

A TESTÖSSZETÉTEL VÁLTOZÁSA COELIAKIÁBAN

Doktori (PhD) - értekezés



DR. RÉVÉSZNÉ VERECZKEI ZSÓFIA

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, OGYDHT PÉCS

2024

A testösszetétel változása coeliakiában

Doktori (PhD) – értekezés

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

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

Programvezető: Dr. Hegyi Péter, PhD, DSc



Dr. Révészné Vereczkei Zsófia

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Transzlációs Medicina Intézet

Témavezető:

Dr. Bajor Judit, PhD

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

2024

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés	5
2.1. Coeliakia.....	5
2.1.1. A coeliakia epidemiológiája	5
2.1.2. A coeliakia patomechanizmusa	5
2.1.3. Klinikai megjelenés	9
2.1.4. Komorbiditás	10
2.1.5. A coeliakia diagnózisa	10
2.2. A testösszetétel és mérési módszerei.....	12
2.2.1. Testösszetétel-modellek.....	13
2.2.2. Mérési módszerek	14
2.3. A gluténmentes étrend.....	19
2.3.1. A gluténmentes étrend és a testösszetétel kapcsolata	20
3. Célkitűzések	22
4. Vizsgálat I. - Metaanalízis és szisztematikus áttekintés.....	23
4.1. Klinikai kérdés	23
4.2. Módszer	23
4.2.1. Szisztematikus keresés.....	23
4.2.2. Szelekció és beválogatás.....	24
4.2.3. Adatfeldolgozás és a torzító hatások értékelése	25
4.2.4. Statisztikai analízis	25
4.3. Eredmények.....	26
4.3.1. Keresés és szelekció.....	26
4.3.2. A bevont közlemények jellemzői	27
4.3.3. A metaanalízis eredményei	32
4.3.4. A szisztematikus áttekintés eredményei	34
4.3.5. A torzító hatások értékelése	36
4.4. Megbeszélés	36
4.5. Erősségek és limitációk	39
4.6. Következtetések.....	40
5. Vizsgálat II. - Kohorsz vizsgálat	40
5.1. Klinikai kérdés	41
5.2. Beteganyag és módszer	41

5.2.1. A vizsgálat kialakítása	41
5.2.2. Vizsgált populáció és beválogatás	41
5.2.3. Adatfeldolgozás	42
5.2.4. Statisztikai elemzés	43
5.3. Eredmények	44
5.3.1. Klinikai változók és az átlag BMI alakulása a coeliakia diagnózisakor...	45
5.3.2. Klinikai változók és BMI kategóriák a coeliakia diagnózisakor	46
5.3.3. Az átlag BMI változása a követés során	47
5.3.4. A BMI kategória változása a követés során.....	48
5.3.5. A BMI és a klinikai változók kapcsolata a követés során	48
5.3.6. Post Hoc erőelemzés	50
5.4. Megbeszélés	50
5.5. Erősségek és limitációk	54
5.6. Következtetések.....	54
6. Eredmények összefoglalása	56
7. Köszönetnyilvánítás	57
8. Irodalomjegyzék.....	58
9. Szcientometria	70

1. Rövidítések jegyzéke

ADP	légkiszorításos pletizmográfia (<i>air displacement plethysmography</i>)
BIA	bioimpedancia analízis (<i>bioimpedance analysis</i>)
BMI	testtömegindex (<i>body mass index</i>)
CD	coeliakia (<i>celiac disease</i>)
CD4+ T sejt	helper T-sejt
CI	konfidencia intervallum (<i>confidence interval</i>)
CT	komputer tomográfia (<i>computer tomography</i>)
DEXA	kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria (<i>dual-energy x-ray absorptiometry</i>)
DGP	deamidált gliadin peptid
EMA	endomysium ellenes antitest (<i>endomysium antibody</i>)
ESPHGAN	Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>)
GFD	gluténmentes diéta (<i>gluten-free diet</i>)
HLA	humán leukocytá antigén
HR	kockázati arány (<i>hazard ratio</i>)
ID	izotóp hígítási módszer (<i>isotopic dilution</i>)
IEL	intraepithelialis lymphocytá
IFN- γ	interferon gamma
IgA	immunglobulin A
IL	interleukin
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex (<i>major histocompatibility complex</i>)
MIC-A	enterocytá stressz szignál (<i>MHC class I chain-related sequence A</i>)
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat (<i>magnetic resonance imaging</i>)
N/A	nem alkalmazható (<i>not applicable</i>)
N, n	elemszám
NKG2D	természetes ölősejt receptor (<i>natural killer group 2D</i>)
MAFLD	metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (<i>metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	relatív kockázat (<i>relative risk</i>)

STM	bőrrredővastagság mérés (<i>skinfold thickness measurement</i>)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
tTG	szöveti transzglutamináz (<i>tissue transglutaminase</i>)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (<i>World Health Organization</i>)
WMD	súlyozott átlagkülönbség (<i>weighted mean difference</i>)

2. Bevezetés

2.1. Coeliakia

A coeliakia egy permanens T-sejt-mediált enteropathia, melyet a glutén - a búza, a rozs és az árpa fő fehérjefrakciója - fogyasztása okoz a genetikailag prediszponált egyéneknél [1]. Bár korábban az európai származású gyermekek körében ritka betegségnek tartották, a coeliakia az egyik leggyakoribb genetikai háttérű, egész életen át tartó betegség, amely világszerte minden korosztályt érint. A coeliakia egyik sajátossága a klinikai megjelenés nagyfokú változékonysága, ami késői vagy elmulasztott diagnózishoz és következőképpen hosszú távú szövődményekhez vezethet [2]. A coeliakia egyetlen, bizonyítottan hatásos kezelési módja az élethosszig tartó, szigorú gluténmentes diéta [3].

2.1.1. A coeliakia epidemiológiája

A coeliakia előfordulási gyakorisága jelentősen megnőtt az elmúlt 50 évben. Az új esetek száma is megemelkedett, részben a jobb diagnosztikai eszközöknek és a betegség szempontjából magas kockázatúnak tartott személyek alapos szűrésének köszönhetően. A diagnosztizált coeliakiás esetek azonban statisztikai jéghegyet reprezentálnak, mert több azoknak az eseteknek a száma, amelyek nem kerülnek felfedezésre [4,5]. A legtöbb országban a coeliakia előfordulási gyakorisága az általános népességet tekintve 0,5-2% közötti, átlagosan 1%-ra tehető. Esetenként magasabb értékekről is beszámoltak (pl. 3% Svédországban és 5-6% a Sahrawi törzsben), míg a coeliakia kevésbé gyakori azokban az országokban, ahol a gluténtartalmú gabonafélék nem alapélelmiszerek, és ahol a betegségre hajlamosító fő gének (humán leukocita antigén [HLA]-DQ2 és HLA-DQ8) elterjedése alacsony, különösen Kelet-Ázsiában (pl. Japán és Vietnam) és a szubszaharai Afrika egy részén [6,7]. A coeliakia gyakrabban fordul elő nőknél, mint férfiaknál mind a lakossági szűrővizsgálatok (relatív kockázat [RR]=1,13-1,79), mind a klinikai vizsgálatok (nők/férfiak aránya=1,85) alapján [8].

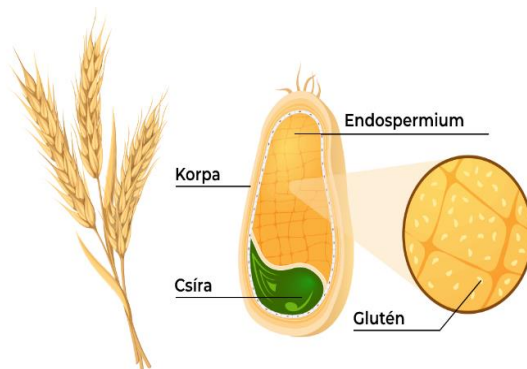
2.1.2. A coeliakia patomechanizmusa

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

Glutén

A glutén a búza, a rozs és az árpa raktározó fehérjéinek (gliadinok, gluteninek) gyűjtőneve, mely főként a gabonaszem endospermium részében található (1. ábra). A búzaszemek fehérjetartalma 10-18% között változhat a teljes szárazanyagtartalomra vetítve, melynek 75%-át a glutén teszi ki

[9,10]. Ezeket a fehérjéket, amelyek jellemzően nagy arányban tartalmaznak prolint és glutamint, prolaminoznak nevezzük. A búza prolaminjai a gliadinok (α , γ és ω gliadin) és a gluteninek (alacsony és magas molekulatömegű frakciók), a rozs prolaminjai a hordeinek, az árpáé pedig



1. ábra A búzaszem szerkezete

Forrás: <https://gymbeam.hu>

a secalinok [10]. A gluténfehérjék váltják ki az adaptív immunválaszt a coeliakiában. A gyomor és a hasnyálmirigy enzimek nem képesek teljesen lebontani ezeket a fehérjéket - részben a szokatlan ismétlődő szekvenciák miatt - és ez a proteolitikus stabilitás az immunogenitásuk egyik kulcstényezője [11].

Genetikai tényezők

Azoknál az egyéneknél, akiknek a családjában előfordult már coeliakia, 10-15%-os a kockázata annak, hogy életük során kialakul a betegség, az egyetűjű ikrek között pedig 50-75%-os a szimultán előfordulás. A legfontosabb genetikai tényezők a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II. osztályú génjei. A HLA-DQ2.5 a coeliakiás betegek mindegy 90%-ában jelen van (allélok: HLA-DQA1*05:01 és HLA-DQB1*02:01). Néhány kivételtől eltekintve a fennmaradó betegek általában vagy HLA-DQ2.2 (allélok: HLA-DQA1*02:01 és HLA-DQB1*02:02; ~5%) vagy HLA-DQ8 (allélek: HLA-DQA1*03:01 és HLA-DQB1*03:02; ~5%) hordozók. A HLA-DQ2 homozigóta betegeknél nagyobb a betegség kialakulásának kockázata, mint a heterozigóta egyéneknél [12,13]. A genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok alapján 41 további, nem-HLA lókuszt hoztak összefüggésbe a coeliakia patomechanizmusával [14]. Ezek a genetikai tényezők, amelyek egyenként ugyan kis mértékben járulnak hozzá a betegség kialakulásához, részt vesznek az immunrendszer és a barrier funkció különböző aspektusainak szabályozásában, továbbá módosíthatják a betegség megjelenését és fenotípusát [15].

Mikrobiom szerepe

A bélrendszerben megtalálható baktériumtömeg összetétele alapvető hatással van a bélben zajló immunológiai történésekre. Fontos reguláló hatással bírnak, felerősítik vagy elnyomják a bélben zajló gyulladásos folyamatokat (anti- vagy proinflammatorikus hatás), így az étel-antigénekre történő tolerancia kialakításában fontos szerepet játszanak. Több vizsgálat is igazolta, hogy a mikrobiom összetétele coeliakiás betegekben különbözik az egészségesektől [16-18]. A Bacteroides, Proteobacteria törzsek magasabb, a Bifidobacterium és Lactobacillus törzsek alacsonyabb arányú előfordulása nem csak coeliakiás betegekben, de magas genetikai kockázatú csecsemőkben is kimutatható [17-19]. A bélbaktérium összetételének változása a bélpermeabilitásra is hatással van. A fokozott permeabilitás pedig szintén segíti a betegség kialakulását, a nagyobb méretű, immunogén peptidek bejutását a lamina propriába [16]. Nem világos azonban, hogy a coeliakiában észlelt eltérő bélflóra oka vagy következménye a betegségnek, továbbá a helyzetet bonyolítja, hogy a bélbaktérium összetételt a HLA haplotípus és a diéta is befolyásolja [19]. A megváltozott mikrobiomnak a coeliakiás betegeknél gyakrabban előforduló metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD) kialakulásában is szerepet tulajdonítanak [20].

Immunpatomechanizmus

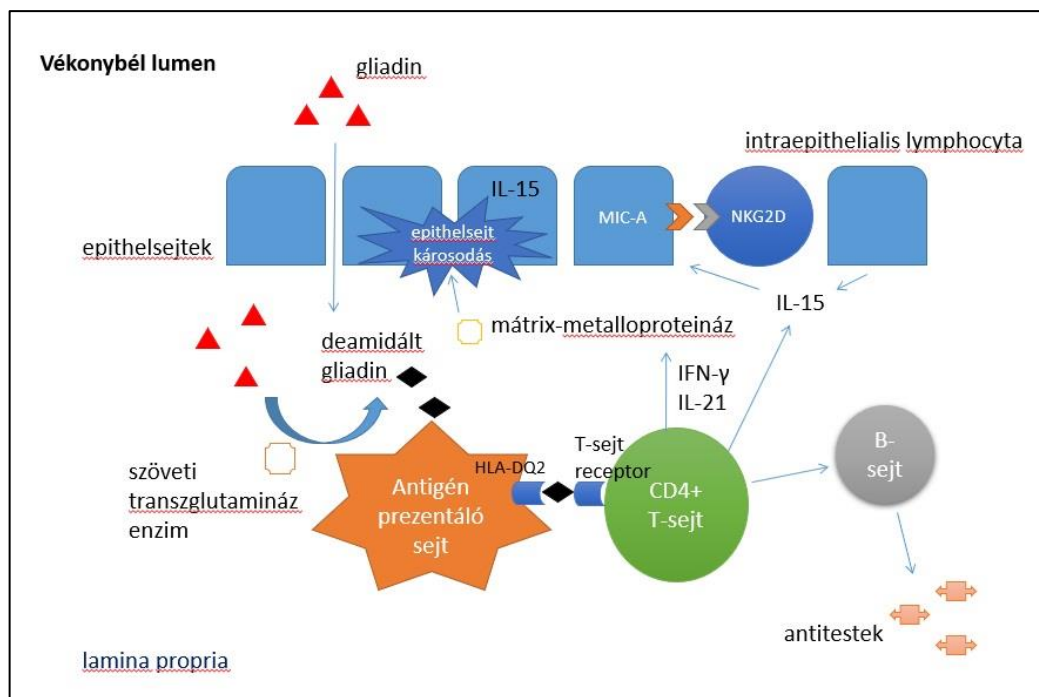
1.) Adaptív immunválasz

A coeliakia elsődleges patomechanizmusa a gluténból származó peptidekre adott nem megfelelő adaptív immunválasz. A magas prolin tartalomnak köszönhetően a glutén ellenálló az emberi emésztőenzimek által végzett proteolitikus lebontással szemben, ami ahhoz vezet, hogy a vékonybél lumenében meglehetősen hosszú gliadin peptidek, köztük a 33mer (a T-sejtes immunválaszt aktiváló fő immunogén) épen maradnak. Ezek a peptidek vagy aktívan, transzepithelialis úton, vagy passzívan, a bélbarrier károsodott működése miatt kialakuló paracelluláris áramlás révén jutnak el a lamina propriába. Coeliakiában a zonulin, egy a permeabilitást növelő fehérje emelkedett expressziója figyelhető meg, mely fokozza a paracelluláris transzportot. A lamina propriában az immunogén gliadin peptideket a szöveti transzglutamináz 2 (tTG2) módosítja, növelve ezzel a HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8 affinitásukat. A módosított, HLA kötött epitópokat az antigénprezentáló sejtek - köztük a dendritikus sejtek - felveszik, ezzel aktiválva a gluténspecifikus CD4+ T-sejteket. Coeliakiában további

antigénprezentáló sejteknek tartják a glutén- és a tTG2-specifikus B-sejteket is. A B-sejtek a felszíni B-sejt-receptorokon keresztül felismerik antigénjeiket (gliadin peptidek és tTG2-gliadin komplexek), internalizálják azokat, majd aktiválják a gluténspecifikus CD4+ T-sejteket. A HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8, a gliadin peptidek és a különböző T-sejt receptorok kölcsönhatásakor mind a T-sejtek (celluláris immunválasz), mind a B-sejtek (humorális immunválasz) aktiválódnak. Az aktivált CD4+ T-sejtek nagy mennyiségű proinflammatorikus citokinek (elsősorban interferon gamma [IFN- γ] és interleukin 21 [IL-21]) kiválasztásával proteolitikus hatású mátrix-metalloproteináz termelésére stimulálják a citotoxikus T-sejteket és a fibroblastokat, ami mind az extracelluláris mátrix, mind a basalmembrán lebontásáért felelős, ezáltal gyulladásos miliót létrehozva a lamina propriában. A humorális immunválasz egyidejű stimulációja a B-sejtek aktiválódását és klonális expanzióját okozza, amelyek később gliadin és tTG2 elleni antitesteket szekretáló plazmasejtekké differenciálódnak [21-23] (2. ábra).

2.) Veszélyeztetett immunválasz

A coeliakia patofiziológiájában szerepet játszó veszélyeztetett immunmechanizmusok bizonyos glutén peptidekre, belfertőzésekre vagy a búzában jelen lévő α -amiláz-tripszin inhibitorokra adott válaszként alakulhatnak ki. Coeliakiában a vékonybél nyálkahártya epitheliumát intraepithelialis lymphocyták (IEL) népesítik be, amelyek részt vesznek a veszélyeztetett immunválaszban. Az aktivált T-sejtek képesek az enterocyták apoptózisát is kiváltani olyan molekulák, mint a Fas-ligand és a granzim termelésével, amelyek a citotoxicitásért felelősek, és a jellegzetes nyálkahártya elváltozásokhoz vezetnek. A glutén közvetlenül is tud citotoxikus hatást kifejteni az enterocytákra, amely epithelialis stresszválaszt indukál, így az enterocyták felszínén stressz szignál (MIC-A) expresszálódik, és az epithel- valamint az antigénprezentáló sejtek IL-15 termelése megnő. Az IL-15 fontos regulátor szerepet tölt be, mivel hatására az IEL-ek természetes ölő (NK)-receptorokat (NKG2D) expresszálnak, illetve az infiltráló IEL-k lymphocytá-aktivált természetes ölősejtekké differenciálódnak, melyek az NKG2D/MIC-A kölcsönhatáson keresztül citolitikusan hatnak az enterocytákra, ezáltal teljessé téve az epithelkárosodást. Megjegyzendő, hogy az IL-15 gátolhatja a regulatórikus CD4+ T-sejtek szabályozó hatását is, ami szintén hozzájárul az orális tolerancia elvesztéséhez [21,23-25] (2. ábra).



2. ábra A coeliakia patomechanizmusa

Forrás: Bajor, J. (2017). "Coeliakia" fejezet Klinikai belgyógyászat kötet, szerkesztette Z. Tullassay. Medicina Könyvkiadó.

2.1.3. Klinikai megjelenés

A coeliakia úgynevezett klinikai kaméleon, és bármely életkorban jelentkezhet különböző manifesztációkkal. A diagnózis felállításakor fennálló klinikai jellemzőktől függően a coeliakia klasszikus, nem-klasszikus és szubklinikai formákra osztható. A klasszikus forma, amely gyakrabban fordul elő 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél, krónikus hasmenéssel, étvágytalansággal, fogyással, haspuffadással, izomsorvadással és hangulati változásokkal jár [1,26]. A diagnózis késői felállítása ritkán életveszélyes coeliakiás krízishez vezethet, amelyet vizes hasmenés, kifejezett haspuffadás, dehidratáció, elektrolit-egyensúlyhiány, hypoalbuminaemia, hypotensio és letargia jellemez. Az akut vagy visszatérő bél invagináció egy másik lehetséges manifesztációja a betegségnek [27]. A nem-klasszikus coeliakia a leggyakoribb kórkép, melyet nem specifikus bélpanaszok (pl. visszatérő hasi fájdalom, puffadás, hasmenés vagy székrekedés), extraintestinalis manifesztációk (pl. tartós vashiány, krónikus fáradtság vagy hypertransaminasemia) jellemeznek, vagy egyéb szisztémás megjelenési formái vagy szövődményei lehetnek, beleértve a táplálkozási hiányosságokat (pl. D-vitamin-, B₁₂-vitamin-, folsav-, vas- vagy cinkhiány), az ízületi fájdalmat vagy gyulladást, az alopeciát, a visszatérő stomatitist és a krónikus urticariát [28-32]. A szubklinikai (klinikailag tünetmentes) coeliakiát vagy az általános népesség

körében végzett szűrőprogramok, vagy a kockázati csoportok, például a coeliakiában szenvedő betegek hozzátartozóinál végzett esetmeghatározás révén azonosítják [2]. Felnőtteknél a diagnózis felállításakor az extraintestinalis manifesztációk és társbetegségek magasabb prevalenciája, valamint a hosszú távú szövődmények kialakulása tűnik a legjelentősebb különbségnek a gyermekkorban kezdődő coeliakiához képest [33].

2.1.4. Komorbiditás

A coeliakia megjelenése mellett más autoimmun betegségek szignifikánsan gyakoribb előfordulásával kell számolni, különösen az 1-es típusú cukorbetegséggel [34] és a Hashimoto thyreoiditisszel [35], de kialakulhat autoimmun hepatitis, primer biliaris cholangitis [36], Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus és szisztémás sclerosis is a coeliakia velejárójaként [37]. A coeliakia és az autoimmun társbetegségek közötti kapcsolat részben a HLA hajlamosító génekre vezethető vissza, de a glutén vagy más kofaktorok lehetséges szerepét is feltételezik az autoimmunitás kiváltásában [26]. A coeliakiás betegeknél a gyulladásos bélbetegségek fokozott kockázata figyelhető meg (RR=9,88); hasonlóképpen a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb a coeliakia kialakulásának kockázata (RR=3,96) [38]. A mikroszkópos colitis-szel való szoros összefüggésről is beszámoltak; a coeliakiás betegeknél ötvenszer gyakoribbnak találták ezt az állapotot, mint az általános népesség körében [39]. A coeliakia prevalenciája emelkedett a genetikai és kromoszóma rendellenességekben is, különösen a szelektív IgA hiányban (az esetek 15%-ában) [40], a Down-szindrómában (9,8%) [41], a Turner-szindrómában (3,8%) [42] és a Williams-szindrómában (6,9%) szenvedők között [43]. A coeliakia és egyes rosszindulatú daganatok összefüggése azonban szinte kizárólag felnőtteknél figyelhető meg [44].

2.1.5. A coeliakia diagnózisa

Szerológia

A coeliakiára jellemző a szérum autoantitestek megjelenése, amelyek ma már központi szerepet játszanak a diagnosztikai folyamatban. A szöveti transzglutamináz 2 elleni antitestek (anti-tTG2) a coeliakia fő autoantigénje ellen irányulnak. A gluténtartalmú étrenden élőknel az immunglobulin A (IgA) anti-tTG2 jelenléte igen érzékeny és specifikus az aktív coeliakiára (>95%), és ezen antitestek vizsgálata - a szelektív IgA

hiány kizárása érdekében a teljes szérum IgA mérésével együtt vagy azt megelőzően - a coeliakia legjobb primer szűrővizsgálatának számít [3,45-48]. Az IgG anti-tTG2 tesztelése, bár diagnosztikai szempontból kevésbé pontos, mint az IgA anti-tTG2, javasolt lehet a társuló szelektív IgA hiányban szenvedő egyéneknél [49]. Az IgA endomysium antitest (EMA) az endomysiumban jelen lévő tTG2 antigén ellen irányul. Az IgA EMA specificitása csaknem 100%, még az IgA anti-tTG2-nél is magasabb [26]. Azonban az EMA meghatározási eljárásának eredményei operátoronként eltérőek lehetnek, és a teszthez főemlős szubsztrátra van szükség, így nem alkalmas a coeliakia primer szűrésére, de kiváló megerősítő teszt [2]. Az IgG deamidált gliadin peptid elleni antitest (anti-DGP) valamivel kevésbé érzékeny (88%) és specifikus (94%), mint az IgA anti-tTG2 [50]; azonban az IgG anti-DGP vizsgálata alkalmas lehet a szelektív IgA hiányban szenvedő betegek és a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, mivel az IgG anti-DGP megjelenése megelőzheti az IgA anti-tTG2 kialakulását [51]. Alkalmanként az IgA anti-DGP és az IgG anti-DGP szűrés hasznos lehet a coeliakiás esetek azonosításában anti-tTG2 negatív egyéneknél [52].

