokalizowane są najczęściej na łokciach, kolanach i pośladkach (83).

Istnieją doniesienia o wpływie celiakii na zaburzenia funkcjonowania śledziony, płuc, nerek, trzustki oraz układu sercowo-naczyniowego (37).

Stopień uszkodzenia jelita nie koreluje z kliniczną manifestacją choroby. Dzieci, u których głównym objawem celiakii były dolegliwości pozajelitowe miały bardziej nasilony zanik kosmków jelitowych niż dzieci z dominującymi objawami z przewodu pokarmowego lub z postacią asymptomatyczną celiakii (55). Po 24 miesiącach od wprowadzenia diety bezglutenowej, odnotowano poprawę u 90% dzieci z objawami jelitowymi i 87% dzieci

z objawami pozajelitowymi. W populacji dziecięcej zaobserwowano wyższy odsetek oraz szybsze ustępowanie objawów w porównaniu z dorosłymi (11).

4.8 Zaburzenia okulistyczne w celiakii

W ostatnich latach rośnie liczba badań potwierdzających związek zaburzeń okulistycznych z celiakią. Zaobserwowano odchylenia w strukturach zarówno przedniego, jak i tylnego odcinka oka. Uważa się, że zmiany w narządzie wzroku mogą wynikać z zaburzonego wchłaniania składników pokarmowych oraz z krążących przeciwciał i kompleksów immunologicznych w tkankach ocznych (84,85).

4.8.1 Oczodół

U osób z celiakią odnotowano częstsze występowanie miopatii zapalnych niż w populacji ogólnej (86). Może to wynikać z obecności przeciwciał antygliadynowych obecnych w celiakii, których wysokie stężenie stwierdzono również u chorych z zapaleniem mięśni. Patofizjologia tych zaburzeń nie jest dokładnie poznana (87). W 2013 roku potwierdzono przypadek wystąpienia zapalenia mięśni gałkoruchowych u kobiety z celiakią (88). Schorzenie to objawia się m.in. dwojeniem, wytrzeszczem i bólem przy poruszaniu gałką oczną. Uważa się, że jest to związane z odkładaniem się kompleksów immunologicznych w tkankach oczodołu (85,88).

U dzieci z autoimmunologicznymi zapaleniami tarczycy takimi jak choroba Hashimoto czy choroba Gravesa-Basedowa ryzyko wystąpienia celiakii wynosi 2-7,8% i jest trzy razy wyższe niż populacyjne (89,90). Może to wynikać ze wspólnego podłoża genetycznego, utraty szczelności bariery jelitowej i pobudzenia układu immunologicznego oraz niedoboru składników pokarmowych, takich jak witamina D₃ i żelazo (91). Ponadto u osób z autoimmunologiczną chorobą tarczycy i celiakią istnieje niemal czterokrotnie większe ryzyko rozwoju orbitopatii (92). Opisano przypadek pacjentki z orbitopatią tarczycową jako jedyne objawy celiakii. Występujący u niej obrzęk powiek i spojówek oraz retrakcja powieki górnej ustąpiły po wprowadzeniu diety bezglutenowej (93). Zaburzenia okulistyczne obecne w zapaleniu tarczycy i współwystępującej celiakii są najprawdopodobniej spowodowane uwolnieniem czynników prozapalnych, takich jak cytokiny, TNF-alfa, interleukina 6, mogą też wynikać z nacisku limfocytarnego prowadzącego do włóknienia tkanek (85,92).

4.8.2 Spojówka

U osób z chorobą trzewną mogą występować zaburzenia ilościowe i jakościowe filmu łzowego. W badaniach odnotowano skrócony czas przerwania filmu łzowego (TBUT), zmniejszone wydzielanie łez w teście Schirmera oraz zmienioną morfologię komórek nabłonka spojówki u osób z celiakią (94–96). Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia zespołu suchego oka (ZSO), który należy do grupy zaburzeń filmu łzowego spowodowanych zmniejszoną produkcją łez i/lub niestabilnością filmu łzowego. ZSO może objawiać się dyskomfortem, zaburzeniami widzenia oraz stanem zapalnym powierzchni oka (97,98). Opisywane odchylenia w badaniach mogą mieć związek z pobudzeniem układu odpornościowego, krążącymi przeciwciałami i cytokinami prozapalnymi występującymi u osób z celiakią. Uważa się, że wpływ mogą mieć również niedobory witamin, m.in. witaminy A i witaminy D₃ (99,100). Niedobór pierwszej z nich może prowadzić do rozwoju ZSO na skutek utraty komórek kubkowych w spojówce i metaplazji komórek płaskonabłonkowych. W cięższych przypadkach może dochodzić do keratynizacji spojówek i powstawania plamek Bitota (101,102). Z kolei niedobór witaminy D₃ może prowadzić do zmniejszonej produkcji łez i nasilać subiektywne objawy ZSO (103,104).

4.8.3 Rogówka

Zaburzenia powierzchni rogówki mogą wynikać z niedoborów witamin występujących na skutek nieprawidłowego wchłaniania u chorych z celiakią. Znaczenie ma zwłaszcza witamina A, której niedobór może powodować wysychanie rogówki. W cięższych przypadkach może dochodzić do rozwoju keratomalacji, następnie owrzodzenia, a w konsekwencji do bliznowacenia tej tkanki (100,102).

4.8.4 Komora przednia

U dzieci z celiakią zaobserwowano zmniejszoną głębokość i objętość komory przedniej, natomiast u dorosłych z tą chorobą odnotowano zwiększoną głębokość komory przedniej i kąta przesączania, bez istotnej statystycznie różnicy w objętości komory przedniej (95,96). Stwierdzono pozytywną korelację między objętością komory przedniej a przeciwciałami antygliadynowymi (96). Autorzy obu badań tłumaczą zmiany wpływem autoprzeciwciał na struktury przedniego odcinka oka. W opracowaniu de Bernardo i wsp.

u osób z celiakią nie odnotowano istotnych odchyień w badanych parametrach komory przedniej oka (105).

4.8.5 Soczewka

Zaćma to schorzenie związane z powstawaniem zmętnień soczewki, mogące prowadzić do ślepoty (106). Według literatury celiakia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem jej rozwoju (107,108). Dowodzi tego badanie 28,000 osób z celiakią, gdzie ryzyko wystąpienia zaćmy wyniosło 397/100,000 osób rocznie i było wyższe od ryzyka populacyjnego (86/100,000 osób rocznie) (109). Występowanie zmętnień soczewki u chorych z chorobą trzewną może wynikać z zaburzeń wchłaniania witaminy D₃, wapnia, seleniu, kwasu foliowego, witaminy B₆, B₉ i B₁₂, odwodnienia lub ze zwiększonego stresu oksydacyjnego (84,110). Niedobór witaminy D₃ wpływa na metabolizm wapnia, którego niskie stężenie w cieczy wodnistej zmienia przepuszczalność nabłonka soczewki. Zaburza to równowagę osmotyczną, prowadzi do napływu sodu i wody, a w rezultacie do zmętnienia soczewki (108). W wyniku biegunki może dojść do odwodnienia, następnie przez zakwaszenie i zaburzenia równowagi osmotycznej, mogą rozwinąć się zmętnienia soczewki (111). Ponadto transglutaminazy, biorące udział w tworzeniu epitopów dla przeciwciał w celiakii mogą przyczyniać się do rozwoju zmętnień korowych soczewki (112). W badaniu Ozates i wsp. odnotowano zwiększoną maksymalną gęstość optyczną u dzieci z celiakią (113).

4.8.6 Siatkówka

W celiakii może dochodzić do niedoboru witaminy A, która bierze udział w prawidłowym funkcjonowaniu pręcików w siatkówce oka. Ich dysfunkcja wiąże się z zaburzeniem widzenia w warunkach słabego oświetlenia (nyktalopia). Rzadziej może dochodzić do ogniskowych defektów nabłonka barwnikowego siatkówki, które objawiają się jako małe, białe i głębokie zmiany na jej obwodzie (102,114).

W badaniach zarówno dzieci jak i dorosłych z celiakią odnotowano zmniejszoną grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (95,96). Badacze uważają, że jest to spowodowane powinowactwem przeciwciał występujących w chorobie trzewnej do tej warstwy siatkówki (95).

W literaturze opisano przypadki występowania zakrzepicy żyły środkowej siatkówki u osób z chorobą trzewną (115–117). Badania potwierdzają wzmożoną krzepliwość krwi oraz zwiększone ryzyko zmian zakrzepowych u tych chorych. Wynika to z niedoborów składników pokarmowych, predyspozycji genetycznej, hiperhomocystynemii, zaburzeń płytek krwi, przewlekłego stanu zapalnego i nieprawidłowej czynności śródbłonna (118,119).

4.8.7 Błona naczyniowa

W ostatnich latach ocena grubości naczyniówki w optycznej koherentnej tomografii oka (OCT) jest wykorzystywana jako wskaźnik stanu zapalnego w chorobach zapalnych oczu, jak i ogólnoustrojowych. Uważa się, że uwolnione w wyniku choroby cytokiny prozapalne powodują wzrost przepuszczalności naczyń naczyniówki, co skutkuje zwiększeniem jej grubości. Natomiast w długotrwałej chorobie naczyniówka może ulec ścięczeniu z powodu uszkodzenia mikrokrążenia oraz występowania zmian atroficznych (120). Zmiany w OCT obserwowane u dzieci z celiakią to zmniejszenie grubości naczyniówki, natomiast u dorosłych zaobserwowano zwiększenie jej grubości (121–123).

Zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN, uveitis) często towarzyszy chorobom autoimmunologicznym. W literaturze odnotowano przypadki współwystępowania ZBN z celiakią (124–127). Stan zapalny może dotyczyć zarówno przedniego, pośredniego, jak i tylnego odcinka gałki ocznej, manifestując się m.in. bólem oczu, światłowstrętem oraz obniżeniem ostrości wzroku. Dieta bezglutenowa może przyczynić się do ustąpienia objawów zapalnych oka. Prawdopodobnie wynika to ze wspólnego genetycznego podłoża HLA, aktywacji limfocytów T i cytokin prozapalnych w organizmie oraz zaburzenia równowagi immunologicznej w jelicie cienkim (128,129).

W badaniu kohortowym obejmującym 29,044 osób z potwierdzoną biopsją celiakią zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju ZBN u osób z chorobą trzewną (iloraz szans 1,32; 95% przedział ufności: 1,10; 1,58). Ponadto ryzyko to pozostawało podwyższone 5 lat po diagnozie celiakii (iloraz szans 1,31; 95% przedział ufności: 1,04; 1,64) (130).

4.8.8 Nerw wzrokowy

Odnotowano nieliczne przypadki występowania pseudotumor cerebri (PTC) u dzieci z celiakią (131,132). Schorzenie to, inaczej nazywane rzekomym guzem mózgu,

charakteryzuje się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym o nieustalonej etiologii. U osób z PTC może dochodzić do obrzęku nerwu wzrokowego, ubytków pola widzenia, fotofobii i przemijających zaburzeń widzenia. Uważa się, że na rozwój tych zaburzeń ma wpływ stężenie witaminy A we krwi. Choć mechanizm nie został do końca poznany, niedobór tego mikroelementu może zwiększać wchłanianie płynu mózgowo-rdzeniowego, zwiększając tym samym ciśnienie śródczaszkowe (133).

Istnieją nieliczne doniesienia o manifestowaniu się celiakii poprzez zwapnienia płata potylicznego mózgu, a także zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (zespół Devica) (134–138). Zwapnienia mózgu mogą objawiać się ubytkami w polu widzenia, obniżeniem ostrości wzroku i upośledzeniem widzenia barwnego. Możliwe, że za te zjawiska odpowiada wspólne podłoże genetyczne, obniżone stężenie folianów we krwi i odkładanie się kompleksów immunologicznych wskutek zapalenia śródbłonna naczyń (136–138). Opisano pojedyncze przypadki występowania zespołu Devica u pacjentów z celiakią. Jest to zapalna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzująca się rzutami pozagałkowego zapalenia nerwów wzrokowych oraz poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego. Do objawów okulistycznych tego schorzenia zalicza się obniżenie ostrości wzroku i ból nasilający się podczas poruszania gałką oczną (134,135).

4.9 Leczenie i powikłania

Aktualnie jedyną skuteczną metodą leczenia celiakii jest ścisłe przestrzeganie diety bezglutenowej, wykluczającej produkty zawierające jęczmień, pszenicę i żyto. U większości pacjentów prowadzi to do poprawy stanu klinicznego, normalizacji stężenia przeciwciał we krwi oraz regeneracji błony śluzowej jelita cienkiego (11). Dieta bezglutenowa może jednak skutkować niedoborami w zakresie makro-, jak i mikroelementów (139,140). Badania wykazały, że u osób przestrzegających diety dochodzi do obniżenia stężenia m.in. witaminy D₃, E i B₁₂, żelaza, kwasu foliowego, magnezu, potasu, sodu oraz błonnika (140,141). Jednocześnie dieta ta jest bogatsza w nasycone kwasy tłuszczowe i węglowodany (142). Pacjent z celiakią wymaga stałego monitorowania celem oceny stanu odżywienia, występowania objawów choroby i przestrzegania diety bezglutenowej (139–141).

Badania przeprowadzone w 2020 roku wykazały, że celiakia wiąże się z uogólnionym wzrostem ryzyka zgonu (iloraz szans 1,21; 95% przedział ufności: 1,17; 1,25), a także zwiększa prawdopodobieństwo śmierci z powodu chorób nowotworowych, sercowo-naczyniowych oraz układu oddechowego (143). Wśród powikłań nieleczonej bądź niewłaściwie leczonej celiakii wymienia się: wrzodziejące zapalenie jelita cienkiego, chłoniak nieziarniczy T-komórkowy związany z enteropatią (EATL), gruczolakorak jelita cienkiego oraz hiposplenizm, który zwiększa ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych i infekcji bakteriami otoczkowymi, takimi jak *Haemophilus influenzae*, *Pneumococcus*, *Meningococcus* (51).

U około 1% pacjentów z celiakią może dojść do rozwoju celiakii odpornej na leczenie dietetyczne (refractory coeliac disease), rzadko występującej u dzieci. Charakteryzuje się ona objawami złego wchłaniania i zanikiem kosmków jelitowych, występującymi po roku przestrzegania diety bezglutenowej (27). U chorych z tą postacią choroby występuje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka jelitowego i większa śmiertelność (144).

Nadzieją na poprawę jakości życia pacjentów z celiakią są terapie inne niż dietetyczne, które są oceniane w ramach badań klinicznych. Nowe strategie leczenia obejmują związki ograniczające przenikanie glutenu przez błonę śluzową jelita cienkiego lub rozkładające gluten na mniejsze cząstki w żołądku. Rozważa się również zastosowanie przeciwciała monoklonalnego IL-15 oraz szczepienia odczulającego na peptydy gliadyny. Wszystkie te metody wymagają jednak dalszych badań, które ocenią ich skuteczność i bezpieczeństwo (51).

5. CEL PRACY

Celem badań była próba odpowiedzi na poniższe pytania:

- Czy u dzieci i młodzieży z celiakią częściej niż w populacji ogólnej występują odchylenia w badaniu okulistycznym?
- Czy czas stosowania diety bezglutenowej ma wpływ na występowanie zmian ocznych?
- Czy odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych korelują ze zmianami ocznymi?

6. MATERIAŁ I METODY

6.1 Pacjenci

Analizie poddano dwie grupy pacjentów, łącznie 125 osób, w przedziale wiekowym od 6 do 18 lat. Grupę badaną stanowiło 62 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (mediana wieku $12 \pm 3,38$ lat) Poradni Gastroenterologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. W tej grupie celiakię rozpoznano na podstawie wytycznych ESPGHAN obowiązujących w momencie rozpoznania celiakii (kryteria z 2012 lub 2020 roku) po wykluczeniu schorzeń będących kryteriami wykluczenia z badania. W skład grupy kontrolnej wchodziły 63 osoby, w wieku od 6 do 16 lat (mediana wieku $11,4 \pm 3,33$ lat). Byli to pacjenci oraz rodzeństwo pacjentów Poradni Gastroenterologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy lub Poradni Okulistyki Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy, po wykluczeniu chorób organicznych oraz schorzeń mogących wpływać na narząd wzroku, będących na diecie pełnej. U uczestników badania wchodzących w skład grupy kontrolnej wykluczono celiakię na podstawie testów serologicznych (oznaczano stężenie przeciwciał IgA i IgG anty-tTG), a niespełnianie kryteriów wykluczenia z badania potwierdzono zebrany wywiadem z badanymi i ich opiekunami. Grupę badaną i kontrolną dobrano z uwzględnieniem równomiernego rozkładu płci i zbliżonego wieku uczestników.

Pacjentów z rozpoznaną celiakią podzielono w oparciu o czas stosowania diety bezglutenowej, ustalonego na podstawie wywiadu oraz dokumentacji medycznej z Poradni Gastroenterologii Dziecięcej na trzy podgrupy:

- A. Dzieci z nowo rozpoznaną celiakią stosujących dietę bezglutenową nie dłużej niż 12 miesięcy lub nieleczone,
- B. Dzieci ściśle przestrzegające diety bezglutenowej od 1 do 5 lat,
- C. Dzieci na ścisłej diecie bezglutenowej powyżej 5 lat.

Kryteria włączenia do badania:

- 6-18 rok życia
- Zgoda na wykonanie badań

Kryteria wyłączenia:

- Brak zgody na udział w badaniu

- Urazy narządu wzroku w przeszłości
- Przebyte operacje okulistyczne
- Zapalenie błony naczyniowej w wywiadzie
- Wada refrakcji $> \pm 3$ Dsph lub $\pm 2,5$ Dcyl
- Powikłania okołoporodowe i wrodzone choroby mogące mieć wpływ na funkcjonowanie narządu wzroku
- Zespoły genetyczne lub inne choroby układowe mogące mieć wpływ na narząd wzroku

Wszyscy uczestnicy otrzymali pisemną informację na temat planowanych badań. Zostały one wykonane w latach 2021-2023 po uzyskaniu świadomej, pisemnej zgody rodziców bądź opiekunów prawnych dzieci do 16 roku życia, a w przypadku osób w wieku 16-18 lat – również ich zgody. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy KB 462/2020.

6.2 Badanie podmiotowe

Badanie rozpoczęło się od wywiadu z uczestnikiem badania i jego opiekunami. Obejmowało pytania o stosowaną dietę (w przypadku diety bezglutenowej również o jej przestrzeganie), aktualne dolegliwości okulistyczne oraz przebyte operacje, urazy, choroby i zapalenia oczu. Wywiad dotyczył też ewentualnych powikłań oraz chorób okresu okołoporodowego, chorób przewlekłych u badanego oraz występowania chorób okulistycznych w rodzinie. W przypadku obecności wady refrakcji pytano również o zaleconą korekcję okularową. Uzyskane informacje weryfikowano na podstawie dokumentacji medycznej z Poradni Gastroenterologii Dziecięcej. W ten sposób określono również czas stosowania i stopień przestrzegania diety bezglutenowej.

6.3 Badanie parametrów laboratoryjnych

Pobranie krwi odbywało się w Gabinetcie Zabiegowym przy Poradni Gastroenterologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr A. Jurasza w Bydgoszczy, a jej analizy przeprowadzane były przez laboratorium tegoż szpitala. Pacjenci dobrowolnie zgłaszali się na badanie w ciągu miesiąca od wykonania badania okulistycznego. W ramach analizy określano stężenia następujących parametrów: witaminy D₃, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, magnezu, wapnia, hemoglobiny, ferrytyny, żelaza, hormonu tyreotropowego

(TSH), trijodotyroniny (FT3), wolnej frakcji tyroksyny (FT4) oraz przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) w klasie IgA. U osób z niedoborem immunoglobulin klasy A, badano przeciwciała w klasie IgG (IgG anty-tTG). Interpretacja wyników odbywała się z wykorzystaniem wartości referencyjnych stosowanych przez wspomniane laboratorium. Zakres norm dla wyników badań laboratoryjnych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 – Zakres norm dla wyników badań laboratoryjnych

<i>Parametr</i>	<i>Zakres norm</i>
	<10 ng/ml – ciężki niedobór
Witamina D ₃	10-30 ng/ml – niedobór 30-100 ng/ml – stężenie optymalne
Witamina B ₁₂	211-911 pg/ml
Kwas foliowy	>5,38 ng/ml
Magnez	0,66 – 1,07 mmol/l
Wapń	2,1 - 2,7 mmol/l
Hemoglobina	12 - 15 g/dl
Ferrytyna	20 - 250 µg/l
Żelazo	65 - 175 µg/dl
TSH	0,4800 - 4,1700 µIU/ml
FT3	3,0 – 4,7 pg/ml
FT4	0,83 – 1,43 ng/dl
Przeciwciała IgA anty-tTG	1,9 - 20 CU
Przeciwciała IgG anty-tTG	3,8 - 20 CU

6.4 Badanie okulistyczne

W Klinice Okulistyki i Optometrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy, o stałej porze dnia, przeprowadzano badanie okulistyczne obu oczu. Oceniono ostrość wzroku do dali i do bliży, dokonano pomiaru refrakcji, a także mierzono ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). Przeprowadzono również badanie przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej. Zakres badań rozszerzono o pomiar gęstości komórek śródbłonka

(CD), badanie grubości rogówki (CCT), badanie czasu przerwania filmu łzowego (TBUT), a także o badania przy użyciu aparatu IOL Master 700 oraz optycznej koherentnej tomografii oka (OCT).

6.4.1 Badanie ostrości wzroku

Badanie ostrości wzroku przeprowadzano za pomocą tablic Snellena. Określano najlepiej skorygowaną ostrość wzroku z odległości pięciu metrów. Badanie przeprowadzane było dla każdego oka osobno, rozpoczynając od oka prawego. Zastosowano pełną obturację oka, które nie podlegało badaniu. Najlepszą skorygowaną ostrość wzroku opisywano jako 1,0.

6.4.2 Badanie refrakcji

Badanie wykonano za pomocą autorefraktometru (Topcon KR800) bez zastosowania porażenia akomodacji. Na podstawie wyników autorefraktometru i badania przy pomocy tablic Snellena, subiektywnie oceniono refrakcję. Badane dzieci zakwalifikowano do jednej z czterech grup: normowzrocznych (bez wady refrakcji), krótkowzrocznych (refrakcja poniżej -0,5 dioptrii sferycznych), nadwzrocznych (refrakcja powyżej +0,5 dioptrii sferycznych), oraz z astygmatyzmem (powyżej 0,5 dioptrii cylindrycznej). Ekwiwalent sferyczny wady wzroku obliczono posługując się wynikami z subiektywnego badania refrakcji.

6.4.3 Pachymetria i badanie gęstości komórek śródbłonka

Badanie wykonano za pomocą mikroskopu spekularnego Tomey EM-3000. Wyniki pomiarów CCT przedstawiono w mikrometrach (μm), natomiast CD w ilości komórek na milimetr kwadratowy (komórki/ mm^2).

6.4.4 Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego

Badanie wykonano przy użyciu tonometru bezkontaktowego air-puff (Topcon CT80). Wyniki przedstawiono w milimetrach słupka rtęci (mmHg). Za normę przyjęto wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego pomiędzy 10 a 21 mmHg.

6.4.5 Badanie przedniego odcinka oka

Badanie wykonano przy pomocy lampy szczelinowej z biomikroskopem (model Mediworks S260). Zakres badania obejmował analizę następujących elementów: aparatu ochronnego oka, rogówki, tęczówki, źrenicy, soczewki oka i jej torebek, a także głębokości i przezierności komory przedniej oka.

6.4.6 Badanie tylnego odcinka gałki ocznej

Badanie wykonano przy pomocy lampy szczelinowej z biomikroskopem (model Mediworks S260 przy użyciu soczewki VOLK Digital Wide Field (VDGTLWF). Wykonywano je jako ostatnie, po uprzednim rozszerzeniu źrenicy za pomocą kropli Tropicamidum 0,5%. Oceniono tarczę nerwu wzrokowego, naczynia tylnego odcinka gałki ocznej, plamkę żółtą oraz obwód siatkówki.