Vékonybél biopszia

A coeliakia diagnózisának megerősítéséhez a duodenum többszörös biopsziája ajánlott (legalább egy a bulbusból és legalább négy a distalis részből) [3,53]. A coeliakia tipikus szövettani képe súlyos boholyatrophíát mutat, kripta hyperplasiával és az IEL-k számának növekedésével [26,54,55]. A bélkárosodás mértékét különböző szempontrendszer szerint lehet osztályozni, legszélesebb körben az Oberhuber [56] által módosított Marsh klasszifikációt használjuk. (1. táblázat).

1. táblázat A módosított Marsh klasszifikáció [56]

Marsh típus	IEL/100 enterocyta: jejunum	IEL/100 enterocyta: duodenum	Kripta hyperplasia	Boholyatrophia
0	< 40	< 30	nincs	nincs
1	> 40	> 30	nincs	nincs
2	> 40	> 30	fokozott	nincs
3a	> 40	> 30	fokozott	enyhe
3b	> 40	> 30	fokozott	mérsékelt
3c	> 40	> 30	fokozott	teljes
4	> 40	> 30	atrophias	súlyos (lapos)

HLA meghatározás

A HLA-DQ2 és HLA-DQ8 szűrése bizonyos körülmények között hasznos lehet. Az érintett betegek testvéreit vizsgálva a coeliakia szinte egyáltalán nem fordul elő azoknál az egyéneknél, akiknél mind a HLA-DQ2, mind a HLA-DQ8 hiányzik, míg a HLA-DQ2 vagy a HLA-DQ8 egy alléljával rendelkező testvéreknél ez a kockázat 10-15%, a HLA-DQ2 mindkét allélját hordozó testvéreknél pedig több, mint 20% [12]. A genotipizálás olyan egyének számára is hasznos lehet, akik már gluténmentes diétát követnek, de a diagnózisuk bizonytalan [2].

Diagnosztikai kritériumok

Felnőtteknél a coeliakia diagnózisának felállítása a klinikai kép, a szerológiai és a szövettani vizsgálatok együttes értékelésén alapul. A pozitív szerológia (IgA anti-tTG2) és a vékonybél boholyatrophia (legalább Marsh 2 típus) egyértelmű diagnózist ad, míg a disszonáns eredményekkel rendelkező esetekben HLA-vizsgálatot kell végezni [57]. A potenciális coeliakia diagnózisa szeropozitivitást és HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8 pozitivitást mutat boholyatrophia nélkül. A szeronegatív coeliakia szövettani értékelés és HLA tipizálás alapján diagnosztizálható. Abban az esetben, ha a beteg már gluténmentes diétát követ, a szerológiai vizsgálat és a szövettani értékelés előtt gluténterhelésre van szükség, különben mindkét vizsgálat tévesen negatív eredményt adhat. Negatív HLA-DQ eredmény esetén nincs szükség további diagnosztikai vizsgálatra a coeliakia kizárásához [3,53].

A gyermekeknél szoros összefüggést mutattak ki a magas titerű IgA anti-tTG2 melletti IgA EMA pozitivitás és a boholyatrophia között [58,59], emiatt az Európai Gyermekgastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPHGAN) jelenlegi diagnosztikai irányelvei között szerepel a vékonybél biopszia elhagyásának lehetősége azon gyermekek esetében, akiknél az IgA anti-tTG2 koncentráció a normális felső határérték tízszeresét meghaladja, és a második vérmintán pozitív IgA EMA-t mutatnak ki [45]. Ez az algoritmus a coeliakiára gyanús gyermekek legalább 50%-ánál elkerülhetővé teszi az endoszkópia kockázatát és költségeit [59].

2.2. A testösszetétel és mérési módszerei

A testösszetétel az emberi test egészén belül az egyes összetevők egymáshoz, vagy a teljes testtömeghez viszonyított arányát jelöli. A testösszetétel vizsgálata információt szolgáltat mind a tápláltsági állapotról, mind az emberi test funkcionális kapacitásáról;

hasznos a növekedés és fejlődés leírására, valamint az egészség és a betegségek okának megértéséhez, továbbá kiemelt szerepe van a táplálkozási stratégiák megtervezésében és a terápiás beavatkozások nyomon követésében. Az emberi testösszetétel mérése objektív módszer a táplálkozás értékelésére, amelynek változása akkor következik be, ha a tápanyagbevitel és a szükséglet közötti egyensúly felborul. Az elhízás és az életmódhoz köthető betegségek gyakoribbá válásával egyre sürgetőbb szükség van a nagyobb érzékenységgű és pontosságú testösszetételmérési módszerekre [60,61]. Számos technika áll rendelkezésre a testösszetétel értékelésére, melyek az egyszerű közvetett mérésektől a kifinomultabb közvetlen volumetrikus mérésekig terjednek.

2.2.1. Testösszetétel-modellek

A testösszetétel meghatározására eltérő módszereket dolgoztak ki különböző fizikai elvek alapján, szerteágazó modellek és feltételezések alkalmazásával. A testösszetétel értékelésére rendelkezésre álló különböző módszerek kétkomponensű (2C), háromkomponensű (3C), négykomponensű (4C) vagy többkomponensű modelleken alapulnak [62].

Kétkomponensű modell

A legegyszerűbb megközelítés az, amely a testtömeget zsírtömegre és zsírmentes testtömegre osztja. A hydrodenzitometria, a légkiszorításos pletizmográfia és a hydrometria (izotóp hígításos módszer) működési elve ezen a modellen alapul [62].

Háromkomponensű modell

Ez a modell egy harmadik komponens differenciálásának előnyét kínálja, tovább osztva a zsírmentes testtömeget sovány szöveti tömegre és csont ásványi anyag tartalomra [63]. A kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria (DEXA) egy olyan 3C módszer, amely gyors, nem invazív regionális és teljes testösszetételmérést, valamint a testkomponensek egyidejű elemzését teszi lehetővé a nagy és alacsony energiájú röntgensugaraknak testen való áthaladásával [64,65].

Négykomponensű modell

A testösszetétel 4C modelljét úgy kapjuk meg, hogy több mérési technikát kombinálva a testtömeget zsírra (hydrodenzitometriával mérve), ásványi anyagokra (DEXA-val mérve), teljes testvízre (hydrometriával mérve) és fehérjére (maradék) osztjuk. A 4C modellt tekintik a testösszetétel valódi kritériumi referenciamódszerének, ami a

zsírmentes testtömeg egyes összetevőit méri, ahelyett, hogy állandó sűrűséget és hidrataltyságot feltételezne. [66-68].

Többkomponensű modellek

A testösszetétel atomi modelljei a test főbb elemeinek közvetlen elemzését teszik lehetővé. A neutronaktivációs analízis a test teljes alkotóelem tartalmának (kalcium, nátrium, klorid, foszfor, nitrogén, hidrogén, oxigén és szén) mérésére használható. A ^{13}C modell a szervezetet vízre, nitrogénre, kalciumra, káliumra, nátriumra és kloridra osztja [69].

2.2.2. Mérési módszerek

1.) Antropometriai mérések

Az antropometria az ember fizikai méreteivel foglalkozó tudományág. Az antropometriai mérések nem invazívak, segítenek a tápláltsági állapot felmérésében, a veszélyeztetett egyének azonosításában, a táplálkozási beavatkozás hatékonyságának nyomon követésében, valamint információt nyújtanak a szervezet zsírraktáiról és izomtömegéről. Abból adódóan, hogy az előbb felsoroltak mérése viszonylag egyszerű, olcsó és nem igényel magas szintű technikai felkészültséget, az antropometriai méréseket széles körben használják klinikai körülmények közt és nagy epidemiológiai vizsgálatokban is [65].

Testtömegindex (BMI)

A testtömeg specifikusság hiányának kiküszöbölésére a BMI használata az egyik megoldás, amelynek képlete a testtömeg elosztva a magasság négyzetével (kg/m^2) [70]. A BMI-t széles körben használják a testzsír becslésére, mert egyszerű és olcsó módszer. A BMI kategorizálására általában az Egészségügyi Világszervezet (WHO) osztályozását használják [71] (2. táblázat). A testzsírszázalék egy adott BMI esetében az életkorral változik, és ennek a változásnak a mértéke nemtől, etnikai hovatartozástól és egyéni különbségektől függően változik [72]. Ezenkívül a BMI nem érzékeny a testzsír tényleges eloszlására és a metabolikus kockázatra [73-75]. A BMI önmagában történő használata óvatosságra int a sportolók és bizonyos betegségekben (pl. sarcopenia) szenvedő személyek esetében, ahol a testtömeg jelentősen megváltozhat az izom- és zsírtömeg arányának változása miatt, továbbá nem alkalmazhatjuk terhesség alatt, ödémás és asciteses betegeknél [70].

2. táblázat BMI kategorizálás a WHO osztályozása alapján [71]

BMI kategória	BMI (kg/m ²)
Alultáplált	<18,5
Normális	18,5-24,9
Túlsúlyos	25,0-29,9
I. fokú elhízott	30,0-34,9
II. fokú elhízott	35,0-39,9
III. fokú elhízott	≥40,0

Derékkörfogat

A derékkörfogatot a viscerális zsírtartalom mutatójaként használják és önálló rizikótényező a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában [65]. Mérése nem nyújtható szalaggal 0,1 cm pontossággal az elülső-felső csípőtővis (spina iliaca anterior superior) és a legalsó borda közötti távolság felénél történik, nyugodt kilégzés utáni állapotban, éhgyomorra, álló helyzetben [76]. A derékkörfogat alapján meghatározott kockázati mutatók férfiaknál ≥ 102 cm, nőknél ≥ 88 cm [71].

Derék-csípő hányados

Az elhízás típusának megállapítására és mérésére az egyik leggyakrabban alkalmazott mérőszám, amely a köldöknél mért derékkörfogat osztva a legnagyobb csípőkörfogattal. A magas érték az elhízással kapcsolatos egészségügyi problémák fokozott kockázatára utal, ami férfiak esetében $\geq 1,0$, nők esetében $\geq 0,85$. A derék-csípő hányados pontossága a viscerális zsír felmérésében a kövérség szintjének növekedésével csökken [71].

Bőrredővastagság mérés (STM)

A bőrredőmérés a bőr alatti zsírréteg mérését jelenti a test sűrűségének becslésével, a testzsír százalékos értékének meghatározására. A méréseket fémből készült, kalibrált eszközzel (kaliper) végzik a végtagok és a törzs meghatározott helyein (biceps, triceps, subscapularis és suprailiacalis), amelyeket életkor- és nemspecifikus egyenletekben alkalmaznak a testsűrűség értékeinek kiszámításához [77]. A testzsírt a testsűrűségből egy populációs-specifikus átváltási képlet segítségével kapjuk meg [78]. A módszer lehetséges hibaforrásait a technikus képzettsége, a mérőműszerek típusa és az alkalmazott egyenlet jelentik. Ezt a technikát idősebb és elhízott egyéneknél elővigyázatossággal kell alkalmazni [65]. A testzsírszázalék nem és kor szerinti normál értékeit a 3. táblázat foglalja össze [72].

3. táblázat Normál testzsírszázalék értékek [72]

Kor (év)	Testzsírszázalék (%)	
	Nő	Férfi
20-39	21-32	8-19
40-59	23-33	11-21
60-79	24-35	13-24

2.) Bioimpedancia analízis (BIA)



3. ábra InBody 770 testösszetétel elemző készülék

Forrás: <https://positivehealthandnutrition.com>

A BIA-t a testszövetek elektromos vezetőképességének különbözőségén alapuló testösszetétel meghatározására használják (3. ábra). A működési elv lényege, hogy törpefeszültségű elektromos áramot vezetnek át a testen, majd a test összetevőinek arányát az elektromos impulzusokra való érzékenység különbségeiből állapítják meg. A vízből és

elektrolitokból álló sovány szövet jó elektromos vezető, míg a zsír, amely nem tartalmaz vizet, rossz vezető [65,79,80]. A technológia viszonylag egyszerű, gyors és nem invazív. A BIA elvén működő gépek hordozhatók, biztonságosak, könnyen használhatók, viszonylag alacsony költségűek és minimális résztvevői teherrel járnak, melyek miatt a testösszetételmérő módszerek között egyedinek számítanak [81,82]. Lehetséges hibaforrások lehetnek a végtaghossz (általában a testmagasságból becsült), a közelmúltbeli fizikai aktivitás, a tápláltsági állapot, a szöveti hőmérséklet és hidratáltság, a vérkémiás állapot, az ovuláció és az elektródák elhelyezésének eltérései [83]. A felsoroltak mellett a BIA megbízhatóságához különböző modellparaméterek szükségesek a kor, a nem, a fizikai aktivitás szintje, a testzsír mennyisége és az etnikai hovatartozás függvényében [84,85].

3.) DEXA

A DEXA a legnépszerűbb módszer a zsír-, az izom- és a csontszövetek mennyiségének számszerűsítésére (4. ábra). A technológia lényege a magas és alacsony fotonenergiájú röntgensugarak testben való differenciált elnyelődése, ami lehetővé teszi a teljes test zsír- és lágyyszövetének megkülönböztetését a csont ásványi anyag tartalma és a csont ásványi sűrűségének meghatározása mellett. A röntgensugarak szöveteken keresztüli abszorpciójának eltéréseit a zsír-, az izom- és a csontszövet sűrűségének és kémiai összetételének különbségei okozzák. A DEXA gyors (10-20 perc), alacsony sugárterheléssel jár (<5 mrem), és az egyén részéről kevés technikai felkészültséget és felkészülést igényel. A felvételek két különböző energiaszint használatával a csont és a lágyrészek összetevőire bonthatók [65,70]. Míg a DEXA a csontsűrűség mérésének arany standardja, a teljes és regionális testzsír és az izomtömeg becslésére is használható [86]. A DEXA előnye, hogy minden életkorban alkalmazható és viszonylag alacsony költséggel jár. A módszer korlátai közé tartozik, hogy a vizsgálat elvégzéséhez képzett radiológiai technikusra vagy orvosra van szükség [87], illetve az elemzés a sovány



4. ábra DEXA készülék

Forrás: <https://ray-techmedical.com>

lágyszövetek állandó hidratáltságát feltételezi, ami nem minden esetben igaz, mert a hidratáltság az életkor, a nem és a betegség függvényében változik [88].

4.) Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)

MRI-vel a test lágyyszöveteiről készíthetők képek, mely a sejtben lévő atomok - általában a vízben és a zsírban lévő hidrogén - magjainak eltérő mágneses tulajdonságait használja ki. Mivel az MRI nem ionizáló sugárzás elvén működik, háromdimenziós térfogati képalkotásra is használható akár újszülöttek és csecsemők esetében is. A háromdimenziós képek szegmentálására szolgáló hatékony eszközök azonban korlátozottan állnak rendelkezésre, emiatt a testösszetétel MRI-vel történő vizsgálata egy- vagy kétdimenziós szeletekre korlátozódik [65]. A testtömeg csökkenése során tapasztalt viscerális és subcutan zsírszövet változásokat viszont nem megfelelően jelzi az egyszeteles MRI-vel végzett vizsgálat [89,90].

5.) Komputer tomográfia (CT)

A CT segítségével a különböző irányokból készített röntgenfelvételekkel nagy felbontású, háromdimenziós térfogati képet lehet készíteni a test egyes részeiről. A röntgensugarak a sovány lágy szövet és a zsírszövet közötti abszorpciós különbségeit használják ezen szövetek elkülönítésére. A CT segítségével közvetlen térfogatmérések végezhetők a szervekről és a különböző zsírszövet raktárakról. A testösszetétel CT-vel történő mérése gyakran a test meghatározott axiális szeleteinek kétdimenziós elemzésével történik, melyre elsősorban a sugárzási dózis csökkentése, valamint a képeken a különböző kompartmentek kézi szegmentálása során felmerülő nehézségek miatt van szükség [65,91]. Mindazonáltal a CT-t az MRI-vel együtt ma a testösszetétel elemzésének arany standardjának tekintik, különösen testtájéki szinten [92].

6.) Izotóp hígítási módszer (ID) (hydrometria)

A hydrometria a hígítás elvén alapul, ahol a teljes testvíz (oldószer) mennyisége megbecsülhető, ha a nyomjelző (izotóp) koncentrációja és mennyisége ismert [93]. Izotópként deuterált, tritált vagy oxigénnel jelölt víz használható [94]. A teljes testvíz az emberi testtömeg 40-60 %-át teszi ki, és főként a zsírmentes testtömegben van jelen [65]. A módszer fundamentuma az, hogy a zsírmentes testtömeg a teljes testvízből becsülhető meg, mivel a teljes testvíz a zsírmentes testtömeg 73%-át képezi átlagosan [78,95]. A módszer hibaforrásaihoz számos tényező járulhat hozzá, többek között a mért folyadék típusának eltérései, az izotópos egyensúlyi idő, a hígítási tér korrekciója és az izotópdúsulás mérésére használt elemzési módszer. Bár a módszer pontos, az izotópok ára és az eredmények elemzéséhez szükséges technikai szakértelem korlátozza a széles körű alkalmazását [65].

7.) Hydrodenzitometria

A hidrosztatikus mérés (víz alatti mérés) vagy denzitometria Arkhimédész törvényén alapul. A levegőben és a vízben lévő testtömeg különbségét a test sűrűségének kiszámításához használják. A kétkomponensű modellt alkalmazva, a zsírtömeg és a zsírmentes tömeg különböző sűrűségével és a tüdő légterfogatának korrigálásával meg lehet becsülni a teljes testzsírszázalékot, azonban nem lehet meghatározni a zsírszövet vagy a sovány szövet eloszlását [92,96]. A technikának, bár pontos, vannak hátrányai is, mint például az időigényessége és a vizsgált egyénnek okozott kellemetlensége [65].

8.) Légkiszorításos pletizmográfia (ADP)



5. ábra Bod Pod készülék

Forrás: <https://www.nifs.org>

Az ADP talán jobban ismert a Bod Pod kereskedelmi márkanev alatt (5. ábra). A hidrosztatikus méréshez hasonlóan az ADP a teljes testsűrűséget, így a teljes testzsírt és az izomszövetet méri, de ezek eloszlását nem. A testet egy zárt kamrába helyezve és a kamra térfogatát megváltoztatva a légnyomás változásából meghatározható a kiszorított levegő térfogata (azaz a test térfogata). A mérési idő körülbelül 5-8 perc/fő [65,92,97].

Mivel az ADP ugyanazon a kétkomponensű modellen alapul, mint a hidrosztatikus mérés, az ADP-t is ugyanazok a zavaró tényezők befolyásolják, elsősorban a csont ásványi anyag tartalmának és a hidratáltság változása. Az ADP, csakúgy, mint a hidrosztatikus mérés, a testösszetétel bruttó elemzésére korlátozódik, nem végez becsléseket a regionális zsírra vagy izmokra vonatkozóan [92].

9.) A szervezet összes kálium tartalmának meghatározása

A módszer a szervezetben lévő természetes radioaktív 40-es kálium (^{40}K) mennyiségét méri. A kálium szinte teljes egészében a sejtestekben található, így a kálium mérése becslést adhat a testsejtek tömegéről. A zsírmentes tömeget azután lehet megbecsülni, ha a teljes test káliumtartalma ismert, feltételezve, hogy a kálium koncentrációja állandó a zsírmentes testtömegben [98]. A módszer a testfehérje és a vázizomzat tömegének nem invazív becslésére is használható [99,100].

2.3. A gluténmentes étrend

A coeliakia kezelése a gluténmentes étrend betartásán alapul. A glutén a búzában és a rokon fajokban (pl. kamut, emmer, einkorn, tönkölybúza és tritikálé), rozsban, árpában és származékaikban (pl. búzaliszt, tészta, kuszkusz és seitan) található, kivéve a tisztított összetevőket, például a deglutinált búzakeményítőt. A gluténmentes diétában a természetben gluténmentes gabonafélék, például a rizs, a kukorica, a hajdina, a köles, a teff, az amaránt és a quinoa fogyasztása megengedett [26]. A zab értékes tápanyagokban (pl. rostok, telítetlen zsírsavak, antioxidánsok) gazdag gabonaféle

[101], amelyet a legtöbb coeliakiás beteg jól tolerál [102]; azonban egyes zabfajták még mindig tartalmazhatnak néhány, a coeliakiás T-sejteket aktiváló szekvenciát, amelyek alkalmanként felelősek lehetnek a betegség reaktiválódásáért [101]. A tisztított zabot a klinikai remisszió elérése után be lehet illeszteni a gluténmentes étrendbe [103]. A nemzetközi szervek iránymutatásai szerint a kereskedelmi forgalomban kapható gluténmentes termékeknek kevesebb, mint 20 mg/kg (20 ppm) glutént kell tartalmazniuk ahhoz, hogy a biztonsági küszöbértéken belül maradjanak [101,104].

2.3.1. A gluténmentes étrend és a testösszetétel kapcsolata

Több tanulmány alapján jelentős különbség van a testösszetétel tekintetében a kezeletlen, a kezelt coeliakiás betegek és a nem coeliakiás kontrollszemélyek között. Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb klasszikus coeliakiás beteg, aki nem követ gluténmentes étrendet, alultáplált, és alacsonyabb a BMI-je, a testzsírtömege, a zsírintes testtömege és a csonttömege a nem coeliakiás kontrollcsoportéhoz képest [105,106]. A gluténmentes diéta bevezetése után a bélnyálkahártya meggyógyul, a proinflammatorikus válasz megszűnik, és a tápanyagok felszívódása helyreáll [107], azonban a betegekre sokszor jellemző hyperfágia nem szűnik meg minden esetben [108]. Ezek a tényezők együttesen a testtömeg, a BMI, a testzsírtömeg, a zsírintes testtömeg és a csonttömeg növekedését okozhatják, ami lehetséges magyarázatot adhat a kezelt coeliakiás betegek és a nem coeliakiás kontrollcsoportok között megfigyelt testösszetételbeli különbségekre, melyek azonban az esetek egy részében észrevétlenek maradnak [109-111]. A teljes remisszió hiánya a diétahibák vagy a nyálkahártya gyógyulásának elmaradása miatt következhet be, amely inkább a késői felnőttkorban diagnosztizált esetekre jellemző.

Több közlemény is foglalkozik a gluténmentes étrend minőségével, melyek alapján ez az étrend nem kiegyensúlyozott és általában nem felel meg az egészséges táplálkozás követelményeinek, hiszen magas az energia, egyszerű szénhidrát, zsír és ezen belül a telített zsír tartalma, míg az összetett szénhidrát, rost, vitamin (B₁, B₂, B₆, B₉, D, E) és ásványi anyag (vas, kalcium, kálium, cink, mangán, jód, szelén, magnézium) tartalma alacsony [112-114]. Az étrend részeként fogyasztott gluténmentes termékek tápanyagösszetétele sem mindig optimális [112]. Egy vizsgálatban igazolták, hogy a coeliakiás betegek az energiabevitelük 46%-át gyári gluténmentes termékekből fedezik [115]. Ezeknek a termékeknek a tápanyagprofilja azonban általában kedvezőtlenebb, mint a

gluténtartalmú társaiké: magas a zsír, telített zsír, egyszerű szénhidrát (glükózsirup, rizsliszt, burgonyaliszt, kukoricaliszt) tartalmuk és kevés rostot, fehérjét, vitamint, valamint ásványi anyagot tartalmaznak [116]. A nem megfelelően összeállított gluténmentes étrend - a jobb felszívódással társulva - szintén felelős lehet mind a testtömeg [117,118], mind a testösszetételhez kapcsolódó paraméterek nemkívánatos változásaiért (a testzsírtömeg jelentős, a zsírmentes testtömeg mérsékelt növekedése) [105,119-124].

A fent említett okok következményeképp aránytalan testösszetétel és metabolikus változások jelentkezhetnek, beleértve a táplálkozással összefüggő betegségek, például az MAFLD gyakori kialakulását [125]. Ezenkívül a diagnózis felállításakor a már eleve túlsúlyos coeliakiás betegeknél nagyobb a kardiovaszkuláris események és a metabolikus változások kialakulásának kockázata, mint a nem túlsúlyos pácienseknél [120]. A coeliakia emelkedett kardiovaszkuláris kockázatát populációs alapú vizsgálatok is megerősítették [126,127].

Összefoglalva elmondható, hogy a coeliakiás betegek testösszetétele eltérhet a nem coeliakiás egyének testösszetételétől, azonban a gluténmentes étrend ezen betegek testösszetételére gyakorolt hatása ellentmondásos a szakirodalomban. A jelenlegi iránymutatások nem tartalmaznak ajánlásokat a testösszetétel diagnóziskori és utánkövetéskor történő vizsgálatának szükségességére vonatkozóan. A coeliakiás betegek tápláltsági állapotának átfogó felmérése és a terápiás válasz nyomon követése érdekében a testösszetételhez kapcsolódó paramétereket is – pl. testzsírtömeg, zsírmentes testtömeg - értékelni kell [128].

3. Célkitűzések

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

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

4. Vizsgálat I. - Metaanalízis és szisztematikus áttekintés

A komprehenzíven elvégzett szisztematikus áttekintő közlemény azonosítja és kritikusan összegzi az összes olyan empirikus bizonyítékot, amely megfelel az előre meghatározott beválogatási kritériumoknak egy adott klinikai kérdés megválaszolására [129]. A szisztematikus áttekintő közlemények lehetnek kvalitatívak (a bevont közleményeket narratív módon mutatják be) és kvantitatívak (az egyes tanulmányok adatait statisztikai módszerek segítségével összegzik), ebben az esetben a közleményt metaanalízisnek nevezzük [130].

4.1. Klinikai kérdés

A metaanalízisnek és a szisztematikus áttekintésnek az volt a célja, hogy felmérje a coeliakiás betegek testösszetételének változását a gluténmentes diéta bevezetése előtt és a legalább egy évig tartó gluténmentes étrend után, emellett célul tűztük ki a coeliakiás betegek e két csoportjának összehasonlítását nem coeliakiás kontrollcsoporttal is.

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

4.2. Módszer

Vizsgálatunk a „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) standardjainak megfelelően készült [131]. A vizsgálat angol nyelvű protokollja regisztrálásra került a metaanalízisek protokoll-adatbázisában, a PROSPERO-ban (regisztrációs szám: CRD42021229522).

4.2.1. Szisztematikus keresés

A kérdés megválaszolásához összegyűjtöttük a témában valaha publikált összes közleményt, tehát szisztematikus keresést végeztünk a tervezett keresőkulccsal öt nagy irodalmi adatbázisban, köztük a MEDLINE (a PubMed-en keresztül), az Embase, a Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), a Web of Science és a Scopus

segítségével. A keresőkulcs a coeliakiával és a testösszetétellel kapcsolatos kifejezések kombinációiból állt, kiegészítve az adatbázisok indexelőrendszerének használatával. A beépített adatbázisszűrőket csak a Scopus esetében alkalmaztuk (cím, absztrakt, kulcsszavak). A beválogatásra alkalmasnak talált cikkek irodalomjegyzékét átnéztük további tanulmányok keresése céljából. Csak publikált adatokat elemeztünk, a szerzőkkel nem vettük fel a kapcsolatot további adatokért. A keresést 2021. július 15-én futtattuk le.

4.2.2. Szelekció és beválogatás

A keresés eredményeit egy referenciakezelő programmal összesítettük (EndNote X9, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Az így létrehozott adatbázis tartalmazta a témában publikált összes releváns közleményt, melyeken elsőként duplikátumszűrést végeztünk. Ezt követően a megmaradt közleményeket három lépcsős szelekciónak vetettük alá (cím, absztrakt, majd teljes dokumentum alapján), mely folyamatot két szerző egymástól függetlenül végezte el, a felmerülő ellentmondásokat egy harmadik vizsgáló oldotta fel. A szelekciós folyamat alatt, a két megítélő közötti megbízhatóság mérésére Cohen-féle kappa együtthatót (κ) alkalmaztunk. Amennyiben a κ értéke ≤ 0 , úgy nincs egyezés, 0,01-0,20 érték esetén nincs vagy csekély az egyezés, 0,21-0,40 érték közepes, 0,41-0,60 érték mérsékelt, 0,61-0,80 érték jelentős, 0,81-1,00 érték majdnem tökéletes és 1,00 érték tökéletes egyezést jelent [132].

A humán tanulmányok (kohorsz, eset-kontroll és keresztmetszeti tanulmányok), - mind a teljes cikkek, mind a konferencia összefoglalók - amelyek az előre meghatározott végpontok legalább egyikét vizsgálták, beválogatásra kerültek. Csak olyan közleményeket vontunk be, amelyekben a következő három összehasonlításról számoltak be: (1) újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek vs. nem coeliakiás kontrollcsoport, (2) coeliakiás betegek a diagnózis felállításakor vs. ugyanezen betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően, (3) coeliakiás betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően vs. nem coeliakiás kontrollcsoport.

A beválogatáshoz a coeliakia diagnózisának szerológiai és szövettani vizsgálaton kellett alapulnia, vagy gyermekek esetében a gyermekgyógyászati irányelvek ajánlásainak megfelelő diagnosztikán [133,134]. A további szelekcióval rendelkező vizsgálati populációkat (pl. csak cukorbeteg coeliakiások, csak nők) kizártuk. Azok a közlemények, amelyek meghatározott korcsoportokba tartozó betegeket válogattak be, bevonásra kerültek. A tanulmányokban szereplő résztvevőknek vagy a szokásos

gluténtartalmú étrendet, vagy a hagyományos gluténmentes diétát kellett követniük. A közleményeket, amelyekben további étrendi módosításokat alkalmaztak (pl. alacsony szénhidráttartalmú gluténmentes diéta, B₁₂-vitamin tartalmú gluténmentes étrend) kizártuk. Abban az esetben, ha a tanulmány nem coeliakiás kontrollcsoportot vizsgált, a kontrollszemélyeket egészségesnek kellett nyilvánítani; ellenkező esetben a cikk kizárásra került (pl. "egyéb gasztrointesztinális betegek" vagy "negatív endoszkópiás eredménnyel rendelkező betegek" toborzását nem fogadtuk el).

4.2.3. Adatfeldolgozás és a torzító hatások értékelése

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

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

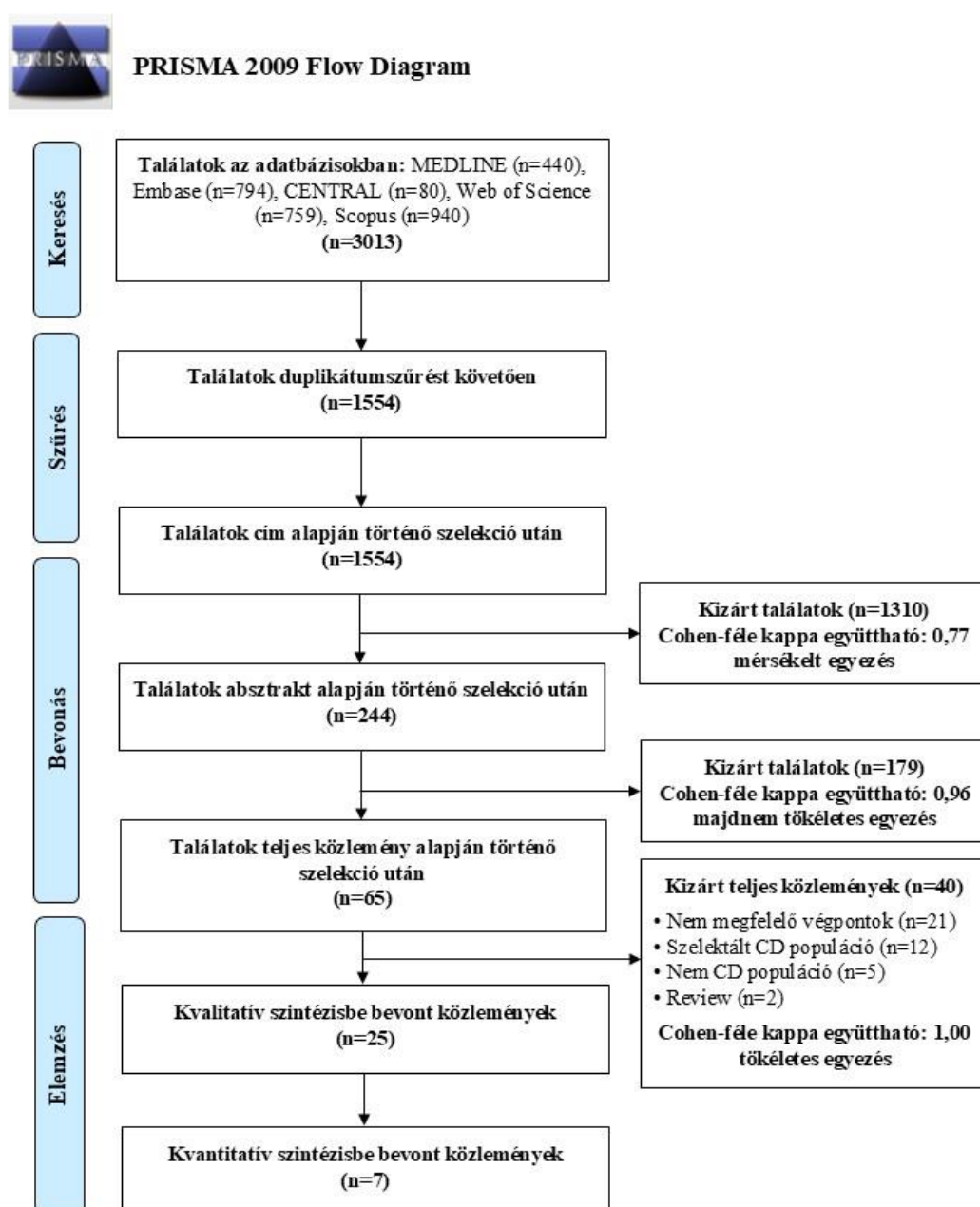
4.2.4. Statisztikai analízis

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

4.3. Eredmények

4.3.1. Keresés és szelekció

Az elektronikus adatbázisokból összesen 3013 db közlemény gyűlt össze, amelyekből a duplikátumszűrést követően 1554 db maradt. Cím és absztrakt szelekció után 65 db tanulmányt néztünk át teljes dokumentum alapján, ebből a szisztematikus áttekintéshez 25 db, a metaanalízishez 7 db volt megfelelő. A szelekciós folyamat részletes leírása és a Cohen-féle kappa együtthatók az 6. ábrán láthatóak.



6. ábra A PRISMA folyamatára, amely a keresési és szelekciós folyamatot mutatja be

4.3.2. A bevont közlemények jellemzői

A fő végpontok tekintetében a tanulmányok négy mérési módot alkalmaztak (DEXA, BIA, ID, STM); a mérési eredményeket különböző mértékegységekben adták meg.

Hét vizsgálatban újonnan diagnosztizált coeliakiás betegeket hasonlítottak össze egy nem coeliakiás kontrollcsoporttal [105,111,135-139]. Az összehasonlítható mérési eredményekkel és korcsoportokkal rendelkező tanulmányok alacsony száma miatt nem tudtunk metaanalízist végezni a testösszetételt leíró paraméterek tekintetében.

Kilenc tanulmány coeliakiás betegeket hasonlított össze a diagnózis felállításakor ugyanezen betegekkal legalább egyéves gluténmentes diétát követően [105,135,139-145], amelyek közül hármat vontunk be a metaanalízisbe, mindegyik DEXA-t használt felnőtt populációnál [141-143]. A fő végpontok közül csak a testzsírtömegre vonatkozó adatokat közölték hasonló mértékegységekben.

Tizenhat vizsgálat gluténmentes étrendet követő coeliakiás betegeket hasonlított össze nem coeliakiás kontrollcsoporttal [105,106,109-111,128,135,136,146-153], amelyek közül csak négyet lehetett bevonni a metaanalízisbe [106,109,135,147]. A fő végpontok tekintetében csak a testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg eredményeit közölték hasonló mértékegységekben. Minden beteg legalább egy évig követte a gluténmentes étrendet. Ezek a tanulmányok felnőtt populációt vizsgáltak és DEXA-t alkalmaztak a testösszetétel méréséhez.

A szisztematikus áttekintésbe és a metaanalízisbe beválogatott tanulmányok jellemzőit az 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat A szisztematikus áttekintésbe és metaanalízisbe beválogatott tanulmányok jellemzői

Újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek vs. nem coeliakiás kontrollcsoport															
Publikáció	Korcsoport	Párképzés	Testösszetétel mérés	Betegszám	Vizsgált populáció	Gluténmentes diéta tartama (év)	Végpont								
							Testtömeg		BMI		Testzsírtömeg		Zsírtmentes testtömeg		
							kg	egyéb mértékegység	kg/m ²	egyéb mértékegység	kg	%	egyéb mértékegység	kg	%
Aurangzeb et al. 2010	gyermek	életkor, nem	BIA	25	újonnan diagnosztizált	N/A	életkor szerinti percentilis: 45±29,9		percentilis: 50,5±31,4		Rush egyenlet: 6,3±7,3		Rush egyenlet: 23,4±11,0		
				25	kontroll		életkor szerinti percentilis: 46,6±31,1		percentilis: 48,2±32,2		Rush egyenlet: 6,2±6,5		Rush egyenlet: 23,5±11,0		
Barera et al. 2000	gyermek	életkor, nem	DEXA	29	újonnan diagnosztizált	N/A	28,3±11,0		16,4±3,8		4,6±3,5	17,4±8,3	21,4±8,4		
				29	kontroll		34,5±14,1		18,1±2,8		7,5±4,9	23,7±8,4	23,4±10,3		
Björck et al. 2017	gyermek	életkor, nem, HLA-DQ	DEXA	71	újonnan diagnosztizált	N/A	37,2±8,2		17,9±3,0		11,0±5,6		24,8±3,4		
				142	kontroll		38,6±8,2		18,5±3,0		11,7±5,5		25,5±3,7		
Capristo et al. 1997	felnőtt	életkor, nem	BIA	16	újonnan diagnosztizált	N/A	54,9 (41,0-72,0)		19,9 (16,6-28,8)		13,4 (6,2-30,7)	24,2 (11,1-42,6)	41,8 (30,4-50,9)	76,6 (57,4-89,1)	
				20	kontroll		66,4 (57,0-76,0)		23,6 (19,4-26,0)		17,4 (9,9-24,2)	26,7 (14,2-35,9)	49,6 (36,7-60,9)	74,2 (64,1-85,8)	
Capristo et al. 2000	felnőtt	életkor, magasság	ID	39	újonnan diagnosztizált	N/A	58,2±6,7				11,6±4,0	20,1±6,8	46,6±7,5	79,9±6,8	
				63	kontroll		67,0±6,6				16,9±3,0	25,4±4,0	50,2±6,2	74,8±4,2	
Gallardo et al. 2008*	gyermek	életkor, nem	DEXA	29	újonnan diagnosztizált	N/A	szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		
				32	kontroll										
Rätsch et al. 2001	gyermek	-	DEXA	65	újonnan diagnosztizált	N/A	Z-score: -2,2±0,1				25,8±12,4		74,9±12,3		
				71	kontroll		Z-score: -2,1±0,2				24,9±9,5		75,9±9,4		

Coeliakiás betegek a diagnózis felállításakor vs. ugyanezen betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően

Publikáció	Korcsoport	Párképzés	Testösszetétel mérés	Betegszám	Vizsgált populáció	Gluténmentes diéta tartama (év)	Végpont									
							Testtömeg		BMI		Testzsírtömeg		Zsírtömeg			
							kg	egyéb mértékegység	kg/m ²	egyéb mértékegység	kg	%	egyéb mértékegység	kg	%	egyéb mértékegység
Barera et al. 2000	gyermek	N/A	DEXA	20		GFD előtt	30,3±11,5		16,7±4,5		5,0±4,1	16,9±8,9		23,2±8,2		
						GFD után	1,02±0,2	34,7±12,3	17,3±3,1		6,2±4,2	19,4±8,0		26,0±9,3		
Capristo et al. 2000	felnőtt	N/A	ID	39		GFD előtt	58,2±6,7				11,6±4,0	20,1±6,8		46,6±7,5	79,9±6,8	
						GFD után	1,0±0,0	60,9±6,2			13,8±3,7	22,9±6,2		47,1±7,0	77,2±6,1	
Capristo et al. 2009	felnőtt	N/A	DEXA	26		GFD előtt	60,3± 3,8		22,1± 1,2		14,6±2,6			45,7±4		
						GFD után	1,2±0,1	63,0± 3,5	23,1± 1,3		16,7±2,7			46,2±3,9		
Gallardo et al. 2008*	gyermek	N/A	DEXA	10		GFD előtt				szignifikánsan emelkedett a GFD után		nem változott szignifikánsan a GFD után		szignifikánsan emelkedett a GFD után		
Newnham et al. 2016	felnőtt	N/A	DEXA	52		GFD előtt	68,1±12,3		24,1±3,5		20,4±5,9	31,4±8,3		46,5±8,5		
						GFD után	1	71,1±14,4	25,0±4,2		24,7±10,3	34±8,8		46,4±9,4		
Rocco et al. 2014*	felnőtt	N/A	BIA	15		GFD előtt					19,9			50,2		
						GFD után	≥1		nem változott szignifikánsan a GFD után		nem változott szignifikánsan a GFD után			szignifikánsan csökkent a GFD után		
Smecul et al. 1997	felnőtt	N/A	DEXA	25		GFD előtt		48,6±2,2	19,5±0,7		11,8±1,5			33,4±1,4		
						GFD után	3,1 (2,2-4,1)	55,7±2,3	22,2±0,7		18,2±1,7			35,3±1		
Suárez-González et al. 2020	gyermek	N/A	BIA	72		GFD előtt			Z-score: 0,2±1,1		20,4±9,3			79,5±9,4		
						GFD után	2 (0,7-11,5)		Z-score: 0,1±0,1		16,9±8,6			83,1±8,4		
Wiech et al. 2018	gyermek	N/A	BIA	22		GFD előtt		32,4±15,7	16,8±2,8		7,2±4,6	22,1±6,5		25,2±12,2	78,0±6,5	
						GFD után	1,4	36,0±14,1	17,1±2,1		7,4±3,8	21,2±6,9		28,6±11,9	78,8±6,9	

Coeliakiás betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően vs. nem coeliakiás kontrollcsoport

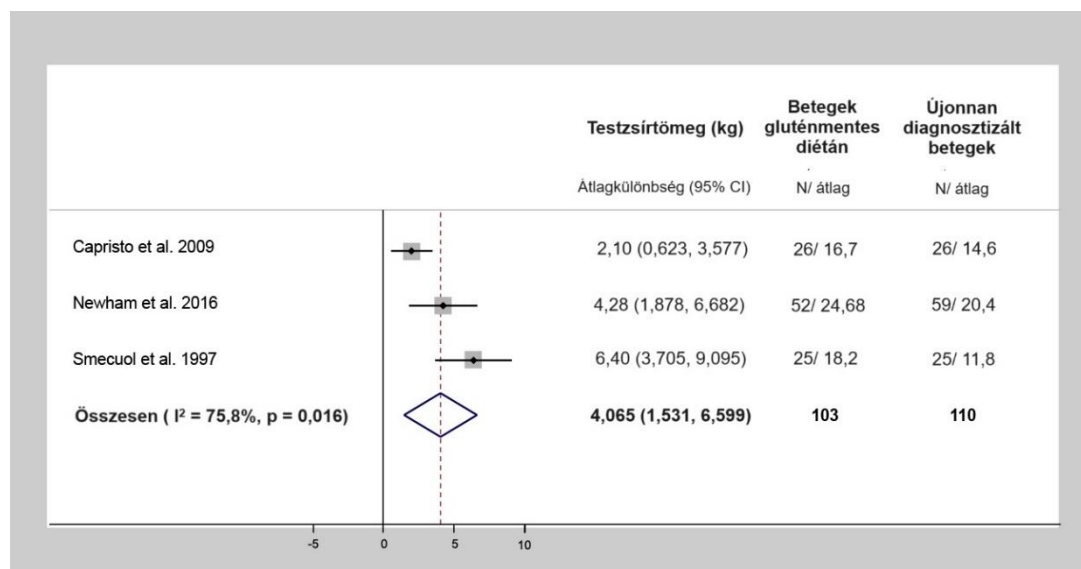
Publikáció	Korcsoport	Párképzés	Testösszetétel mérés	Betegszám	Vizsgált populáció	Gluténmentes diéta tartama (év)	Testtömeg		BMI		Végpont		Testzsírtömeg		Zsírmentes testtömeg		
							kg	egyéb mértékegység	kg/m ²	egyéb mértékegység	kg	%	egyéb mértékegység	kg	%	egyéb mértékegység	
Ballestero- Fernández et al. 2019	gyermek	életkor, nem	STM	70	GFD után	≥1	34,8±4,9		17,2±0,7			17±2,0					
				67	kontroll		38±4,8		18,5±1,2			17,7±2,1					
Ballestero- Fernández et al. 2021	felnőtt	életkor, nem	STM	64	GFD után	≥1	66±5,4		22,8±1,6			30,5±3,6					
				74	kontroll		64,3±4,1		23,5±1,6			29,8±3,2					
Bardella et al. 2000	felnőtt	életkor, nem	DEXA	71	GFD után	≥2	59,4±10,8		21,2±2,8			20,4±6,4			43,5±9,0		
				142	kontroll		62,8±10,8		22,7±4,0			24,5±7,0			45,1±8,3		
Barera et al. 2000	felnőtt	életkor, nem	DEXA	23	GFD után	10,6±4,5	54,2±10,9		21,4±3,2		10,8±6	22,1±10,3			39,4±10,8		
				25	kontroll		58,5±11,8		20,9±2,7		13,8±7,1	24,4±10,2			41,4±9,8		
Barone et al. 2015	felnőtt	életkor, nem, társadalmi státusz	DEXA	39	GFD után	2,2±0,9						29,9±7,8					
				39	kontroll						29,8±7,8						
Bassil et al. 2017*	felnőtt	életkor, nem	DEXA	19	GFD után		63,3 ± 3,0		22,2 ± 0,8			17,8±2,0					
				32	kontroll		25,7 ± 0,7		25,7 ± 0,7			24,7±1,9					
Björck et al. 2017	gyermek	életkor, nem, HLA-DQ	DEXA	30	GFD után	6,9±1,1	41,6±10,2		18,8±3,4			13,1±6,4			27±4,8		
				60	kontroll		41,7±10,1		18,4±3,4			12,7±6,3			27,5±4,7		
Bodé et al. 1991	felnőtt	életkor	STM	22	GFD után	8,1±6,0			szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál			szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál			szignifikánsan magasabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		
				-	kontroll												
Capristo et al. 1997	felnőtt	életkor, nem	BIA	18	GFD után	3,7 (1-6,3)	55,6 (40,0-66,0)		20,2 (14,9- 25,8)		11,7 (5,3-24,4)	20,9 (9,7-37,0)			42,9 (31,5- 56,4)	78,7 (63,0- 90,3)	
				20	kontroll		66,4 (57,0-76,0)		23,6 (19,4- 26,0)		17,4 (9,88- 24,2)	26,7 (14,2- 35,9)			49,6 (36,7- 60,9)	74,2 (64,1- 85,8)	
Capristo et al. 2000	felnőtt	életkor, magasság	ID	39	GFD után	1,0±0,0	61,4±5,7				13,3±2,7	21,9±3,5			48,1±4,9	78,2±3,4	
				63	kontroll		67,0±6,6				16,9±3,0	25,4±4,0			50,2±6,2	74,8±4,2	
Carbone et al. 2003	felnőtt	életkor, nem	DEXA	11	GFD után	0,8-13	55,3±10,4				17,8±6,4			34,8±6,9			
				11	kontroll		69,6±13,6				25,9±13,2			41,5±6,9			
	gyermek	életkor, nem	DEXA	48	GFD után	0,8-13	50,5±11,8				15,6±7,0			32,5±8,5			
				30	kontroll		62,2±12				12,9±8,8			46,3±12,5			
De Lorenzo et al. 1999	gyermek	életkor, nem	DEXA	43	GFD után	1±0,3	48,8±11,4		19,8±3,1		15±6,8			31,6±8,1			
				30	kontroll		62,2±12,0		21,6±3,0		12,9±8,8			46,3±12,5			
			BIA	43	GFD után	1±0,3	48,8±11,4		19,8±3,1		19,3±8,8			32,4±8,1			
				30	kontroll		62,2±12,0		21,6±3,0		18,9±9,4			45,4±10,2			
Nestares et al. 2021	gyermek	életkor, nem	DEXA	41	GFD után	≥1,5			nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között			nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között			szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál		
				40	kontroll				szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál								

Nunes-Silva et al. 2017	felnőtt	életkor, nem BMI	BIA	15	GFD után	6-12	22,9±3,6	37,3±4,4	
				15	kontroll		23,1± 2,7	32,7±10,6	
Silva et al. 2014	gyermek	életkor, nem	BIA	31	GFD után	≥1	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között
				31	kontroll		nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között
Tsiountsioura et al. 2014	gyermek	-	BIA	26	GFD után		Z-score: -0,0±1,2	Z-score: 0,1±1,1	Z-score: 0,3±1,2
				54	kontroll		Z-score: 0,2±1,1	Z-score: 0,4±1,5	Z-score: 0,4±1,3

*: konferencia összefoglaló; a félkövér jelölésű tanulmányok a metaanalízisekben szerepelnek; az értékek átlagban és szórásban ($\bar{x} \pm$ szórás); vagy átlagban és tartományban ($\bar{x}$ (tartomány)) vannak feltüntetve

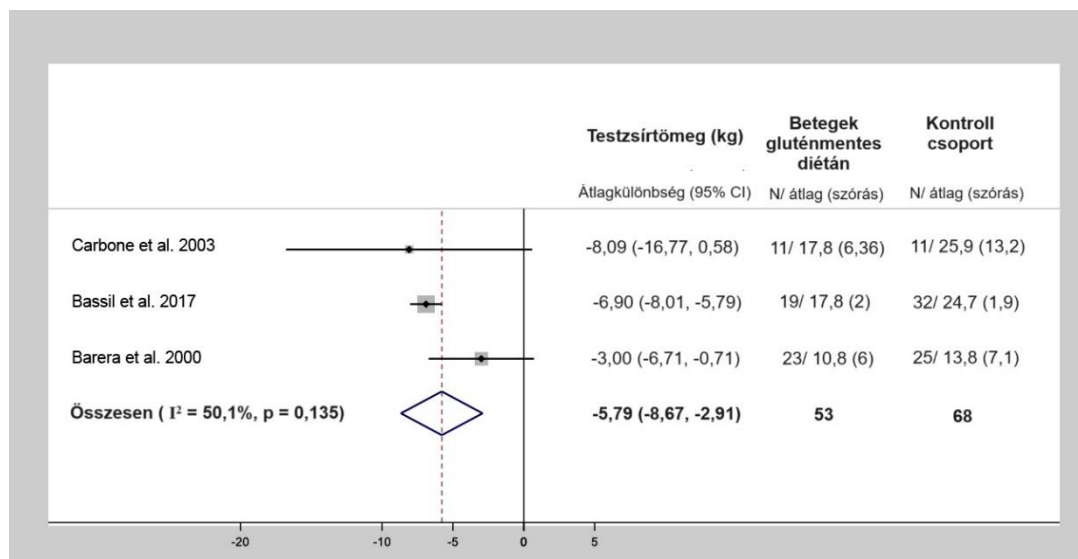
4.3.3. A metaanalízis eredményei

Három közleményben vizsgálták ugyanazon coeliakiás betegek testzsírtömegét a diagnózis felállításakor és legalább egy évig tartó gluténmentes diéta után is. Az egy évig tartó gluténmentes diéta a testzsírtömeg statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte (WMD = 4,1 kg, 95% CI = 1,5-6,6, $I^2 = 75,8\%$, $p = 0,016$; 7. ábra). Az adatok mennyisége nem tette lehetővé, hogy metaanalízist végezzünk a zsírmentes testtömegre vonatkozóan; azonban a tanulmányok többségében a gluténmentes diéta alatt bekövetkezett változás nem volt szignifikáns e tekintetben [105,135,141-143].