6.4.7 Ocena wrażliwości na kontrast

Badanie przeprowadzono za pomocą tablic Pelli-Robson z odległości 40 centymetrów bez korekcji okularowej, bądź z noszoną przez uczestników badania. Test wykonano w środowisku bez odbłasków, przy jednolitym oświetleniu. Badano każde oko osobno, począwszy od oka prawego, z zastosowaniem pełnej obturacji drugiego oka. Procedura wymagała od uczestników badania czytania zestawów trzech liter z trzech tablic, o różnym kontraście. Badanie przerywano, gdy pacjent błędnie odczytał dwie z trzech liter w rzędzie. Wyższy wynik testu oznaczał lepszą wrażliwość kontrastową. Za normę uznano wynik 2,0, który oznaczał, że badany przeczytał przynajmniej 2 z 3 liter w rzędzie, przy kontraście 1% (wrażliwość kontrastowa = 100%).

6.4.8 Badanie czasu przerwania filmu łzowego (TBUT)

Test przerwania filmu łzowego wykonywano podając do worka spojówkowego niewielką ilość fluoresceiny za pomocą pasków Fluorotouch nasączonych solą fizjologiczną. Następnie, po kilkukrotnym mrugnięciu, rozpoczynając od oka prawego, dokonywano oceny powierzchni oka w lampie szczelinowej używając światła kobaltowego. Mierzono czas jaki upłynął od ostatniego mrugnięcia do momentu pojawienia się pierwszej

przerwy w filmie łzowym. Procedurę powtarzano trzykrotnie dla każdego oka. Wyliczono średnią z uzyskanych wyników. Rezultaty wyrażono w sekundach (s).

6.4.9 Badanie parametrów przedniego odcinka oka aparatem IOL Master 700

Za pomocą biometru optycznego (IOL Master 700) wykorzystującego optyczną koherentną tomografię ze strojonym źródłem światła (SS-OCT) dokonano pomiaru długości osiowej gałki ocznej (AL), głębokości komory przedniej (ACD) oraz pomiaru grubości soczewki (LT). Uzyskane wyniki wyrażono w milimetrach (mm).

6.4.10 Optyczna koherentna tomografia oka

Za pomocą aparatu do optycznej koherentnej tomografii oka (DRI OCT Triton plus) w technologii SS-OCT dokonano pomiarów grubości siatkówki w dołku (CMT), grubości naczyńki (CT), grubości włókien nerwowych (RNFL), grubości warstwy komórek zwojowych siatkówki w plamce (GCL+) i grubości warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych w plamce (GCL++). Oprogramowanie urządzenia obliczało wartości liczbowe dla powyższych parametrów na podstawie wykonanych skanów. Za pomocą optycznej koherentnej tomografii przedniego odcinka oka (AS-OCT) dokonano pomiarów wysokości menisku łzowego (TMH).

CMT mierzona została jako odległość od błony granicznej wewnętrznej (ILM), do granic nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE).

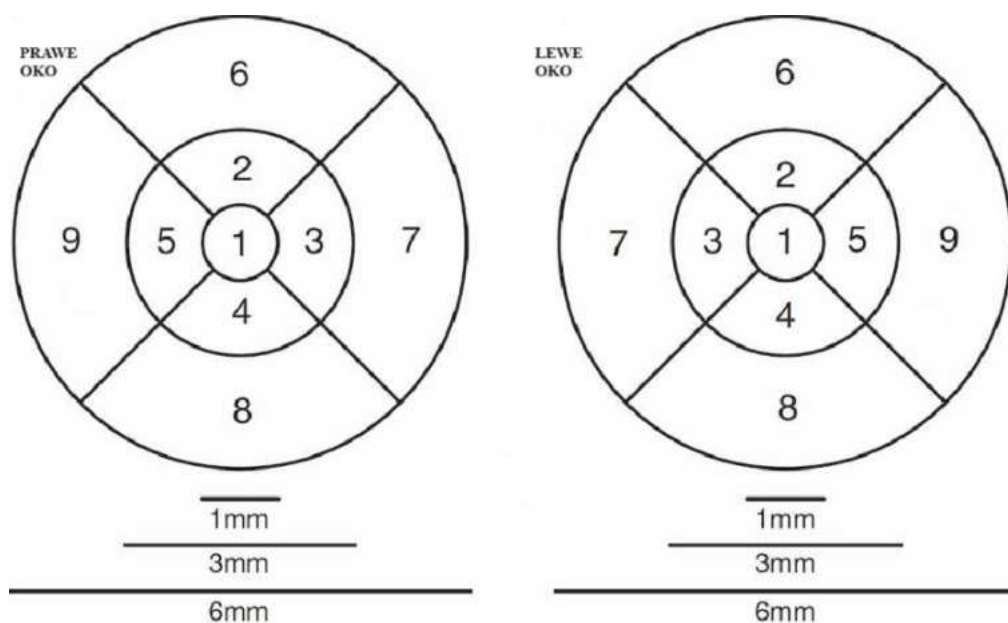
Grubość naczyńki mierzona była jako odległość między błoną Brucha, a granicą naczyńkowo-twardówkową. Do jej oceny użyto standardową siatkę ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) składającą się z dwóch pierścieni o średnicach 1-3 mm (wewnętrzny) i 3-6 mm (zewewnętrzny). Każdy z nich podzielony jest na cztery kwadranty: górny, dolny, skroniowy i nosowy. Wynik grubości naczyńki z dziewięciu stref od N1 do N9 stanowi wartość uśrednioną, obliczoną dla każdego sektora siatki, zgodnie ze schematem przedstawionym na Rycinie 3.

Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) mierzono jako odległość od granicy ILM z RNFL, do wewnętrznej granicy warstwy komórek zwojowych siatkówki (GCL).

Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+) mierzona była jako odległość od granicy RNFL z warstwą komórek zwojowych (GCL) do granicy warstwy splotowatej wewnętrznej (IPL) z warstwą jądrzastą wewnętrzną (INL). Składają się na nią dwie warstwy siatkówki GCL i IPL.

Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce z warstwą włókien nerwowych (GCL++) określano na podstawie odległości między ILM, a granicą IPL z INL. Składają się na nią trzy warstwy siatkówki: RNFL, GCL i IPL.

Menisk łzowy to cienka warstwa filmu łzowego, która tworzy się na brzegu powieki. Wysokość menisku łzowego (TMH) mierzono manualnie przy pomocy AS-OCT na liniowym, pionowym skanie brzegu powieki dolnej, wykonanym tuż po mrugnięciu. Wyniki wszystkich parametrów mierzonych za pomocą aparatu OCT przedstawiono w mikrometrach (μm).



Rycina 3. Schemat siatki ETDRS do oceny grubości naczyniówki dla oka prawego i lewego

6.5 Analiza statystyczna

Dane zostały zgromadzone przy użyciu arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 2019. Uzyskane wyniki badań i analizy statystyczne zestawiono za pomocą programu Microsoft Office Excel 2019 oraz Statistica 13 TIBCO 2 Software Inc.

W przypadków danych o charakterze ilościowym wyniki opisano przy użyciu następujących parametrów: N – liczebność, \bar{x} – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie

standardowe oraz dodatkowo w przypadku wieku: 95% CI - przedział ufności dla średniej, Me – mediana, Min. – minimum, Max. – maksimum, Q1- kwartyl pierwszy, Q3- kwartyl trzeci.

Dane o charakterze zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) zostały opisane przez zestawienie liczby przypadków (N) i ich procentowy udział (%) w badanej grupie.

Do oceny rozkładu zmiennych (płeć, wiek, wyniki badań okulistycznych w grupach badanej i kontrolnej) zastosowano test chi-kwadrat (χ^2).

Do porównania średnich (wieku, badań laboratoryjnych, wyników badań okulistycznych) w grupie badanej i kontrolnej zastosowano test t-Student (t).

Do porównania średnich stężeń badań laboratoryjnych i wyników badań okulistycznych w grupach wiekowych i w grupach uwzględniających czas stosowania diety bezglutenowej zastosowano test analizy wariancji ANOVA (F) dla wielu grup.

W celu znalezienia związków korelacji pomiędzy badaniami okulistycznymi i wynikami badań laboratoryjnych, a czasem stosowania diety bezglutenowej zastosowano analizę korelacji r Pearsona (r). W celu znalezienia związków korelacji pomiędzy badaniami okulistycznymi, a przeciwciałami IgA anty-tTG zastosowano analizę korelacji R Spearmana (R).

Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono w sposób: średnia \pm odchylenie standardowe.

7. WYNIKI BADAŃ

W ramach analizy wyników badań opisano charakterystykę badanej populacji dziecięcej z uwzględnieniem płci i wieku uczestników. Wzięto również pod uwagę wiek badanych w momencie rozpoznania choroby oraz czas trwania leczenia. Przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych oraz okulistycznych uczestników badania. Analizowano wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na badane parametry. Obliczono korelacje wybranych badań.

7.1 Charakterystyka grup

W grupie badanej znajdowały się 62 dzieci z celiakią. Wśród nich dziewczynek było prawie dwukrotnie więcej niż chłopców (41 versus 21). Średni wiek dzieci z celiakią wyniósł $12 \pm 3,38$ lat, a osób w grupie kontrolnej $11,40 \pm 3,33$ lat. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną pod względem płci ($p=0,16$) oraz wieku ($p=0,31$). Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badań przedstawiono w Tabeli 4 i 5.

Tabela 4 – Charakterystyka płci badanych w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	N	%	N	%
Dziewczynki	41	66%	34	54%
Chłopcy	21	34%	29	46%
Ogółem	62	100%	63	100%

$$\chi^2=1,93, p=0,16$$

Tabela 5 – Charakterystyka wieku badanych w grupie badanej i kontrolnej

	N	\bar{x}	-95%	+95%	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Grupa badana	62	12,00	11,14	12,86	12	6	17	9	15	3,38
Grupa kontrolna	63	11,40	10,56	12,24	12	6	16	8	14	3,33

$$t=1, p=0,31$$

Pacjentów obu grup podzielono, w oparciu o kryterium wiekowe, na trzy podgrupy.

Każda z nich obejmuje czteroletni okres:

- wczesnoszkolny – od 6 do 9 roku życia,
- szkolny – od 10 do 13 roku życia,
- młodzieńczy - od 14 do 17 roku życia.

Charakterystykę badanych w grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 – Charakterystyka badanych w grupach wiekowych

Wiek	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	N	%	N	%
6-9 lat	18	29%	23	36%
10-13 lat	20	32%	18	29%
14-17 lat	24	39%	22	35%
Razem	62	100%	63	100%

$\chi^2=0,79, p=0,67$

W grupie badanej wiek rozpoznania choroby mieścił się w zakresie od pierwszego do szesnastego roku życia. Średnia wieku w momencie diagnozy wyniosła $7,87 \pm 3,87$ lat, przy medianie równej 8 lat. Dane przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7 – Statystyka opisowa wieku rozpoznania choroby badanych

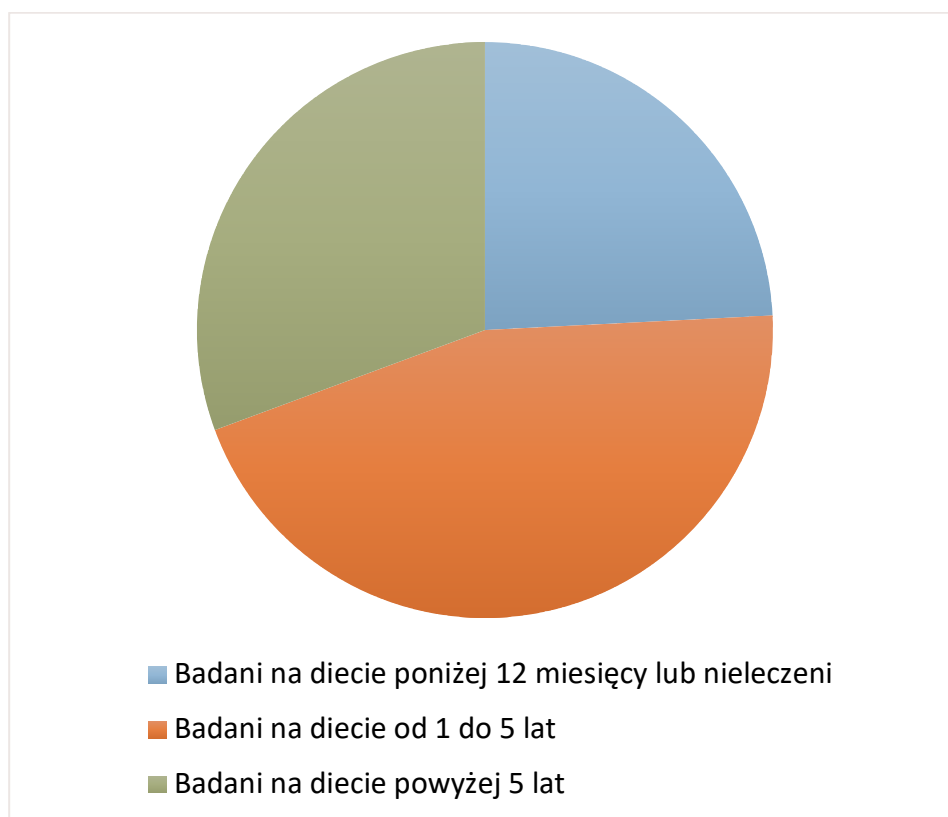
Wiek	N	x	-95%	+95%	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
rozpoznania choroby										
Grupa badana	62	7,87	6,89	8,85	8	1	16	5	11	3,87

Średni czas stosowania diety bezglutenowej u osób z celiakią wyniósł $3,93 \pm 3,2$ lata. U połowy chorych okres ten mieścił się w przedziale od 2 lat do 7 lat. Dane przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8 – Statystyka opisowa czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Czas stosowania diety bezglutenowej	N	\bar{x}	-95%	+95%	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Grupa badana	62	3,93	3,12	4,74	4	0	10	2	7	3,20

Uwzględniając czas trwania leczenia dzieci z celiakią podzielono je na trzy grupy. Pierwsza grupa to osoby z nowo rozpoznaną celiakią, na diecie bezglutenowej poniżej 12 miesięcy oraz nieleczone, łącznie 15 osób (24%). Druga grupa to osoby deklarujące niespożywanie glutenu od ponad roku do pięciu lat - 28 osób (45%). Trzecia grupa to osoby na diecie bezglutenowej ponad 5 lat - 19 osób (31%). Odsetkowy rozkład badanych przedstawiono na diagramie kołowym (Rycina 4).



Rycina 4. Podział grupy badanej ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej

7.2 Wyniki badań laboratoryjnych

Porównano wyniki badań laboratoryjnych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej. Pod uwagę wzięto średnie stężenia wybranych parametrów laboratoryjnych oraz odsetek osób z wynikami badań poniżej lub powyżej przyjętych norm.

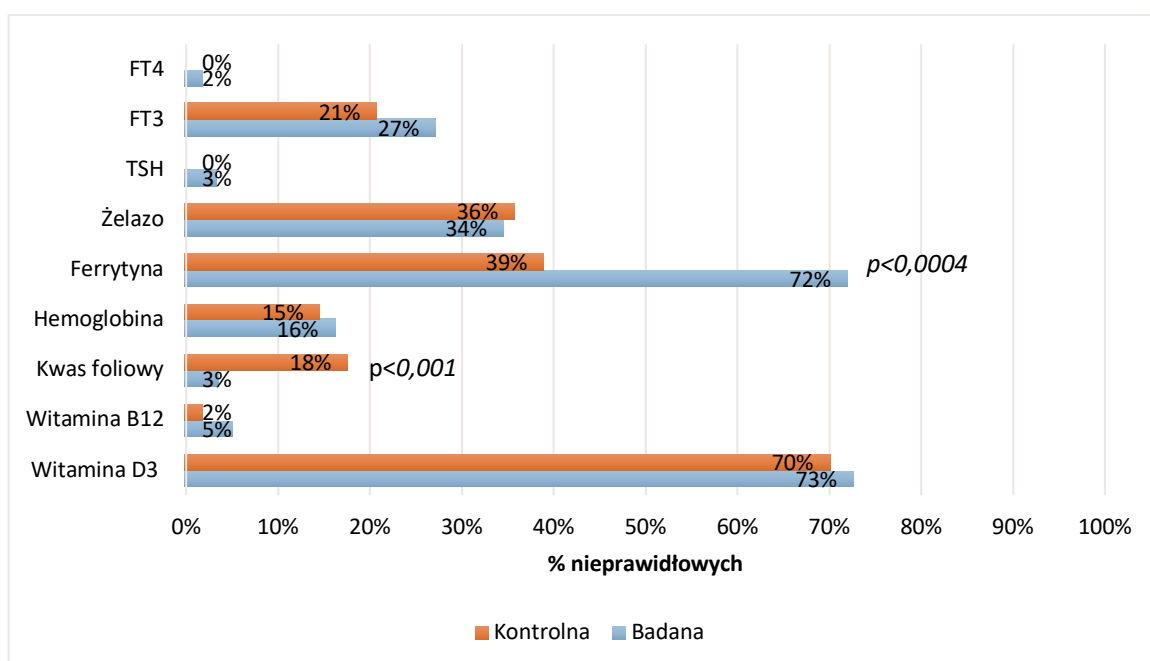
Średnie stężenia witaminy D₃, witaminy B₁₂, magnezu, wapnia, hemoglobiny, żelaza, TSH i FT4 nie różniły się istotnie statystycznie w grupie badanej i kontrolnej. Analiza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie średniego stężenia ferrytyny ($p=0,00003$), kwasu foliowego ($p=0,001$) oraz FT3 ($p=0,001$). Średnie stężenie witaminy D₃ było niższe w stosunku do normy w obu badanych grupach. Średnie stężenie ferrytyny było poniżej normy tylko w grupie dzieci z celiakią. Szczegółowe dane zaprezentowano w Tabeli 9.

Tabela 9 – Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie badanej i kontrolnej (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie między grupą badaną i kontrolną)

Parametr (jednostka)	Grupa badana			Grupa kontrolna			t	p
	N	x	SD	N	x	SD		
Witamina D ₃ (ng/ml)	62	27,89	12,47	60	26,07	11,55	0,84	0,40
Witamina B ₁₂ (pg/ml)	59	442,34	144,49	58	411,67	146,56	1,14	0,26
Kwas foliowy (ng/ml)	58	11,83	4,86	57	8,99	3,84	3,48	0,001
Magnez (mmol/l)	60	0,82	0,05	57	0,84	0,07	-2,02	0,051
Wapń (mmol/l)	60	2,43	0,09	57	2,43	0,07	-0,26	0,79
Hemoglobina (g/dl)	62	13,17	1,11	62	13,33	0,98	-0,89	0,37
Ferrytyna (µg/l)	57	16,56	9,47	54	27,28	15,63	-4,39	0,00003
Żelazo (µg/dl)	58	83,75	35,95	56	83,41	33,86	0,05	0,96
TSH (uIU/ml)	61	2,32	1,50	59	2,02	0,88	1,35	0,18
FT3 (pg/ml)	59	4,44	0,64	58	4,04	0,65	3,37	0,001
FT4 (ng/dl)	60	1,13	0,14	58	1,13	0,15	-0,09	0,93

Oceniono odsetek uczestników badania z wynikami badań laboratoryjnych poniżej normy. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie zaobserwowano wyników poniżej

wartości referencyjnych dla wapnia i magnezu. Najwyższy odsetek nieprawidłowych wyników w obu grupach dotyczył witaminy D₃ (73% u osób z celiakią i 70% u zdrowych ochotników, p=0,75). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną w liczbie osób z wynikami poniżej normy w zakresie stężeń witaminy B₁₂ (p=0,29), hemoglobiny (p=0,9), żelaza (p=0,89), TSH (p=0,08), FT3 (p=0,41) oraz FT4 (p=0,24). Istotnie wyższy odsetek pacjentów z niedoborem kwasu foliowego we krwi zaobserwowano w grupie kontrolnej w porównaniu do dzieci z celiakią (p=0,01). Natomiast, w przypadku ferrytyny, istotnie więcej nieprawidłowych wyników odnotowano w grupie dzieci z chorobą trzewną (p=0,00004). Odsetek badanych obu grup z wynikami poniżej normy przedstawiono na Rycinie 5.



Rycina 5. Odsetek wyników badań laboratoryjnych poniżej normy w grupie badanej i kontrolnej

Analizowano również odsetek uczestników badania z wynikami badań laboratoryjnych powyżej normy. W grupie badanej wyniki przekraczające górną granicę normy odnotowano w zakresie parametrów: FT3 u 7 badanych (12%), TSH u 4 z nich (7%), FT4 u 1 osoby (2%), hemoglobiny u 1 osoby (2%) oraz żelaza u 1 osoby (2%). W grupie kontrolnej wyniki przekraczające górną granicę normy dotyczyły: FT3 u 10 osób (17%), hemoglobiny

u 4 osób (6%), TSH u 2 osób (3%). We wszystkich przypadkach uzyskane wyniki znajdowały się blisko górnej granicy normy i nie były istotne klinicznie.

U dzieci z celiakią oznaczono stężenie przeciwciał anty-tTG. W tej grupie 60 badanych miało prawidłowe stężenie całkowitego IgA - zbadano u nich stężenie anty-tTG w klasie IgA. U dwóch pacjentów z niedoborem przeciwciał IgA, oznaczono stężenie przeciwciał anty-tTG w klasie IgG. Stężenie obu grup przeciwciał anty-tTG mieściło się w granicach normy u 35 dzieci z celiakią (56%). Pozostała część grupy badanej miała wyniki nieprawidłowe – 27 osób (44%). W Tabeli 10 przedstawiono rozkład stężenia przeciwciał anty-tTG w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej.

U osób z grupy kontrolnej oznaczono oba typy przeciwciał, IgA i IgG anty-tTG. Nie stwierdzono nieprawidłowych wyników.

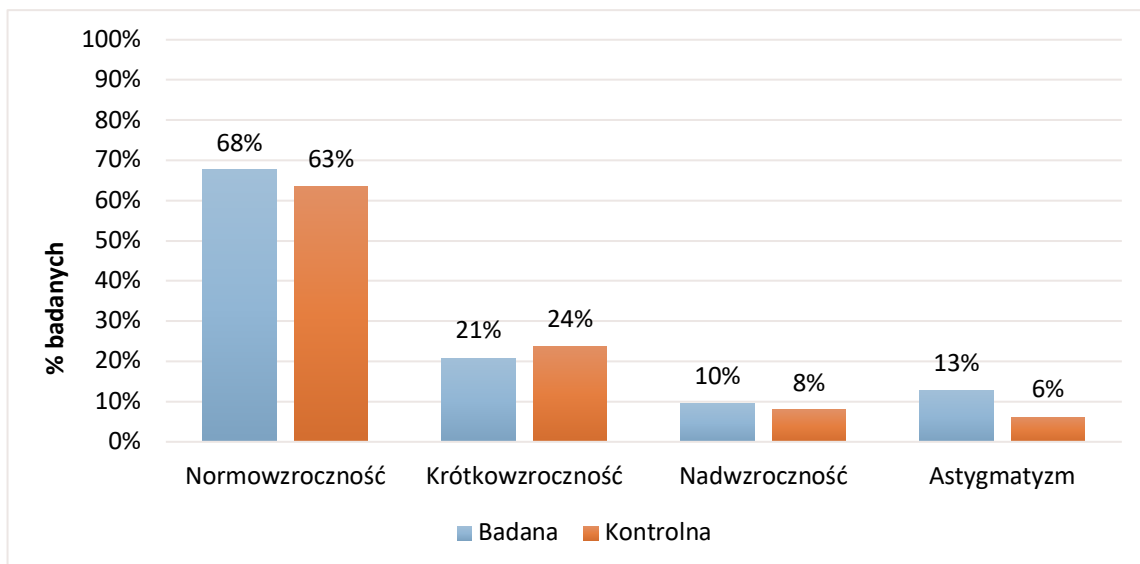
Tabela 10 – Rozkład stężeń przeciwciał anty-tTG w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Czas stosowania diety bezglutenowej	Stężenie przeciwciał anty-tTG					
	N	\bar{x}	SD	Q1	Me	Q3
poniżej 1 roku	15	768,99	1417,62	36,90	91,80	647,50
od 1 do 5 lat	28	58,60	150,91	6,65	12,00	28,90
Powyżej 5 lat	19	21,24	50,36	3,00	6,10	15,50
Ogółem	62	219,02	755,27	5,30	12,65	48,80

7.3 Wyniki badań okulistycznych

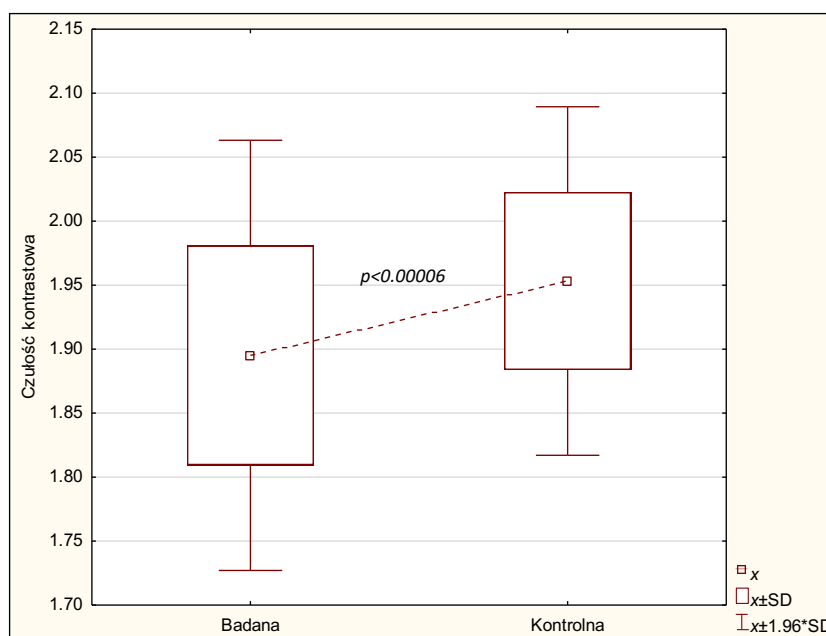
W badaniach okulistycznych oceniono obie gałki oczne, jednak dla potrzeb analizy statystycznej uwzględniono tylko oko prawe. Analizie poddano wyniki badań 62 oczu osób z grupy badanej i 63 oczu z grupy kontrolnej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu normowzroczności ($p=0,61$), krótkowzroczności ($p=0,70$), nadwzroczności ($p=0,73$) oraz astygmatyzmu ($p=0,20$) pomiędzy obiema grupami. Wyniki analiz przedstawiono na Rycinie 6.