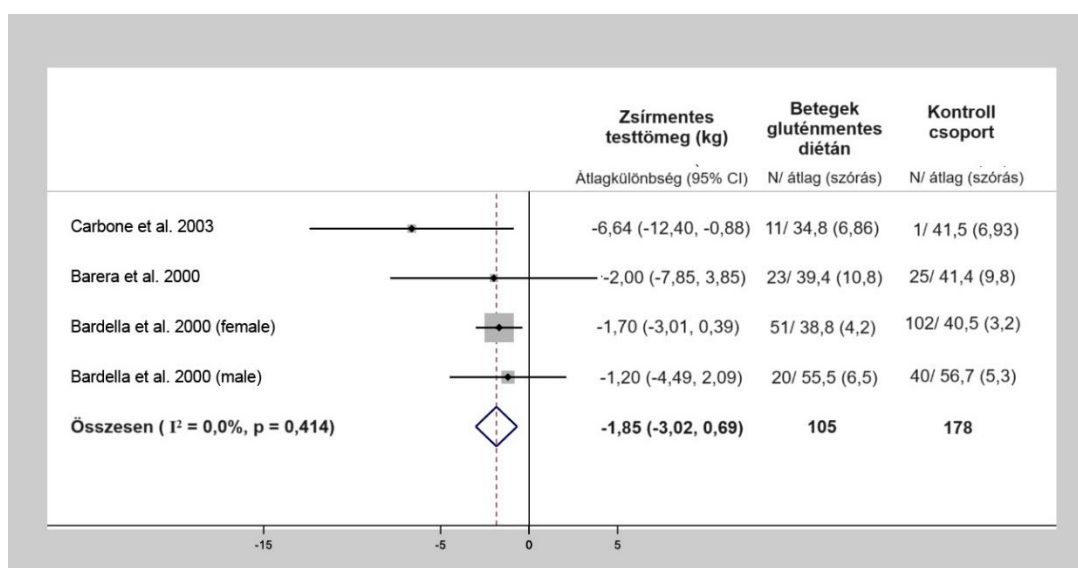


7. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Testzsírtömeg alakulása a gluténmentes diétát tartó vs. újonnan diagnosztizált betegeknél. Az ábrán minden sor egy tanulmány adatait jeleníti meg átlag (fekete négyzet) és a hozzá tartozó 95% CI formájában, mely adatok számszerűen is fel vannak tüntetve az ábrán. A kék rombusz az aggregált eredményt jelöli átlag és 95% CI formájában. A jobb szélső oszlopokban az elemszám és az átlag szerepel. Az ábrán fel van tüntetve az I^2 teszt eredménye és a hozzá tartozó p -érték is. Az első oszlop utolsó sorában lévő félkövér szám a gluténmentes diétát követő testzsírtömeg gyarapodás mértékét jelzi.

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



8. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Testzsírtömeg alakulása a gluténmentes diétát tartó betegeknél vs. kontrollcsoport. Az ábrán minden sor egy tanulmány adatait jeleníti meg átlag (fekete négyzet) és a hozzá tartozó 95% CI formájában, mely adatok számszerűen is fel vannak tüntetve az ábrán. A kék rombusz az aggregált eredményt jelöli átlag és 95% CI formájában. A jobb szélső oszlopokban az elemszám és az átlag szerepel. Az ábrán fel van tüntetve az I^2 teszt eredménye és a hozzá tartozó p -érték is. Az első oszlop utolsó sorában lévő félkövér negatív szám a coeliakiás populáció alacsonyabb testzsírtömegét jelzi a kontrollcsoportéhoz képest.



9. ábra Fasor-ábra (Forest-plot): Zsírtömeg alakulása a gluténmentes diétát tartó betegeknél vs. kontrollcsoport. Az ábrán minden sor egy tanulmány adatait jeleníti meg átlag (fekete négyzet) és a hozzá tartozó 95% CI formájában, mely adatok számszerűen is fel vannak tüntetve az ábrán. A kék rombusz az aggregált eredményt jelöli átlag és 95% CI formájában. A jobb szélső oszlopokban az elemszám és az átlag szerepel. Az ábrán fel van tüntetve az I^2 teszt eredménye és a hozzá tartozó p -érték is. Az első oszlop utolsó sorában lévő félkövér negatív szám a coeliakiás populáció alacsonyabb zsírtömegét jelzi a kontrollcsoportéhoz képest.

4.3.4. A szisztematikus áttekintés eredményei

Hét tanulmányban vizsgálták az újonnan diagnosztizált coeliakiás betegeket és a nem coeliakiás kontrollszemélyeket [105,111,135-139], amelyek közül négyben DEXA-t [135,136,138,139], kettőben BIA-t [111,137], egy esetben pedig ID-t [105] használtak a testösszetétel elemzésének módszereként. A korcsoportok tekintetében, öt tanulmányban gyermekeket [135-139], további kettőben pedig felnőtteket vizsgáltak [105,111]. Tekintettel arra, hogy a tanulmányok eltérő módszereket alkalmaztak a testösszetétel mérésére, és különböző korcsoportokat vizsgáltak, metaanalízist nem lehetett végezni. Négy tanulmányban azonban a coeliakiás betegeknél szignifikánsan alacsonyabb testzsírtömeg értékeket mértek [105,111,135,139], míg három vizsgálatban a coeliakiások zsírmentes testtömeg értékei szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkoztak [105,111,139] a kontrollcsoportéhoz képest. A fennmaradó vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbség a két csoport között.

Kilenc közleményben vizsgálták ugyanazon coeliakiás betegeket a diagnózis felállításakor és legalább egy évig tartó gluténmentes diéta után is [105,135,139-145], amelyek közül öt DEXA-t [135,139,141-143], három BIA-t [140,144,145], egy pedig ID-t [105] használt a testösszetétel elemzésére. Öt tanulmányban felnőtteket [105,141-144], további négyben pedig gyermekeket [135,139,140,145] vizsgáltak. Az testzsírtömeg négy tanulmányban [105,141-143] szignifikánsan nőtt, egyben pedig szignifikánsan csökkent a gluténmentes diéta alatt [140]. A zsírmentes testtömeg három tanulmányban [139,140,145] szignifikánsan nőtt, egy másikban pedig szignifikánsan csökkent a diéta alatt [144]. A többi tanulmányban a testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg nem változott szignifikánsan a diéta alatt.

Tizenhat cikkben vizsgálták a coeliakiás betegeket legalább egyéves gluténmentes diétát követően, összevetve a nem coeliakiás kontrollszemélyekkel [105,106,109-111,128,135,136,146-153]. Nyolc közleményben DEXA-t [106,109,135,136,147-149,152], ötben BIA-t [111,128,148,150,153], háromban STM-et [110,146,151], egyben pedig ID-t alkalmaztak a testösszetétel mérésére [105]. Tíz vizsgálatban felnőttek [105,106,109-111,135,147,149-151], további hétben pedig gyermekek vettek részt [128,136,146-148,152,153]. Egy tanulmány DEXA-t és BIA-t is használt a testösszetétel értékelésére [148], egy másik pedig felnőtteket és gyermekeket is bevont a vizsgálatba [147]. A coeliakiás betegek öt tanulmány alapján [105,106,109-111] szignifikánsan alacsonyabb testzsírtömeggel és hat tanulmány szerint

[105,106,111,147,148,152] szignifikánsan alacsonyabb zsírmentes testtömeggel rendelkeztek, egy közleményben [110] pedig szignifikánsan magasabb zsírmentes testtömeget mértek a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Egyetlen esetben a coeliakiás populáció zsírmentes testtömege szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollszemélyeké [110]. A többi vizsgálatban a testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg értékek között nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget.

A szisztematikus áttekintés eredményeit a 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat A szisztematikus áttekintés eredményei

Újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek vs. nem coeliakiás kontrollcsoport						
Publikáció	Korcsoport	Testösszetétel mérés	Végpont (referencia: kontrollcsoport)			
			Testtömeg	BMI	Testzsírtömeg	Zsírmentes testtömeg
Aurangzeb et al. 2010	gyermek	BIA	-	-	-	-
Barera et al. 2000	gyermek	DEXA	↓	-	↓	-
Björck et al. 2017	gyermek	DEXA	-	-	-	-
Capristo et al. 1997	felelőtt	BIA	↓	↓	↓	↓
Capristo et al. 2000	felelőtt	ID	↓	N/A	↓	↓
Gallardo et al. 2008*	gyermek	DEXA	↓	↓	↓	↓
Rätsch et al. 2001	gyermek	DEXA	-	N/A	-	-
Coeliakiás betegek a diagnózis felállításakor vs. ugyanezen betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően						
Publikáció	Korcsoport	Testösszetétel mérés	Végpont (referencia: CD betegek legalább egyéves GFD után)			
			Testtömeg	BMI	Testzsírtömeg	Zsírmentes testtömeg
Barera et al. 2000	gyermek	DEXA	-	-	-	-
Capristo et al. 2000	felelőtt	ID	↑	N/A	↑	-
Capristo et al. 2009	felelőtt	DEXA	↑	↑	↑	-
Gallardo et al. 2008*	gyermek	DEXA	↑	↑	-	↑
Newnham et al. 2016	felelőtt	DEXA	↑	↑	↑	-
Rocco et al. 2014*	felelőtt	BIA	-	-	-	↓
Smecul et al. 1997	felelőtt	DEXA	↑	↑	↑	-
Suárez-González et al. 2020	gyermek	BIA	N/A	-	↓	↑
Wiech et al. 2018	gyermek	BIA	↑	↑	-	↑
Coeliakiás betegek legalább egyéves gluténmentes diétát követően vs. nem coeliakiás kontrollcsoport						
Publikáció	Korcsoport	Testösszetétel mérés	Végpont (referencia: kontrollcsoport)			
			Testtömeg	BMI	Testzsírtömeg	Zsírmentes testtömeg
Ballester-Fernández et al. 2019	gyermek	STM	-	-	-	N/A
Ballester-Fernández et al. 2021	felelőtt	STM	-	-	-	N/A
Bardella et al. 2000	felelőtt	DEXA	↓	↓	↓	↓
Barera et al. 2000	felelőtt	DEXA	-	-	-	-
Barone et al. 2015	felelőtt	DEXA	N/A	N/A	-	-
Bassil et al. 2017*	felelőtt	DEXA	↓	↓	↓	N/A
Björck et al. 2017	gyermek	DEXA	-	-	-	-
Bodé et al. 1991	felelőtt	STM	N/A	↓	↓	↑
Capristo et al. 1997	felelőtt	BIA	↓	↓	↓	↓

Capristo et al. 2000	felnőtt	ID	↓	N/A	↓	↓
Carbone et al. 2003	gyermek	DEXA	↓	N/A	-	↓
	felnőtt		↓	N/A	-	↓
De Lorenzo et al. 1999	gyermek	DEXA	↓	↓	-	↓
		BIA	↓	↓	-	↓
Nestares et al. 2021	gyermek	DEXA	↓	-	-	↓
Nunes-Silva et al. 2017	felnőtt	BIA	N/A	-	-	N/A
Silva et al. 2014	gyermek	BIA	-	-	-	-
Tsiountsioura et al. 2014	gyermek	BIA	-	-	-	-

↑: szignifikánsan magasabb; ↓: szignifikánsan alacsonyabb; -: nem szignifikáns;
*konferencia összefoglaló.

A végpontokat illetően csak a testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg értékeket publikálták minden tanulmányban, a többi végpontra vonatkozó adatot az 1. Függelék (F1.) részletezi.

4.3.5. A torzító hatások értékelése

A betegcsoportok összehasonlíthatóságát illetően, a tanulmányok többsége életkor és/vagy nem szerint illeszkedtek, kivéve négy esetet, amelyek további tényezőket (magasság, társadalmi státusz, BMI és HLA-DQ) is figyelembe vettek [105,136,149,150]. Az eredmények értékelését tekintve, a mérési módok érvényes módszertannal és a testösszetételhez kapcsolódó paraméterek arányának becslésére szolgáló algoritmussal rendelkeznek, így minden tanulmány alacsony torzítási kockázattal bír ezen a területen. A longitudinális kutatásokban a követési időszakot kellően hosszúnak ítélték; azonban a „vakosításra” és a minta méretének indoklására vonatkozó információkat egyik vizsgálatban sem közölték. A "Statisztikai elemzések" területén 17 tanulmányban nem vizsgálták a zavaró változók hatását. A torzító hatások értékelésének összefoglalása a 2. Függelékben (F2.) látható.

4.4. Megbeszélés

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

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

kontrollcsoportban [105,111,135,136]. Ez a jelenség felszívódási zavarra vezethető vissza, amely a coeliakia klasszikus klinikai megjelenési formája. Következésképpen elmondhatjuk, hogy az újonnan diagnosztizált, gluténtartalmú étrenden élő coeliakiás betegek tápláltsági állapotának mutatói általában rosszabbak, mint amiket az átlagpopulációnál megfigyeltek.

A legtöbb tanulmány, amely a testösszetétel változását értékelte a coeliakiás betegek között a diagnózis felállításakor és ugyanezen betegeknél legalább egyéves követési időszak után, a gluténmentes diétát, mint testtömeg, BMI és testzsírtömeg promóternek írta le [105,135,140-143]. A helyreállított bélrendszeri felszívódás és a gluténmentes étrend kiegyensúlyozatlan összetétele - amely egyszerű szénhidrátokban és telített zsírokban gazdag - súlygyarapodáshoz vezetett [112,114]. A gluténmentes diéta testtömeg növekedést idézett elő; ennél fogva a BMI javulása optimálisnak tekinthető, amennyiben a zsírmentes testtömeg aránya magasabb, mint a testzsírtömegé; azonban a legtöbb coeliakiás betegnél nem ez volt a jellemző. Metaanalízisünk ugyanezt a jelenséget tárta fel, miszerint a testzsírtömeg jelentős emelkedését észleltük, míg a zsírmentes testtömeg többnyire nem változott az egy évig tartó gluténmentes diéta alatt, habár 3 vagy 5 év diéta után a zsírmentes testtömeg is emelkedésnek indult [142,143]. Ezzel szemben, a Rocco és munkatársai által végzett vizsgálatban a testösszetételt a diagnózis felállításakor és legalább 12 hónapos diéta után értékelték, ahol a BMI és a testzsírtömeg nem változott a diéta alatt. A lecsökkent zsírmentes testtömeg azonban kedvezőtlenül befolyásolta az testzsírtömeg/zsírmentes testtömeg arányt [144]. Ebből az következik, hogy a testtömeg és a testzsírtömeg (így a zsírraktárak is) könnyen visszanyerhetők, ellentétben az zsírmentes testtömeggel, amely nem képes ilyen gyorsan normalizálódni (≈ 1 év) [143]. A testzsírtömeg aránytalan növekedése főleg azoknál a coeliakiás betegeknél kedvezőtlen, akik normál testtömegűek vagy túlsúlyosak a diagnózis felállításakor.

A testzsírtömeg és a zsírmentes testtömeg változásaira vonatkozó metaanalízisünk azt mutatta, hogy ezek a paraméterek nem érik el a nem coeliakiás kontrollpopuláció szintjét egyéves gluténmentes diétát követően sem, ami megerősíti a korábban publikált eredményeket [105,111]. Ennek oka lehet a rossz diéta adherencia, a nem teljes nyálkahártya regenerálódás és a betegség kezelésével kapcsolatos tudatosság hiánya.

A vizsgálatok többségében olyan betegek vettek részt, akik megfelelően betartották a gluténmentes diétát, azonban az étrend betartásának mértéke a részlegestől a szigorúig

terjedhet. Smecuol és munkatársai, valamint Wiech és munkatársai arról számoltak be, hogy a testösszetétel javulása jelentősebb a szigorú diéta esetén [143,145]; viszont egy másik vizsgálatban a diéta adherencia nem befolyásolta a tápláltsági állapotot [106]. A coeliakia heterogén jellege és a táplálkozási szokások különböző nemzeti és kulturális aspektusai további sokféleséget eredményezhetnek.

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

Más testösszetételbeli mutatók tekintetében a csont ásványi anyag tartalma alacsonyabbnak bizonyult az újonnan diagnosztizált betegeknél, mint a kontrollcsoportnál [135]. Legalább egyéves étrendi kezelés után viszont a csont ásványi anyag tartalma normalizálódott [135], hosszú távon (> 1 év) pedig teljesen helyreállt a kontrollszemélyekéhez képest [135,147].

A gluténmentes diétát gyermekkorban elkezdő betegek csontsűrűsége magasabb értéket képviselt, mint a felnőttkorban diagnosztizált betegeké [106], ami arra utal, hogy minél korábbi a diagnózis, annál jobb a klinikai eredmények [119,124,136].

A bevont 25 tanulmány közül csak egy mérte a viscerális zsír területet. A kutatók statisztikailag nem szignifikáns, de mérhető növekedést figyeltek meg e területet illetően a kezelt coeliakiás betegek esetében a kontrollcsoportéhoz képest. Figyelemre méltó, hogy a gluténmentes étrendet tartó coeliakiás betegek 40%-ának a viscerális zsír területe 100 cm² fölött volt, ami a kedvezőtlen metabolikus változások fokozott kockázatát jelzi [150].

Négy tanulmány értékelte a coeliakia és az étrend hatását a gyermekek teljes testvíz tartalmára vonatkozóan, melyek ellentmondásos eredményeket adtak [137,140,145,153].

A coeliakiás betegek rendellenes testösszetételét, tápláltsági állapotát, valamint a gluténmentes étrend alatt bekövetkező testösszetétel változást is javasolt felmérni a diagnóziskor és a rendszeres ellenőrző vizsgálatok során [106,135,136,148,154]. A testösszetételre vonatkozó információk segítik az alultápláltság korai felismerését már a diagnózis felállításakor, így elősegítve a makro- és mikrotápanyag hiány hosszú távú szövődményeinek (pl. alacsony termet, osteoporosis) megelőzését. Több tanulmány is

arra utalt, hogy minél korábbi a diagnózis, annál sikeresebb a dietetikai edukáció, melynek következtében a testösszetétel helyreállása várható. A teljes gyógyulás azonban inkább gyermekkorban [135,136,147], mint felnőttkorban következik be [106,109,111].

Korábbi eredmények alátámasztották azt a tendenciát, miszerint a coeliakia nem-klasszikus és szubklinikus formái egyre gyakoribbak, illetve a diagnózis felállításakor a normál vagy emelkedett testtömegű betegek aránya gyorsan növekszik [119,124,154,155]. A tápláltsági állapot javulását, a testtömeg, valamint a testzsír növekedését a gluténmentes diétát követően ezeknél a betegeknél is megfigyelték, mely különösen kedvezőtlen [120].

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

4.5. Erősségek és limitációk

Tudomásunk szerint ez volt az első olyan metaanalízis a szakirodalomban, amely a coeliakiás betegek testösszetétel változását értékelte gluténmentes diéta előtt és után, nem coeliakiás kontrollcsoporttal összevetve. Analízisünk fő erősségei közé tartozik az átfogó irodalomkeresés és a szigorú szelekciós folyamat. Az evidencia értékét azonban számos tényező limitálja. Egyrészt, a bevonható tanulmányok mindegyike obszervációs, egyközpontú vizsgálat volt. A metaanalízisbe bevontunk konferencia összefoglalókat is, amelyek általában nem szigorúan lektorált publikációk. A következő jelentős limitáció a vizsgálatok követési időszakának változatosságában rejlik. Az egyes analízisek nagyfokú heterogenitását is ki kell emelni. A korlátozott számú, bevonható közlemények kis mintanagysága miatt a publikációs torzítást nem lehetett vizsgálni. Metaanalízisünk viszonylag kevés tanulmányt tartalmaz, ami növeli a II. típusú hiba lehetőségét. További fontos limitáció, hogy néhány esetben a leközlött eredmények minősége meglehetősen gyenge volt. A mediánok átlagokra való átszámítása torzító tényező lehet az eredményeinkben. A korcsoport (gyermekek és felnőttek) és a testösszetétel mérési módjai alapján alcsoport-elemzéseket terveztünk elvégezni, ehhez azonban nem állt rendelkezésre elegendő adat. Ebből kifolyólag a metaanalízisben csak a felnőtteket vizsgáló, DEXA-t alkalmazó tanulmányokat elemeztük, míg a szisztematikus áttekintésbe minden cikket bevontunk. Emellett egy

domént ki kellett hagynunk a torzító hatás értékelésből, illetve voltak olyan domének, amelyeket a közlemények többségénél nem tudunk alkalmazni a különböző vizsgálati kialakítások miatt. Ennek okán az átfogó elemzést nem lehetett értékelni, ezért az eredmények körültekintő értelmezése szükséges.

4.6. Következtetések

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

5. Vizsgálat II. - Kohorsz vizsgálat

A kohorsz vizsgálat a nem experimentális vagy obszervációs vizsgálatok közé tartozik. A résztvevők kiválasztása az egyén expozíciós státusza alapján történik, ezután adott ideig követik őket és rögzítik a vizsgált végpontok előfordulását. A kohorsz vizsgálatoknak két típusát lehet elkülöníteni; lehetnek retrospektívek (a kohorszt az expozícióra vonatkozó információkért a kimenetel bekövetkezte után követik vissza az időben) és prospektívek (egy kohorszt követnek a vizsgált kimenetel szempontjából). Mindkét típusú kohorsz vizsgálatot longitudinális vagy követéses vizsgálatnak is nevezik [156].

5.1. Klinikai kérdés

Ebben a kutatásban a BMI összefüggéseit vizsgáltuk a coeliakia diagnózisának felállításakor és a gluténmentes diéta alatt, különös tekintettel a klinikai megjelenésre.

5.2. Beteganyag és módszer

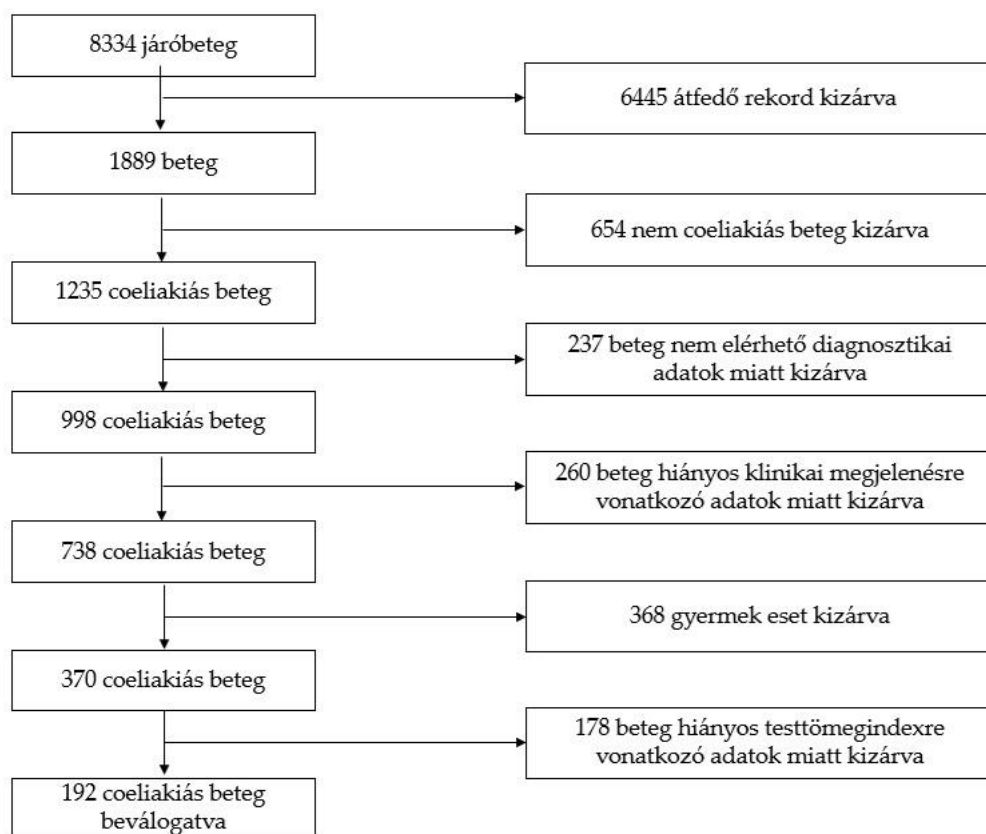
Vizsgálatunk a „Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) Statement” [157] standardjai alapján készült. A kutatást a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük, az engedélyt a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta meg (referencia szám: 6918).

5.2.1. A vizsgálat kialakítása

Az egycentrumos retrospektív, kohorsz vizsgálatunkba a PTE I.sz. Belgyógyászati Klinikájának eseteit válogattuk be. A vizsgált populáció egy része három korábbi, különböző vizsgálati célokról és eredményekről beszámoló tanulmányban szerepelt [158-160].

5.2.2. Vizsgált populáció és beválogatás

A betegek beválogatását bemutató folyamatot az 10. ábra szemlélteti. A kutatásban azok a betegek vehettek részt, akiknél felnőttkorban (≥ 18 év) diagnosztizálták a coeliakiát és rendelkezésre álltak a diagnózis felállításakor és a követés során mért BMI adatuk. A gasztroenterológus által igazolt, klinikai, szerológiai és szövettani adatok kombinációján alapuló, az aktuálisan érvényes irányelveknek [3,46,53,57,161] megfelelően diagnosztizált coeliakiás betegeknek a kórisme felállítását követően gluténmentes étrend követését javasolták.



10. ábra A vizsgálat folyamatábrája

5.2.3. Adatfeldolgozás

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

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

A diagnosztikus szövettani mintákat (legalább négyet) a duodenum distalis részéből vették. A mintákat gasztrointesztinális hisztopatológus dolgozta fel és értékelte.

A >10 U/ml tTG szintet pozitívnak tekintettük (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Németország). A magas és alacsony tTG titerrel rendelkező betegeket a normális felső határérték ≥ 10 -szerese vagy <10 -szerese alapján kategorizáltuk.

Az EMA eredményt akkor nyilvánítottuk pozitívnak, ha a muscularis mucosae retikuláris mintázatát észlelték immunfluoreszcencia vizsgálattal $\geq 1:5$ szérumhígításban.

Az IgA szintet nefelometriával mértük, az IgA hiányt pedig a Nemzetközi Konszenzus meghatározása alapján diagnosztizáltuk, amennyiben a szérum IgA szintje 4 éves kor után a 7 mg/dl értéket nem érte el, IgG és IgM hiány nélkül.

A WHO meghatározása szerint anaémiát állapítottunk meg, ha a hemoglobinszint nőknél $<12,0$ g/dl, férfiaknál $<13,0$ g/dl volt.

A csontsűrűség meghatározásához DEXA-t alkalmaztunk (Horizon A (S/N 301472M), Hologic, Marlborough, MA, USA). A WHO osteoporosis diagnosztikai kritériumai alapján a csontsűrűséget normálisnak tekintettük, ha a T-pontszám $-1,0$ vagy annál nagyobb volt, osteopéniát állapítottunk meg, ha a T-pontszám $-2,5$ és $-1,0$ közé esett, és osteoporosist diagnosztizáltunk, ha a T-pontszám $-2,5$ vagy annál kisebb értéket képviselt.

A BMI-t minden vizsgált időszakra vonatkozóan kiszámoltuk (a testtömeg osztva a magasság négyzetével, kg/m^2 -ben megadva). A BMI csoportokat a WHO osztályozása alapján hoztuk létre: (1) alultáplált - $18,5 \text{ kg/m}^2$ alatti BMI; (2) normális testtömegű - BMI $18,5$ - $24,9 \text{ kg/m}^2$; (3) túlsúlyos - BMI $25,0$ - $29,9 \text{ kg/m}^2$; (4) I. fokú elhízott - BMI $30,0$ - $34,9 \text{ kg/m}^2$; (5) II. fokú elhízott - BMI $35,0$ - $39,9 \text{ kg/m}^2$; és (6) III. fokú elhízott - BMI $40,0 \text{ kg/m}^2$ vagy annál nagyobb [162].

5.2.4. Statisztikai elemzés

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

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

A folytonos változókat átlag $\pm$ szórással fejeztük ki, ha normális eloszlást mutattak, amit a Kolmogorov-Smirnov teszttel igazoltunk. Az összehasonlító elemzés

támogatásaként, normál eloszlás mellett független t-tesztet, ANOVA tesztet Tukey-féle HSD Post Hoc tesztel és ismételt méréses ANOVA tesztet használtunk. Az összehasonlító elemzést illetően, nem normális eloszlás esetén nem-parametrikus teszteket alkalmaztunk, mint a Mann-Whitney U teszt és a Friedman teszt.

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

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

A Post Hoc erőelemzést a G*Power 3.1 statisztikai erőelemző szoftver (Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Németország) [163,164] segítségével végeztük el.

5.3. Eredmények

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

6. táblázat A bevont betegek jellemzői klinikai kép szerint összehasonlítva

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

*: statisztikai szignifikanciát jelez. A dichotóm változókat a betegek számában és az összes beteg százalékában fejeztük ki.

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

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

Az antropometriai paraméterek vonatkozásában, a diagnózis felállításakor a nem-klasszikus coeliakiás betegek átlagos BMI-je szignifikánsan magasabb értéket képviselt a klasszikus coeliakiás betegekéhez képest ($p < 0,001$). A klasszikus és a nem-klasszikus coeliakiás betegek többsége a normál BMI kategóriába tartozott. Az alultáplált betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb, a túlsúlyos betegek aránya pedig szignifikánsan magasabb volt a nem-klasszikus esetekben, mint a klasszikus coeliakia tekintetében ($p < 0,001$ mindkét esetben) (6. táblázat).

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

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

5.3.2. Klinikai változók és BMI kategóriák a coeliakia diagnózisakor

A coeliakia diagnózisakor a BMI kategóriával szignifikáns kapcsolatot mutató tényezőket a 7. táblázat mutatja be.

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

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

*: statisztikai szignifikanciát jelez. Az értékek relatív gyakoriságban és százalékban vannak megadva.

A nemek tekintetében szignifikáns különbséget figyeltünk meg az alultáplált és a túlsúlyos kategóriákban: a férfiak nagyobb valószínűséggel tartoztak a túlsúlyos csoportba a nőkhez képest (34,9% vs. 12,1%), míg a nők nagyobb valószínűséggel

képezték az alultáplált kategóriát a férfiakhoz képest (30,2% vs. 16,3%) ($p=0,010$ a kölcsönhatásra).

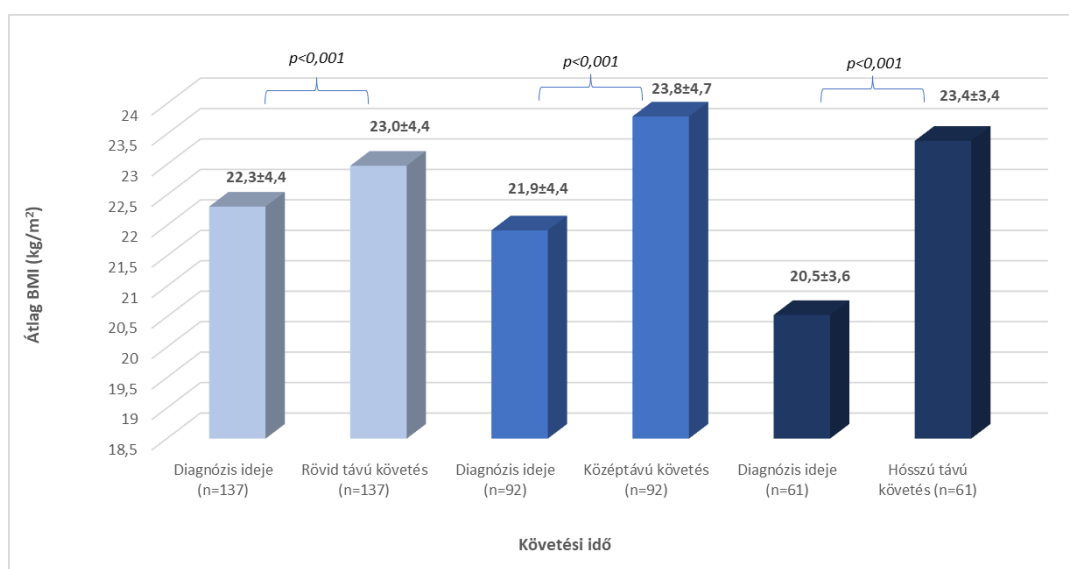
Statisztikailag szignifikáns összefüggés mutatkozott a klinikai megjelenés és a BMI kategória között ($p < 0,001$ a kölcsönhatás esetében). A várakozásoknak megfelelően az alultáplált betegek nagyobb arányban fordultak elő a klasszikus coeliakia esetében a nem-klasszikushoz képest (39,6% vs. 13,2%),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

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

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

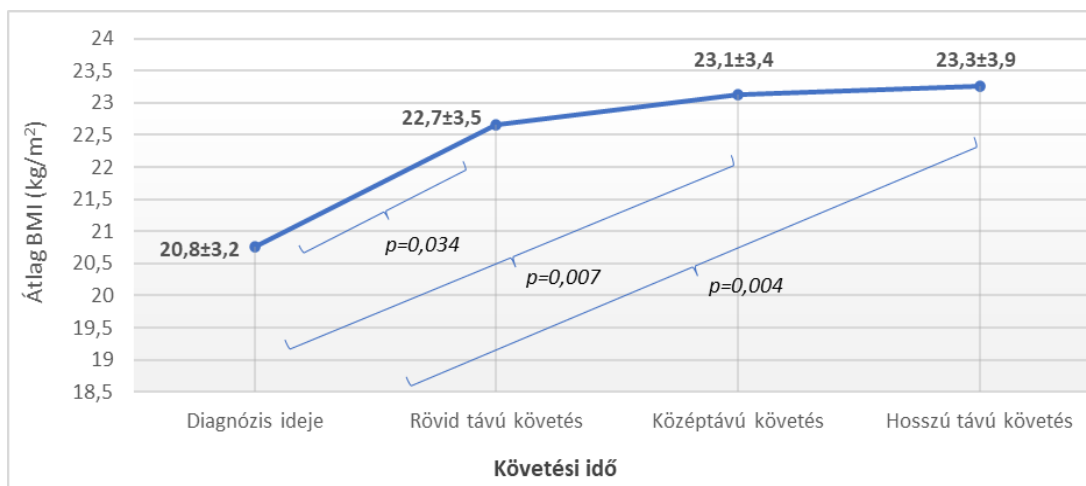
5.3.3. Az átlag BMI változása a követés során

Amint azt a 11. ábra szemlélteti, az átlagos BMI a rövid, a közép- és a hosszú távú nyomon követés során szignifikánsan magasabb értéket képviselt, mint a diagnózis felállításakor ($p < 0,001$ minden összehasonlításnál).



11. ábra A BMI változása a követés során: minden beteg. Az értékek átlagban és szórásban vannak megadva: $x \pm SD$.

A 192 beteg közül csak 17 főnek álltak rendelkezésre a BMI adatai a nyomon követés minden egyes időszakára vonatkozóan. E betegek jellemzői a 3. Függelékben (F3.) láthatóak. Az átlag BMI szignifikánsan emelkedett a rövid távú követés során ($p=0,034$), majd további mérsékelt emelkedést tapasztaltunk mind közép-, mind hosszú távon (mindkét esetben $p > 0,05$). A diagnózis időpontjában mért átlagos BMI és az utánkövetés során számított értékek összehasonlításakor minden esetben szignifikáns BMI növekedést detektáltunk (12. ábra).



12. ábra BMI változás a követés során: betegek, akiknél minden időpontban rendelkezésre állnak adatok ($n=17$). Az értékek átlaga és szórása került feltüntetésre: $x \pm SD$.

5.3.4. A BMI kategória változása a követés során

Az analízist, a minden egyes időszakra vonatkozó BMI kategóriával rendelkező 17 fővel végeztük. A Friedman teszt szignifikáns különbséget mutatott a csoportok között ($p < 0,001$), a páros összehasonlításokban pedig a magasabb BMI kategóriák aránya nőtt az utánkövetés során ($p=0,034$ a coeliakia diagnózisakor mért BMI vs. a közép- és hosszú távú követés során mért BMI) (F3.).

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

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

A különböző időintervallumok átlagos BMI értékeit összehasonlítva mind a férfiak, mind a nők esetében jelentősen eltérnek a diagnózis felállításakor mért BMI értékektől (8. táblázat).

A férfiak esetében a diagnóziskori és a rövid távú (8. táblázat), valamint a rövid és a középtávú BMI értékek összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb átlagos BMI

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

8. táblázat Nemek szerinti BMI a követés során

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

*: statisztikai szignifikanciát jelez. Az értékek átlaga és szórása került feltüntetésre: $x \pm SD$.

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

A BMI változás (a coeliakia diagnózisától számítva) klinikai megjelenés szerinti összehasonlításakor minden időpontban szignifikáns különbséget regisztráltunk a klasszikus és a nem-klasszikus coeliakiás betegek között (9. táblázat).

9. táblázat A BMI változása a coeliakia klinikai megjelenése szerint

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

*: statisztikai szignifikanciát jelez. Az értékek átlagban és szórásban vannak megadva: $x \pm SD$.

A szerológia tekintetében a coeliakia diagnózisát követően a tTG IgA titer csoportok ($p=0,005$) és a tTG IgG titer csoportok ($p=0,038$) között rövid távon szignifikáns BMI változást észleltünk. A tTG IgA-t illetően szignifikánsan nagyobb mértékű BMI

változást figyeltünk meg az alacsony pozitív és a magas pozitív titerrel rendelkező esetek között ($p=0,008$), mint a negatív vs. alacsony pozitív és a negatív vs. magas pozitív titerű esetek vonatkozásában. A tTG IgG-t tekintve pedig a negatív vs. alacsony pozitív titerrel rendelkező esetekben szignifikánsan nagyobb volt a BMI változás ($p=0,033$), mint a negatív vs. magas pozitív és az alacsony pozitív vs. magas pozitív titerrel bíró esetekben. A közép- és hosszú távú nyomon követés során azonban nem észleltünk szignifikáns összefüggést a BMI változás és a szerológiai eredmények között.

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

5.3.6. Post Hoc erőelemzés

A statisztikai erőelemzést minden olyan csoportnál elvégeztük, ahol a rövid, a közép- és a hosszú távú BMI-t hasonlítottuk össze a diagnózis felállításakor mért BMI-vel, mivel minden csoportban más-más betegszám állt rendelkezésre. A teszt ereje minden esetben meghaladta a kutatók által általában elfogadott 0,8-as értéket (10. táblázat).

10. táblázat A post hoc teszt eredményei

Követési idő	Betegszám elérhető BMI adattal	A teszt ereje
Rövid távú követés	137	0,98
Középtávú követés	92	0,99
Hosszú távú követés	61	0,99

A nyomon követés minden időszakában 17 beteg rendelkezett az összes BMI adattal, ami a G*Power szoftverrel számolva 0,73-as értéknek felel meg, kissé alulmúlva az általánosan előírt 0,8-as értéket.

5.4. Megbeszélés

Klasszikusan a coeliakia az alultápláltság egyik lehetséges oka, hiszen a betegséget a bélbolyhok atrophiaja jellemzi, mely malabszorpcióhoz vezet. Tipikus esetekben a coeliakiás betegek alultápláltak és hiánytüneteket mutatnak, azonban a betegek egy részénél - a boholyatrophia ellenére - nincsenek felszívódási zavarra utaló klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések sem, vagy csak izolált formában fordulnak elő (pl. anaemia). Ezt a betegpopulációt jellemzően a betegség extraintestinalis manifesztációi

alapján kórismézik (pl. dermatitis herpetiformis, osteoporosis vagy májfunkciós tesztek eltérései). A diagnosztika és a betegséggel kapcsolatos tudatosság javulásával a nem-klasszikus coeliakiás esetek aránya egyre nő, napjainkban már gyakoribbá is vált, mint a klasszikus forma [165-169]. Korábbi vizsgálatunk alapján ezt a tendenciát a saját coeliakiás beteganyagunknál is megfigyeltük [160]; jelen vizsgálatunkban azonban a klasszikus megjelenés valamivel gyakrabban fordult elő (52,6%).

Egy közelmúltban készült áttekintő közlemény szerint a kezeletlen coeliakiás betegek összes antropometriai paramétere rosszabb értéket képviselt a kontrollcsoportéhoz képest [123]. Földrajzi régiók szerint azonban jelentős különbségek vannak az alultáplált és a túlsúlyos coeliakiás betegek arányában. Egy indiai vizsgálatban az alultáplált betegek aránya 36,2% volt [155], szemben egy olasz és egy finn vizsgálattal, ahol ez az arány mindössze 6%-ot, illetve 4%-ot mutatott [170,171]. Egy Amerikából származó tanulmány szerint a klasszikus coeliakiás betegek átlagos BMI értéke viszonylag magas (24,4 kg/m²), a nem-klasszikus betegeké azonban még magasabb (25,7 kg/m²) volt [172]. Ezt a tendenciát egy másik amerikai tanulmány is alátámasztja, amelyben a coeliakiás betegek közel fele már a diagnózis felállításakor az elhízott kategóriába került (BMI >30 kg/m²), és az obezitás gyakorisága az 5 éves vizsgálati időszak alatt – 2014 és 2018 között - még tovább nőtt [173]. Az elhízás gyakorisága világszerte növekszik, és ez a tendencia a coeliakiás betegek körében is igaz. Tucker és munkatársai megállapították, hogy a coeliakiások 44%-a túlsúlyos, 13%-a pedig elhízott a diagnózis felállításakor, majd a gluténmentes diéta éveit alatt mindkét kategória aránya folyamatosan nőtt [154]. Egy chilei retrospektív vizsgálat hasonló eredményekről számolt be: minél későbbi a diagnózis naptári éve, annál jobb a tápláltsági állapot és annál magasabb az elhízott betegek aránya [120].

Vizsgálatunkban a diagnózis felállításakor viszonylag nagy arányban fordultak elő alultáplált betegek (27,1%), ami részben a klasszikus coeliakiás esetek dominanciájával magyarázható. A nemek tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott: habár a leggyakoribb BMI kategória mindkét nemnél a normális volt, a nők nagy része az alultáplált kategóriába tartozott, míg a férfiak inkább túlsúlyosak voltak. Ez az eltérés csak részben tudható be annak, hogy a nőknél gyakrabban fordul elő a klasszikus megjelenési forma (53,7% vs. 48,8%), mint a férfiaknál. Kiemelendő, hogy a férfiak BMI-je a középtávú nyomon követés időszakában jelentősen megemelkedett, amely a normális kategóriából a túlsúlyosba helyezte őket. Ez a változás több szempontból is kedvezőtlen: tovább növeli az idősödő férfiak alapvetően

magas kardiovaszkuláris kockázatát, és fokozza a zsírmáj kialakulásának esélyét, különösen, ha alkoholfogyasztással is párosul.

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

A közelmúltban készült áttekintő közlemények alapján a gluténmentes diéta követése általánosságban jobb tápláltsági állapotot és szignifikánsan magasabb BMI-t eredményezett [108,123,124,172]. Ezt a megfigyelést vizsgálatunk is alátámasztja, hiszen a BMI szignifikánsan nagyobb mértékben változott a gluténmentes étrendet tartó klasszikus coeliakiás betegek körében rövid, közép- és hosszú távú követés során, valamint rövid távon a magas tTG IgA és tTG IgG titerrel rendelkező páciensek esetében is. Ennek oka az lehet, hogy a súlyos malabszorpcióval és magas antitest titerrel rendelkező betegek esetében javult leginkább a felszívódás a diéta hatására.

A gluténmentes diéta okozta súlygyarapodás egyes betegek számára kívánatos, míg másoknál nem mindig előnyös. Számos tanulmány hívja fel a figyelmet a gluténmentes étrend okozta testtömeg növekedésre, amely aránytalan testösszetétel kialakulásával járt együtt, mivel az étrend a testzsírtömeg jelentős és a zsírmentes testtömeg mérsékelt emelkedését eredményezte [105,141,174]. Egy írországi tanulmányban a kétéves követés során a betegek 81%-ánál történt súlygyarapodás oly módon, hogy, a kezdetben is túlsúlyos páciensek testtömege tovább nőtt, így a túlsúlyos egyének aránya 26%-ról 51%-ra emelkedett [121]. Egy másik, izraeli, felnőtt coeliakiás betegek körében végzett retrospektív vizsgálat arról számolt be, hogy a gluténmentes diétát követő személyek BMI-je jelentősen megnőtt, így a túlsúlyos/elhízott ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) betegek aránya 32%-ról 38,8%-ra emelkedett [119]. Magyarán részben az

szolgálhat, hogy a gluténmentes termékek összetétele általában kedvezőtlenebb, mint gluténtartalmú társaiké, mert magas energia, telített zsír, egyszerű szénhidrát és cukorszirup tartalommal rendelkeznek [112,175].