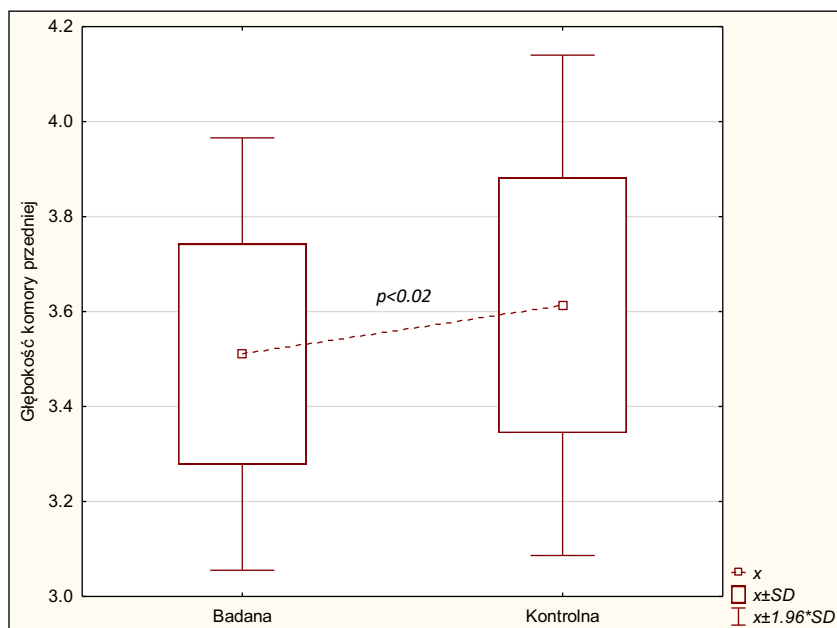


Rycina 6. Porównanie odsetka wad refrakcji w grupie badanej i kontrolnej

Istotne różnice między badanymi z celiakią, a grupą kontrolną odnotowano w średnich wynikach czułości kontrastowej ($p=0,00006$). Dane przedstawiono na Rycinie 7. Ponadto średni wynik ACD był istotnie niższy u dzieci i młodzieży z celiakią w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,02$), co przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 7. Porównanie wyników badania czułości kontrastowej w grupie badanej i kontrolnej



Rycina 8. Porównanie wyników badania głębokości komory przedniej w grupie badanej i kontrolnej

Średni wynik badania ostrości wzroku nie różnił się między badanymi grupami, u osób z celiakią wyniósł $0,97 \pm 0,12$, a w grupie kontrolnej $0,98 \pm 0,09$ ($p=0,55$). Ponadto średnie wyniki ekwiwalentu sferycznego, IOP oraz wyniki testu TBUT, CCT, CD, AL i LT nie różniły się istotnie między grupą badaną i kontrolną (odpowiednio $p=0,51$; $p=0,31$; $p=0,91$; $p=0,54$; $p=0,08$; $p=0,21$; $p=0,10$). Rozkład wyników przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11 – Porównanie wyników badań okulistycznych w grupie badanej i kontrolnej (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

Grupa	\bar{x}	SD	p
<i>Ostrość wzroku</i>			
Badana	0,97	0,12	0,55
Kontrolna	0,98	0,09	
<i>Średni ekwiwalent sferyczny</i>			
Badana	-0,19	0,76	0,51
Kontrolna	-0,27	0,62	
<i>Ciśnienie wewnątrzgałkowe</i>			
Badana	18,29	2,92	0,31
Kontrolna	17,79	2,63	

<i>Czas przzerwania filmu łzowego</i>			
Badana	12,60	4,43	0,91
Kontrolna	12,52	3,68	
<i>Grubość rogówki w centrum</i>			
Badana	548,26	32,46	0,54
Kontrolna	551,79	32,51	
<i>Gęstość komórek śródbłonna</i>			
Badana	2979,37	271,87	0,08
Kontrolna	3064,81	276,31	
<i>Czułość kontrastowa</i>			
Badana	1,90	0,09	
Kontrolna	1,95	0,07	0,00006
<i>Głębokość komory przedniej</i>			
Badana	3,51	0,23	
Kontrolna	3,61	0,27	0,02
<i>Długość gałki ocznej</i>			
Badana	22,99	1,02	
Kontrolna	23,19	0,83	0,21
<i>Grubość soczewki</i>			
Badana	3,52	0,19	
Kontrolna	3,47	0,18	0,10

W analizie wyników badań tylnego odcinka gałki ocznej CMT oraz grubość naczyniówki mierzona w dziewięciu strefach (N1-N9), jej wartość zsumowana (średnia N1-N9), a także TMH nie wykazały istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną (wszystkie $p > 0,05$).

Średnie wartości okołotarczowej grubości RNFL mierzone w czterech segmentach: górnym (RNFL S), dolnym (RNFL I), nosowym (RNFL N) i skroniowym (RNFL T), a także jako suma wszystkich powyższych stref (RNFL średnia) oraz RNFL w plamce były zbliżone w obu badanych grupach (odpowiednio $p=0,35$; $p=0,65$; $p=0,74$; $p=0,72$; $p=0,42$; $p=0,16$). Podobnie, średnie wyniki grubości GCL+ i GCL++ nie różniły się istotnie między grupą badaną i kontrolną (odpowiednio $p=0,08$ i $p=0,054$). Dane przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12 - Porównanie parametrów mierzonych za pomocą aparatu OCT w grupie badanej i kontrolnej

<i>Grupa</i>	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>p</i>
<i>Grubość siatkówki w dołku (CMT)</i>			
Badana	243,00	20,02	0,42
Kontrolna	240,17	19,19	
<i>Grubość naczyniówki N1</i>			
Badana	319,55	78,36	0,94
Kontrolna	318,62	68,61	
<i>Grubość naczyniówki N2</i>			
Badana	326,84	75,55	0,43
Kontrolna	316,98	64,57	
<i>Grubość naczyniówki N3</i>			
Badana	286,02	80,44	0,98
Kontrolna	286,30	68,54	
<i>Grubość naczyniówki N4</i>			
Badana	307,82	81,82	0,99
Kontrolna	307,92	69,54	
<i>Grubość naczyniówki N5</i>			
Badana	322,48	70,36	0,86
Kontrolna	320,46	63,84	
<i>Grubość naczyniówki N6</i>			
Badana	322,15	71,90	0,63
Kontrolna	316,44	60,39	
<i>Grubość naczyniówki N7</i>			
Badana	221,87	71,82	0,85
Kontrolna	224,14	64,03	
<i>Grubość naczyniówki N8</i>			
Badana	292,03	73,13	0,76
Kontrolna	295,79	66,39	
<i>Grubość naczyniówki N9</i>			
Badana	305,89	56,81	0,91
Kontrolna	307,05	59,22	
<i>Średnia grubość naczyniówki N1-N9</i>			
Badana	300,52	69,42	0,91
Kontrolna	299,30	60,34	
<i>Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL Total)</i>			
Badana	107,32	8,99	0,42
Kontrolna	108,68	9,95	
<i>RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)</i>			
Badana	130,85	16,60	0,35

Kontrolna	133,57	15,77	
<i>RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)</i>			
Badana	136,87	17,18	0,65
Kontrolna	138,43	21,67	
<i>RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)</i>			
Badana	81,42	14,73	0,74
Kontrolna	82,24	13,23	
<i>RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL S)</i>			
Badana	80,08	10,73	0,72
Kontrolna	80,70	9,03	
<i>RNFL w plamce</i>			
Badana	39,74	4,12	0,16
Kontrolna	40,81	4,41	
<i>Warstwa komórek zwojowych siatkówki (GCL+)</i>			
Badana	67,32	4,45	0,08
Kontrolna	68,71	4,61	
<i>Warstwa komórek zwojowych siatkówki z warstwą włókien nerwowych (GCL++)</i>			
Badana	107,03	7,48	0,054
Kontrolna	109,57	7,12	
<i>Wysokość menisku łzowego (TMH)</i>			
Badana	200,76	53,50	0,91
Kontrolna	199,81	41,22	

W kolejnym etapie poddano analizie wyniki badań okulistycznych w zależności od wieku. W trzech podgrupach obejmujących okresy: wczesnoszkolny, szkolny i młodzieńczy, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej istotnie zmieniała się częstość występowania nadwzroczności (odpowiednio $p=0,001$ i $0,02$) oraz średnie wartości AL (odpowiednio $p=0,02$ i $p=0,04$), CD (odpowiednio $p=0,000004$ i $p=0,02$) oraz RNFL w plamce (dla obu $p=0,01$). W grupie badanej wraz z wiekiem malała liczba osób z nadwzrocznością ($p=0,001$). Częstość występowania astygmatyzmu u osób z celiakią również wykazywała istotne zmiany w grupach wiekowych, choć bez wyraźnego trendu ($p=0,01$). Rozkład wyników wad refrakcji w grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 13 dla grupy badanej, a w Tabeli 14 dla grupy kontrolnej.

Tabela 13 – Częstość występowania wad refrakcji w grupach wiekowych grupy badanej (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

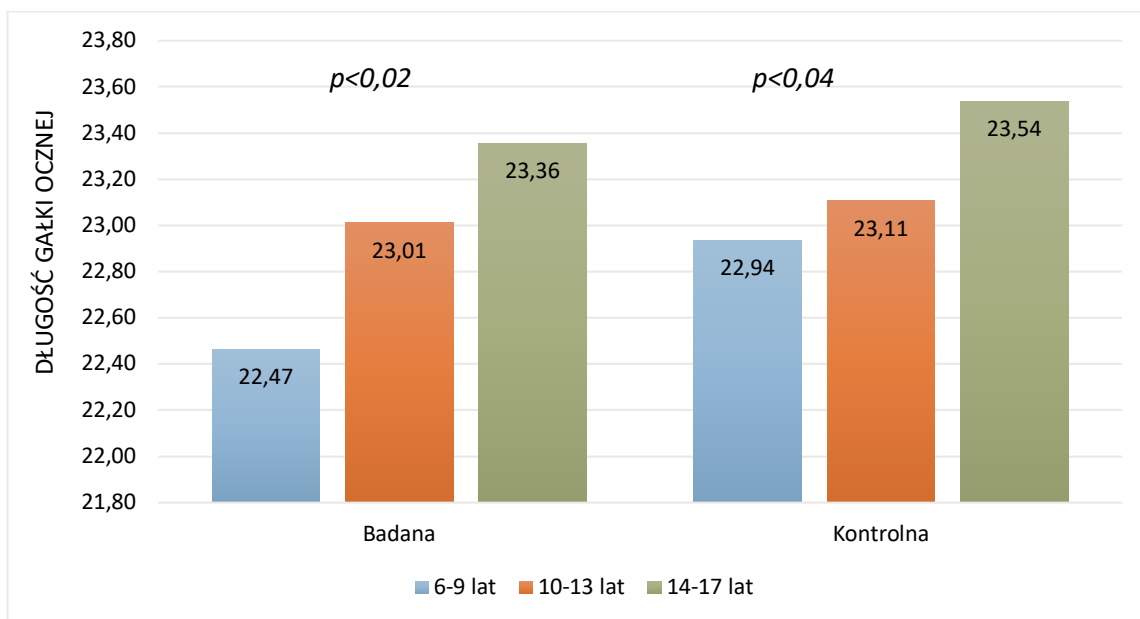
Parametr	Grupa badana						χ^2	p
	6-9 lat		10-13 lat		14-17 lat			
Normowzroczność	9	15%	15	24%	18	29%	3,58	0,17
Krótkowzroczność	3	5%	4	6%	6	10%	0,44	0,79
Nadwzroczność	5	8%	1	2%	0	0%	10,2	0,001
Astygmatyzm	5	8%	0	0%	3	5%	8,32	0,01

Tabela 14 – Częstość występowania wad refrakcji w grupach wiekowych grupy kontrolnej (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

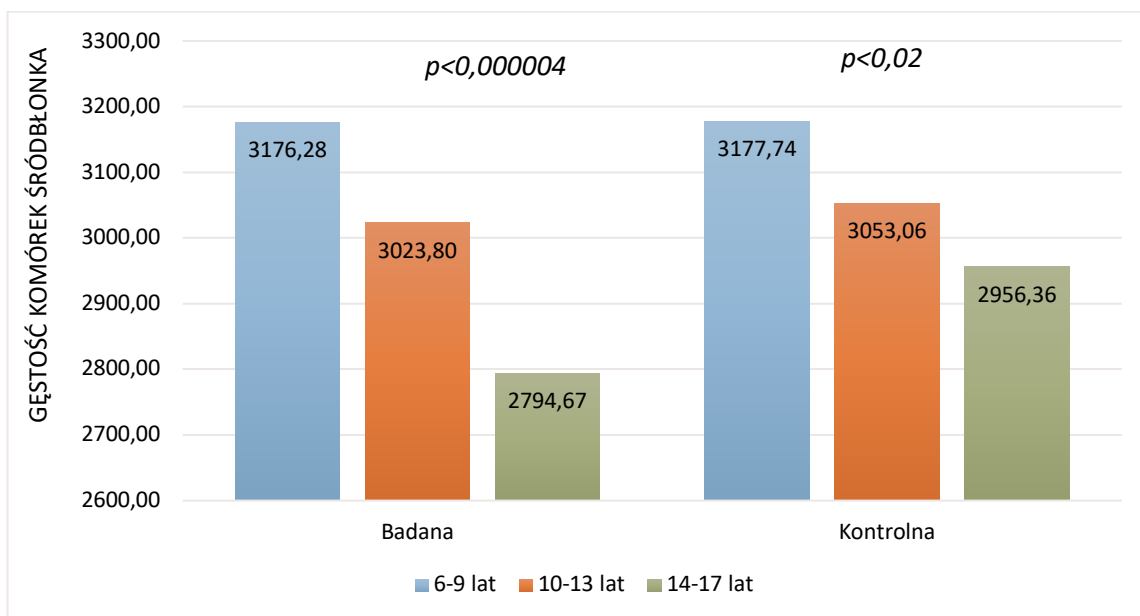
Parametr	Grupa kontrolna						χ^2	p
	6-9 lat		10-13 lat		14-17 lat			
Normowzroczność	16	25%	11	17%	13	21%	0,60	0,74
Krótkowzroczność	4	6%	3	5%	8	13%	2,84	0,24
Nadwzroczność	1	2%	4	6%	0	0%	7,63	0,02
Astygmatyzm	3	5%	0	0%	1	2%	3,84	0,14

Średnia AL była najniższa w grupie najmłodszych dzieci i rosła wraz z wiekiem, co ilustruje Rycina 9. Natomiast średni wynik CD obniżał się wraz z wiekiem, co przedstawiono na Rycinie 10. Średnie wyniki pomiarów grubości RNFL w płamce osiągnęły najwyższe wartości w grupie młodzieńczej, a najniższe w grupie wczesnoszkolnej (Rycina 11).

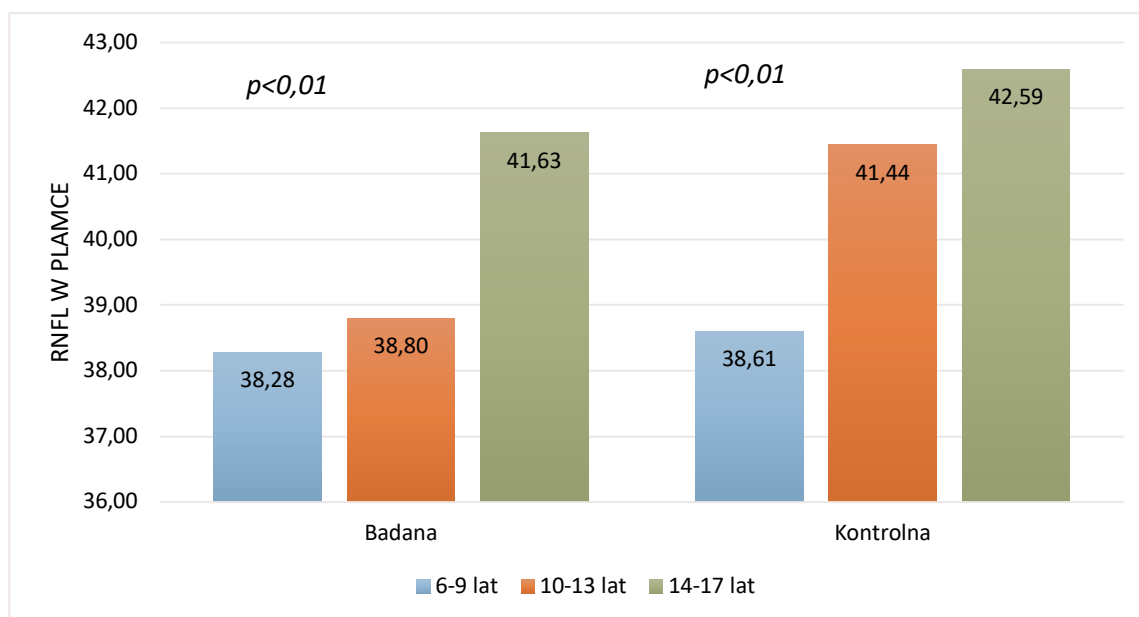
Wyłącznie w grupie kontrolnej, wraz z wiekiem, istotnie zmieniała się średnia wartość parametrów: IOP ($p=0,01$), ACD ($p=0,01$), GCL+ ($p=0,01$), GCL++ ($p=0,01$) i TMH ($p=0,00$). Pozostałe parametry okulistyczne nie wykazywały istotnych różnic między grupami wiekowymi ($p>0,05$). Rozkład wyników badań okulistycznych w grupach wiekowych dla dzieci i młodzieży z celiakią przedstawiono w Tabeli 15, a dla grupy kontrolnej w Tabeli 16.



Rycina 9. Porównanie wyników długości gałki ocznej grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych



Rycina 10. Porównanie wyników gęstości komórek śródbłonna grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych



Rycina 11. Porównanie wyników grubości warstwy włókien nerwowych w plamce grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych

Tabela 15 – Rozkład wyników badań oczu w grupach wiekowych grupy badanej

Parametr okulistyczny	GRUPA BADANA						F	p
	6-9 lat		10-13 lat		14-17 lat			
	x	SD	x	SD	x	SD		
Ostrość wzroku	0,96	0,09	0,96	0,20	1,00	0,00	0,95	0,39
Średni ekwiwalent sferyczny	-0,15	0,50	-0,05	0,96	-0,33	0,74	0,77	0,46
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	19,00	2,66	17,45	2,16	18,46	3,53	1,42	0,25
Czułość kontrastowa	1,86	0,10	1,91	0,08	1,92	0,08	2,99	0,06
Czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT)	11,50	3,59	12,50	4,81	13,49	4,67	1,05	0,36
Głębokość komory przedniej (ACD)	3,44	0,19	3,55	0,29	3,53	0,20	1,16	0,32
Długość gałki ocznej (AL)	22,47	0,71	23,01	1,13	23,36	0,98	4,37	0,02
Grubość soczewki (LT)	3,53	0,17	3,50	0,18	3,54	0,22	0,32	0,73
Grubość rogówki w centrum (CCT)	552,83	25,74	537,80	37,05	553,54	32,11	1,56	0,22
Gęstość komórek śródbłonka (CD)	3176,28	192,89	3023,80	195,83	2794,67	263,05	15,55	0,000004
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	243,89	27,54	239,40	18,51	245,33	14,22	0,50	0,61
Grubość naczyńki N1	299,11	70,18	308,95	71,27	343,71	86,12	2,00	0,14
Grubość naczyńki N2	310,39	65,18	318,35	70,68	346,25	84,87	1,36	0,26
Grubość naczyńki N3	264,39	69,55	273,90	70,29	312,33	91,03	2,25	0,11
Grubość naczyńki N4	288,39	80,77	295,05	75,85	333,04	84,13	1,95	0,15
Grubość naczyńki N5	305,61	68,50	312,75	65,55	343,25	73,18	1,80	0,17

Grubość naczyńówki N6	300,00	61,00	316,05	74,33	343,83	74,10	2,09	0,13
Grubość naczyńówki N7	201,17	57,62	212,30	66,33	245,38	81,23	2,31	0,11
Grubość naczyńówki N8	275,33	70,78	280,20	71,22	314,42	73,67	1,91	0,16
Grubość naczyńówki N9	290,56	59,25	302,45	54,63	320,25	55,60	1,48	0,24
Średnia grubość naczyńówki N1-N9	281,66	63,26	291,11	65,21	322,50	73,83	2,13	0,13
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	106,72	9,59	106,30	7,84	108,63	9,62	0,41	0,66
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	129,22	17,54	130,65	14,59	132,25	17,99	0,17	0,85
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	137,78	23,33	135,30	12,57	137,50	15,71	0,12	0,89
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	79,39	15,88	81,25	15,59	83,08	13,51	0,32	0,73
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	80,78	12,72	77,80	11,54	81,46	8,31	0,68	0,51
Grubość RNFL w plamce	38,28	3,27	38,80	4,62	41,63	3,65	4,68	0,01
Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+)	67,33	4,28	66,50	4,81	68,00	4,34	0,61	0,55
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	105,61	6,71	105,35	8,70	109,50	6,49	2,22	0,12
Wysokość menisku łzowego (TMH)	185,00	43,36	186,50	39,61	219,73	62,44	2,64	0,08

Tabela 16 – Rozkład wyników badań oczu w grupach wiekowych grupy kontrolnej

Parametr okulistyczny	GRUPA KONTROLNA						F	p
	6-9 lat		10-13 lat		14-17 lat			
	x	SD	x	SD	x	SD		
Ostrość wzroku	0,98	0,10	0,97	0,12	1,00	0,00	0,56	0,57
Średni ekwiwalent sferyczny	-0,23	0,50	-0,17	0,83	-0,40	0,54	0,73	0,47
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	17,65	2,82	19,28	2,22	16,73	2,25	5,35	0,01
Czułość kontrastowa	1,95	0,07	1,96	0,06	1,96	0,08	0,22	0,80
Czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT)	12,23	3,69	12,05	2,90	13,21	4,26	0,60	0,55
Głębokość komory przedniej (ACD)	3,52	0,21	3,56	0,26	3,76	0,28	5,52	0,01
Długość gałki ocznej (AL)	22,94	0,79	23,11	0,90	23,54	0,71	3,38	0,04
Grubość soczewki (LT)	3,50	0,14	3,47	0,15	3,44	0,22	0,49	0,62
Grubość rogówki w centrum (CCT)	545,22	30,79	563,11	25,10	549,41	38,12	1,66	0,20
Gęstość komórek śródbłonka (CD)	3177,74	245,70	3053,06	291,35	2956,36	258,93	3,98	0,02
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	236,48	19,53	243,33	21,25	241,45	17,23	0,71	0,49

Grubość naczyńiówki (N1)	312,74	77,29	317,61	69,81	325,59	60,04	0,19	0,82
Grubość naczyńiówki N2	310,91	75,31	308,22	55,87	330,50	59,53	0,74	0,48
Grubość naczyńiówki N3	285,91	78,11	276,50	64,84	294,73	62,60	0,34	0,71
Grubość naczyńiówki N4	304,17	71,13	304,00	77,15	315,05	63,85	0,17	0,84
Grubość naczyńiówki N5	312,39	67,62	323,33	66,35	326,55	59,66	0,30	0,75
Grubość naczyńiówki N6	312,00	65,38	304,17	52,50	331,14	60,66	1,09	0,34
Grubość naczyńiówki N7	223,09	66,46	212,11	59,21	235,09	66,25	0,63	0,53
Grubość naczyńiówki N8	297,70	64,52	286,22	64,58	301,64	71,83	0,28	0,76
Grubość naczyńiówki N9	305,83	56,90	308,78	61,27	306,91	62,60	0,01	0,99
Średnia grubość naczyńiówki N1-N9	296,08	64,70	293,44	60,17	307,46	57,63	0,31	0,73
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	106,30	7,35	107,56	9,41	112,09	12,03	2,14	0,13
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	130,74	10,51	131,44	13,42	138,27	20,90	1,54	0,22
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	136,57	18,65	136,94	20,82	141,59	25,59	0,35	0,70
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	78,87	12,95	80,11	12,80	87,50	12,78	2,88	0,06
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	79,30	7,77	81,89	8,86	81,18	10,51	0,45	0,64
Grubość RNFL w płamce	38,61	3,94	41,44	5,22	42,59	3,20	5,55	0,01
Grubość warstwy komórek zwojowych w płamce (GCL+)	69,04	4,12	66,22	4,41	70,41	4,55	4,67	0,01
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	107,70	6,53	107,50	6,90	113,23	6,70	5,04	0,01
Wysokość menisku łzowego (TMH)	180,61	23,37	190,50	39,47	227,50	43,61	10,29	0,00

7.4 Wyniki badań a czas stosowania diety bezglutenowej

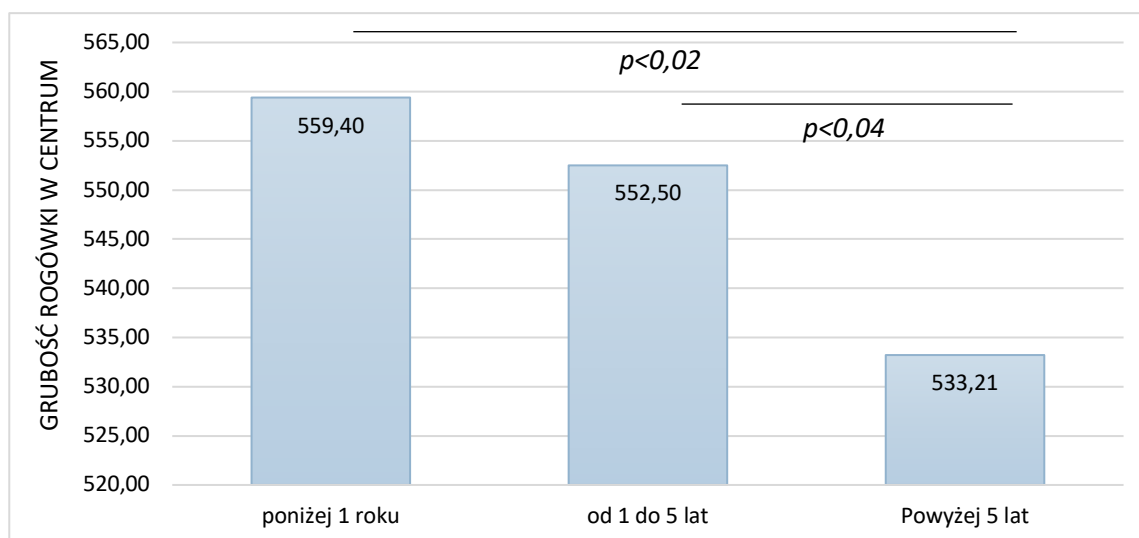
Analizowano wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na średnie wyniki badań laboratoryjnych i okulistycznych. Stwierdzono, że dłuższy czas stosowania diety bezglutenowej u dzieci z celiakią istotnie wpływa na stężenie we krwi kwasu foliowego ($p=0,003$), witaminy B₁₂ ($p=0,01$) i hemoglobiny ($p=0,04$). Dłuższy czas stosowania diety korelował z niższymi wartościami witaminy B₁₂ ($r=-0,4$; $p=0,004$) i kwasu foliowego ($r=0,416$; $p=0,003$). Odnotowano odwrotny trend dla stężenia hemoglobiny ($r=0,330$; $p=0,019$), które rosło wraz z czasem stosowania diety. Rozkład średnich wyników badań laboratoryjnych w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17 – Porównanie średnich wyników badań laboratoryjnych w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

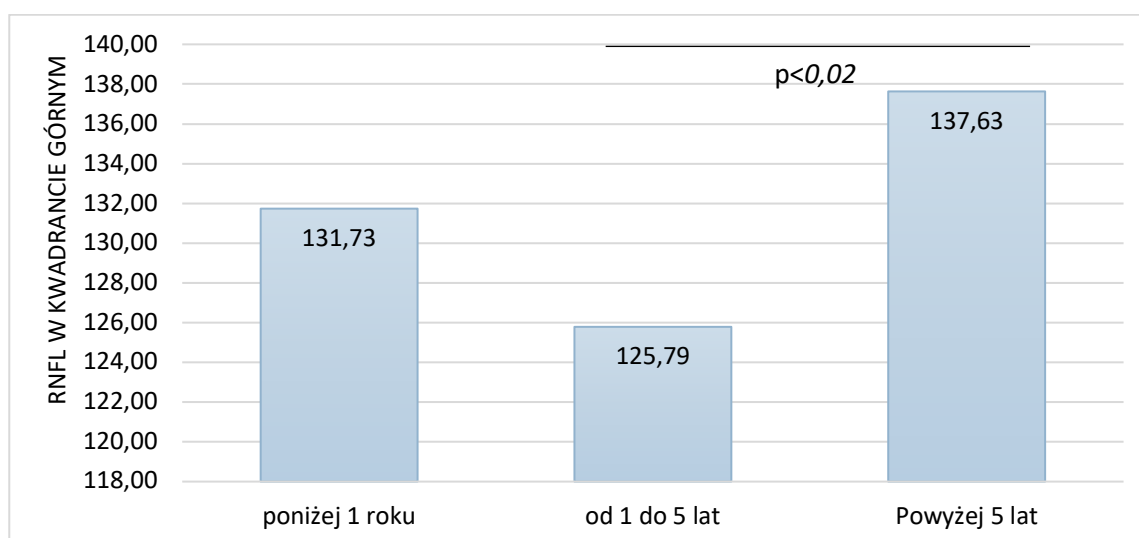
Parametr laboratoryjny	Czas stosowania diety bezglutenowej						F	p
	poniżej 1 roku		od 1 do 5 lat		powyżej 5 lat			
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
Witamina D ₃	30,66	13,31	25,74	8,60	28,87	16,23	0,84	0,44
Witamina B ₁₂	488,25	154,40	480,04	131,58	357,81	124,79	5,57	0,01
Kwas foliowy	15,28	5,63	12,00	5,04	9,42	2,15	6,39	0,003
Magnez	0,80	0,04	0,83	0,04	0,82	0,07	0,77	0,47
Wapń	2,44	0,08	2,43	0,08	2,41	0,11	0,44	0,65
Hemoglobina	12,57	0,98	13,25	1,14	13,51	1,01	3,46	0,04
Ferrytyna	12,24	6,61	16,97	8,15	19,52	12,19	2,43	0,10
Żelazo	76,61	47,74	85,39	24,68	85,97	42,96	0,29	0,75
TSH	2,10	1,18	2,34	1,63	2,49	1,58	0,28	0,76
FT3	4,47	0,90	4,37	0,61	4,51	0,47	0,26	0,77
FT4	1,19	0,17	1,11	0,14	1,10	0,11	1,94	0,15

Analizie poddano również wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na wyniki badań okulistycznych. Stwierdzono istotny spadek średnich wartości CCT ($p=0,04$). W grupie badanych stosujących dietę bezglutenową powyżej 5 lat wyniki były istotnie niższe ($p<0,02$) w porównaniu do dzieci stosujących dietę poniżej roku oraz stosujących dietę od 1 roku do 5 lat ($p<0,04$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach CCT przy długości stosowania diety poniżej roku i od 1 roku do 5 lat ($p=0,49$). Dane te przedstawiono na Rycinie 12.

Zauważono również istotną zmianę średnich wartości RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S) wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej ($p=0,04$). Badani stosujący dietę bezglutenową powyżej 5 lat mieli istotnie wyższe wyniki grubości RNFL S ($p<0,02$) w porównaniu do tych, którzy stosowali dietę od 1 do 5 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach grubości RNFL S u badanych stosujących dietę poniżej roku i nieleczonych oraz tych, którzy przestrzegali jej od 1 do 5 lat ($p=0,25$), jak również między grupami stosującymi dietę poniżej roku i nieleczonych, a stosujących dietę powyżej 5 lat ($p=0,29$). Wyniki przedstawiono na Rycinie 13.



Rycina 12. Porównanie średnich wyników grubości rogówki w centrum w podziale ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej



Rycina 13. Porównanie średnich wyników grubości warstwy włókien nerwowych w kwadrancie górnym w podziale ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej

Czas stosowania diety bezglutenowej nie miał istotnego wpływu na pozostałe badane parametry okulistyczne. Rozkład średnich wyników badań oczu w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej przedstawiono w Tabelach 18 i 19.

Tabela 18 – Rozkład częstości występowania wad refrakcji w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej

Parametr okulistyczny	Czas stosowania diety bezglutenowej						N	chi	p
	poniżej 1 roku		od 1 do 5 lat		powyżej 5 lat				
Normowzroczność	11	18%	19	31%	12	19%	42	0,40	0,81
Krótkowzroczność	2	3%	7	11%	4	6%	13	0,84	0,65
Nadwzroczność	2	3%	1	2%	3	5%	6	2,44	0,29
Astygmatyzm	2	3%	3	5%	3	5%	8	0,26	0,87

Tabela 19 – Rozkład wyników badań okulistycznych w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Parametr okulistyczny	Czas stosowania diety bezglutenowej						F	p
	poniżej 1 roku		od 1 do 5 lat		powyżej 5 lat			
	x	SD	x	SD	x	SD		
Ostrość wzroku	0,93	0,23	0,99	0,06	0,99	0,05	1,37	0,26
Średni ekwiwalent sferyczny	0,03	1,06	-0,25	0,52	-0,28	0,79	0,85	0,43
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	18,47	3,29	18,25	2,53	18,21	3,28	0,04	0,96
Czułość kontrastowa	1,91	0,10	1,89	0,09	1,89	0,08	0,20	0,82
Czas przzerwania filmu łzowego (TBUT)	11,35	3,83	12,54	4,63	13,67	4,54	1,16	0,32
Głębokość komory przedniej (ACD)	3,53	0,24	3,49	0,21	3,52	0,27	0,12	0,89
Długość gałki ocznej (AL)	22,70	0,90	23,01	0,96	23,18	1,18	0,96	0,39
Grubość soczewki (LT)	3,55	0,20	3,55	0,21	3,48	0,15	0,88	0,42
Grubość rogówki w centrum (CCT)	559,40	31,26	552,50	32,97	533,21	28,46	3,41	0,04
Gęstość komórek śródbłonka (CD)	3108,20	291,51	2963,32	265,45	2901,32	240,90	2,65	0,08
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	247,87	11,13	244,79	22,77	236,53	20,39	1,58	0,22
Grubość naczyńówki (N1)	310,80	81,45	323,04	76,69	321,32	82,10	0,12	0,89
Grubość naczyńówki N2	320,13	72,98	328,75	78,01	329,32	77,61	0,08	0,93
Grubość naczyńówki N3	270,33	78,33	293,93	82,80	286,74	81,04	0,41	0,66
Grubość naczyńówki N4	290,87	85,33	318,46	84,38	305,53	76,95	0,56	0,58
Grubość naczyńówki N5	319,67	79,79	321,89	66,58	325,58	71,81	0,03	0,97
Grubość naczyńówki N6	307,07	68,15	327,93	73,96	325,53	73,82	0,43	0,65
Grubość naczyńówki N7	203,93	64,80	232,32	76,09	220,63	71,33	0,76	0,47
Grubość naczyńówki N8	277,93	73,67	303,14	76,54	286,79	68,77	0,64	0,53
Grubość naczyńówki N9	303,33	65,73	302,54	54,55	312,84	55,13	0,20	0,82
Średnia grubość naczyńówki N1-N9	281,66	63,26	291,11	65,21	322,50	73,83	2,13	0,13
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	107,13	8,51	105,32	9,26	110,42	8,51	1,88	0,16

Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	131,73	16,13	125,79	14,97	137,63	17,51	3,11	0,04
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	137,93	24,13	134,11	14,94	140,11	13,76	0,72	0,49
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	75,07	17,00	81,89	13,99	85,74	12,78	2,32	0,11
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	83,73	15,31	79,39	9,28	78,21	7,96	1,22	0,30
Grubość RNFL w plamce	38,93	4,13	39,82	3,65	40,26	4,83	0,44	0,65
Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+)	68,27	4,45	66,93	4,45	67,16	4,60	0,45	0,64
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	107,33	7,36	106,75	7,31	107,21	8,19	0,04	0,96
Wysokość menisku łzowego (TMH)	214,00	45,43	202,26	64,90	187,87	38,01	0,81	0,45

W grupie badanej w wieloczynnikowej analizie wariancji (ANOVA) potwierdzono istotny wpływ wieku badanych na średnie wyniki CD ($F=13,22$; $p=0,000022$) oraz wykazano wpływ wieku na wyniki czułości kontrastowej ($F=4,26$; $p=0,02$). Nie zaobserwowano wpływu wieku na AL ($F=2,16$; $p=0,13$) ani na RNFL w plamce ($F=2,67$; $p=0,08$). Natomiast wpływ czasu stosowania diety, potwierdzono dla wyników CCT ($F=3,86$; $p=0,03$) oraz wykazano go dla wyników CMT ($F=3,41$; $p=0,04$). Nie stwierdzono istotnego wpływu czasu leczenia na wyniki RNFL S ($F=2,85$; $p=0,07$).

Wpływ łącznie wieku i czasu stosowania diety był istotny dla AL ($F=2,82$; $p=0,03$) oraz CMT ($F=3,38$; $p=0,02$). Szczegółowe dane analizy wieloczynnikowej biorącej pod uwagę wpływ wieku badanych i czasu stosowania diety bezglutenowej na parametry okulistyczne przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20 – Wieloczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) wpływu wieku badanych i czasu stosowania diety bezglutenowej na parametry okulistyczne (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

Parametr okulistyczny	Wiek badanych i czas stosowania diety					
	Wiek badanych		Czas stosowania diety		stosowania diety	
	F	p	F	p	F	p
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	0,71	0,49	0,11	0,90	1,66	0,17
Czułość kontrastowa	4,26	0,02	0,73	0,49	1,34	0,27
Czas przerwania filmu łzowego (TBUT)	0,65	0,53	0,71	0,49	0,19	0,94
Głębokość komory przedniej (ACD)	0,77	0,47	0,11	0,90	0,70	0,60
Długość gałki ocznej (AL)	2,16	0,13	0,51	0,60	2,82	0,03
Grubość soczewki (LT)	0,45	0,64	0,39	0,68	1,07	0,38
Grubość rogówki w centrum (CCT)	1,15	0,32	3,86	0,03	0,46	0,77

Gęstość komórek śródbłonka (CD)	13,22	0,000022	1,46	0,24	0,96	0,43
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	0,94	0,40	3,41	0,04	3,38	0,02
Grubość naczyniówki (N1)	2,84	0,07	0,09	0,91	0,93	0,45
Grubość naczyniówki N2	2,01	0,14	0,01	0,99	0,91	0,46
Grubość naczyniówki N3	2,81	0,07	0,29	0,75	0,95	0,44
Grubość naczyniówki N4	2,93	0,06	0,50	0,61	1,07	0,38
Grubość naczyniówki N5	2,82	0,07	0,05	0,95	0,99	0,42
Grubość naczyniówki N6	2,32	0,11	0,21	0,81	0,56	0,69
Grubość naczyniówki N7	2,60	0,08	0,63	0,54	0,85	0,50
Grubość naczyniówki N8	2,70	0,08	0,67	0,52	0,87	0,49
Grubość naczyniówki N9	2,17	0,12	0,06	0,94	0,92	0,46
Średnia grubość naczyniówki N1-N9	2,87	0,07	0,18	0,84	0,90	0,47
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	0,40	0,67	1,73	0,19	0,38	0,82
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	0,05	0,95	2,85	0,07	0,38	0,82
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	0,61	0,55	1,10	0,34	1,28	0,29
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	0,00	1,00	2,07	0,14	0,60	0,66
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	0,51	0,60	1,50	0,23	0,54	0,71
Grubość RNFL w plamce	2,67	0,08	0,19	0,83	0,81	0,52
Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+)	1,47	0,24	0,67	0,52	1,15	0,34
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	2,29	0,11	0,11	0,90	0,68	0,61
Wysokość menisku łzowego (TMH)	2,56	0,09	1,11	0,34	0,19	0,94

7.5 Korelacje

Przeprowadzono analizę korelacji między wybranymi wynikami badań laboratoryjnych, a parametrami okulistycznymi. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między wynikami badań okulistycznych, a stężeniem witaminy B₁₂ i witaminy D₃ (Tabela 21).

Tabela 21 – Korelacja *r*-Pearsona stężenia witaminy D₃ i witaminy B₁₂ z wynikami badań okulistycznych

Parametr okulistyczny	Witamina D ₃		Witamina B ₁₂	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Ostrość wzroku	0,051	0,600	-0,015	0,881
Ekwiwalent sferyczny wady wzroku	0,113	0,245	0,143	0,145
Normowzroczność	0,105	0,281	0,021	0,830
Krótkowzroczność	-0,115	0,235	-0,142	0,153
Nadwzroczność	0,034	0,725	0,193	0,051
Astygmatyzm	-0,087	0,369	-0,029	0,772
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	0,019	0,847	0,170	0,087
Czułość kontrastowa	-0,002	0,981	-0,164	0,097
Czas przerwania filmu łzowego (TBUT)	-0,060	0,505	-0,050	0,614
Głębokość komory przedniej (ACD)	0,104	0,282	-0,030	0,762
Długość gałki ocznej (AL)	0,068	0,482	-0,077	0,440
Grubość soczewki (LT)	-0,113	0,242	-0,108	0,279
Grubość rogówki w centrum (CCT)	0,075	0,442	0,069	0,488
Gęstość komórek śródbłonka (CD)	-0,010	0,919	0,140	0,159
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	-0,102	0,295	0,191	0,053
Grubość naczyńówki (N1)	-0,169	0,080	-0,107	0,282
Grubość naczyńówki N2	-0,097	0,320	-0,070	0,481
Grubość naczyńówki N3	-0,144	0,138	-0,063	0,526
Grubość naczyńówki N4	-0,164	0,090	-0,065	0,512
Grubość naczyńówki N5	-0,168	0,082	-0,118	0,236
Grubość naczyńówki N6	-0,083	0,392	-0,090	0,365
Grubość naczyńówki N7	-0,136	0,160	-0,063	0,524
Grubość naczyńówki N8	-0,118	0,225	-0,040	0,685
Grubość naczyńówki N9	-0,119	0,220	-0,092	0,356
Średnia grubość naczyńówki N1-N9	-0,143	0,139	-0,083	0,403
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	-0,106	0,276	-0,020	0,842
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	-0,135	0,164	-0,080	0,425
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	0,002	0,984	0,085	0,395
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	-0,158	0,103	-0,101	0,308
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	0,041	0,674	0,069	0,492
R Grubość NFL w plamce	-0,106	0,276	0,010	0,921
Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+)	0,075	0,442	0,143	0,148
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	-0,017	0,864	0,102	0,307
Wysokość menisku łzowego (TMH)	-0,068	0,484	-0,165	0,096

Wykazano natomiast istotny związek korelacyjny między stężeniem kwasu foliowego, a wybranymi parametrami okulistycznymi. Wyższe stężenie kwasu foliowego wiązało się z niższym średnim wynikiem TBUT, wszystkimi parametrami opisującymi grubość naczyniówki, grubość RNFL Total, RNFL S, RNFL N i RNFL w plamce oraz GCL+. Średnie stężenie ferrytyny pozytywnie korelowało z czułością kontrastową, grubością N4, N8 i N9. Stężenie przeciwciał IgA anty-tTG było negatywnie skorelowane z wynikami RNFL N i RNFL w plamce. Wyniki przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22 – Korelacja *r*-Pearsona stężenia kwasu foliowego i ferrytyny we krwi z wynikami badań okulistycznych oraz korelacja *R* Spearmana stężenia przeciwciał IgA anty-tTG z wynikami badań okulistycznych (pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie)

Parametr okulistyczny	Kwas foliowy		Ferrytyna		Przeciwciała IgA anty-tTG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
Ostrość wzroku	-0,177	0,077	0,102	0,311	0,040	0,657
Ekwiwalent sferyczny wady wzroku	0,138	0,167	0,018	0,853	0,154	0,087
Normowzroczność	0,045	0,654	0,037	0,717	0,089	0,328
Krótkowzroczność	-0,094	0,348	-0,094	0,353	-0,089	0,326
Nadwzroczność	0,120	0,231	-0,054	0,594	0,042	0,647
Astygmatyzm	-0,094	0,349	0,034	0,739	-0,107	0,239
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)	0,003	0,977	-0,030	0,768	0,080	0,377
Czułość kontrastowa	-0,171	0,088	0,254	0,011	-0,122	0,180
Czas przerwania filmu łzowego (TBUT)	-0,256	0,010	0,017	0,869	-0,145	0,108
Głębokość komory przedniej (ACD)	-0,035	0,725	0,148	0,142	-0,133	0,140
Długość gałki ocznej (AL)	-0,095	0,343	0,121	0,230	-0,012	0,897
Grubość soczewki (LT)	-0,010	0,922	-0,083	0,412	0,144	0,112
Grubość rogówki w centrum (CCT)	-0,085	0,399	0,056	0,583	0,173	0,055
Gęstość komórek śródbłonka (CD)	0,119	0,235	0,069	0,497	0,090	0,318
Grubość siatkówki w dołku (CMT)	0,151	0,132	-0,066	0,514	0,088	0,330
Grubość naczyniówki (N1)	-0,272	0,006	0,155	0,125	-0,122	0,177
Grubość naczyniówki N2	-0,253	0,011	0,146	0,148	-0,091	0,314
Grubość naczyniówki N3	-0,303	0,002	0,176	0,079	-0,133	0,139
Grubość naczyniówki N4	-0,250	0,012	0,204	0,042	-0,142	0,115
Grubość naczyniówki N5	-0,237	0,017	0,152	0,131	-0,126	0,163
Grubość naczyniówki N6	-0,277	0,005	0,167	0,096	-0,079	0,385
Grubość naczyniówki N7	-0,303	0,002	0,159	0,114	-0,128	0,156
Grubość naczyniówki N8	-0,231	0,020	0,240	0,016	-0,105	0,244

Grubość naczyniówki N9	-0,215	0,031	0,223	0,025	-0,108	0,232
Średnia grubość naczyniówki N1-N9	-0,279	0,005	0,192	0,055	-0,116	0,201
Średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL Total)	-0,261	0,008	0,016	0,872	-0,002	0,983
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S)	-0,227	0,023	0,072	0,478	-0,134	0,138
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (RNFL I)	-0,104	0,302	-0,030	0,763	0,049	0,590
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (RNFL N)	-0,213	0,032	-0,032	0,753	-0,186	0,038
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (RNFL T)	-0,121	0,229	0,058	0,564	0,129	0,154
Grubość RNFL w plamce	-0,312	0,001	0,104	0,305	-0,199	0,027
Grubość warstwy komórek zwojowych w plamce (GCL+)	-0,086	0,393	0,058	0,569	-0,077	0,396
Grubość warstwy komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++)	-0,221	0,026	0,091	0,370	-0,161	0,075
Wysokość menisku łzowego (TMH)	-0,084	0,406	-0,093	0,357	0,085	0,370

8. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DyskusJA

8.1 Założenia

Celiakia to choroba ogólnoustrojowa, która może manifestować się poprzez zaburzenia funkcji wielu narządów. Zmniejszająca się częstość występowania klasycznej postaci celiakii sprawia, że postawienie rozpoznania staje się bardziej skomplikowane. W ostatnich latach opublikowano doniesienia na temat wpływu celiakii na odchylenia w badaniu okulistycznym, jednak literatura naukowa nadal nie oferuje szczegółowych opracowań ani wytycznych w tym zakresie. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych, u których wczesna diagnoza i leczenie mogą wpłynąć na rozwój i strukturę gałki ocznej.