A megnövekedett testtömeg és testzsírtömeg metabolikus következményei leginkább azoknál a betegeknek jelentkeznek, akik a coeliakia diagnózisakor nem alultápláltak. A zsírmáj fokozott előfordulását coeliakiában több tanulmány is bizonyította [107,125,176]. Meglepő módon a zsírmáj prevalenciája már a kezeletlen betegek körében is magasabb, mint az általános populációban (kockázati arány (HR) = 2,8, 95% CI 2,0-3,8); a coeliakia diagnózisát követő első évben a kockázat 13,3 (95% CI 3,5-50,3), de a diagnózist követő 15 éven túl is szignifikánsan emelkedett maradt (HR = 2,5, 95% CI 1,0-5,9) [176]. Tortora és munkatársai kimutatták, hogy az újonnan diagnosztizált coeliakiás betegek körében a metabolikus szindróma aránya 2%, amely 1 év gluténmentes diétát követően 30%-ra emelkedett [107]. A coeliakia és a zsírmáj közötti összefüggés a bélnyálkahártya fokozott permeabilitásából („áteresztő bél”) és a dysbiosis okozta kontaminált vékonybél szindrómából eredhet [177,178]. A bél-máj tengely hibás működése lehetővé teszi az endotoxinok és más mikrobiális termékek gyorsabb bejutását a véráramba. A beáramló endotoxinok, mint például a lipopoliszacharidok a májba érve gyulladásos reakciókat váltanak ki, és elősegítik a májgyulladást, a zsírfelhalmozódást és a fibrózist [179]. A károsodott permeabilitás és a megváltozott mikrobiom döntő tényezőt jelent a zsírmáj kialakulásában és progressziójában [180].

A gluténmentes étrend megváltoztathatja az energiafelhasználást és az anyagcserét is, a pajzsmirigy működésében vagy más hormonális útvonalakban bekövetkező változásokon keresztül, melyek tovább fokozhatják a súlygyarapodást és a máj anyagcsere-terhelését, elősegítve az MAFLD kialakulását. Még gluténmentes diéta mellett is előfordul, hogy a coeliakiában szenvedő egyéneknél az immunrendszer diszregulációja miatt folyamatos szisztémás gyulladás alakul ki. Ez összefüggésbe hozható a gyulladásos citokinek emelkedett szintjével és az immunsejtek aktivációjával [181,182]. A krónikus szisztémás gyulladás állandósítja a májgyulladást és a fibrózist, ami hozzájárul az MAFLD progressziójához [183].

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

élelmiszerek pedig a plazma glükózsztintjének gyors emelkedését eredményezik, hyperinzulinaemiát váltanak ki, elősegítik a máj lipogenezist és gátolják a zsírsavak oxidációját [184,185].

5.5. Erősségek és limitációk

Vizsgálatunk erősségei közé tartozik a konszekutív betegbevonás, továbbá az, hogy a BMI és a klinikai megjelenés közötti összefüggést korábban még nem vizsgálták. Limitációként említhetjük a kutatás retrospektív jellegét, az adatrögzítés időbeli változását és a korlátozottan rendelkezésre álló nyomon követési BMI adatok meglétét. Az adatállomány sűrűsége nem tette lehetővé a többszörös regressziós elemzés elvégzését. A vizsgálati periódus 30 évet ölel fel, amely időszak alatt a dietetika tudománya folyamatosan változott, így a betegek egységes edukációja nem tudott megvalósulni. A gluténmentes diétához való adherencia nem volt értékelve és dokumentálva szisztematikusan.

5.6. Következtetések

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

zsírmentes testtömeg, ne a testzsírtömeg növekedjen. Ezeknek a beavatkozásoknak különösen a nem-klasszikus esetekre és a férfiakra kell összpontosítaniuk.

6. Eredmények összefoglalása

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

7. Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

8. Irodalomjegyzék

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
2. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10344):2413-2426.
3. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(5):583-613.
4. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2019;48(1):1-18.
5. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59 Suppl 1:S7-9.
6. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(6):823-836.e822.
7. Fukunaga M, Ishimura N, Abe T, et al. Serological screening for celiac disease in adults in Japan: Shimane CoHRE study. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;4(4):558-560.
8. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(10):1954-1968.e1913.
9. Belderok B, Mesdag J, Donner DA. *Bread-making quality of wheat, A Century of breeding in Europe*. 2000.
10. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food microbiology*. 2007;24(2):115-119.
11. Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*. 2012;64(6):455-460.
12. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human immunology*. 2003;64(4):469-477.
13. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016;65(11):1793-1798.
14. Ricaño-Ponce I, Gutierrez-Achury J, Costa AF, et al. Immunochip meta-analysis in European and Argentinian populations identifies two novel genetic loci associated with celiac disease. *European journal of human genetics : EJHG*. 2020;28(3):313-323.
15. Cerqueira JXM, Saavalainen P, Kurppa K, et al. Independent and cumulative coeliac disease-susceptibility loci are associated with distinct disease phenotypes. *Journal of human genetics*. 2021;66(6):613-623.
16. Pecora F, Persico F, Gismondi P, et al. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Frontiers in immunology*. 2020;11:957.
17. Serena G, Kelly CP, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2019;48(1):145-163.

18. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2019;48(1):115-126.
19. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406-417.
20. Cazac GD, Mihai BM, Ștefănescu G, et al. Celiac Disease, Gluten-Free Diet and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Nutrients*. 2024;16(13).
21. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clinical and experimental immunology*. 2005;140(3):408-416.
22. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2017;8(2):27-38.
23. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):3.
24. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2012;22(4):639-660.
25. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(11):20518-20537.
26. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2419-2426.
27. Catassi GN, Vallorani M, Cerioni F, Lionetti E, Catassi C. A negative fallout of COVID-19 lockdown in Italy: Life-threatening delay in the diagnosis of celiac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2020;52(10):1092-1093.
28. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *Journal of clinical gastroenterology*. 2020;54(1):8-21.
29. Stefanelli G, Viscido A, Longo S, Magistrini M, Latella G. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2020;12(8).
30. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2).
31. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22(3):329-338.
32. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(2):179-186.
33. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients*. 2015;7(10):8733-8751.
34. Taczanowska A, Schwandt A, Amed S, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes varies around the world: An international, cross-sectional study

- of 57 375 patients from the SWEET registry. *Journal of diabetes*. 2021;13(6):448-457.
35. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3915-3921.
 36. Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;36(4):936-942.
 37. Bartoloni E, Bistoni O, Alunno A, et al. Celiac Disease Prevalence is Increased in Primary Sjögren's Syndrome and Diffuse Systemic Sclerosis: Lessons from a Large Multi-Center Study. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(4).
 38. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):884-903.e831.
 39. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, Beck PL, Storr M. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12):1340-1349.
 40. Wang N, Truedsson L, Elvin K, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS one*. 2014;9(4):e93180.
 41. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, Daniels D, Prince G, Hickey F. Routine Screening for Celiac Disease in Children With Down Syndrome Improves Case Finding. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;71(2):252-256.
 42. Al-Bluwi GSM, AlNababteh AH, Östlundh L, Al-Shamsi S, Al-Rifai RH. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2021;8:674896.
 43. Pangallo E, Parma B, Mariani M, et al. Williams-Beuren Syndrome and celiac disease: A real association? *European journal of medical genetics*. 2020;63(9):103999.
 44. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
 45. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(1):141-156.
 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):885-889.
 47. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(2):121-126.
 48. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63(1):156-165.
 49. Previtali G, Licini L, D'Antiga L, et al. Celiac Disease Diagnosis Without Biopsy: Is a 10× ULN Antitransglutaminase Result Suitable for a Chemiluminescence Method? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(4):645-650.

50. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):73-81.
51. Catassi GN, Pulvirenti A, Monachesi C, Catassi C, Lionetti E. Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;14(1).
52. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(5):1272-1276.
53. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American journal of gastroenterology*. 2023;118(1):59-76.
54. Lauwers GY, Fasano A, Brown IS. Duodenal lymphocytosis with no or minimal enteropathy: much ado about nothing? *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2015;28 Suppl 1:S22-29.
55. Leonard MM, Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Biagi F. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(1):437-444.
56. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(10):1185-1194.
57. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*. 2022;28(1):154-175.
58. Holmes G, Ciacci C. The serological diagnosis of coeliac disease - a step forward. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2018;11(3):209-215.
59. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-935.
60. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: why, when and for who? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(4):435-447.
61. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *European journal of radiology*. 2016;85(8):1461-1468.
62. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000;80(2):649-680.
63. Withers RT, LaForgia J, Pillans RK, et al. Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1998;85(1):238-245.
64. Toomey C, Cremona A, Hughes K, Norton C, Jakeman P. A Review of Body Composition Measurement in the Assessment of Health. *Topics in clinical nutrition*. 2015;30:16-32.
65. Kuriyan R. Body composition techniques. *The Indian journal of medical research*. 2018;148(5):648-658.
66. Pietrobelli A, Wang Z, Formica C, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. *The American journal of physiology*. 1998;274(5):E808-816.

67. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;904:437-448.
68. Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at dual-energy X-ray absorptiometry. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;904:45-54.
69. Heyward VH, Wagner DR. *Applied Body Composition Assessment*. Human Kinetics; 2004.
70. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *Journal of diabetes science and technology*. 2008;2(6):1139-1146.
71. World Health O, Pan American Health O. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation on obesity. 1998.
72. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):694-701.
73. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutrition research reviews*. 2012;25(1):150-161.
74. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;2(3):141-147.
75. Tomiyama AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005-2012. *International journal of obesity (2005)*. 2016;40(5):883-886.
76. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*. 1995;854:1-452.
77. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *The British journal of nutrition*. 1974;32(1):77-97.
78. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1993;9(5):480-491; discussion 480, 492.
79. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2014;14(6):10895-10928.
80. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(3 Suppl):524s-532s.
81. Campa F, Gobbo LA, Stagi S, et al. Bioelectrical impedance analysis versus reference methods in the assessment of body composition in athletes. *European journal of applied physiology*. 2022;122(3):561-589.
82. Silva AM, Campa F, Stagi S, et al. The bioelectrical impedance analysis (BIA) international database: aims, scope, and call for data. *European journal of clinical nutrition*. 2023;77(12):1143-1150.
83. Stahn A, Terblanche E, Gunga H-C. Use of Bioelectrical Impedance: General Principles and Overview. In:2012:49-90.
84. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition journal*. 2008;7:26.

85. Haroun D, Taylor SJ, Viner RM, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in adolescents across different ethnic groups. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(6):1252-1259.
86. Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(2):203-210.
87. Bone JL, Ross ML, Tomcik KA, Jeacocke NA, Hopkins WG, Burke LM. Manipulation of Muscle Creatine and Glycogen Changes Dual X-ray Absorptiometry Estimates of Body Composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 2017;49(5):1029-1035.
88. Siri WE. The gross composition of the body. *Advances in biological and medical physics*. 1956;4:239-280.
89. Thomas EL, Bell JD. Influence of undersampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003;27(2):211-218.
90. Shen W, Chen J, Gantz M, Velasquez G, Punyanitya M, Heymsfield SB. A single MRI slice does not accurately predict visceral and subcutaneous adipose tissue changes during weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(12):2458-2463.
91. Yu L, Liu X, Leng S, et al. Radiation dose reduction in computed tomography: techniques and future perspective. *Imaging in medicine*. 2009;1(1):65-84.
92. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2018;66(5):1-9.
93. Edelman IS, Olney JM, James AH, Brooks L, Moore FD. Body Composition: Studies in the Human Being by the Dilution Principle. *Science (New York, NY)*. 1952;115(2991):447-454.
94. Heymsfield S. *Human Body Composition*. Human Kinetics; 2005.
95. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(12):1596-1609.
96. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. DENSITOMETRIC ANALYSIS OF BODY COMPOSITION: REVISION OF SOME QUANTITATIVE ASSUMPTIONS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1963;110:113-140.
97. Fields DA, Wilson GD, Gladden LB, Hunter GR, Pascoe DD, Goran MI. Comparison of the BOD POD with the four-compartment model in adult females. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(9):1605-1610.
98. Ellis K. Whole-Body Counting and Neutron Activation Analysis. In:2005.
99. Wang Z, Zhu S, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Whole-body skeletal muscle mass: development and validation of total-body potassium prediction models. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):76-82.
100. Wang Z, Heshka S, Wang J, Heymsfield SB. Total body protein mass: validation of total body potassium prediction model in children and adolescents. *The Journal of nutrition*. 2006;136(4):1032-1036.

101. Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Comino I. Food Safety and Cross-Contamination of Gluten-Free Products: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(7).
102. Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, et al. Safety of Oats in Children with Celiac Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of pediatrics*. 2018;194:116-122.e112.
103. La Vieille S, Pulido OM, Abbott M, Koerner TB, Godefroy S. Celiac Disease and Gluten-Free Oats: A Canadian Position Based on a Literature Review. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;2016:1870305.
104. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):160-166.
105. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, et al. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(1):76-81.
106. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(4):937-939.
107. Tortora R, Capone P, De Stefano G, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(4):352-359.
108. Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients*. 2020;12(4).
109. Bassil M, Hassan H. Compromised Nutritional Status of Adults with Celiac Disease on a Gluten Free Diet: The Case of Lebanon. *The FASEB Journal*. 2018;31.
110. Bodé S, Hassager C, Gudmand-Høyer E, Christiansen C. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut*. 1991;32(11):1342-1345.
111. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Corazza GR, Gasbarrini G. Differences in metabolic variables between adult coeliac patients at diagnosis and patients on a gluten-free diet. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(12):1222-1229.
112. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11(1).
113. Cardo A, Churrua I, Lasa A, et al. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2021;13(8).
114. Taetzsch A, Das SK, Brown C, Krauss A, Silver RE, Roberts SB. Are Gluten-Free Diets More Nutritious? An Evaluation of Self-Selected and Recommended Gluten-Free and Gluten-Containing Dietary Patterns. *Nutrients*. 2018;10(12).
115. Lionetti E, Antonucci N, Marinelli M, et al. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients*. 2020;12(1).
116. Farnetti S, Zocco MA, Garcovich M, Gasbarrini A, Capristo E. Functional and metabolic disorders in celiac disease: new implications for nutritional treatment. *Journal of medicinal food*. 2014;17(11):1159-1164.

117. Marciniak M, Szymczak-Tomczak A, Mahadea D, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Multidimensional Disadvantages of a Gluten-Free Diet in Celiac Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2).
118. Agarwal A, Singh A, Mehtab W, et al. Patients with celiac disease are at high risk of developing metabolic syndrome and fatty liver. *Intestinal research*. 2021;19(1):106-114.
119. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(6):723-729.
120. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients*. 2020;12(1).
121. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2356-2359.
122. Norsa L, Shamir R, Zevit N, et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(34):5658-5664.
123. Costa A, Brito GAP. Anthropometric Parameters in Celiac Disease: A Review on the Different Evaluation Methods and Disease Effects. *Journal of nutrition and metabolism*. 2019;2019:4586963.
124. Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, De Lorenzo A, Medić-Stojanoska M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(22):4285-4292.
125. Tovoli F, Negrini G, Farì R, et al. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: beyond traditional metabolic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;48(5):538-546.
126. Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation*. 2011;123(5):483-490.
127. Emilsson L, Carlsson R, Holmqvist M, James S, Ludvigsson JF. The characterisation and risk factors of ischaemic heart disease in patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(9):905-914.
128. Tsiountsioura M, Wong JE, Upton J, et al. Detailed assessment of nutritional status and eating patterns in children with gastrointestinal diseases attending an outpatients clinic and contemporary healthy controls. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(6):700-706.
129. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.
130. Sriganesh K, Shanthanna H, Busse JW. A brief overview of systematic reviews and meta-analyses. *Indian journal of anaesthesia*. 2016;60(9):689-694.
131. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2535.

132. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276-282.
133. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(8):909-911.
134. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-160.
135. Barera G, Mora S, Brambilla P, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(1):71-75.
136. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(5):526-532.
137. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Nutritional status of children with coeliac disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2010;99(7):1020-1025.
138. Rätsch IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(6):541-545.
139. Gallardo A, Conforti A, Saravi F, Tolin A, Cestino L. Body composition and bone mass relationships in children with Celiac disease. *Bone*. 2008;43.
140. Suárez-González M, Bousoño García C, Jiménez Treviño S, Iglesias Cabo T, Díaz Martín JJ. Influence of nutrition education in paediatric coeliac disease: impact of the role of the registered dietitian: a prospective, single-arm intervention study. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2020;33(6):775-785.
141. Capristo E, Malandrino N, Farnetti S, et al. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment correlates with body fat stores. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(10):946-949.
142. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(2):342-349.
143. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(4):639-643.
144. Rocco A, Zamparelli MS, Martino A, et al. OC. 12.2 GLUTEN-FREE DIET INCREASES FAT MASS AND MODIFIES SERUM ADIPONECTIN LEVELS IN ADULT CELIAC DISEASE PATIENTS. 2014(46):S28.
145. Więch P, Chmiel Z, Bazaliński D, et al. The Relationship between Body Composition and a Gluten Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(11).
146. Ballester Fernández C, 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).

147. Carbone MC, Pitzalis G, Ferri M, et al. Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. *Acta diabetologica*. 2003;40 Suppl 1:S171-173.
148. De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):2951-2955.
149. Barone M, Della Valle N, Rosania R, et al. A comparison of the nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(1):23-27.
150. Nunes-Silva JG, Nunes VS, Schwartz RP, et al. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutrition & diabetes*. 2017;7(1):e239.
151. Ballester-Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Adults with Celiac Disease Following a Long-Term Gluten-Free Diet Is Similar to Non-Celiac. *Nutrients*. 2021;13(5).
152. Nestares T, Martín-Masot R, de Teresa C, et al. Influence of Mediterranean Diet Adherence and Physical Activity on Bone Health in Celiac Children on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2021;13(5).
153. Silva MdM, Bahia M, Penna FJ, Gandra L. Anthropometric profile of patients with celiac disease tended at the Pediatric Gastroenterology Clinic of UFMG, Belo Horizonte. 2014.
154. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2012;21(1):11-15.
155. Singh I, Agnihotri A, Sharma A, et al. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2016;35(1):20-24.
156. Setia MS. Methodology Series Module 1: Cohort Studies. *Indian journal of dermatology*. 2016;61(1):21-25.
157. Ghaferi AA, Schwartz TA, Pawlik TM. STROBE Reporting Guidelines for Observational Studies. *JAMA surgery*. 2021;156(6):577-578.
158. Szakács Z, Csiszár B, Nagy M, et al. Diet-Dependent and Diet-Independent Hemorheological Alterations in Celiac Disease: A Case-Control Study. *Clinical and translational gastroenterology*. 2020;11(11):e00256.
159. Bajor J, Szakács Z, Juhász M, et al. HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of coeliac disease: A multicentre study. *International journal of immunogenetics*. 2019;46(2):74-81.
160. Szakács Z, Farkas N, Nagy E, Bencs R, Vereczkei Z, Bajor J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *Journal of personalized medicine*. 2023;13(3).
161. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656-676; quiz 677.
162. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Arif Jan declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

163. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-191.
164. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*. 2009;41(4):1149-1160.
165. 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 gastroenterology*. 2014;14:194.
166. Jansson-Knodell CL, Rubio-Tapia A. Case Finding for the Pale Celiac Patient: New Iron Deficiency Anemia Guidelines Missing Many Anemic Celiacs? *Gastroenterology*. 2021;160(7):2617-2618.
167. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(10):561-571.
168. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology report*. 2015;3(1):3-11.
169. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, et al. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(8):2095-2106.
170. Mansueto P, Soresi M, La Blasca F, Fayer F, D'Alcamo A, Carroccio A. Body Mass Index and Associated Clinical Variables in Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2019;11(6).
171. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *European journal of internal medicine*. 2012;23(4):384-388.
172. Choung RS, Lamba A, Marietta EV, et al. Effect of a Gluten-free Diet on Quality of Life in Patients With Nonclassical Versus Classical Presentations of Celiac Disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2020;54(7):620-625.
173. Drosdak A, Satyavada S, Ismail M, Shah R, Cooper G. Obesity prevalence in celiac disease in the United States from 2014 to 2018. *International journal of obesity (2005)*. 2022;46(2):441-443.
174. Vereczkei Z, Farkas N, Hegyi P, et al. It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. *Nutrients*. 2021;13(9).
175. Bascuñán KA, Elli L, Vecchi M, et al. Mediterranean Gluten-Free Diet: Is It a Fair Bet for the Treatment of Gluten-Related Disorders? *Frontiers in nutrition*. 2020;7:583981.
176. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(6):1405-1411.
177. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clinics in liver disease*. 2019;23(2):167-176.
178. Bakhshimoghaddam F, Alizadeh M. Contribution of gut microbiota to nonalcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;44:61-68.
179. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *The British journal of nutrition*. 2009;102(8):1154-1160.

180. Martín-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Frontiers in immunology*. 2021;12:660179.
181. Skoracka K, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. Why are western diet and western lifestyle pro-inflammatory risk factors of celiac disease? *Frontiers in nutrition*. 2022;9:1054089.
182. Henriques HKF, Fonseca LM, de Andrade KS, et al. Gluten-Free Diet Reduces Diet Quality and Increases Inflammatory Potential in Non-Celiac Healthy Women. *Journal of the American Nutrition Association*. 2022;41(8):771-779.
183. Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:414.
184. Scapaticci S, Venanzi A, Chiarelli F, Giannini C. MAFLD and Celiac Disease in Children. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(2).
185. Defeudis G, Massari MC, Terrana G, Coppola L, Napoli N, Migliaccio S. Gluten-Free Diet and Metabolic Syndrome: Could Be a Not Benevolent Encounter? *Nutrients*. 2023;15(3).

9. Szcientometria

Tudományos közlemények száma

- Összes: 22
- Angol nyelvű: 16

Hatástényező (2024.11.13-ig az MTMT2 alapján)

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

Idézettség (2024.11.13-ig az MTMT2 alapján)

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

Publikációs lista

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

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

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

1. **Vereczkei Z**, Szakács Z, Peresztegi MZ, et al. Influence of a structured, 1-year-long dietary intervention regarding body composition and cardiovascular risk (ARCTIC) in coeliac disease: a protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(10):e084365. doi:10.1136/bmjopen-2024-084365 **(IF: 2,4, Q1)**
2. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Coeliakiás betegek mediterrán diéta adherenciája. Prospektív, multicentrikus vizsgálat (ARCTIC study)

- eredményei. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):138.
3. Lemes K, Lénárt Z, Lada S, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Újonnan diagnosztizált cöliákiás betegek testösszetétel paramétereinek vizsgálata prospektív, multicentrikus, eset-kontroll vizsgálat (ARCTIC study) előzetes eredményei. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):109-110.
 4. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Sipos Z, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):122-123.
 5. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis in celiac disease. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):74-75.
 6. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Investigation of gluten immunogenic peptide in celiac disease. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology/ Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle*. 2024;10(S1):74.
 7. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Máth B, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular risk factors in celiac disease. Results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *Archives of the Hungarian Medical Association of America*. 2024;32(1):7.
 8. **Vereczkei Z**, Fülöp P, Lada S, et al. Body composition and mediterranean diet adherence of coeliac patients. A prospective, multicenter study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):828.
 9. Bajor J, Peresztegi M, **Vereczkei Z**, et al. Hepatic steatosis and body composition in patients with celiac disease. Preliminary results of a prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):232-233.
 10. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Sipos Z, et al. Investigation of body composition parameters in patients with celiac disease on a gluten-free diet. Prospective, multicenter, case-control study (ARCTIC study). *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(S8):356.

11. Szakács Z, Farkas N, Nagy E, Bencs R, **Vereczkei Z**, Bajor J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(3):487. doi:10.3390/jpm13030487 (IF: 3,0: Q2)
12. **Vereczkei Z**, Imrei M, Szakács Z, et al. Cardiovascular risk factors in coeliac disease (ARCTIC): a protocol of multicentre series of studies. *BMJ Open*. 2023;13(9):e068989. doi:10.1136/bmjopen-2022-068989 (IF: 2,4, Q1)
13. Peresztegi M, **Vereczkei Z**, Farkas N, Szakács Z, Bajor J. A coeliakia változó klinikai megjelenését befolyásoló tényezők. *Magyar Belorvosi Archivum*. 2023;76(5-6):329.
14. **Vereczkei Z**, Farkas N, Hegyi P, et al. Changes in body composition among patients with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(8):344.