Przeprowadzone badania miały na celu określenie charakteru i częstości występowania zmian okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią, a także zbadanie zależności między odchyleniami w stężeniu makro- i mikroelementów we krwi a funkcjonowaniem narządu wzroku. Badano również wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na te parametry. Stanowią one pierwszą analizę parametrów okulistycznych w polskiej populacji osób z celiakią. Biorąc pod uwagę różnorodność i zasięg pozajelitowych objawów celiakii oraz uprzywilejowanie immunologiczne narządu wzroku, interesującym wydaje się badanie potencjalnego wpływu choroby trzewnej na te tkanki. Dyskusja wyników badań własnych w kontekście danych innych autorów była jednak utrudniona z powodu ograniczonej liczby dostępnych opracowań, różnic w metodologii badań oraz małych grup pacjentów. Na podstawie uzyskanych danych można przypuszczać, że odchylenia w badanych parametrach okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią są niewielkie. Czas trwania diety bezglutenowej również wydaje się mieć nieznaczny wpływ na narząd wzroku. Potencjalne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych i ich wpływ na parametry okulistyczne u dzieci z celiakią pozostają niejasne.

8.2 Dane demograficzne

Dostępna literatura naukowa wskazuje na istnienie związku między płcią a częstością występowania celiakii. Badania sugerują, że choroba ta jest częstsza u kobiet, z przewagą w stosunku około 2:1 w porównaniu do mężczyzn (11,52,145). Potwierdza się

to w badaniach własnych, w których odsetek dziewcząt był prawie dwukrotnie wyższy i wyniósł 66% badanej populacji dziecięcej z celiakią.

Celiakia może być zdiagnozowana w każdym wieku. W badanej grupie średni wiek rozpoznania choroby wynosił $7,87 \pm 3,87$ lat, co jest zgodne z wynikami badań Krauthammera, który obserwował populację pediatryczną przez dwie dekady i odnotował średni wiek rozpoznania na poziomie $7,0 \pm 4,2$ lat (54). W badaniach własnych średni wiek dzieci z celiakią wyniósł $12 \pm 3,38$ lat. Rozkład chorych w grupach wiekowych był zbliżony, najliczniejsza była grupa młodzieńcza (14-17 lat) stanowiąc 39% badanych, następnie osób w wieku 10-13 lat (32%) i 6-9 lat (29%). Średni czas stosowania diety bezglutenowej u badanych wyniósł $3,93 \pm 3,2$ lata.

8.3 Badania laboratoryjne

Badania przeprowadzone w różnych populacjach wykazały, że u osoby z celiakią często cierpią na niedobory witamin oraz makro- i mikroelementów. Przed rozpoczęciem leczenia, niedobory te są zwykle powiązane z zaburzeniami absorpcji spowodowanymi uszkodzeniem błony śluzowej jelit. U pacjentów poddanych leczeniu, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych mogą być efektem nieodpowiednio zbilansowanej diety, która jest uboga w niezbędne składniki odżywcze. Zgodnie z literaturą, najczęściej występujące niedobory u dzieci i młodzieży z celiakią obejmują: żelazo, witaminę D₃, wapń, witaminę B₁₂, kwas foliowy oraz cynk (140,141,146).

Analizę badanych parametrów laboratoryjnych rozpoczęto od oceny stężenia witaminy D₃ u uczestników badania. Średnie stężenie tej witaminy było obniżone zarówno w grupie badanej ($27,89 \pm 12,47$ ng/ml), jak i kontrolnej ($26,07 \pm 11,55$ ng/ml), bez istotnej różnicy między grupami ($p=0,40$). Optymalne stężenie witaminy D₃ określa się jako wartość powyżej 30 ng/ml. Jej niedobór stwierdzono u 73% osób z celiakią oraz 70% osób zdrowych. Podobne wyniki zostały opisane w literaturze. W badaniu Ahlwat i wsp. średnie stężenie witaminy D₃ było obniżone zarówno u osób z nowo rozpoznaną celiakią ($26,4 \pm 8,0$ ng/ml), jak i w grupie kontrolnej ($23,5 \pm 8,2$ ng/ml) i było zbliżone do średnich stężeń w badaniach własnych (147). Z kolei Lionetti i wsp. wykazali istotnie niższe średnie stężenie witaminy D₃ u dzieci z nowo rozpoznaną celiakią ($25,3 \pm 8,0$ ng/ml) w porównaniu do normy oraz stężenia u dzieci zdrowych ($31,6 \pm 13,7$ ng/ml), z największymi różnicami obserwowanymi latem i jesienią (148).

Wiele autorów donosi o niedoborze witaminy D₃ u osób z celiakią przestrzegających diety bezglutenowej (139–141). Szaflarska-Popławska i wsp. zauważyli, że zawartość witaminy D₃ w diecie dzieci z celiakią jest poniżej zalecanych norm, lecz nie różni się znacząco od zawartości tej witaminy w diecie dzieci bez celiakii (139). Kreutz i wsp. stwierdzili, że odsetek osób z suboptymalnym i niedoborowym stężeniem witaminy D₃ we krwi wzrastał wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej, choć bez wyraźnego trendu (149). W badaniach własnych średnie stężenie witaminy D₃ we krwi było podobne u osób stosujących dietę bezglutenową, niezależnie od czasu jej przestrzegania ($p=0,44$). Nie zaobserwowano również istotnej korelacji między czasem stosowania diety a stężeniem witaminy D₃ ($r=-0,102$; $p=0,482$). Wydaje się, że poziom witaminy D₃ we krwi jest głównie zależny od czynników pozadietetycznych, takich jak ekspozycja na słońce (150). Można zatem wnioskować, że ryzyko niedoboru witaminy D₃ dotyczy nie tylko dzieci z celiakią, ale wszystkich dzieci uczestniczących w badaniu, niezależnie od obecności glutenu w ich diecie.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że witamina D₃ oraz wapń odgrywają kluczową rolę w prawidłowej mineralizacji kości (59). Badania własne wykazały, że średnie stężenie wapnia we krwi u osób z celiakią ($2,43 \pm 0,09$ mmol/l) oraz w grupie kontrolnej ($2,43 \pm 0,07$ mmol/l) było zbliżone i mieściło się w normach laboratoryjnych ($p=0,79$). Kreutz i wsp. również nie zaobserwowali hipokalcemii u dzieci z celiakią w dziesięcioletnim okresie obserwacji (149). Z kolei w badaniu Szaflarskiej-Popławskiej i wsp. stężenie wapnia w surowicy u badanych dzieci było w granicach normy, jednak osiągnęło niższe średnie wartości u leczonych dzieci z celiakią w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zaobserwowano niższą zawartość tego mikroelementu w diecie bezglutenowej (139). Choć w badaniach własnych czas stosowania diety bezglutenowej nie wpływał istotnie na stężenie wapnia we krwi ($p=0,65$), inni autorzy określają podaż wapnia w diecie dzieci z celiakią jako bardzo niską (151,152). Na podstawie danych literaturowych i wyników badań własnych można wnioskować, że hipokalcemia nie jest częstym zaburzeniem u dzieci z celiakią. Pomimo udokumentowanego niższego stężenia wapnia w diecie bezglutenowej, jego stężenie we krwi badanych było w granicach normy. Warto zauważyć, że pomiar stężenia wapnia we krwi jest tylko jednym z wskaźników i nie dostarcza pełnego obrazu metabolizmu wapnia w organizmie. Warto byłoby rozważyć wykonanie dodatkowych badań, takich jak pomiar stężenia parathormonu, ocena gęstości mineralnej

kości, aby kompleksowo ocenić stan gospodarki wapniowej i obrotu kostnego u dzieci z celiakią.

Kolejnym badanym parametrem był pomiar stężenia witaminy B₁₂ u dzieci i młodzieży z chorobą trzewną. W tej grupie odsetek wyników poniżej normy wyniósł 5%, podczas gdy w grupie kontrolnej było to 2%. Średnie stężenia wit. B₁₂ nie różniły się istotnie między obiema grupami ($p=0,26$). Zauważono jednak, że wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej średnie stężenie witaminy B₁₂ we krwi ulegało istotnemu obniżeniu ($p=0,01$). Najwyższe wartości stwierdzono u osób stosujących dietę krócej niż rok i nieleczonych ($488,25 \pm 154,40$ pg/ml). Nieco niższe stężenia odnotowano u dzieci leczonych od roku do 5 lat ($480,04 \pm 131,58$ pg/ml), a najniższe u pacjentów na diecie dłużej niż 5 lat ($357,81 \pm 124,79$ pg/ml). Analiza danych literaturowych, podobnie jak wyniki badań własnych, wskazują na niski odsetek dzieci z celiakią z niedoborem witaminy B₁₂. Kreutz i wsp. podczas dziesięcioletniego okresu obserwacji określili niedobór tej witaminy na średnio 2,4% pacjentów, natomiast po trzech miesiącach i roku przestrzegania diety bezglutenowej wynosił on odpowiednio 1,4% i 3,5% (149). W badaniu przeprowadzonym przez Wessels i innych tylko u jednego dziecka stwierdzono stężenie witaminy B₁₂ poniżej normy zarówno w momencie diagnozy, jak i po roku i dwóch latach diety bezglutenowej, odpowiednio na 85, 73 i 71 badanych (153). Niski odsetek dzieci z obniżonym stężeniem witaminy B₁₂ w grupach badanej i kontrolnej wskazuje na wystarczającą podaż produktów ją zawierających, głównie mięsa i produktów pochodzenia zwierzęcego w diecie. Negatywna korelacja między czasem stosowania diety bezglutenowej a stężeniem witaminy B₁₂, może wynikać z jej niedoboru w diecie bezglutenowej (139–141). Biorąc pod uwagę znaczący spadek stężenia witaminy B₁₂ we krwi wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej oraz jej ważną rolę w organizmie, w tym w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego i krwiotwórczego, monitorowanie jej poziomu w diecie dzieci z celiakią wydaje się istotne.

W analizie stężenia kwasu foliowego we krwi, u pacjentów z celiakią wykazano istotnie wyższe wartości w porównaniu z grupą kontrolną ($11,83 \pm 4,86$ ng/ml versus $8,99 \pm 3,84$ ng/ml ($p=0,001$). Obniżone stężenie tej witaminy stwierdzono u 3% badanych z celiakią i 18% osób z grupy kontrolnej ($p=0,01$). Ponadto, negatywna korelacja między czasem stosowania diety bezglutenowej a poziomem kwasu foliowego została potwierdzona współczynnikiem korelacji ($r=-0,416$; $p=0,003$).

W kontraście do wyników własnych badań, gdzie najwyższe średnie stężenie kwasu foliowego odnotowano u osób z nowo zdiagnozowaną celiakią, nieleczonych i na diecie krócej niż 12 miesięcy, Kreutz i współpracownicy zaobserwowali niedobór tego związku u 14% pacjentów w momencie diagnozy. Po pięciu latach leczenia deficyt kwasu foliowego nie został stwierdzony u żadnego z pacjentów (149). Szaflarska-Popławska i wsp. obserwowali u dzieci z celiakią na ścisłej diecie bezglutenowej istotnie niższe stężenie kwasu foliowego niż w grupie dzieci bez celiakii. Poziom tego związku w diecie był poniżej zaleceń dietetycznych u dzieci z chorobą trzewną, choć nie różnił się on istotnie od poziomu w diecie dzieci z grupy kontrolnej (139). Podobnie w innych badaniach odnotowano mniejsze dzienne spożycie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego u pacjentów z celiakią będących na diecie bezglutenowej od 10 lat w porównaniu z grupą kontrolną (154).

Wysoki odsetek osób bez celiakii z niedoborem kwasu foliowego oraz najwyższe stężenie tego związku w grupie najkrócej stosujących dietę bezglutenową i nieleczonych sugeruje znaczący wpływ diety na poziom kwasu foliowego. Uzyskane wyniki wskazują, że zaburzenia wchłaniania jelitowego może mieć mniejsze znaczenie dla stężenia kwasu foliowego we krwi niż podaż tego związku w diecie. Te obserwacje podkreślają potrzebę monitorowania poziomu kwasu foliowego w diecie całej populacji dziecięcej.

W kontekście omawianych wcześniej zagadnień, warto zwrócić uwagę na rolę witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w prawidłowym metabolizmie homocysteiny. Ich niedobór może skutkować podwyższonym stężeniem homocysteiny we krwi, co z kolei może przyczyniać się do uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych oraz zwiększać ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, retinopatii cukrzycowej, zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) oraz chorób siatkówki związanych z zamknięciem naczyń krwionośnych (155–157). W badaniu przeprowadzonym przez Elsherbiny i wsp. wykazano, że wysokie stężenie homocysteiny indukuje stan zapalny w komórkach mózgu i siatkówki u myszy, a także w hodowlach komórek siatkówki ludzkiej (155). Obserwowane obniżanie się stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej podkreśla potrzebę monitorowania ich stężenia u pacjentów z celiakią.

W przypadku badanych z chorobą trzewną, średnie stężenie magnezu we krwi było niższe niż u dzieci z grupy kontrolnej, odpowiednio 0,82 mmol/l i 0,84 mmol/l (p=0,05). Wyniki wszystkich uczestników badania mieściły się w granicach normy laboratoryjnej.

Czas stosowania diety bezglutenowej nie wpływał istotnie na stężenie magnezu we krwi badanych ($p=0,47$). W badaniu Rujner i wsp. u dzieci z celiakią w wieku od 5 do 18 lat nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu magnezu we krwi między pacjentami leczonymi i nieleczonymi oraz osobami z grupy kontrolnej. Jednakże, obniżone stężenie magnezu w surowicy krwi zaobserwowano odpowiednio u 7,3% leczonych i 3,6% nieleczonych, natomiast w grupie zdrowych ochotników nie odnotowano nieprawidłowych wyników (158). W innym badaniu, oceniającym zawartość mikroelementów w bezglutenowych produktach spożywczych dostępnych na całym świecie, zwraca uwagę brak danych dotyczących zawartości magnezu w większości z nich (66%) (159). Martín-Masot i wsp. zaobserwowali niedostateczne spożycie magnezu u osób na diecie bezglutenowej do 6 miesięcy (160). Przedstawione dane i wyniki sugerują, że zawartość magnezu w diecie bezglutenowej może być obniżona, jednakże nie wydaje się to mieć znaczenia klinicznego i rzadko prowadzi do obniżonego stężenia magnezu we krwi badanych.

Analiza średniego stężenia ferrytyny wykazała istotne różnice między grupą badaną a kontrolną ($p=0,00003$). U pacjentów z celiakią średnie stężenie wyniosło $16,56 \pm 9,47$ $\mu\text{g/l}$, przy czym 72% osób z tej grupy miało wyniki poniżej normy laboratoryjnej. W grupie kontrolnej średnie stężenie tego związku osiągnęło wartość $27,28 \pm 15,63$ $\mu\text{g/l}$, a u 39% badanych z tej grupy było niższe niż zakres referencyjny. Średnie stężenie ferrytyny we krwi wzrastało wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej ($p=0,1$).

Średnie stężenie żelaza we krwi było zbliżone w obu grupach, wynosząc $83,75 \pm 35,95$ $\mu\text{g/l}$ w grupie badanej i $83,41 \pm 33,86$ $\mu\text{g/dl}$ w grupie kontrolnej, z odsetkiem wyników poniżej normy odpowiednio 34% i 36%.

Warto zauważyć, że średnie stężenie hemoglobiny w badanej populacji dziecięcej mieściło się w granicach normy. U osób z celiakią wyniosło $13,17 \pm 1,11$ g/dl , w grupie kontrolnej $13,33 \pm 0,98$ g/dl , a uzyskane wyniki nie różniły się istotnie ($p=0,37$). W grupie dzieci z celiakią odsetek wyników poniżej normy wyniósł 16%, a w grupie kontrolnej 15%. Wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej istotnie rosło średnie stężenie hemoglobiny ($p=0,019$). Opisywane w literaturze wyniki są podobne, wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej u dzieci i młodzieży z celiakią odnotowywano normalizację stężenia hemoglobiny (139,149,153).

Zarówno stężenie żelaza, ferrytyny, jak i hemoglobiny były najniższe w grupie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, będących na diecie krócej niż 12 miesięcy

i nieleczonych. W badaniu Kreutz i wsp. po 3 miesiącach diety bezglutenowej u dzieci z celiakią, obniżone stężenie ferrytyny występowało u 36% pacjentów, a po 5 latach – już tylko u 9,5%. Obniżone stężenie żelaza stwierdzono odpowiednio u 42%, a po 5 latach – u 35,3% badanych (149). Podobnie wnioski wynikają z badania Wessels i wsp. (153). Zarówno dane literaturowe, jak i wyniki badań własnych wskazują na normalizację stężenia ferrytyny u pacjentów na diecie bezglutenowej. Zbliżone średnie stężenia żelaza we krwi w obu grupach sugerują, że może to być mało miarodajny wskaźnik obrotu żelaza w organizmie.

Patogeneza niedokrwistości u osób z celiakią jest wieloczynnikowa. Najczęściej wynika ona z niedoboru żelaza, w niektórych przypadkach związana jest z niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, może być związana również z utratą krwi lub niedokrwistością chorób przewlekłych (57). W pięciu krajach Europy Środkowej częstość występowania anemii oszacowano na 4,3-24,9% u dzieci z nowo rozpoznaną celiakią (161). Normalizację stężenia we krwi żelaza i ferrytyny obserwuje się po około 6-12 miesiącach stosowania diety bezglutenowej. Po tym czasie również stężenie hemoglobiny we krwi wraca do normy. Jest to okres potrzebny na przywrócenie prawidłowej funkcji błony śluzowej jelita cienkiego (57). Takie wnioski wypływają również z badań własnych. Z uwagi na częste występowanie anemii z niedoboru żelaza u osób z celiakią istotne jest monitorowanie gospodarki żelaza, czego lepszym wykładnikiem jest badanie stężenia ferrytyny.

Przechodząc do kolejnego aspektu analizy, wzięto pod uwagę parametry laboratoryjne związane z funkcjonowaniem tarczycy – TSH, FT3, FT4. Średnie stężenie TSH we krwi w obu grupach nie różniło się istotnie ($p=0,18$), średnie stężenie FT4 było niemal identyczne w obu grupach ($p=0,93$), jednakże średnie stężenie FT3 różniło się istotnie ($p=0,001$), osiągając wyższe wartości w grupie badanej ($4,44 \pm 0,64$ pg/ml), w porównaniu z grupą kontrolną ($4,04 \pm 0,65$ pg/ml). Czas stosowania diety bezglutenowej nie wpłynął istotnie na stężenie tych parametrów.

Osoby z celiakią wykazują predyspozycje do rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym schorzeń tarczycy. Wieloośrodkowe badanie włoskie, obejmujące 343 dzieci z celiakią wykazało, że choroba autoimmunologiczna tarczycy występowała u 26,2% badanych z chorobą trzewną leczonych dietą bezglutenową, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 10% (162). W badaniu Wessels i wsp.

wykazano podwyższone stężenie TSH u 12% badanych w momencie rozpoznania celiakii, a po 5 latach - u 19%. W całym okresie obserwacji nie stwierdzono nieprawidłowego stężenia hormonów tarczycy (153). Izolowana hipertyreotropinemia, dotycząca 7% dzieci z grupy badanej i 3% z grupy kontrolnej, może sugerować subkliniczną niedoczynność tarczycy, jednakże wymaga to potwierdzenia poprzez kolejne oznaczenia oraz badanie poziomu przeciwciał antytarczycowych. Występujący u jednej osoby z grupy badanej izolowany, dyskretny wzrost, jak również pojedynczy przypadek izolowanego obniżenia stężenia FT4 nie pozwalają na rozpoznanie zaburzeń tarczycy i wymagają weryfikacji w kolejnym oznaczeniu. Ponadto istotne różnice stężenia FT3 w średnim stężeniu oraz odsetku w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną z uwagi na izolowane występowanie tego zaburzenia wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. Określenie, czy u badanych występuje choroba tarczycy wymaga szerszego panelu badań i dłuższej obserwacji. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że uzasadnienie ma kontrola parametrów tarczycy u dzieci z celiakią.

Analiza stężenia przeciwciał anty-tTG w klasie IgA lub IgG u badanych z celiakią wykazała, że 60% z nich miało wyniki w granicach normy laboratoryjnej. Podwyższone stężenie przeciwciał obserwowano głównie u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą i nieleczonych, a także u osób z wolno obniżającym się stężeniem przeciwciał po wyeliminowaniu glutenu z diety oraz u tych, którzy nieświadomie popełniali pojedyncze błędy dietetyczne. Warunkiem włączenia do grupy kontrolnej był brak rozpoznanej celiakii i stężenie przeciwciał w granicach wartości referencyjnych, co oznacza, że u wszystkich uczestników tej grupy stężenie IgA i IgG anty-tTG mieściło się w normie.

8.4 Badania okulistyczne

Pojawiające się w literaturze doniesienia wskazują, że celiakia może powodować zmiany anatomiczne oraz funkcjonalne narządu wzroku. Przypuszcza się, że ich przyczyną może być autoimmunologiczne podłoże choroby lub zaburzenia wchłaniania jelitowego (84,85). Celem przeprowadzonych badań była ocena wybranych parametrów narządu wzroku u dzieci i młodzieży z celiakią. Analizowano potencjalny związek między wynikami badania okulistycznego a odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych oraz czasem stosowania diety bezglutenowej.

W przeprowadzonych badaniach nie odnotowano cech stanu zapalnego narządu wzroku u uczestników badania. W trakcie oceny oczu przy użyciu lampy szczelinowej nie wykryto zmian, zarówno w segmencie przednim, jak i tylnym oka. Uczestnicy badania nie zgłaszali dolegliwości okulistycznych.

Badanie ostrości wzroku stanowi jedną z podstawowych metod oceny funkcjonowania narządu wzroku. Średnia wartość tego parametru w obu badanych grupach była zbliżona, w grupie badanej wyniosła $0,97 \pm 0,12$, a w grupie kontrolnej - $0,98 \pm 0,09$. Zauważono tendencję do poprawy ostrości wzroku wraz z wiekiem w obu grupach. W grupie badanej po upływie co najmniej roku leczenia dietą bezglutenową, niezależnie od czasu jej trwania, średni wynik był zbliżony do normy i wyniósł $0,99 \pm 0,06$. Podobne obserwacje przedstawili Urganci i in., którzy w swoim badaniu obejmującym 67 dzieci z celiakią nie stwierdzili istotnych różnic w ostrości wzroku między grupą badaną a kontrolną, a także nie odnotowali znaczącego wpływu diety bezglutenowej (163). W badaniach własnych 95% dzieci z celiakią miało pełną ostrość wzroku, podczas gdy w irańskim badaniu populacyjnym u dzieci w wieku szkolnym maksymalną ostrość wzroku osiągnęło 97% badanych (164). Uzyskane dane wskazują, że ostrość wzroku u dzieci z celiakią jest bardzo dobra. Ponadto, zarówno czas stosowania diety bezglutenowej, jak i stężenia badanych parametrów laboratoryjnych nie miały istotnego wpływu na ostrość wzroku u dzieci z chorobą trzewną.

Wady refrakcji są uznawane za główną przyczynę obniżenia ostrości wzroku w populacji dziecięcej. W ramach przeprowadzonego badania oceniono częstość występowania wad wzroku wśród uczestników. Analiza danych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w występowaniu emmetropii, krótkowzroczności, astygmatyzmu oraz nadwzroczności między grupą badaną a kontrolną. Większość pacjentów z chorobą trzewną (68%) nie miała wad refrakcji. Krótkowzroczność dotyczyła 21% chorych dzieci, nadwzroczność – 10%, a astygmatyzm – 13% badanych. W analizie porównawczej w grupach wiekowych zauważono, że częstość występowania krótkowzroczności w grupie badanej wzrastała z wiekiem – od 5% wśród najmłodszych do 10% w grupie młodzieńczej. Natomiast częstość występowania nadwzroczności u dzieci z celiakią zmniejszała się wraz z wiekiem – od 8% w grupie wczesnoszkolnej do 0% u najstarszych uczestników. Astygmatyzm, występujący samoistnie lub w połączeniu z nadwzrocznością lub krótkowzrocznością, był najczęściej obserwowany u dzieci z chorobą trzewną

w najmłodszej grupie wiekowej (8%). Różnice w częstości występowania nadwzroczności i astygmatyzmu w grupach wiekowych u dzieci z celiakią były istotne statystycznie (odpowiednio $p=0,001$ i $p=0,01$). W grupie kontrolnej zaobserwowano istotne różnice w częstości występowania nadwzroczności w grupach wiekowych ($p=0,02$). Nie stwierdzono istotnego wpływu czasu stosowania diety bezglutenowej na częstość występowania wad wzroku.

Średnia wartość ekwiwalentu sferycznego wady refrakcji nie różniła się istotnie między badanymi grupami, wyniosła $-0,19 \pm 0,76$ D u osób z celiakią i $-0,27 \pm 0,62$ D w grupie kontrolnej ($p=0,51$). Wynik ekwiwalentu sferycznego nie zmieniał się istotnie u badanych w różnych grupach wiekowych oraz w podziale zależnym od długości czasu stosowania diety bezglutenowej (odpowiednio $p=0,46$ i $p=0,43$).

W badaniach populacyjnych częstość występowania wad wzroku różni się w zależności od rasy, wieku, płci, obszaru geograficznego oraz przyjętej definicji błędu refrakcji (165). W polskich badaniach populacyjnych dzieci częstość występowania wad refrakcji oceniono po porażeniu akomodacji. Ma to znaczenie zwłaszcza dla badania oczu nadwzrocznych (166). W badaniach własnych z uwagi na mnogość i długi czas trwania wykonywanych procedur, nie powtarzano badania refrakcji po cykloplegii.

W opracowaniu Karatepe Hashas i wsp. u dzieci z celiakią w wieku $11,0 \pm 4,4$ lat, średni ekwiwalent sferyczny wyniósł $-0,76 \pm 0,44$, w porównaniu do $-0,64 \pm 0,42$ w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami ($p=0,294$) (95). W pracy Dalz, obejmującej 4440 dzieci w wieku 7-18 lat, krótkowzroczność występowała u 11,4% badanych, a jej częstość wzrastała z wiekiem – od 0,4% u 7-latków do 22% u 18-latków. Podobnie jak w badaniach własnych, częstość występowania nadwzroczności zmniejszała się wraz z wiekiem – od 32,6% u 7-latków do 10,6% u 18-latków, ze średnią dla tej grupy wynoszącą 15,9%. Astygmatyzm dotyczył 17,1% badanych, bez istotnych różnic w częstości jego występowania w różnych grupach wiekowych. Emmetropia dotyczyła 55,6% badanych (167). Podobną grupę pod względem liczby i wieku badanych ocenił Czepita i wsp., w opracowaniu tym częstość występowania krótkowzroczności wyniosła 13,3%, nadwzroczności – 13,1%, a emmetropii – 73,6% (168). W badaniu Szaflika i wsp., przeprowadzonym w grupie 1002 dzieci w Polsce, 17% badanych było krótkowzrocznych, 20% – nadwzrocznych, 34% – normowzrocznych, a astygmatyzm dotyczył 29,9% z nich (169).

We wszystkich przytoczonych badaniach obserwowano wzrost częstości występowania krótkowzroczności oraz spadek częstości występowania nadwzroczności wraz z wiekiem. Uzyskane wyniki są zgodne z tym trendem. Liczba badanych była zbyt mała, by móc ją porównywać z danymi populacyjnymi, jednak na podstawie uzyskanych wyników można wysnuć wniosek, że choroba trzewna nie wpływa bądź ma niewielki wpływ na ostrość wzroku i występowanie wad refrakcji u dzieci.

Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) jest ważnym badaniem w diagnostyce i leczeniu jaskry. Jego wynik może zależeć od metody pomiaru, wieku i grubości rogówki badanych. Pomiar IOP tonometrem aplanacyjnym Goldmanna uważany jest za złoty standard, jednak wykonanie badania w populacji dziecięcej przy jego użyciu może być utrudnione (170). W badaniach własnych wykorzystano tonometr bezkontaktowy air-puff. Średnie IOP było zbliżone w obu badanych grupach, u dzieci z celiakią wyniosło $18,29 \pm 2,92$ mmHg, a u zdrowych dzieci - $17,79 \pm 2,63$ mmHg ($p=0,31$). Wynik przekraczający normę (powyżej 21 mmHg) miało 10 dzieci z grupy badanej (16%) i 8 z grupy kontrolnej (13%). Rozkład wyników u chorych nie różnił się istotnie w zależności od wieku czy czasu stosowania diety bezglutenowej. W badaniu Karatepe Hashas i wsp. u dzieci z celiakią średnie IOP wyniosło $12,4 \pm 1,7$ mmHg i nie różniło się istotnie od średniego IOP w grupie dzieci zdrowych - $12,8 \pm 1,3$ mmHg (95). Brak różnic między średnim wynikiem IOP w grupie osób chorujących na celiakię i grupie kontrolnej potwierdzili również inni autorzy (94,96,171). Niewątpliwie wyniki IOP różnią się w zależności od metody pomiaru, jednakże na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, że celiakia nie wpływa istotnie na ten parametr.

Kolejnym parametrem poddanym ocenie była czułość kontrastowa, którą zbadano przy użyciu tablic Pelli-Robson. Średnie wyniki pomiarów czułości kontrastowej były istotnie niższe w grupie dzieci z celiakią w porównaniu z grupą kontrolną, osiągając wartości $1,90 \pm 0,09$ i $1,95 \pm 0,07$ ($p=0,00006$). Nie zaobserwowano istotnych zmian średniej czułości kontrastowej w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej ($p=0,82$). Z uwagi na fakt, że parametr ten nie był dotąd badany u osób z celiakią, wyniki te można porównać jedynie z danymi dotyczącymi ogólnej populacji dziecięcej. Z literatury wynika, że czułość kontrastowa poprawia się z wiekiem, osiągając poziom dorosłych około 9-12 roku życia (172). Potwierdza to badanie przeprowadzone przez Andersona i wsp., w którym dzieci w wieku 6-7 lat osiągnęły wynik $1,95 \pm 0,07$, w wieku 8-10 lat - $1,92 \pm 0,06$,

a w wieku 11-12 lat - $1,99 \pm 0,08$ (173). W badaniach własnych również zaobserwowano wzrost średniej czułości kontrastowej wraz z wiekiem dzieci z chorobą trzewną, choć różnice te były nieco poniżej progu istotności statystycznej ($p=0,06$). Wpływ wieku na czułość kontrastową w grupie badanej został jednak potwierdzony w analizie wieloczynnikowej ANOVA ($p=0,02$). Co ciekawe nie odnotowano takiej zależności u dzieci w grupie kontrolnej ($p=0,8$).

Testy czułości kontrastowej są stosowane do analizy zmian funkcji wzroku w chorobach takich jak stwardnienie rozsiane (SM) i zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) (174,175). W badaniach dotyczących osób z zapaleniem nerwu wzrokowego oraz SM, czułość kontrastowa została uznana za parametr bardziej czuły niż ocena ostrości wzroku, ponadto lepiej skorelowany ze zmianami grubości włókien nerwowych siatkówki (RNFL) (176,177). Mimo, że ocena ostrości wzroku jest podstawowym badaniem oceniającym funkcje narządu wzroku, ocena czułości kontrastowej może dostarczyć cennych informacji pomocnych w przewidywaniu, diagnozowaniu i monitorowaniu postępu niektórych schorzeń. Chociaż w badaniach własnych zaobserwowano niespecyficzne zmiany w wynikach grubości RNFL, ich związek z pomiarami czułości kontrastowej u osób z celiakią stanowić może interesujący punkt wyjścia do dalszych badań. Potwierdzenie uzyskanych wyników oraz ustalenie przyczyny znacząco obniżonej czułości kontrastowej w grupie dzieci z celiakią wymaga dłuższego okresu obserwacji pacjentów.

Wynikiem, który może zaskakiwać jest brak różnic w grupie badanej i kontrolnej pod względem czasu przzerwiania filmu łzowego (TBUT) oraz wysokości menisku łzowego (TMH). W literaturze dotyczącej badań okulistycznych u osób z celiakią opisywano bowiem istotne zmiany w badaniu TBUT i teście Schirmera - parametrach oceniających jakość i stabilność filmu łzowego. W przeprowadzonych badaniach zrezygnowano z wykonywania testu Schirmera ze względu na wiek badanych, inwazyjność dla powierzchni oka i długość trwania badania. Wykonano natomiast pomiary TMH przy użyciu aparatu OCT.

Średni wynik testu TBUT wyniósł w grupie badanej $12,60 \pm 4,43$ s, co było zbliżone do wyniku grupy kontrolnej - $12,52 \pm 3,68$ s ($p=0,91$). Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami, zarówno w analizie grup wiekowych ($p=0,36$), jak i czasu stosowania diety bezglutenowej ($p=0,32$). Średni wynik TMH był zbliżony w obu grupach ($p=0,91$) i rósł wraz z wiekiem badanych. Zależność ta była bardziej wyraźna w grupie kontrolnej ($p=0,00$) niż

w grupie badanej ($p=0,08$). Czas stosowania diety bezglutenowej nie wpływał istotnie na wynik TMH u dzieci z celiakią ($p=0,45$).

W dostępnej literaturze znajduje się jedynie pojedyncze badanie oceniające parametry filmu łzowego w populacji dziecięcej z celiakią. W badaniu Karatepe Hashas i wsp. średni wynik testu TBUT w grupie 31 leczonych dzieci z chorobą trzewną wyniósł $10,8 \pm 3,8$ s, a więc był istotnie niższy aniżeli w grupie kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że badana grupa była dwukrotnie mniejsza niż w badaniach własnych, a średni wynik dzieci z celiakią mieścił się w normie, określonej jako czas powyżej 10 sekund. Podobnie jak w badaniach własnych, nie stwierdzono korelacji między wynikiem testu TBUT, a stężeniem przeciwciał specyficznych dla celiakii (95). W literaturze dotyczącej dorosłych pacjentów z celiakią opisano istotne zmiany parametrów, wskazujące na zaburzenia ilości i jakości filmu łzowego oraz zmienioną morfologię komórek nabłonka spojówki, co sugeruje zwiększone ryzyko rozwoju ZSO u osób z celiakią (94,96). Różnice w wynikach mogą być spowodowane młodym wiekiem uczestników badania, u których nie doszło jeszcze do rozwoju mierzalnych zaburzeń filmu łzowego. Ponadto, badane grupy były mniejsze, a do analizy statystycznej włączono oboje oczu uczestników. Warto również zauważyć, że w przytoczonych badaniach dotyczących dorosłych, czas leczenia celiakii wynosił kilka lat, co oznacza, że choroba mogła być nierozpoznana i nieleczona przez długi czas.

Brak jest opracowań oceniających TMH u osób z chorobą trzewną, a także norm dla tego parametru w populacji pediatrycznej, co utrudnia ocenę uzyskanych wyników. Martin-García i wsp. ocenili TMH u zdrowych dzieci, uzyskując średnią wartość $217,40 \pm 71,40$ μm (178). Średni wynik w grupie dzieci z celiakią w badaniach własnych był niższy i wynosił $200,76 \pm 53,50$ μm . Konieczne są dalsze badania, aby móc właściwie zinterpretować te wyniki.

W piśmiennictwie odnotowano obniżone parametry określające stabilność filmu łzowego oraz większą predyspozycję do ZSO u osób z niedoborem witaminy D_3 (99,103,104,179,180). W badaniach własnych, mimo wysokiego odsetka osób z niedoborem witaminy D_3 , nie stwierdzono istotnego związku stężenia tej witaminy z wynikami testu TBUT ($r=-0,06$, $p=0,505$) ani TMH ($r=-0,068$, $p=0,484$). Nie zaobserwowano również istotnego związku stężenia przeciwciał IgA anty-tTG z wynikami testu TBUT ($R=-0,145$, $p=0,108$) ani TMH ($r=0,085$, $p=0,370$).

W wyniku przeprowadzonego badania długości gałki ocznej (AL), mierzonej przy użyciu aparatu IOL Master 700, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy dziećmi chorującymi na celiakię, a pozostałymi badanymi ($p=0,21$). Średnia wartość AL wyniosła $22,99 \pm 1,02$ mm w grupie badanej oraz $23,19 \pm 0,83$ mm w grupie kontrolnej. Zauważono, że średnia AL istotnie wzrastała wraz z wiekiem w obu grupach: u osób z celiakią ($p=0,02$) oraz w grupie kontrolnej ($p=0,04$). Czas stosowania diety bezglutenowej nie miał istotnego wpływu na AL ($p=0,39$). Analogiczne wyniki, nie wykazujące istotnych różnic pomiędzy grupą dzieci z celiakią a grupą kontrolną, uzyskali Karatepe Hashas i wsp. (95) oraz Isik i wsp. (171). W literaturze podkreśla się, że na AL mogą wpływać liczne czynniki, takie jak wiek, płeć, uwarunkowania genetyczne oraz środowiskowe. Badania potwierdzają, że AL u dzieci wzrasta wraz z wiekiem, osiągając parametry dorosłego człowieka około 9-10 roku życia (181). U noworodków płci męskiej stwierdzono wyższą średnią AL w porównaniu z noworodkami płci żeńskiej, przy czym różnice te utrzymują się w kolejnych latach życia (182). Na podstawie przeprowadzonych badań oraz dostępnej literatury naukowej można wnioskować, że występowanie celiakii nie wpływa w sposób istotny na AL u dzieci. Jednocześnie potwierdzono, że AL wzrasta wraz z wiekiem uczestników badania.

Kolejnym parametrem, który zasługuje na uwagę, jest głębokość komory przedniej oka (ACD). Średni wynik ACD był istotnie niższy w grupie dzieci z celiakią ($3,51 \pm 0,23$ mm) w porównaniu z grupą kontrolną ($3,61 \pm 0,27$ mm; $p=0,02$). W grupie kontrolnej odnotowano istotny wzrost ACD wraz z wiekiem ($p=0,01$), podczas gdy w grupie badanej nie zaobserwowano takiej zależności ($p=0,32$). Jest to interesujące w świetle badań populacyjnych, które wykazały wzrost ACD wraz z wiekiem. U dzieci w wieku do 6 lat ACD wyniosła $3,51 \pm 0,22$ mm u dziewczynek rasy białej i $3,61 \pm 0,23$ mm u chłopców. U dziewczynek w wieku ≥ 14 lat wartość ta wynosiła $3,80 \pm 0,27$ mm, a u chłopców w wieku 13 lat – $3,81 \pm 0,23$ mm (183). Wyniki o średnio 0,1 mm niższe uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Rausher i wsp., którzy badali dzieci w wieku od 4 do 17 lat z Europy Środkowej (184).

W dostępnej literaturze dotyczącej dzieci z celiakią średnia głębokość komory przedniej oka (ACD) wyniosła $3,5 \pm 0,2$ mm, a objętość komory przedniej (ACV) – $170,8 \pm 25,5$ mm³. W porównaniu z grupą kontrolną, gdzie odnotowano wynik $3,7 \pm 0,2$ mm dla ACD i $190,7 \pm 27,4$ mm³ dla ACV, różnice te były istotne statystycznie ($p<0,001$). Podobnie jak w badaniach własnych nie zaobserwowano istotnej korelacji między ACD a stężeniem

przeciwciał IgA anty-tTG (95). W grupie osób dorosłych z celiakią, Hazar i wsp. odnotowali wyższe średnie wartości ACD ($p=0,037$) oraz wielkość kąta przesączenia ($p=0,004$) w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo wykazano pozytywną korelację między ACV a stężeniem przeciwciał AGA IgA (96). Natomiast badanie przeprowadzone przez de Bernardo i wsp. nie wykazało istotnych różnic między dorosłymi z celiakią a zdrowymi ochotnikami pod względem ACD, ACV oraz wielkości kąta przesączenia (105). Do oceny komory przedniej w cytowanych badaniach wykorzystano kamerę Scheimpfluga, podczas gdy w badaniach własnych posłużono się technologią biometru optycznego. Różnice w metodologii nie tłumaczą jednak rozbieżności w wynikach. Autorzy cytowanych prac zgadzają się, że autoprzeciwciała specyficzne dla celiakii mogą oddziaływać z receptorami w tkankach oka, w tym w sieci beleczkowania. Ze względu na różnorodność wyników, hipoteza ta wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach patofizjologicznych. Istnieje możliwość, że pewne genetyczne czynniki związane z celiakią mogą wpływać na rozwój oka i jego struktury, w tym na ACD, brakuje jednak danych na ten temat w piśmiennictwie.

ACD może mieć znaczenie kliniczne, jako że wąska komora przednia oka zwiększa ryzyko zamknięcia kąta przesączenia, co może prowadzić do jaskry zamkniętego kąta. Należy jednak zachować ostrożność w formułowaniu wniosków z uwagi na brak danych literaturowych dotyczących zwiększonego ryzyka występowania jaskry u osób z celiakią. W obliczu rozbieżności danych literaturowych niższe wartości ACD u dzieci z celiakią wymagają dalszego potwierdzenia w badaniach.

Średnia grubość soczewki (LT) nie różniła się istotnie między osobami z celiakią ($3,52 \pm 0,19$ mm) a grupą kontrolną ($3,47 \pm 0,18$ mm; $p=0,1$). Nie zaobserwowano zależności między wynikiem LT a wiekiem badanych ($p=0,73$) ani czasem stosowania diety bezglutenowej ($p=0,42$). W badaniach populacyjnych LT zmniejsza się istotnie wraz z wiekiem do około 10-12 roku życia, a następnie zaczyna wzrastać, co może być związane ze spłaszczaniem się soczewki w trakcie wzrostu oka z powodu napięcia obwódki rzęskowej (181,183,184). W badaniach własnych najmniejsza średnia wartość LT stwierdzona została w grupie dzieci z celiakią w wieku 10-13 lat ($3,50 \pm 0,18$ mm). Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Ozates i wsp. średnia gęstość optyczna mierzona za pomocą kamery Scheimpfluga nie różniła się istotnie między dziećmi z celiakią a grupą kontrolną ($p>0,05$), choć w grupie badanej stwierdzono istotnie większą maksymalną

gęstość optyczną ($p=0,028$) (113). Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że celiakia nie wpływa istotnie na LT w populacji dziecięcej.

Kolejnym analizowanym parametrem była centralna grubość rogówki (CCT). Uzyskane wyniki były podobne w obu grupach. U osób z celiakią średnia CCT wyniosła $548,26 \pm 32,46 \mu\text{m}$, a w grupie kontrolnej - $551,79 \pm 32,51 \mu\text{m}$ ($p=0,54$). Rozkład CCT w różnych grupach wiekowych nie wykazał istotnych różnic ($p=0,22$). Zauważono jednak, że z czasem stosowania diety bezglutenowej średnia CCT ulegała istotnemu zmniejszeniu ($p=0,04$). U pacjentów z nowo rozpoznaną celiakią, nieleczonych i stosujących dietę krócej niż rok średnia CCT wynosiła $559,4 \pm 31,26 \mu\text{m}$, natomiast u osób leczonych dietą przez ponad 5 lat - $533,21 \pm 28,46 \mu\text{m}$. Analiza wieloczynnikowa ANOVA potwierdziła wpływ czasu stosowania diety na CCT ($p=0,03$), ale nie wykazała wpływu wieku badanych ($p=0,32$) na średnią CCT. W opracowaniu Hazar i wsp. w grupie dorosłych z celiakią, średnia CCT wyniosła $536,91 \pm 29,31 \mu\text{m}$, a w grupie kontrolnej - $530,94 \pm 38,93 \mu\text{m}$ ($p=0,149$) (96). Badanie Karatepe Hashas i wsp. wykazało, że u dzieci z celiakią średnia CCT wyniosła $541,1 \pm 30,3 \mu\text{m}$, a u zdrowych ochotników - $537,6 \pm 27,4 \mu\text{m}$ ($p=0,626$) (95). Wyniki te są zgodne z obserwacjami z badań własnych, gdzie nie stwierdzono istotnych różnic w CCT między osobami z celiakią a grupą kontrolną.

W wielośrodowym badaniu obejmującym 2079 dzieci wykazano, że CCT u zdrowych dzieci nieznacznie wzrasta wraz z wiekiem do około jedenastego roku życia. Mediana CCT u dzieci rasy białej wyniosła $561 \mu\text{m}$ w wieku 4 lat i $574 \mu\text{m}$ w wieku 15 lat (185). Natomiast Zheng i wsp. badając 926 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, nie wykazali związku między CCT a wiekiem notując średnią CCT na poziomie $550 \mu\text{m}$ (186). Podobne obserwacje poczyniono w badaniu przeprowadzonym w Niemczech, gdzie nie zaobserwowano zmian CCT wraz z wiekiem (średnio $550 \mu\text{m}$ u dziewcząt i $554 \mu\text{m}$ u chłopców) (184). Potwierdzają to wyniki badań własnych, w których wiek nie miał istotnego wpływu na CCT. W dostępnej literaturze brak prac oceniających wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na CCT. Istotność tego aspektu dla interpretacji wyników CCT u pacjentów z celiakią stanowi obszar wymagający analizy w przyszłych badaniach.

W przeprowadzonych badaniach oceniono średnią gęstość komórek śródbłonka rogówki (CD) u dzieci z celiakią. W grupie badanej CD wyniosła średnio $2979,37 \pm 271,87$ komórek/ mm^2 , a w grupie kontrolnej - $3064,81 \pm 276,31$ komórek/ mm^2 . Wyniki te nie różniły się istotnie ($p=0,08$). Analizując rozkład tego parametru w grupach wiekowych

zauważono istotne zmniejszenie CD wraz z wiekiem. U osób z celiakią ta zależność była bardziej zaznaczona ($p=0,000004$) niż w grupie kontrolnej ($p=0,02$). W analizie wieloczynnikowej potwierdzono wpływ wieku ($p=0,000022$) na wartość CD. Znajduje to potwierdzenie w literaturze, z której wynika, że CD zmienia się wraz z wiekiem. Po urodzeniu średnia CD wynosi około 6100 komórek/mm², u 10-latków jest to 3100 komórek/mm², a u dorosłych mieści się w przedziale 2400–2900 komórek/mm². Badacze opisują liniowy spadek liczby komórek, wynoszący około 79 komórek rocznie u dzieci w wieku 5–10 lat, a wskaźnik utraty komórek oceniono na 42 komórki rocznie (187,188).

Jednocześnie czas stosowania diety bezglutenowej u badanych wydaje się nie mieć istotnego wpływu na CD, co potwierdza analiza wariancji f ($p=0,08$) oraz wieloczynnikowa analiza ANOVA ($p=0,24$). Niemniej jednak w korelacji r Pearsona odnotowano istotną negatywną korelację między tymi parametrami ($r=-0,289$, $p=0,042$). W badaniu przeprowadzonym przez Karatepe Hashas i wsp. w grupie 31 dzieci z celiakią w wieku $11,0 \pm 4,4$ lat średnia CD wyniosła $2863,5 \pm 276,7$ komórek/mm² i była zbliżona do średniej w grupie kontrolnej ($2808,5 \pm 189,4$ komórek/mm², $p=0,350$) (95). Nie porównywano jednak zmian tego parametru z wiekiem ani czasem stosowania leczenia. Na podstawie powyższych danych można wysnuć wniosek, że spadek CD u osób z celiakią wynika z fizjologicznego spadku komórek śródbłonka rogowki z wiekiem, a nie z aktywności choroby.

Ocena grubości siatkówki i naczyniówki za pomocą aparatu OCT staje się coraz częściej wykorzystywanym narzędziem do oceny aktywności i monitorowania chorób układowych (120). W badaniach własnych średnie wyniki grubości siatkówki w dołku (CMT) nie różniły się istotnie między grupą badaną ($243,00 \pm 20,02$ μm) i kontrolną ($240,17 \pm 19,19$ μm ; $p=0,42$). Nie stwierdzono również istotnych różnic między badanymi w różnych grupach wiekowych ($p=0,61$). W analizie wariancji f czas stosowania diety bezglutenowej nie wpływał na średni wynik CMT ($p=0,22$). Natomiast w analizie wieloczynnikowej odnotowano wpływ zarówno czasu stosowania diety bezglutenowej, jak i wieku badanych na ten parametr ($p=0,02$). Zmianę tego parametru w czasie obserwowano w badaniu Read i wsp., obejmującym niemal 200 dzieci, w którym wiek również istotnie wpływał na ten parametr ($p<0,001$). Średni wzrost CMT w badanej populacji dziecięcej określono na 1,8 μm na rok (189).