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

1. Nagy R, Gede N, Ocskay K, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e220740. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0740 (IF: 10,5, D1)
2. Juhász MF, **Vereczkei Z**, Ocskay K, et al. The Effect of dietary fat content on the recurrence of pancreatitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Pancreatology*. 2022;22(1):51-57. doi:10.1016/j.pan.2021.10.002 (IF: 2,8, Q1)
3. Fekete K, Merkl Z, Pákai E, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Az újszülöttkori kihűlés jelentősége és kísérletes modellezése. *Egészség-Akadémia*. 2022;13(3-4):113-118.
4. Nagy R, Ocskay K, Gede N, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Higher body mass index is associated with better clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of 3100 patients. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(8):371.
5. **Vereczkei Z**, Szekeresné Szabó S, Pótó L, Vereczkei A. A korai posztoperatív enterális táplálás megvalósulásának gyakorlata colorectalis daganatos betegeknél. *Táplálkozástudományi és Dietetikai Szemle*. 2021;1(1):27-34.

6. Polyák É, Hahner D, Asztalos Á, ...**Vereczkei Z**, ... et al. Kézilabdázók antropometriai adatainak és testvíz változásának vizsgálata. *Sport- és Egészségtudományi Füzetek*. 2020;4(1):21-32.

Kongresszusi összefoglalók jegyzéke

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

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

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

Az értekezés témájához nem kapcsolódó kongresszusi előadások/posztterek jegyzéke (n=1)

1. Nagy R, Ocskay K, Gede N, ... **Vereczkei Z**, ...et al. Higher body mass index is associated with better clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of 3100 patients. United European Gastroenterology Week (UEGW), online, 2021. október 3-5.

Függelék

F1. Metaanalízis alá nem vetett adatok

Publikáció	Vizsgált populáció	Végpont				
		Gluténmentes diéta tartama (év)	Viscerális zsír terület (cm ²)	Teljes testvíz (%)	Csont ásványi anyag tartalom (g)	Csontsűrűség (g/cm ²)
Aurangzeb et al. 2010	újonnan diagnosztizált			Morgenstern egyenlet: 17,5±8,9 ²		
	kontroll			Morgenstern egyenlet: 16,7±9 ²		
Ballesterio-Fernández et al. 2019	GFD után	≥1				0,5±0,0 ²
	kontroll					0,5±0,0 ²
Ballesterio-Fernández et al. 2021	GFD után	≥1				0,5±0,0 ²
	kontroll					0,6±0,0 ²
Bardella et al. 2000	GFD után	≥2				1,1±0,1 ²
	kontroll					1,1±0,1 ²
Barera et al. 2000	újonnan diagnosztizált				1067,2±451,3 ²	
	kontroll				1317,9±553,8 ²	
	GFD előtt				1147±437 ²	
	GFD után	1,02±0,2 ²			1385±501 ²	
	GFD után	10,6±4,5 ²			2213,6±525,5 ²	
	kontroll				2306,3±572,2 ²	
Barone et al. 2015	GFD után	2,2±0,9 ²				0,1±0,1 ²
	kontroll					0,1±0,2 ²
Björck et al. 2017	újonnan diagnosztizált				1335 (1291-1379) ³	0,84 (0,82-0,86) ³
	kontroll				1388 (1357-1419) ³	0,87 (0,86-0,88) ³
	GFD után	6,9±1,1 ²			1457 (1363-1551) ³	0,85 (0,82-0,88) ³
	kontroll				1457 (1363-1551) ³	0,87 (0,85-0,89) ³
Bodé et al. 1991	GFD után				szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között
	kontroll					

Capristo et al. 1997	újonnan diagnosztizált				
	GFD után	3,7 (1-6,3) ⁴			
	kontroll				
Carbone et al. 2003	GFD után	0,8-13		2119±529 ²	1,1±0,1 ²
	kontroll			2807±667 ²	1,2±0,1 ²
	GFD után	0,8-13		2917±1479 ²	1,1±0,1 ²
	kontroll			2548±252 ²	1,1±0,1 ²
De Lorenzo et al. 1999	GFD után	1±0,3 ²			1,0±0,1 ²
	kontroll				1,2±0,1 ²
Gallardo et al. 2008	újonnan diagnosztizált			szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál	szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál
	kontroll				
	GFD előtt				
	GFD után	≥1		szignifikánsan emelkedett a GFD után	szignifikánsan emelkedett a GFD után
Nestares et al. 2021	GFD után	≥1,5		szignifikánsan alacsonyabb a CD betegek esetében, mint a kontrollnál	nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között
	kontroll				
Newnham et al. 2016	GFD előtt			2610 (2482–2738) ³	
	GFD után	1		2640 (2513–2768) ³	
Nunes-Silva et al. 2017	GFD után	6-12	78,2 (54,2-134,7) ¹		1,1±0,1 ²
	kontroll		84,9 (42,7-110,3) ¹		1,2±0,1 ²
Silva et al. 2014	GFD után	≥1		nincs szignifikáns különbség a CD betegek és a kontroll között	
	kontroll				
Suárez-González et al. 2020	GFD előtt		63,1 (57,1-67,8) ¹		
	GFD után	2 (0,7-11,5) ⁴	66,8 (60,5-70,9) ¹		
Wiech et al. 2018	GFD előtt		62,7±8,5 ²		
	GFD után	1,4	63,4±9,0 ²		

¹ Medián (interkvartilis tartomány); ² átlag ± szórás; ³ átlag (95% CI); ⁴ átlag (tartomány)

F2. Torzításértékelés

A metaanalízisbe beválogatott közlemények torzításértékelése a NIH „Minőségértékelési eszköz obszervációs kohorsz- és keresztmetszeti vizsgálatokhoz” útmutatása alapján történt. A közlemények minőségét értékelő személy az eszköz előre meghatározott kritériumainak megfelelően határozta meg a potenciális torzító hatásokat tanulmányonként. Az eszköz 14 kérdést tartalmaz, melyek mindegyikére igen, nem, nem meghatározható, nem alkalmazható vagy nem közölt válaszokat lehet adni.

1. A kutatás kérdése

Világosan megfogalmazták a kutatás kérdését vagy célkitűzését?

2. Vizsgált populáció

Világosan meghatározták és definiálták a vizsgált populációt?

3. Részvételi arány

A bevonható személyek részvételi aránya legalább 50% volt?

4. Szelekció

Az összes alany azonos vagy hasonló populációból (beleértve ugyanazt az időszakot) került kiválasztásra vagy toborzásra? Előre meghatározottak voltak-e a vizsgálatba való bekerülés és kizárás kritériumai, és azokat egységesen alkalmazták-e minden résztvevőre?

5. Mintanagyság indoklás

A mintanagyság alátámasztás, a hatáserősség leírás vagy a variancia és eredménybecslés megadásra került?

6. Expozíció értékelése

A jelen tanulmányban szereplő elemzésekhez a mérés tárgyát képező expozíció(ka)t a mért eredmény(ek) előtt mérték-e?

7. Időkeret

Elégséges volt-e az időkeret ahhoz, hogy észszerűen elvárható legyen az expozíció és a kimenetel közötti összefüggés, ha létezett?

8. Az expozíció különböző szintjei

Az olyan expozíciók esetében, amelyek mennyisége vagy szintje változhat, a tanulmány vizsgálta-e az expozíció különböző szintjeit a kimenetellel kapcsolatban (pl. az expozíció kategóriái, vagy a folyamatos változóként mért expozíció)?

9. Expozíciós mérések

Az expozíciós mérések (független változók) világosan meghatározottak, érvényesek, megbízhatóak és következetesen végrehajtottak voltak-e a vizsgálatban résztvevők körében?

10. Ismételt expozíció értékelése

Az expozíció(ka)t idővel többször is értékelték?

11. Végpontok mérése

A végpont mérések (függő változók) világosan meghatározottak, érvényesek, megbízhatóak és következetesen végrehajtottak voltak-e a vizsgálatban résztvevők körében?

12. “Vakosítás”

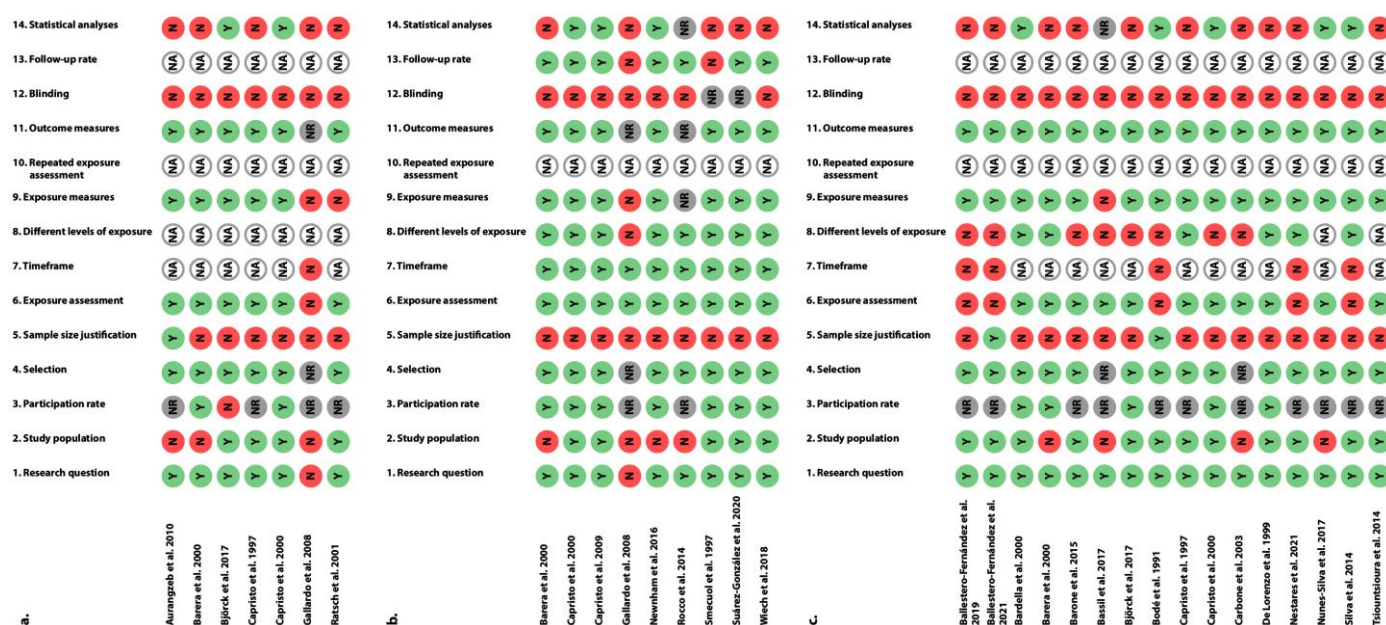
Az eredmények értékelői “vakosítva” voltak-e a résztvevők expozíciós státuszára?

13. Nyomon követési arány

Az utánkövetés során a kiesés aránya a kiindulási érték 20%-a vagy ennél kevesebb volt?

14. Statisztikai elemzés

Megmérték és statisztikailag illesztették-e a legfontosabb potenciális zavaró változókat az expozíció(k) és a kimenetel(ek) közötti kapcsolatra gyakorolt hatásuk tekintetében?



a: Torzításértékelés azoknál a tanulmányoknál, ahol újonnan diagnosztizált coeliakiás betegeket hasonlítottak össze nem coeliakiás kontrollesoporttal; b: Torzításértékelés azoknál a tanulmányoknál, ahol coeliakiás betegeket vizsgáltak a diagnózis felállításaakor és ugyanazén betegeket legalább egyéves gluténmentes diétát követően; c: Torzításértékelés azoknál a tanulmányoknál, ahol legalább egyéves gluténmentes diétát követő coeliakiás betegeket hasonlítottak össze nem coeliakiás kontrollesoporttal; Y: igen; N: nem; N/R: nem közölt; N/A: nem alkalmazható

F3. Az elemzésbe bevont 17 coeliakiás beteg jellemzői, amelyet a 12. ábra szemléltet

Életkor a CD diagnózisakor	Nem	CD klinikai megjelenése	Átlag BMI a CD diagnózisakor (kg/m ²)	BMI kategória a CD diagnózisakor	Átlag BMI a rövid távú követéskor (kg/m ²)	BMI kategória a rövid távú követéskor	Átlag BMI a középtávú követéskor (kg/m ²)	BMI kategória a középtávú követéskor	Átlag BMI a hosszú távú követéskor (kg/m ²)	BMI kategória a hosszú távú követéskor
29	Nő	Klasszikus	19,5	Normális	28,5	Túlsúlyos	27,3	Túlsúlyos	28,9	Túlsúlyos
26	Nő	Klasszikus	16,0	Alultáplált	18,8	Normális	18,8	Normális	18,4	Alultáplált
38	Nő	Nem-klasszikus	20,4	Normális	20,8	Normális	20,8	Normális	20,8	Normális
35	Nő	Klasszikus	16,4	Alultáplált	20,5	Normális	21,1	Normális	18,9	Normális
51	Nő	Klasszikus	17,8	Alultáplált	23,2	Normális	22,7	Normális	21,2	Normális
47	Férfi	Nem-klasszikus	21,7	Normális	24,0	Normális	27,5	Túlsúlyos	26,3	Túlsúlyos
64	Nő	Nem-klasszikus	23,3	Normális	22,7	Normális	21,5	Normális	22,9	Normális
49	Férfi	Klasszikus	19,5	Normális	19,5	Normális	20,6	Normális	20,9	Normális
45	Nő	Nem-klasszikus	20,6	Normális	20,6	Normális	20,3	Normális	21,3	Normális
43	Nő	Nem-klasszikus	20,1	Normális	20,1	Normális	21,4	Normális	20,8	Normális
56	Nő	Klasszikus	24,9	Normális	25,3	Túlsúlyos	27,1	Túlsúlyos	28,4	Túlsúlyos
35	Nő	Nem-klasszikus	19,8	Normális	20,8	Normális	20,8	Normális	22,3	Normális
40	Nő	Klasszikus	20,5	Normális	22,0	Normális	25,1	Túlsúlyos	25,9	Túlsúlyos
48	Nő	Nem-klasszikus	19,7	Normális	19,7	Normális	20,3	Normális	19,7	Normális
62	Nő	Klasszikus	18,4	Alultáplált	19,9	Normális	20,7	Normális	20,3	Normális
34	Nő	Nem-klasszikus	27,1	Túlsúlyos	29,0	Túlsúlyos	28,6	Túlsúlyos	30,3	I. fokú elhízott
67	Nő	Klasszikus	27,2	Túlsúlyos	29,6	Túlsúlyos	28,4	Túlsúlyos	28,0	Túlsúlyos

Review

It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition

Zsófia Vereczkei ^{1,2}, Nelli Farkas ^{1,3}, Péter Hegyi ^{4,5,6}, Marcell Imrei ¹ , Mária Földi ^{1,7}, Zsolt Szakács ^{1,8} , Szabolcs Kiss ^{1,7} , Margit Solymár ¹, Rita Nagy ^{1,9}  and Judit Bajor ^{8,*} 

- ¹ Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; vereczkei47@gmail.com (Z.V.); nelli.farkas@aok.pte.hu (N.F.); marcell.imrei@gmail.com (M.I.); foldimarci4@gmail.com (M.F.); szaki92@gmail.com (Z.S.); kisszabolcs1995@gmail.com (S.K.); margit.solymar@aok.pte.hu (M.S.); nagyrita003@gmail.com (R.N.)
- ² Department of Sport Nutrition and Hydration, Institute of Emergency Care and Pedagogy of Health, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, 7621 Pécs, Hungary
- ³ Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary
- ⁴ Institute for Translational Medicine, Szentágotthai Research Centre, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; hegyi2009@gmail.com
- ⁵ Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, 1085 Budapest, Hungary
- ⁶ Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, 1085 Budapest, Hungary
- ⁷ Doctoral School of Clinical Medicine, University of Szeged, 6720 Szeged, Hungary
- ⁸ Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary
- ⁹ Heim Pál National Pediatric Institute, 1089 Budapest, Hungary
- * Correspondence: bajor.judit@pte.hu; Tel.: +36-305277510



Citation: Vereczkei, Z.; Farkas, N.; Hegyi, P.; Imrei, M.; Földi, M.; Szakács, Z.; Kiss, S.; Solymár, M.; Nagy, R.; Bajor, J. It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. *Nutrients* 2021, 13, 2947. <https://doi.org/10.3390/nu13092947>

Academic Editor: Maria Cappello

Received: 14 June 2021

Accepted: 22 August 2021

Published: 25 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The body composition of patients with celiac disease (CD), on which the effects of a gluten-free diet (GFD) are controversial, differs from that of the average population. In this study, we aimed to compare the body composition across CD patients before a GFD, CD patients after a one-year GFD and non-celiac control subjects. A systematic search was conducted using five electronic databases up to 15 July 2021 for studies that reported at least one of the pre-specified outcomes. In meta-analyses, weighted mean differences (WMDs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A total of 25 studies were eligible for systematic review, seven of which were included in meta-analysis. During a ≥ 1 -year GFD, fat mass of CD patients, compared to that at baseline, significantly increased (WMD = 4.1 kg, 95% CI = 1.5 to 6.6, three studies). In CD patients after a ≥ 1 -year GFD, compared to non-celiac controls, fat mass (WMD = −5.8 kg, 95% CI = −8.7 to −2.9, three studies) and fat-free mass (WMD = −1.9 kg, 95% CI = −3.0 to −0.7, three studies) were significantly lower. In conclusion, body composition-related parameters of CD patients differ from that of the non-celiac control subjects even after a longstanding GFD.

Keywords: celiac disease; gluten-free diet; body composition

1. Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic, immune-mediated systemic disorder induced by gluten proteins in genetically susceptible individuals [1]. The only effective treatment for CD is a strict, lifelong gluten-free diet (GFD), excluding gluten proteins in wheat (gliadins and glutenins), barley (hordein), rye (secalin) and other related grains. CD is one of the most frequent genetically determined disorders, affecting approximately 1% of the world population [2]. The immune-mediated inflammatory reaction can lead to malabsorption and consequent nutrient deficiencies, which can be reversed by a GFD [3].

The diverse clinical presentation of CD includes classical, non-classical, symptomatic, asymptomatic, potential and refractory CD [3]. However, the most significant phenotypes

are the classical, non-classical and asymptomatic ones [4]. Formerly, classical CD with malnutrition due to intestinal malabsorption was the most prevalent [5]. Recently, the proportion of non-classical and asymptomatic CD patients with normal or high body weight (BW) already at the time of the diagnosis has been increasing rapidly, which can be attributed, among other things, to increasing disease awareness and accurate and accessible serological testing [6–8].

The current guidelines propose no recommendations regarding the need for baseline and follow-up body composition assessment. To assess CD patients' nutritional status comprehensively and to monitor therapeutic response, body composition-related parameters, such as fat mass (FM) and fat-free mass (FFM), should be evaluated [9]. Several studies suggested that there is an important difference in body composition across (1) untreated CD patients, (2) treated CD patients and (3) non-celiac control subjects. Generally, most classical CD patients not adhering to a GFD are underweight and have lower body mass index (BMI), FM, FFM and bone mass compared to a non-celiac control group [10,11]. After introducing a GFD, the intestinal mucosa heals, the proinflammatory response ceases and the absorption of nutrients is restored [12]. These factors together can cause an increase in BW, BMI, FM, FFM and bone mass, which serves a potential explanation for the difference in body composition observed between treated CD patients and non-celiac controls. However, this response remains undetected in a fraction of the cases [13–15]. Lack of complete response can be due to dietary transgressions or failure to achieve mucosal healing, being typical in cases diagnosed late in adulthood. In contrast, evidence suggests that anthropometric parameters of CD patients do not differ from age- and sex-matched control subjects, so that early diagnosis and good dietary adherence can facilitate the restoration of normal body composition [16].

Changes in body composition are not always favorable: An unbalanced GFD can also be responsible for the undesirable changes in both BW and body composition-related parameters. Gluten-free products often have an inappropriate nutritional composition because of high energy density due to high simple carbohydrate and saturated fat content [17]. The increased consumption of these macronutrients together with the improved absorption can lead to unfavorable changes in body composition, mainly a substantial gain in FM and a modest increase in FFM. Thus, the result can be disproportionate body composition and metabolic alterations, including the frequent development of nutrition-related disorders, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [18]. Moreover, CD patients who are overweight at diagnosis have a higher risk of cardiovascular events and developing metabolic alterations, compared to non-overweight CD patients [8]. In summary, body composition of CD patients can differ from that of non-celiac subjects and data about the effects of a GFD on body composition of CD patients are controversial.

This meta-analysis and systematic review aimed to evaluate the change in body composition of CD patients before introducing a GFD and after at least a one-year GFD. Besides, we aimed to compare these two groups of CD patients to non-celiac control subjects.

2. Materials and Methods

This systematic review and meta-analysis is reported in conformity with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (Table S1) [19]. The protocol of this study was registered under registration number CRD42021229522 in PROSPERO. It must be declared that there was a deviation from the protocol as we removed the biochemical parameters from the list of the outcomes to preserve the focus of the study.

2.1. Data Sources and Search Strategy

A systematic search was conducted using five major literature databases, including MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science and Scopus, from inception to 15 July 2021. We designed a search key, which contains terms associated with CD and body composition and uses the Boolean

operators: ("celiac disease" OR "celiac patient*" OR "coeliac disease" OR "coeliac patient*" OR "gluten") AND ((body composition) OR ("body fat") OR ("anthropometry") OR ("body analysis") OR ("fat mass") OR (fat percent*) OR (fat proportion) OR ("fat free mass") OR ("fat free percent*") OR ("fat free proportion") OR ("lean mass") OR ("lean body") OR ("impedance") OR ("bia")). In-built database filters were only applied in the case of Scopus (Article title, Abstract, Keywords). Furthermore, reference lists of the relevant studies were manually screened for any additional studies. We did not contact the authors of the primary studies for further data.

2.2. Selection and Eligibility

After the automatic and manual removal of duplicates, two review authors (MF and ZV) independently carried out the selection process first by titles, then by abstracts and full-texts. A third investigator (MI) resolved any arising controversies. EndNote X9 software (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) was used for record management. Cohen's kappa coefficient (κ) was calculated to measure the reliability of agreements during the selection process. κ values ≤ 0 is interpreted as no agreement, 0.01–0.20 as none to slight, 0.21–0.40 as fair, 0.41–0.60 as moderate, 0.61–0.80 as substantial, 0.81–1.00 as almost perfect and 1.00 as a perfect agreement [20].

Human studies (cohort, case-control and cross-sectional), both full-texts and conference abstracts, that reported on at least one of the pre-specified outcomes were eligible for inclusion. We only included studies in which three comparisons were reported: (1) Newly diagnosed CD patients vs. non-celiac control subjects, (2) CD patients at the time of the diagnosis vs. the same patients after at least a one-year GFD, (3) CD patients after at least a one-year GFD vs. non-celiac control subjects.

To be included, the diagnosis of CD had to be based on serological testing and intestinal biopsy or according to the recommendations of the pediatric guidelines [21,22]. Study populations with further selection (e.g., diabetic CD patients only, women only) were excluded. Studies recruiting patients from specific age groups were included. Study participants had to follow either a regular gluten-containing diet or a traditional GFD. Studies with further dietary modifications (e.g., a low-carb GFD, a GFD with vitamin B₁₂ supplementation) were excluded. If a non-celiac control group was recruited, control subjects had to be declared to be healthy; otherwise, the study was excluded (the recruitment of, e.g., "other gastrointestinal patients" or "patients with negative endoscopy results" was not accepted).

2.3. Data Extraction

Data were extracted by two independent review authors (MF and ZV) using standardized data collection forms. Disagreements were resolved by a third investigator (MI).

We designed separate forms for each comparison of groups. The following parameters were collected: General characteristics of the study (authors, title, year of publication, study design), description of the population (sample size, age (years), gender, BW (kg or Z-score), body height (cm or Z-score), BMI (kg/m² or Z-score)), diagnostic method of CD, follow-up period and the outcomes including FM (kg or % or Z-score), FFM (kg or % or Z-score), visceral fat area (cm²), total body water (% or Z-score), bone mineral content (BMC) (g or Z-score) and bone mineral density (BMD) (g/cm² or Z-score). The year of publication and study sites were compared to identify overlapping populations.