W dostępnej literaturze występują rozbieżności w wynikach populacji dziecięcej i dorosłych z celiakią. W badaniu Gumus i wsp. u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą trzewną CMT nie różniło się w porównaniu z grupą zdrowych ochotników ($p > 0,05$) (190). Isik i wsp. również nie odnotowali wpływu choroby na CMT u badanych dzieci z celiakią ($p = 0,683$) (171). Nie potwierdzono również zmian w tym parametrze pomiędzy populacją dziecięcą przestrzegającą diety bezglutenowej, a chorymi nieleczonymi ($p = 0,820$) (191). Natomiast w grupie osób dorosłych z celiakią średnie wartości CMT były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej ($p = 0,0460$). Odnotowano także istotnie niższe CMT u osób z dodatnim wynikiem IgA EmA ($p = 0,042$) (192). Różnice w wynikach badań dzieci i dorosłych z celiakią mogą wynikać z często dłuższego czasu trwania nieleczonej (nierozpoznanej) choroby u dorosłych. Jednakże niejednoznaczne wyniki zarówno badań własnych, jak i innych autorów wskazują na potrzebę dalszych badań, aby ocenić wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na grubość siatkówki.

Kolejnym ocenianym parametrem była grubość naczyńki badana w 9 strefach ustalonych według tablic ETDRS (N1-N9), oceniono również średnią pomiarów ze wszystkich stref. Wyniki dzieci z celiakią nie różniły się istotnie od wyników grupy kontrolnej. Nie odnotowano wpływu wieku ani czasu stosowania diety bezglutenowej na grubość naczyńki u badanych. Natomiast wyniki grubości zarówno sumy, jak i każdej ze stref naczyńki były istotnie negatywnie skorelowane ze stężeniem kwasu foliowego.

Dane literaturowe dotyczące grubości naczyńki są rozbieżne. Badacze Bilgin i wsp. nie stwierdzili istotnej różnicy w grubości naczyńki między dziećmi przestrzegającymi dietę bezglutenową ($244,18 \pm 33,50 \mu\text{m}$), a nieprzestrzegającymi ($249,05 \pm 25,60 \mu\text{m}$; $p = 0,635$) (191). Podobnie w badaniu Doğan i wsp. nie zaobserwowano istotnych różnic w grubości naczyńki między dziećmi na ścisłej diecie bezglutenowej, a nieprzestrzegającymi diety, z dodatnimi wynikami przeciwciał anty-tTG i EmA ($p = 0,123$) oraz między dziećmi z chorobą trzewną leczonymi od 5 lat i grupą kontrolną ($p = 0,135$) (123). Inni autorzy również nie zaobserwowali istotnej różnicy w poddołkowej grubości naczyńki między dziećmi z celiakią, a grupą zdrowych ochotników (95,171). W badaniu Dereci i wsp. we wszystkich mierzonych strefach (poddółkowo, nosowo i skroniowo) grubość naczyńki była mniejsza u dzieci z celiakią na diecie bezglutenowej od roku niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$) (122). Dzieci z świeżo rozpoznaną celiakią w badaniu Gumus i wsp. również miały istotnie cieńszą naczyńkę poddołkowo ($267 \pm 74,25 \mu\text{m}$)

w porównaniu z grupą kontrolną ($313,4 \pm 53,88 \mu\text{m}$) ($p=0,001$). Ponadto różnice te były bardziej nasilone u dziewczynek ($p=0,045$) (190). Zaskakująco w grupie dorosłych z celiakią w pomiarach grubości naczyniówki z 7 stref, każdy z tych parametrów był istotnie wyższy w stosunku do grupy kontrolnej ($p<0,001$) (121).

Grubość naczyniówki mierzona za pomocą aparatu OCT jest obiektywnym parametrem świadczącym o jej morfologii i funkcjonowaniu. Na uzyskane wyniki może mieć jednak wpływ użyta metoda obrazowania. W przytaczanych badaniach używano trzech różnych technologii: SS-OCT, SD-OCT (spectral domain optical coherence tomography) lub EDI-OCT (enhanced depth imaging optical coherence tomography). Technologia SS-OCT użyta w badaniach własnych, dzięki głębokiej penetracji fal i szybkiemu skanowaniu zapewnia dobrą wizualizację i możliwość pomiaru grubości naczyniówki. Pomiarzy wykonane za pomocą SD-OCT są wiarygodne, jednak mogą nie wizualizować naczyniówki tak dokładnie jak SS-OCT. EDI-OCT bazujące na technologii SD-OCT oferuje lepsze obrazowanie głębszych warstw oka, co czyni go użytecznym narzędziem do analizy naczyniówki (193–196). Brakuje badań porównujących wszystkie powyższe metody wizualizacji tej tkanki, by móc wybrać najbardziej wiarygodną. W analizowanej literaturze istotne różnice między badanymi grupami odnotowano w badaniach wykorzystujących technologię EDI-OCT oraz SS-OCT.

Duża ilość krwi krążącej przez naczyniówkę sprawia, że może być ona narażona na uszkodzenia związane z krążącymi autoprzeciwciałami lub kompleksami immunologicznymi występującymi w chorobach układowych. Uważa się, że grubość naczyniówki jest większa w aktywnej fazie chorób zapalnych. Długotrwała bądź nieprawidłowo leczona choroba może skutkować ścieńczeniem naczyniówki z powodu atrofii naczyń. Dochodzi do tego w przebiegu przedłużającego się uszkodzenia mikrokrążenia przez czynniki immunologiczne, aktywację płytek, mikrozakrzepy oraz hipoksję (120).

Reasumując, piśmiennictwo dotyczące grubości naczyniówki u osób z chorobą trzewną przedstawia rozbieżne dane. Wyniki własne wskazują na zbliżoną grubość naczyniówki u dzieci z celiakią i w grupie kontrolnej. Może to wynikać z różnych stadiów choroby, w których znajdowali się badani pacjenci. Brak ustalonych norm parametrów OCT dla populacji pediatrycznej dodatkowo utrudnia interpretację wyników badań.

W badaniu okołotarczowej grubości włókien nerwowych siatkówki (RNFL) mierzonej w czterech segmentach (RNFL S, I, N, T), w średniej z nich (RNFL Total) oraz w badaniu grubości RNFL w plamce nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami dzieci z celiakią, a grupą kontrolną. W porównaniu grup wiekowych istotne zmiany dotyczyły pomiaru grubości RNFL w plamce – zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej wraz z wiekiem wartość tego parametru rosła ($p=0,01$). Zaobserwowano istotną zmianę grubości RNFL w kwadrancie górnym (RNFL S) wraz z czasem stosowania diety bezglutenowej ($p=0,04$). Najwyższy wynik występował u badanych na diecie bezglutenowej powyżej 5 lat – $137,63 \pm 17,51 \mu\text{m}$. W analizie wieloczynnikowej również odnotowano wpływ diety na ten parametr, jednak wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p=0,07$).

Średnie wyniki parametrów opisujących warstwę komórek zwojowych siatkówki (GCL+) oraz warstwę komórek zwojowych z warstwą włókien nerwowych siatkówki (GCL++) mierzonych w plamce nie różniły się istotnie u osób z celiakią, w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio $p=0,08$ i $p=0,054$). U dzieci z celiakią wyniki w grupach wiekowych były zbliżone, natomiast w grupie kontrolnej parametry te istotnie się zmieniały ($p=0,01$). Czas stosowania diety bezglutenowej u dzieci z celiakią nie wpływał na średni wynik GCL+ i GCL++ (odpowiednio $p=0,64$ i $p=0,96$).

W badaniu Karatepe Hashas i wsp. dzieci z celiakią miały istotnie niższe wyniki okołotarczowej grubości RNFL ($102,8 \pm 8,2 \mu\text{m}$) w porównaniu z grupą kontrolną ($108,9 \pm 10,1 \mu\text{m}$) ($p<0,001$) (95). W badaniu Dereci i wsp. nie było istotnej różnicy pomiędzy wynikami RNFL, GCL i GCC u dzieci będących na diecie bezglutenowej od roku, a zdrowymi ochotnikami ($p>0,05$) (122). Bilgin i wsp. nie odnotowali istotnych różnic między pacjentami populacji pediatrycznej przestrzegającymi diety, a nieprzestrzegającymi w średnich wartościach grubości RNFL (odpowiednio $103,20 \pm 9,74 \mu\text{m}$ i $108,83 \pm 9,97 \mu\text{m}$; $p=0,117$) i GCC (odpowiednio $93,83 \pm 5,62 \mu\text{m}$ i $96,56 \pm 6,26 \mu\text{m}$; $p=0,207$) (191). W badaniu dorosłych z celiakią RNFL S była istotnie niższa i negatywnie skorelowana z IgA anty-tTG, natomiast grubość RNFL N była istotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (96). W badaniu Dönmez Gün i wsp. zaobserwowano, związek dłuższego czasu stosowania diety bezglutenowej u osób dorosłych z celiakią z niższym średnim wynikiem grubości RNFL i RNFL I (odpowiednio $p=0,035$, $p=0,008$). Średnie wyniki grubości RNFL, RNFL I i RNFL T były niższe u pacjentów z celiakią, u których czas stosowania diety bezglutenowej był

dłuższy niż 5 lat ($p < 0,05$) (192). Natomiast Vitiello i wsp. odnotowali podobną grubość i objętość warstw siatkówki oraz RNFL przy tarczy nerwu wzrokowego u badanych z celiakią i u osób zdrowych. Nie stwierdzono korelacji tych parametrów z czasem stosowania diety bezglutenowej (197).

Przyczyn różnic w opisywanych wynikach może być kilka. Według założeń Karatepe Hashas i wsp. oraz Hazar i wsp. autoprzeciwiactwa występujące u osób z celiakią wpływają bezpośrednio na struktury siatkówki i powodują spadek grubości RNFL, GCL i IPL (95,96). Istotna negatywna korelacja przeciwciał IgA anty-tTG z grubością RNFL N ($R = -0,186$, $p = 0,038$) i RNFL w plamce ($R = -0,199$, $p = 0,027$) w badaniach własnych może potwierdzać tę hipotezę. Inne doniesienia naukowe podają, że procesy immunologiczne i stres metaboliczny występujące w chorobach autoimmunologicznych mogą wpływać bezpośrednio na tkanki układu nerwowego, powodując obniżenie grubości warstw GCC (198,199). Potrzebne są badania patofizjologiczne, aby lepiej zrozumieć tę zależność.

Wyniki niektórych z cytowanych badań sugerują, że procesy zapalne i autoimmunologiczne występujące w celiakii nie obejmują siatkówki (122,191,197). Nie można jednak wykluczyć wpływu diety bezglutenowej na wyniki badań. W badaniach własnych zaobserwowano istotny wpływ czasu trwania diety bezglutenowej na okołotarczową grubość RNFL S. Przestrzeganie diety bezglutenowej przez badanych może indukować remisję zmian w siatkówce lub zmniejszać skutki stanu zapalnego w tej tkance. Istnieje zatem potrzeba przeprowadzenia dalszych badań pacjentów z celiakią, które ocenią zmiany parametrów okulistycznych w czasie, zarówno u osób bez leczenia, jak i tych przestrzegających diety bezglutenowej. Takie badania mogłyby przyczynić się do lepszego zrozumienia wyjściowego stanu siatkówki oraz jej ewentualnych zmian w trakcie trwania choroby i stosowanego leczenia.

Analizowano również związek między badaniami okulistycznymi, a wybranymi parametrami laboratoryjnymi. W badaniach własnych stwierdzono pozytywną korelację wyników czułości kontrastowej oraz parametrów opisujących grubość dolnej i skroniowej części naczyniówki ze stężeniem ferrytyny we krwi. Badania na szczurach potwierdziły obecność ferrytyny w naczyniówce, nabłonku barwnikowym siatkówki oraz wewnętrznych segmentach fotoreceptorów (200). Potwierdzają to także badania w grupie dzieci z anemią z niedoboru żelaza, gdzie odnotowano pozytywną korelację pomiędzy grubością naczyniówki i stężeniem ferrytyny we krwi (201).

Innym analizowanym parametrem było stężenie kwasu foliowego, które negatywnie korelowało z wynikami TBUT, wszystkimi pomiarami grubości naczyniówki, średnią grubością RNFL (RNFL Total) oraz grubością RNFL S i N, RNFL w plamce i GCL++. Dostępne dane literaturowe potwierdzają obecność białek transportujących kwas foliowy w tkankach oka, podkreślając istotne znaczenie tego związku dla siatkówki (202). W badaniach przeprowadzonych na myszach zaobserwowano przestrzenny wzrost wielkości siatkówki nerwowej u zarodków samic karmionych dietą ubogą w kwas foliowy przez długi czas (203). U pacjentów z chorobami naczyń siatkówki, takimi jak niedrożność naczyń, retinopatia cukrzycowa i AMD, zaobserwowano podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu i niskie stężenie kwasu foliowego (204). Natomiast w badaniach przeprowadzonych u osób z niedoborem kwasu foliowego opisano istotną pozytywną korelację między stężeniem tego związku, a RNFL (205). Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić wpływ kwasu foliowego i ferrytyny na struktury narządu wzroku u dzieci z celiakią.

Mimo, że badanie przynosi nowe spojrzenie na temat wpływu celiakii na narząd wzroku u dzieci, należy zwrócić uwagę na jego ograniczenia, takie jak brak pomiaru stężenia witaminy A we krwi, która ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania narządu wzroku, a jej niedobór może występować u pacjentów z celiakią. W badaniu nie uwzględniono również przyjmowania suplementów diety przez pacjentów, co może zaburzać interpretację wyników badań laboratoryjnych. Badania na większej grupie osób oraz dłuższy okres obserwacji pozwoliłyby na bardziej wiarygodną ocenę odchyleń i korelacji. Przeprowadzanie badań na różnych urządzeniach może wpływać na rozbieżności w wynikach, a brak wartości normatywnych części z nich dla populacji pediatrycznej, utrudnia ocenę wyników. W celu odkrycia mechanizmów stojących za opisywanymi zmianami potrzebne są badania biorące pod uwagę również czynniki układu odpornościowego oraz dłuższy czas obserwacji.

Praca ma jednak wiele mocnych stron. Niewątpliwie jedną z nich jest duża ilość mierzonych parametrów okulistycznych i laboratoryjnych, co pozwoliło na ocenę zależności między nimi u dzieci z celiakią. Ponadto prowadzenie badania w populacji pediatrycznej pozwala na ograniczenie wpływu innych chorób, czynników środowiskowych, czy procesu starzenia na odchylenia w badanych parametrach. Niektóre z wykonanych procedur, takie jak badanie czułości kontrastowej lub TMH u osób z celiakią

są prezentowane w literaturze po raz pierwszy. W większości cytowanych badań brano pod uwagę zarówno prawe, jak i lewe oko badanych. Według McAlindena i in. może to prowadzić do błędu statystycznego, wpływającego na wyniki (206). Branie pod uwagę tylko jednego oka w obliczeniach statystycznych oraz stosunkowo duża ilość badanych osób poprawia wiarygodność statystyczną badania.

8.5 Podsumowanie

Powyższe rozważania prowadzą do wniosku, że u dzieci i młodzieży z celiakią występują niewielkie odchylenia w badaniu okulistycznym. Stwierdzone istotne różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w średnich wynikach parametrów czułości kontrastowej i ACD, wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. Istotna negatywna korelacja wyników okołotarczowej grubości RNFL w kwadrancie nosowym i RNFL w plamce z przeciwciałami IgA anty-tTG oraz wpływ czasu stosowania diety bezglutenowej na CCT i okołotarczową grubość RNFL w kwadrancie górnym wymagają dalszych badań, szczególnie w aspekcie możliwego powinowactwa przeciwciał swoistych dla celiakii do tkanek układu nerwowego. Możliwy jest związek pomiędzy niektórymi parametrami okulistycznymi a nieprawidłowościami laboratoryjnymi, zwłaszcza dotyczącymi parametrów gospodarki żelazowej i witaminowej, ale dla potwierdzenia istnienia takiego związku konieczne są dalsze prace.

Zmiany występujące w celiakii takie jak zaburzenia procesów immunologicznych, stres metaboliczny oraz krążące autoprzeciwciała mogą mieć wpływ na tkanki oczne, wymaga to jednak dłuższego czasu obserwacji i badań również chorych nieleczonych. Niewielkie odchylenia okulistyczne stwierdzone w badaniach własnych mogą wynikać z wczesnego rozpoznania choroby, a tym samym krótkiego czasu trwania enteropatii oraz przestrzegania diety bezglutenowej.

Opisane zmiany oraz brak zgłaszanych dolegliwości okulistycznych przez badane dzieci z celiakią wskazują na niewielki wpływ stwierdzonych odchyleń w badaniu okulistycznym na funkcjonowanie narządu wzroku. Wyniki te sugerują, że objęcie rutynową kontrolą okulistyczną populacji dziecięcej z celiakią wydaje się nieuzasadnione. Jednakże określenie wpływu zaburzeń immunologicznych, jak i niedoborów składników pokarmowych mogących występować w celiakii na narząd wzroku wydaje się ciekawym tematem do dalszych badań.

9. WNIOSKI

- Wydaje się, że występowanie celiakii ma niewielki wpływ na anatomię i funkcjonowanie narządu wzroku u dzieci i młodzieży.
- Niektóre parametry okulistyczne (grubość rogówki w centrum i okołotarczowa grubość włókien nerwowych siatkówki w górnym kwadrancie) u dzieci i młodzieży z celiakią może zależeć od czasu stosowania diety bezglutenowej.
- Wpływ niedoborów składników pokarmowych (żelazo, kwas foliowy) na nieprawidłowości w badaniach okulistycznych u dzieci z celiakią wymaga dalszych badań.

10. SPIS TABEL

Tabela 1 - Klasyfikacja zmian histopatologicznych w enteropatii glutenowej według Marsha-Oberhubera

Tabela 2 – Objawy postaci klasycznej, nieklasycznej i subklinicznej celiakii

Tabela 3 – Zakres norm dla wyników badań laboratoryjnych

Tabela 4 – Charakterystyka płci badanych w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 5 – Charakterystyka wieku badanych w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 6 – Charakterystyka badanych w grupach wiekowych

Tabela 7 – Statystyka opisowa wieku rozpoznania choroby badanych

Tabela 8 – Statystyka opisowa czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Tabela 9 – Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 10 – Rozkład stężeń przeciwciał anti-tTG w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Tabela 11 – Porównanie wyników badań okulistycznych w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 12 - Porównanie parametrów mierzonych za pomocą aparatu OCT w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 13 – Częstość występowania wad refrakcji w grupach wiekowych grupy badanej

Tabela 14 – Częstość występowania wad refrakcji w grupach wiekowych grupy kontrolnej

Tabela 15 – Rozkład wyników badań oczu w grupach wiekowych grupy badanej

Tabela 16 – Rozkład wyników badań oczu w grupach wiekowych grupy kontrolnej

Tabela 17 – Porównanie średnich wyników badań laboratoryjnych w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Tabela 18 – Rozkład częstości występowania wad refrakcji w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej

Tabela 19 – Rozkład wyników badań okulistycznych w zależności od czasu stosowania diety bezglutenowej w grupie badanej

Tabela 20 – Wieloczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) wpływu wieku badanych i czasu stosowania diety bezglutenowej na parametry okulistyczne

Tabela 21 – Korelacja r-Pearsona stężenia witaminy D₃ i witaminy B₁₂ z wynikami badań okulistycznych

Tabela 22 – Korelacja r-Pearsona stężenia kwasu foliowego i ferrytyny we krwi z wynikami badań okulistycznych oraz korelacja R Spearmana stężenia przeciwciał IgA anty-tTG z wynikami badań okulistycznych

11. SPIS RYCIN

Rycina 1 – Adaptacyjna odpowiedź immunologiczna w celiakii

Rycina 2 – Mechanizmy biorące udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w celiakii

Rycina 3 – Schemat siatki ETDRS do oceny grubości naczyniówki dla oka prawego i lewego

Rycina 4 – Podział grupy badanej ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej

Rycina 5 – Odsetek wyników badań laboratoryjnych poniżej normy w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 6 – Porównanie odsetka wad refrakcji w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 7 – Porównanie wyników badania czułości kontrastowej w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 8 - Porównanie wyników badania głębokości komory przedniej w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 9 – Porównanie wyników długości gałki ocznej grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych

Rycina 10 – Porównanie wyników gęstości komórek śródbłonka grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych

Rycina 11 – Porównanie wyników grubości warstwy włókien nerwowych w plamce grupy badanej i kontrolnej w grupach wiekowych

Rycina 12 – Porównanie średnich wyników gęstości komórek śródbłonka w podziale ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej

Rycina 13 – Porównanie średnich wyników grubości warstwy włókien nerwowych w kwadrancie górnym w podziale ze względu na czas stosowania diety bezglutenowej

12. PIŚMIENNICTWO

1. Lebowohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81.
2. Quarpong W, Card TR, West J, Solaymani-Dodaran M, Logan RFA, Grainge MJ. Mortality in people with coeliac disease: Long-term follow-up from a Scottish cohort. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(3):377–87.
3. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112–20.
4. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34(11):1473–5.
5. Dicke WK, Weijers HA, Kamer JHVD. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1953;42(1):34–42.
6. Meeuwisse GW. Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1970;59:461–3.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, I in. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60.
8. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):78–81.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, I in. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–56.
10. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, I in. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–36.
11. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75–9.

12. Seon Choung R, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, I in. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-based Study. *Gastroenterology*. 2017;152(4):830–9.
13. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, I in. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *T. 54, Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2021. S. 109–28.
14. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878–90.
15. Horwath-Stolarczyk A. Ocena częstości występowania zaburzeń neuropsychologicznych i bioelektrycznych mózgu u młodych dorosłych ze skąpoobjawową celiakią. Rozprawa doktorska. 2002.
16. Szaflarska-Popławska A, Parzęcka M, Müller L, Placek W. Screening for celiac disease in Poland. *Med Sci Monit*. 2009;15(3):7–11.
17. Lionetti E, Pjetraj D, Gatti S, Catassi G, Bellantoni A, Boffardi M, i in. Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children. *Dig Liver Dis*. 2023;55(5):608–13.
18. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, i in. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(4):507–25.
19. Bianchi PI, Lenti MV, Petrucci C, Gambini G, Aronico N, Varallo M, i in. Diagnostic Delay of Celiac Disease in Childhood. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245671.
20. Majsiak E, Choina M, Gray AM, Wysokiński M, Cukrowska B. Clinical Manifestation and Diagnostic Process of Celiac Disease in Poland Comparison of Pediatric and Adult Patients in Retrospective Study. *Nutrients*. 2022;14(3):491.
21. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(4):567.

22. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun.* 2015;64:26–41.
23. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet.* 2022;399(10344):2413–26.
24. Ricaño-Ponce I, Gutierrez-Achury J, Florencia Costa A, Deelen P, Kurilshikov A, Zorro MM, i in. Immunochip meta-analysis in European and Argentinian populations identifies two novel genetic loci associated with celiac disease. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(3):313–23.
25. Cerqueira JXM, Saavalainen P, Kurppa K, Laurikka P, Huhtala H, Nykter M, i in. Independent and cumulative coeliac disease-susceptibility loci are associated with distinct disease phenotypes. *J Hum Genet.* 2021;66(6):613–23.
26. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PKE, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut.* 2016;65(11):1793–8.
27. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i in. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology J.* 2019;7(5):583–613.
28. Cohen R, Mahlab-Guri K, Atali M, Elbirt D. Viruses and celiac disease: what do we know? *Clin Exp Med.* 2023;23(7):2931–9.
29. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G161–70.
30. Zolnikova O, Dzhakhaya N, Bueverova E, Sedova A, Kurbatova A, Kryuchkova K, i in. The Contribution of the Intestinal Microbiota to the Celiac Disease Pathogenesis along with the Effectiveness of Probiotic Therapy. *Microorganisms.* 2023;11(12):2848.
31. Andrén Aronsson C, Agardh D. Intervention strategies in early childhood to prevent celiac disease - a mini-review. *Front Immunol.* 2023;14:1106564.
32. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta.* 2022;528:74–83.

33. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):23–38.
34. Sollid LM, Tye-Din JA, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. *Immunogenetics*. 2020;72(1–2):85–8.
35. Du Pré MF, Sollid LM. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):413–23.
36. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, i in. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
37. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561–71.
38. Falcigno L, Calvanese L, Conte M, Nanayakkara M, Barone MV, D’auria G. Structural Perspective of Gliadin Peptides Active in Celiac Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1–21.
39. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260–3.
40. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):425.
41. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. 2015;27:343–52.
42. Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. *J Immunol*. 2017;198(8):3005–14.
43. Pietz G, De R, Hedberg M, Sjöberg V, Sandström O, Hernell O, i in. Immunopathology of childhood celiac disease—Key role of intestinal epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(9).
44. Shiha MG, Chetcuti Zammit S, Elli L, Sanders DS, Sidhu R. Updates in the diagnosis and management of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;101843:64–5.
45. Ribes-Koninckx C, Roca M, Donat E. Value and Use of Serologic Markers of Celiac Disease. W: *Advances in Celiac Disease*. Springer International Publishing; 2022. s. 63–78.

46. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885–9.
47. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):39–51.
48. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
49. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(8):e114.
50. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, i in. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
51. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, i in. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
52. Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, Christopher B, Kiat C, Liong Chin J, i in. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):864-871.e3.
53. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1).
54. Krauthammer A, Guz-Mark A, Zevit N, Marderfeld L, Waisbourd-Zinman O, Silbermintz A, i in. Two decades of pediatric celiac disease in a tertiary referral center: What has changed? *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):457–61.
55. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. 2019;108(4):681–7.
56. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children with Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):185–9.

57. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695.
58. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, i in. Bone Mineral Density at Diagnosis of Celiac Disease and after 1 Year of Gluten-Free Diet. *Scientific World Journal*. 2014;2014:173082.
59. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):526–32.
60. Kondapalli A V., Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):756–64.
61. Äärelä L, Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Mäki M, Viitasalo A, i in. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48(9):1023–9.
62. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5813–22.
63. Regev A, Ben-Tov A, Yerushalmy-Feler A, Weintraub Y, Moran-Lev H, Cohen S, i in. Elevated liver enzymes of newly diagnosed pediatric celiac patients-a prospective-observational study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(2):753–62.
64. El Hasbaoui B, El Mahi J, Abilkassem R, Agadr A. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia in children: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022;41:27.
65. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis*. 2016;48(2):112–9.
66. Haggård L, Glimberg I, Lebwohl B, Sharma R, Verna EC, Green PHR, i in. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2021;41(11):2693–702.
67. Garg K, Agarwal P, Gupta RK, Sitaraman S. Joint Involvement in Children with Celiac Disease. *Indian Pediatr*. 2017;54(11):946–8.
68. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*. 2018;10(6):755.

69. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache Associated with Coeliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1445.
70. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:56.
71. Sabino L, Marino S, Falsaperla R, Pisani F, Massimino C, Pavone P. Celiac disease and headache in children: a narrative state of the art. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020056.
72. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Cichewicz AB, Leffler DA, i in. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2):380.
73. Pacitto A, Paglino A, Genova L Di, Leonardi A, Farinelli E, Principi N, i in. Celiac Disease Presenting with Peripheral Neuropathy in Children: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7):785.
74. Canova C, Ludvigsson J, Barbiellini Amidei C, Zanier L, Zingone F. The risk of epilepsy in children with celiac disease: a population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):1089–95.
75. Hansen S, Osler M, Thyssen SM, Rumessen JJ, Linneberg A, Kårhus LL. Celiac disease and risk of neuropsychiatric disorders: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(1):60–70.
76. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent*. 2017;65:1–10.
77. Inchingolo AD, Dipalma G, Viapiano F, Netti A, Ferrara I, Ciocia AM, i in. Celiac Disease-Related Enamel Defects: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024;13(5):1382.
78. Wieser H, Amato M, Caggiano M, Ciacci C. Dental Manifestations and Celiac Disease- An Overview. *J Clin Med*. 2023;12(8):2801.
79. Lebwohl B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B, Butwicka A, i in. Psychiatric Disorders in Patients With a Diagnosis of Celiac Disease During Childhood From 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2093-2101.e13.

80. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *J Pediatr.* 2017;184:87-93.e1.
81. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric Comorbidity in Children and Adults with Gluten-Related Disorders: A Narrative Review. *Nutrients.* 2018;10(7):875.
82. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol.* 2018;37(6):291–300.
83. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med.* 2017;49(1):23–31.
84. Fousekis FS, Katsanos A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol.* 2020;40(4):1049–54.
85. dos Santos Martins TG, de Azevedo Costa ALF, Oyamada MK, Schor P, Sipahi AM. Ophthalmologic manifestations of celiac disease. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(1):159–62.
86. Danielsson O, Lindvall B, Hallert C, Vrethem M, Dahle C. Increased prevalence of celiac disease in idiopathic inflammatory myopathies. *Brain behav.* 2017;7(10):e00803.
87. Nyborg GA, Molberg Ø. Small intestinal biopsy findings consistent with celiac disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy: Review of existing literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):1033–44.
88. Cerman E, Esen F, Eraslan M, Kazokoglu H. Orbital myositis associated with celiac disease. *Int Ophthalmol.* 2014;34(3):635–8.
89. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, Di Mario F, Fornaroli F, Leandro G, i in. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):11–6.
90. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowhl B, Green PHR, Kämpe O, i in. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(7):880–90.
91. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021;13(6):1755.

92. Ponto KA, Schuppan D, Zwiener I, Binder H, Mirshahi A, Diana T, i in. Thyroid-associated orbitopathy is linked to gastrointestinal autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):57–64.
93. Stramazzo I, Centanni M, Virili C. Unilateral Thyroid-Associated Orbitopathy as the Only Sign of Occult Celiac Disease: Effective Treatment with a Gluten-Free Diet. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(2):466–7.
94. Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P. Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye.* 2017;31(7):1093–8.
95. Karatepe Hashas AS, Altunel O, Sevinc E, Duru N, Alabay B, Torun YA. The eyes of children with celiac disease. *Journal of AAPOS.* 2017;21(1):48–51.
96. Hazar L, Oyur G, Atay K. Evaluation of Ocular Parameters in Adult Patients with Celiac Disease. *Curr Eye Res.* 2021;46(1):122–6.
97. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, i in. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2019;126(1):286–334.
98. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, i in. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276–83.
99. Rolando M, Barabino S. Dry Eye Disease: What Is the Role of Vitamin D? *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1458.
100. Chiu M, Dillon A, Watson S. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in children of a developed country. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(7):699–703.
101. Sharma A, Aggarwal S, Sharma V. Bitot’s Spots: Look at the Gut. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):1058–9.
102. Smith J, Steinemann TL. Vitamin A deficiency and the eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40(4):83–91.
103. Liu J, Dong Y, Wang Y. Vitamin D deficiency is associated with dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):749–54.
104. Meng YF, Lu J, Xing Q, Tao JJ, Xiao P. Lower Serum Vitamin D Level Was Associated with Risk of Dry Eye Syndrome. *Med Sci Monit.* 2017;23:2211–6.
105. De Bernardo M, Vitiello L, Gagliardi M, Capasso L, Rosa N, Ciacci C. Ocular anterior segment and corneal parameters evaluation in celiac disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):2203.

106. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):98–103.
107. Raina UK, Goel N, Sud R, Thakar M, Ghosh B. Bilateral total cataract as the presenting feature of celiac disease. *Int Ophthalmol*. 2011;31(1):47–50.
108. Sari R, Yildirim B, Sevinc A, Buyukberber S. Idiopathic hypoparathyroidism and celiac disease in two patients with previous history of cataract. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(1):31–2.
109. Mollazadegan K, Kugelberg M, Lindblad BE, Ludvigsson JF. Increased risk of cataract among 28,000 patients with celiac disease. *Am J Epidemiol*. 2011;174(2):195–202.
110. Ang MJ, Afshari NA. Cataract and systemic disease: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(2):118–27.
111. Harding JJ, van Heyningen R. Epidemiology and risk factors for cataract. *Eye*. 1987;1(5):537–41.
112. Wodzinska J. Transglutaminases as targets for pharmacological inhibition. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5(3):279–92.
113. Ozates S, Doguizi S, Hosnut FO, Sahin G, Sekeroglu MA, Yilmazbas P. Assessment of corneal and lens density in children with celiac disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(6):402–6.
114. Witherspoon SR, Callanan D. Celiac disease presenting as a xerophthalmic fundus. *Retina*. 2008;28(3):525–6.
115. Malhi R, Dhama A, Malhi N, Soni A, Dhama G. Central retinal vein occlusion revealing celiac disease: The first report of two cases from India. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(9):1315–7.
116. Zoubeidi H, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Houman MH. Central retinal vein occlusion revealing coeliac disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2016;3(7):000492.
117. Lee ES, Pulido JS. Nonischemic central retinal vein occlusion associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(2):157.
118. Pantic N, Pantic I, Jevtic D, Mogulla V, Oluic S, Durdevic M, et al. Celiac Disease and Thrombotic Events: Systematic Review of Published Cases. *Nutrients*. 2022;14(10):2162.

119. Fousekis FS, Beka ET, Mitselos I V., Milionis H, Christodoulou DK. Thromboembolic complications and cardiovascular events associated with celiac disease. *Ir J Med Sci.* 2021;190(1):133–41.
120. Steiner M, Esteban-Ortega M del M, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(6):757–69.
121. Bolukbasi S, Erden B, Cakir A, Bayat AH, Elcioglu MN, Yurttaser Ocak S, i in. Pachychoroid Pigment Epitheliopathy and Choroidal Thickness Changes in Coeliac Disease. *J Ophthalmol.* 2019;6924191.
122. Dereci S, Asik A, Direkci I, Karadag AS, Hizli S. Evaluation of eye involvement in paediatric celiac disease patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11).
123. Doğan G, Şen S, Çavdar E, Mayalı H, Cengiz Özyurt B, Kurt E, i in. Should we worry about the eyes of celiac patients? *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(5):886–90.
124. Krifa F, Knani L, Sakly W, Ghedira I, Essoussi AS, Boukadida J, i in. Uveitis responding on gluten free diet in a girl with celiac disease and diabetes mellitus type 1. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(4–5):319–20.
125. Klack K, Pereira RMR, De Carvalho JF. Uveitis in celiac disease with an excellent response to gluten-free diet: third case described. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):399–402.
126. Milstein Y, Haiimov E, Slae M, Davidovics Z, Millman P, Birimberg-Schwartz L, i in. Increased Risk of Celiac Disease in Patients with Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;1–5.
127. Arikan-Ayyildiz Z, Uslu N, Balamtekin N, Saltik-Temizel IN. Uveitis: a rare presentation finding of celiac disease in childhood. *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):235–6.
128. Zhang M, Zhang X. T cells in ocular autoimmune uveitis: Pathways and therapeutic approaches. *Int Immunopharmacol.* 2023;114:109565.
129. Fu X, Chen Y, Chen D. The Role of Gut Microbiome in Autoimmune Uveitis. *Ophthalmic Res.* 2021;64(2):168–77.
130. Mollazadegan K, Kugelberg M, Tallstedt L, Ludvigsson JF. Increased risk of uveitis in coeliac disease: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):857–61.

131. Pathmanandavel K, Gupta S, Dutt S, Wong M, Williams A. Unusual presentation of coeliac disease with idiopathic intracranial hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1321–2.
132. Rani U, Imdad A, Beg M. Rare Neurological Manifestation of Celiac Disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2015;9(2):200–5.
133. Dotan G, Goldstein M, Stolovitch C, Kesler A. Pediatric Pseudotumor Cerebri Associated With Low Serum Levels of Vitamin A. *J Child Neurol*. 2013;28(11):1370–7.
134. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, Pichiecchio A, Wildemann B, Meola G. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol*. 2009;256(12):2097–9.
135. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):1028–30.
136. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Dávila MTG, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol*. 2002;17(11):800–6.
137. Pfaender M, D’Souza WJ, Trost N, Litewka L, Paine M, Cook M. Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and coeliac disease: A case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1623–5.
138. Millington RS, James-Galton M, Barbur JL, Plant GT, Bridge H. Severe, persistent visual impairment associated with occipital calcification and coeliac disease. *J Neurol*. 2015;262(9):2056–63.
139. Szaflarska-Popławska A, Dolińska A, Kuśmierk M. Nutritional Imbalances in Polish Children with Coeliac Disease on a Strict Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2022;14(19):3969.
140. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, i in. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1588.
141. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1236–41.
142. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, Recasens M, Martínez-Cerezo F, Gutiérrez-Pensado V, i in. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar

- and Total Fat Than Healthy Individuals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):63–9.
143. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Association Between Celiac Disease and Mortality Risk in a Swedish Population. *JAMA.* 2020;323(13):1277–85.
144. Elli L, Soru P, Roncoroni L, Rossi FG, Ferla V, Baldini L, i in. Clinical features of type 1 and 2 refractory celiac disease: Results from a large cohort over a decade. *Dig Liver Dis.* 2023;55(2):235–42.
145. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i in. Diagnostic Delays in Children with Coeliac Disease in the Central European Region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):443–8.
146. Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients.* 2020;12(2):500.
147. Ahlawat R, Weinstein T, Markowitz J, Kohn N, Pettei MJ. Should We Assess Vitamin D Status in Pediatric Patients With Celiac Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):449–54.
148. Lionetti E, Galeazzi T, Dominijanni V, Acquaviva I, Catassi GN, Iasevoli M, i in. Lower Level of Plasma 25-Hydroxyvitamin D in Children at Diagnosis of Celiac Disease Compared with Healthy Subjects: A Case-Control Study. *J Pediatr.* 2021;228(1):132–7.
149. Kreutz JM, Heynen L, Vreugdenhil ACE. Nutrient deficiencies in children with celiac disease during long term follow-up. *Clin Nutr.* 2023;42(7):1175–80.
150. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–65.
151. Koziół-Kozakowska A, Salamon D, Grzenda-Adamek Z, Krawczyk A, Duplaga M, Gosiewski T, i in. Changes in Diet and Anthropometric Parameters in Children and Adolescents with Celiac Disease—One Year of Follow-Up. *Nutrients.* 2021;13(12):4306.
152. Fernández CB, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients.* 2019;11(10):2329.

153. Wessels MMS, Van Veen II, Vriezinger SL, Putter H, Rings EHHM, Mearin ML. Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow-Up. *J Pediatr*. 2016;169:55–60.
154. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, i in. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1333–9.
155. Elsherbiny NM, Sharma I, Kira D, Alhusban S, Samra YA, Jadeja R, i in. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020;10(3):393.
156. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B 12, and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1136–50.
157. Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM, Mitchell P. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):344–6.
158. Rujner J, Socha J, Syczewska M, Wojtasik A, Kunachowicz H, Stolarczyk A. Magnesium status in children and adolescents with coeliac disease without malabsorption symptoms. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1074–9.
159. Rybicka I. The Handbook of Minerals on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2018;10(11):1683.
160. Martín-Masot R, Jiménez-Muñoz M, Herrador-López M, Flor-Aleman M, Navas-López VM, Nestares T. The Importance of an Early Evaluation after Establishing a Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients*. 2023;15(7):1761.
161. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i in. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):546–51.
162. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D’Altiglia MR, Campanozzi A, i in. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):63–6.
163. Urganci N, Kalyoncu D. Eye disorders in children with celiac disease. *Eur J Ophthalmol*. 2015;26(1):85–7.

164. Tajbakhsh Z, Talebnejad MR, Khalili MR, Masoumpour MS, Mahdaviyazad H, Mohammadi E, i in. The prevalence of refractive error in schoolchildren. *Clin Exp Optom*. 2022;105(8):860–4.
165. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):27.
166. Sankaridurg P, He X, Naduvilath T, Lv M, Ho A, Smith E, i in. Comparison of noncycloplegic and cycloplegic autorefraction in categorizing refractive error data in children. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(7):e633–40.
167. Dalz M. Ocena epidemiologiczna występowania wad wzroku u dzieci i młodzieży miasta Poznania. Rozprawa doktorska. 2003.
168. Czepita D, Zejmo M, Mojsa A. Prevalence of myopia and hyperopia in a population of Polish schoolchildren. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2007;27(1):60–5.
169. Szaflik J, Prost M, Zaleska-Żmijewska A, Hapunik A, Wójcik A. The analysis of refractive error in the group of 10000 children and teenagers the age of 6-15 based on examinations in two Polish major regions. *Klin Oczna*. 2004;106(3):471–3.
170. Fayed MA, Chen TC. Pediatric intraocular pressure measurements: Tonometers, central corneal thickness, and anesthesia. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(6):810–25.
171. Isik I, Yaprak L, Yaprak A, Akbulut U. Optical coherence tomography angiography findings of retinal vascular structures in children with celiac disease. *Journal of AAPOS*. 2022;26(2):69.e1-69.e4.
172. Dekker TM, Farahbakhsh M, Atkinson J, Braddick OJ, Jones PR, Jones PR. Development of the spatial contrast sensitivity function (CSF) during childhood: Analysis of previous findings and new psychophysical data. *J Vis*. 2020;20(13):1–16.
173. Anderson HA, Mathew AR, Cheng H. Evaluation of the SpotChecks contrast sensitivity test in children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2023;43(1):64–72.
174. Soler García A, González Gómez A, Figueroa-Ortiz LC, García-Ben A, García-Campos J. Relationship between contrast sensitivity test and disease severity in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89(9):347–51.
175. Faria BM, Duman F, Zheng CX, Waisbourd M, Gupta L, Ali M, i in. Evaluating contrast sensitivity in age-related macular degeneration using a novel computer-based test, the spaeth/richman contrast sensitivity test. *Retina*. 2015;35(7):1465–73.

176. Yekta AA, Sorouh S, Asharlous A, Mirzajani A, Jafarzadehpur E, Soltan Sanjari M, i in. Is retinal nerve fibre layer thickness correlated with visual function in individuals having optic neuritis? *Clin Exp Optom*. 2022;105(7):726–32.
177. Wender M. Value of Pelli-Robson contrast sensitivity chart for evaluation of visual system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(2):141–3.
178. Martín-García B, Palomo-Álvarez C, Piedrahita-Alonso E, Gomez-de-Liaño R, Ferrer MEF, Arriola-Villalobos P. Lower tear meniscus height measured by optical coherence tomography in children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2023;43(5):1059–64.
179. Oren B, Erboga Ç, Kocaay F, Öztürk Y, Bilak S, Kocabas DO, i in. Assessment of Tear Meniscus Dimensions Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Vitamin D Deficiency in a Pediatric Population. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023;240(10):1143–50.
180. Kurtul BE, Özer PA, Aydinli MS. The association of vitamin D deficiency with tear break-up time and Schirmer testing in non-Sjögren dry eye. *Eye (Lond)*. 2015;29(8):1081–4.
181. Gul A, Caglar C, Cinal A, Yasar T, Kilic A. Ocular biometry and central corneal thickness in children: a hospital-based study. *Arq Bras Oftalmol*. 2014;77(3):152–4.
182. Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, Hartong DT. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):342–52.
183. Twelker JD, Mitchell GL, Messer DH, Bhakta R, Jones LA, Mutti DO, i in. Children’s Ocular Components and Age, Gender, and Ethnicity. *Optom Vis Sci*. 2009;86(8):918–35.
184. Rauscher FG, Francke M, Hiemisch A, Kiess W, Michael R. Ocular biometry in children and adolescents from 4 to 17 years: a cross-sectional study in central Germany. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021;41(3):496–511.
185. Bradfield YS, Melia BM, Repka MX, Kaminski BM, Davitt B V., Johnson DA, i in. Central corneal thickness in children. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1132–8.
186. Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. *Cornea*. 2008;27(7):776–81.

187. Rufai SR, Tan NY, Barbara R, Hartrey R, Self JE. A novel method for examining corneal endothelial cell morphology in infants. *J AAPOS*. 2017;21(3):241-243.e1.
188. Müller A, Doughty MJ, Wright L. Reassessment of the corneal endothelial cell organisation in children. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):692–6.
189. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Macular retinal layer thickness in childhood. *Retina*. 2015;35(6):1223–33.
190. Gumus M, Eker S, Karakucuk Y, Ergani AC, Emiroglu HH. Retinal and choroidal vascular changes in newly diagnosed celiac disease: An optical coherence tomography angiography study. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(3):866–71.
191. Bilgin B, Sahin Y. Impact of adherence to gluten-free diet in paediatric celiac patients on optical coherence tomography findings: Ocular imaging based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42:103502.
192. Dönmez Gün R, Kaplan AT, Zorlutuna Kaymak N, Köroğlu E, Karadağ E, Şimşek Ş. The impact of celiac disease and duration of gluten free diet on anterior and posterior ocular structures: Ocular imaging based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102214.
193. Lee CO, Zhang X, Yuan N, Tang S, Chen LJ, Cheung CY, i in. Comparison of choroidal thickness measurements between spectral domain optical coherence tomography and swept source optical coherence tomography in children. *Sci Rep*. 2021;11(1):13749.
194. Al-Haddad C, El Chaar L, Antonios R, El-Dairi M, Nouredin B. Interocular symmetry in macular choroidal thickness in children. *J Ophthalmol*. 2014;2014:472391.
195. Kim YH, Oh J. Choroidal Thickness Profile in Chorioretinal Diseases: Beyond the Macula. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:797428.
196. Yasin Alibhai A, Or C, Witkin AJ. Swept Source Optical Coherence Tomography: a Review. *Curr Ophthalmol Rep*. 2018;6(1):7–16.
197. Vitiello L, De Bernardo M, Erra L, Della Rocca F, Rosa N, Ciacci C. Optical Coherence Tomography Analysis of Retinal Layers in Celiac Disease. *J Clin Med*. 2022;11(16):4727.
198. Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, Tunc S, Ozkan B. The assessment of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell layer changes in obese children:

- a cross-sectional study using optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2017;37(4):1031–8.
199. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, i in. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*. 2011;17(12):1449–63.
 200. Yefimova MG, Jeanny JC, Guillonneau X, Keller N, Nguyen-Legros J, Sergeant C, i in. Iron, Ferritin, Transferrin, and Transferrin Receptor in the Adult Rat Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2343–51.
 201. Simsek A, Tekin M, Bilen A, Karadag AS, Bucak IH, Turgut M. Evaluation of Choroidal Thickness in Children With Iron Deficiency Anemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):5940–4.
 202. Sijilmassi O. Folic acid deficiency and vision: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1573–80.
 203. Sijilmassi O, López-Alonso JM, Del Río Sevilla A, Murillo González J, Barrio Asensio M del C. Biometric Alterations of Mouse Embryonic Eye Structures Due to Short-Term Folic Acid Deficiency. *Curr Eye Res*. 2019;44(4):428–35.
 204. Gu J, Lei C, Zhang M. Folate and retinal vascular diseases. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1).
 205. Ceylan E, Ekinci M, Aksu N, Kartal B, Tanyildiz B, Çinici E, i in. Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thinning Secondary to Nutritional Folic Acid Deficiency. *Neuroophthalmology*. 2014;38(3):135–9.
 206. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(12):2598–604.

13. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 462/2020

Bydgoszcz, 27.10.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 27.10.2020 r. przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

lek. med. Monika Stachyra
Klinika Okulistyki i Optometrii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska - Popławska, prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kaluźny, lek. Monika Stachyra,

w sprawie badania:

„Ocena narządu wzroku u dzieci i młodzieży z celiakią.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od ich rodziców/opiekunów prawnych osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu;
- UWAGA! W przypadku małoletnich, którzy ukończyli 16 lat życia oraz młodszych małoletnich, którzy są w stanie z rozeznanem wypowiedzieć się, co do swojego udziału w badaniu obowiązuje również konieczność uzyskania świadomej zgody od nich;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (27.10.2020 r.) do końca 2024 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

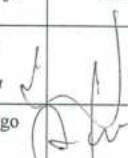
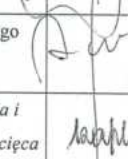


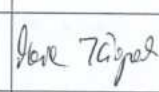

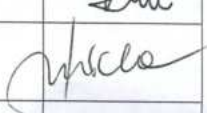

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
lek. med.. Monika Stachyra
Klinika Okulistyki i Optometrii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 27.10.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotcka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	