2.4. Statistical Analysis

For meta-analytical calculations, we used means and standard deviations collected from the studies. In meta-analyses, pooled weighted mean differences (WMDs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. The DerSimonian and Laird random-effects model was applied [23]. Cochran's Q and the I² statistics were used to quantify heterogeneity. Forest plots were used to visually display the results of the meta-analysis.

Due to the low number of studies, publication bias was not tested. The analysis was performed with STATA software version 15 (Stata, College Station, Texas).

2.5. Risk of Bias Assessment

The quality assessment of the studies included was performed by two independent review authors by applying the NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies (available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>, accessed on 22 July 2021). In studies comparing newly diagnosed CD patients to non-celiac controls, CD was defined as the exposure. In before–after studies reporting on CD patients, the GFD was defined as the exposure. In the case of cross-sectional studies, the domain on follow-up was inapplicable. For all studies, we had to omit the domain “Repeated exposure assessment” due to inadaptability.

3. Results

3.1. Search and Selection

A total of 3013 records were identified from the electronic databases. After the automatic and manual removal of duplicates, 1554 records remained. After screening by title and abstracts, 65 studies were screened for eligibility; 25 of which were included in systematic review, seven of which (six full-text articles and one conference abstract) were eligible for meta-analysis. Studies recruiting only women were excluded [24,25]. A detailed description of the selection process with Cohen’s kappa coefficients is presented in Figure 1.

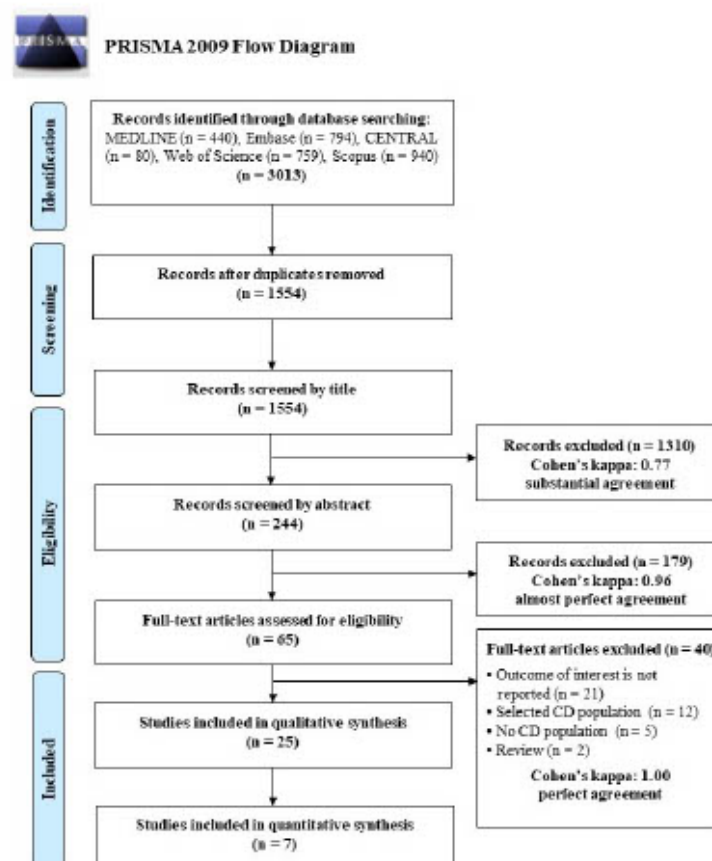


Figure 1. PRISMA flow chart describing the process of the study search and selection.

3.2. Characteristics of the Studies Included

In terms of the main outcomes, the studies applied three measurement modalities (that is, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), bioimpedance analysis (BIA), isotopic dilution (ID), skinfold thickness measurement (STM)); measurements were reported in various units.

Seven studies compared newly diagnosed CD patients to a non-celiac control group [10,15,26–30]. Due to the low number of studies with comparable measurement modalities and age groups, we could not perform meta-analysis on body composition-related parameters.

Nine studies compared CD patients at the time of the diagnosis to the same patients after at least a one-year GFD [10,26,30–36], three of which were included in the meta-analysis, all using DXA in adults [32–34]. Among the main outcomes, only the data on FM were reported in similar units.

Sixteen studies compared CD patients on a GFD to a non-celiac control group [9–11,13–16,26,27,37–43], only four of which could be included in the meta-analysis [11,13,26,37]. In terms of the main outcomes, only FM and FFM were reported in similar units. All CD patients followed a GFD for at least one year. These studies used DXA to assess body composition-related parameters in adults.

The characteristics of the studies included in systematic review and meta-analysis are shown in Table 1.

3.3. Results of Meta-Analysis

3.3.1. CD Patients at Diagnosis vs. Same Patients on a GFD for at Least One Year

Three studies evaluated FM of CD patients at the diagnosis and also after at least a one-year follow-up GFD. The one-year-long GFD treatment resulted in a statistically significant increase in FM (WMD = 4.1 kg, 95% CI = 1.5 to 6.6, $I^2 = 75.8\%$, $p = 0.016$) (Figure 2). The amount of data did not allow us to perform a meta-analysis on FFM; however, in most of the studies, the change during a GFD was not significant [10,26,32–34].

3.3.2. CD Patients on a GFD for at Least One Year vs. Non-Celiac Control Subjects

Four studies investigated the difference of FM and FFM values between CD patients following a one-year-long GFD and control subjects. Among CD patients on a GFD for at least one year, lower FM (WMD = −5.8 kg, 95% CI = −8.7 to −2.9, $I^2 = 50.1\%$, $p = 0.135$) (Figure 3) and FFM (WMD = −1.9 kg, 95% CI = −3.0 to −0.7, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.414$) (Figure 4) were detected, compared to the control group.

3.4. Results of Systematic Review

Seven studies assessed newly diagnosed CD patients and non-celiac control subjects [10,15,26–30], four of which used DXA [26,27,29,30], two used BIA [15,28] and another one used ID [10] as a method for body composition analysis. Concerning the age groups, there were five studies including children [26–30] and another two including adults [10,15]. Since the studies used different methods for body composition analysis and recruited various age groups, meta-analysis could not be performed. However, in four studies, CD patients had significantly lower FM values [10,15,26,30], whereas in three studies, CD patients had significantly lower FFM values [10,15,30], compared to the control group. In the remaining study, there was no significant difference between the groups.

Table 1. Characteristics of the studies included in systematic review and meta-analysis.

Publication	Age Group	Matching	Body Composition Analysis	No. of Patients	Groups	Length of Gluten-Free Diet (Year)	Outcome									
							Body Weight		Body Mass Index		Fat mass			Fat-Free Mass		
							kg	Other Unit	kg/m ²	Other Unit	kg	%	Other Unit	kg	%	Other Unit
Newly diagnosed celiac patients vs. non-celiac control subjects																
Capristo et al., 2000 [10]	adults	age, height	ID	39	newly diagnosed	N/A	58.2 ± 6.7				11.6 ± 4.0	20.1 ± 6.8		46.6 ± 7.5	79.9 ± 6.8	
				63	control		67.0 ± 6.6				16.9 ± 3.0	25.4 ± 4.0		50.2 ± 6.2	74.8 ± 4.2	
Capristo et al., 1997 [15]	adults	age, gender	BIA	16	newly diagnosed	N/A	54.9 (41.0–72.0)		19.9 (16.6–28.8)		13.4 (6.2–30.7)	24.2 (11.1–42.6)		41.8 (30.4–50.9)	76.6 (57.4–89.1)	
				20	control		66.4 (57.0–76.0)		23.6 (19.4–26.0)		17.4 (9.9–24.2)	26.7 (14.2–35.9)		49.6 (36.7–60.9)	74.2 (64.1–85.8)	
Barera et al., 2000 [26]	children	age, gender	DXA	29	newly diagnosed	N/A	28.3 ± 11.0		16.4 ± 3.8		4.6 ± 3.5	17.4 ± 8.3		21.4 ± 8.4		
				29	control		34.5 ± 14.1		18.1 ± 2.8		7.5 ± 4.9	23.7 ± 8.4		23.4 ± 10.3		
Björck et al., 2017 [27]	children	age, gender, HLA-DQ	DXA	71	newly diagnosed	N/A	37.2 ± 8.2		17.9 ± 3.0		11.0 ± 5.6			24.8 ± 3.4		
				142	control		38.6 ± 8.2		18.5 ± 3.0		11.7 ± 5.5			25.5 ± 3.7		
Aurangzeb et al., 2010 [28]	children	age, gender	BIA	25	newly diagnosed	N/A		for age percentile: 45 ± 29.9		percentile: 50.5 ± 31.4			Rush equation: 6.3 ± 7.3		Rush equation: 23.4 ± 11.0	
				25	control			for age percentile: 46.6 ± 31.1		percentile: 48.2 ± 32.2			Rush equation: 6.2 ± 6.5		Rush equation: 23.5 ± 11.0	
Rätsch et al., 2001 [29]	children	-	DXA	65	newly diagnosed	N/A		Z-score: -2.2 ± 0.1				25.8 ± 12.4			74.9 ± 12.3	
				71	control			Z-score: -2.1 ± 0.2				24.9 ± 9.5			75.9 ± 9.4	
Gallardo et al., 2008 [30]	children	age, gender	DXA	29	newly diagnosed	N/A	significantly lower in CD than in control subjects		significantly lower in CD than in control subjects		significantly lower in CD than in control subjects			significantly lower in CD than in control subjects		
				32	control											

Table 1. Cont.

Publication	Age Group	Matching	Body Composition Analysis	No. of Patients	Groups	Length of Gluten-Free Diet (Year)	Outcome									
							Body Weight		Body Mass Index		Fat mass			Fat-Free Mass		
							kg	Other Unit	kg/m ²	Other Unit	kg	%	Other Unit	kg	%	Other Unit
Celiac patients at diagnosis vs. same patients after at least a one-year gluten-free diet																
Capristo et al., 2000 [10]	adults	N/A	ID	39	before a GFD		58.2 ± 6.7			11.6 ± 4.0	20.1 ± 6.8		46.6 ± 7.5	79.9 ± 6.8		
					on a GFD	1.0 ± 0.0	60.9 ± 6.2			13.8 ± 3.7	22.9 ± 6.2		47.1 ± 7.0	77.2 ± 6.1		
Barera et al., 2000 [26]	children	N/A	DXA	20	before a GFD		30.3 ± 11.5		16.7 ± 4.5	5.0 ± 4.1	16.9 ± 8.9		23.2 ± 8.2			
					on a GFD	1.02 ± 0.2	34.7 ± 12.3		17.3 ± 3.1	6.2 ± 4.2	19.4 ± 8.0		26.0 ± 9.3			
Gallardo et al., 2008 [30]	children	N/A	DXA	10	before a GFD		significantly increased after a GFD		significantly increased after a GFD		did not change significantly after a GFD		significantly increased after a GFD			
					on a GFD	≥ 1										
Suárez-González et al., 2020 [31]	children	N/A	BIA	72	before a GFD			Z-score: 0.2 ± 1.1			20.4 ± 9.3			79.5 ± 9.4		
					on a GFD	2 (0.7–11.5)		Z-score: 0.1 ± 0.1			16.9 ± 8.6			83.1 ± 8.4		
Capristo et al., 2009 [32]	adults	N/A	DXA	26	before a GFD		60.3 ± 3.8		22.1 ± 1.2		14.6 ± 2.6			45.7 ± 4		
					on a GFD	1.2 ± 0.1	63.0 ± 3.5		23.1 ± 1.3		16.7 ± 2.7			46.2 ± 3.9		
Newnham et al., 2016 [33]	adults	N/A	DXA	52	before a GFD		68.1 ± 12.3		24.1 ± 3.5		20.4 ± 5.9	31.4 ± 8.3		46.5 ± 8.5		
					on a GFD	1	71.1 ± 14.4		25.0 ± 4.2		24.7 ± 10.3	34 ± 8.8		46.4 ± 9.4		
Smecul et al., 1997 [34]	adults	N/A	DXA	25	before a GFD		48.6 ± 2.2		19.5 ± 0.7		11.8 ± 1.5			33.4 ± 1.4		
					on a GFD	3.1 (2.2–4.1)	55.7 ± 2.3		22.2 ± 0.7		18.2 ± 1.7			35.3 ± 1		
Rocco et al., 2014 [35]	adults	N/A	BIA	15	before a GFD						19.9			50.2		
					on a GFD	≥ 1			did not change significantly after a GFD		did not change significantly after a GFD			significantly decreased after a GFD		

Table 1. Cont.

Publication	Age Group	Matching	Body Composition Analysis	No. of Patients	Groups	Length of Gluten-Free Diet (Year)	Outcome									
							Body Weight		Body Mass Index		Fat mass			Fat-Free Mass		
							kg	Other Unit	kg/m ²	Other Unit	kg	%	Other Unit	kg	%	Other Unit
Wiech et al., 2018 [36]	children	N/A	BIA	22	before a GFD		32.4 ± 15.7		16.8 ± 2.8		7.2 ± 4.6	22.1 ± 6.5		25.2 ± 12.2	78.0 ± 6.5	
					on a GFD	1.4	36.0 ± 14.1		17.1 ± 2.1		7.4 ± 3.8	21.2 ± 6.9		28.6 ± 11.9	78.8 ± 6.9	
Celiac patients on a gluten-free diet for at least one year vs. non-celiac control subjects																
Tsiountsioura et al., 2014 [9]	children	-	BIA	26	on a GFD			Z-score: −0.0 ± 1.2		Z-score: 0.1 ± 1.1			Z-score: 0.3 ± 1.2			Z-score: 0 ± 1.0
				54	control			Z-score: 0.2 ± 1.1		Z-score: 0.4 ± 1.5			Z-score: 0.4 ± 1.3			Z-score: 0.2 ± 1.2
Capristo et al., 2000 [10]	adults	age, height	ID	39	on a GFD	1.0 ± 0.0	61.4 ± 5.7				13.3 ± 2.7	21.9 ± 3.5		48.1 ± 4.9	78.2 ± 3.4	
				63	control		67.0 ± 6.6				16.9 ± 3.0	25.4 ± 4.0		50.2 ± 6.2	74.8 ± 4.2	
Bardella et al., 2000 [11]	adults	age, gender	DXA	71	on a GFD	≥ 2	59.4 ± 10.8		21.2 ± 2.8			20.4 ± 6.4		43.5 ± 9.0		
				142	control		62.8 ± 10.8		22.7 ± 4.0			24.5 ± 7.0		45.1 ± 8.3		
Bassil et al., 2017 [13]	adults	age, gender	DXA	19	on a GFD		63.3 ± 3.0		22.2 ± 0.8		17.8 ± 2.0					
				32	control		25.7 ± 0.7		25.7 ± 0.7		24.7 ± 1.9					
Bodé et al., 1991 [14]	adults	age	STM	22	on a GFD	8.1 ± 6.0			significantly lower in CD than in control subjects		significantly lower in CD than in control subjects			significantly higher in CD than in control subjects		
				-	control											
Capristo et al., 1997 [15]	adults	age, gender	BIA	18	on a GFD	3.7 (1–6.3)	55.6 (40.0–66.0)		20.2 (14.9–25.8)		11.7 (5.3–24.4)	20.9 (9.7–37.0)		42.9 (31.5–56.4)	78.7 (63.0–90.3)	
				20	control		66.4 (57.0–76.0)		23.6 (19.4–26.0)		17.4 (9.88–24.2)	26.7 (14.2–35.9)		49.6 (36.7–60.9)	74.2 (64.1–85.8)	
Ballester-Fernández et al., 2019 [16]	children	age, gender	STM	70	on a GFD	≥ 1	34.8 ± 4.9		17.2 ± 0.7			17 ± 2.0				
				67	control		38 ± 4.8		18.5 ± 1.2			17.7 ± 2.1				

Table 1. Cont.

Publication	Age Group	Matching	Body Composition Analysis	No. of Patients	Groups	Length of Gluten-Free Diet (Year)	Outcome									
							Body Weight		Body Mass Index		Fat mass			Fat-Free Mass		
							kg	Other Unit	kg/m ²	Other Unit	kg	%	Other Unit	kg	%	Other Unit
Barera et al., 2000 [26]	adults	age, gender	DXA	23	on a GFD	10.6 ± 4.5	54.2 ± 10.9		21.4 ± 3.2		10.8 ± 6	22.1 ± 10.3		39.4 ± 10.8		
				25	control		58.5 ± 11.8		20.9 ± 2.7		13.8 ± 7.1	24.4 ± 10.2		41.4 ± 9.8		
Björck et al., 2017 [27]	children	age, gender, HLA-DQ	DXA	30	on a GFD	6.9 ± 1.1	41.6 ± 10.2		18.8 ± 3.4		13.1 ± 6.4			27 ± 4.8		
				60	control		41.7 ± 10.1		18.4 ± 3.4		12.7 ± 6.3			27.5 ± 4.7		
Carbone et al., 2003 [37]	adults	age, gender	DXA	11	on a GFD	0.8–13	55.3 ± 10.4				17.8 ± 6.4			34.8 ± 6.9		
				11	control		69.6 ± 13.6				25.9 ± 13.2			41.5 ± 6.9		
	children		DXA	48	on a GFD	0.8–13	50.5 ± 11.8				15.6 ± 7.0			32.5 ± 8.5		
				30	control		62.2 ± 12				12.9 ± 8.8			46.3 ± 12.5		
De Lorenzo et al., 1999 [38]	children	age, gender	DXA	43	on a GFD	1 ± 0.3	48.8 ± 11.4		19.8 ± 3.1		15 ± 6.8			31.6 ± 8.1		
				30	control		62.2 ± 12.0		21.6 ± 3.0		12.9 ± 8.8			46.3 ± 12.5		
			BIA	43	on a GFD	1 ± 0.3	48.8 ± 11.4		19.8 ± 3.1		19.3 ± 8.8			32.4 ± 8.1		
				30	control		62.2 ± 12.0		21.6 ± 3.0		18.9 ± 9.4			45.4 ± 10.2		
Barone et al., 2015 [39]	adults	age, gender, social status	DXA	39	on a GFD	2.2 ± 0.9						29.9 ± 7.8				
				39	control							29.8 ± 7.8				
Nunes-Silva et al., 2017 [40]	adults	age, gender, BMI	BIA	15	on a GFD	6–12			22.9 ± 3.6			37.3 ± 4.4				
				15	control				23.1 ± 2.7			32.7 ± 10.6				

Table 1. Cont.

Publication	Age Group	Matching	Body Composition Analysis	No. of Patients	Groups	Length of Gluten-Free Diet (Year)	Outcome									
							Body Weight		Body Mass Index		Fat mass			Fat-Free Mass		
							kg	Other Unit	kg/m ²	Other Unit	kg	%	Other Unit	kg	%	Other Unit
Ballester-Fernández et al., 2021 [41]	adults	age, gender	STM	64	on a GFD	≥ 1	66 ± 5.4		22.8 ± 1.6			30.5 ± 3.6				
				74	control		64.3 ± 4.1		23.5 ± 1.6			29.8 ± 3.2				
Nestares et al., 2021 [42]	children	age, gender	DXA	41	on a GFD	≥ 1.5	significantly lower in CD than in control subjects		no significant difference between CD and control subjects		no significant difference between CD and control subjects			significantly lower in CD than in control subjects		
				40	control											
Silva et al., 2014 [43]	children	age, gender	BIA	31	on a GFD	≥ 1	no significant difference between CD and control subjects		no significant difference between CD and control subjects		no significant difference between CD and control subjects			no significant difference between CD and control subjects		
				31	control											

* presented: Conference abstracts; studies with underline are included in meta-analyses; BIA: Bioimpedance analysis; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; ID: Isotopic dilution; STM: Skinfold thickness measurement; GFD: Gluten-free diet; N/A: Not applicable; values are reported in mean and standard deviation: $\bar{x} \pm SD$; or mean and range: $\bar{x}$ (range).

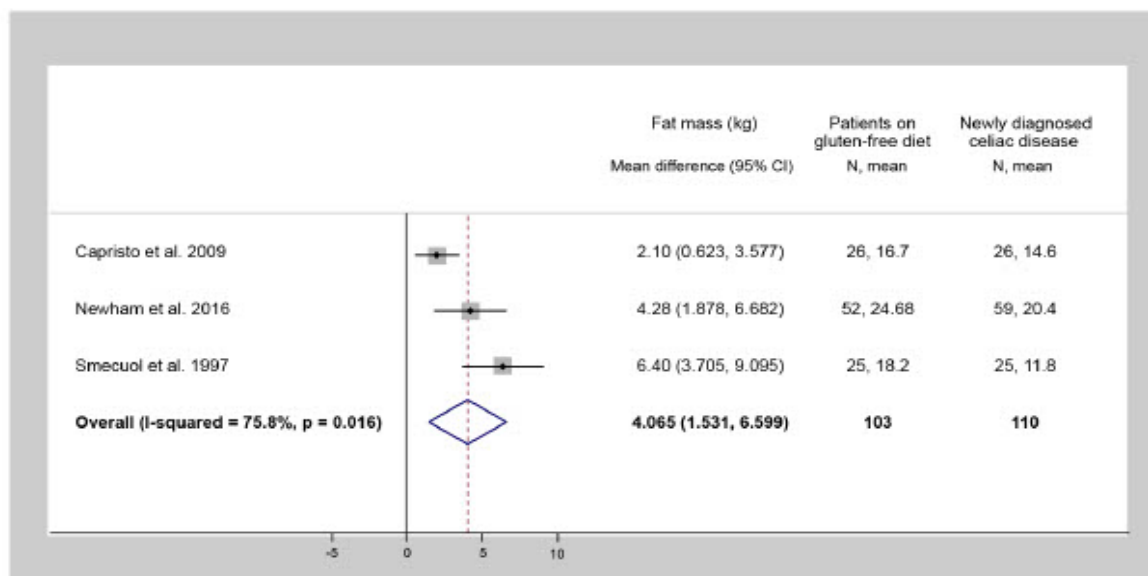


Figure 2. Forest plot of studies comparing fat mass of celiac disease patients after at least a one-year gluten-free diet to that of the same patients at diagnosis (a positive number indicates a gain in fat mass following a gluten-free diet). N: Number of patients.

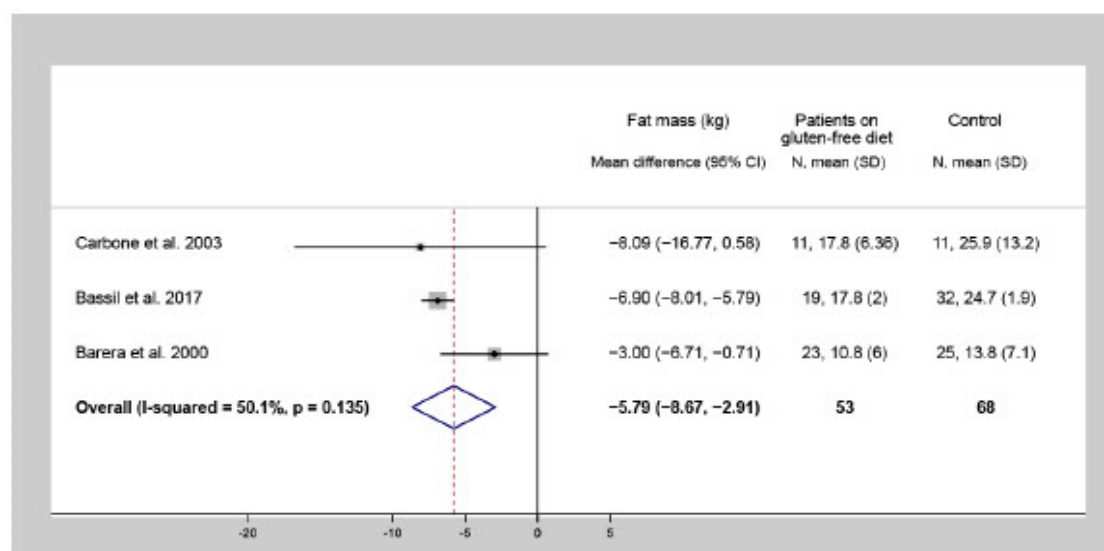


Figure 3. Forest plot of studies comparing fat mass of celiac disease patients on a gluten-free diet for at least one year to that of non-celiac control subjects (a negative number indicates a lower fat mass of the celiac population compared to controls). N: Number of patients.

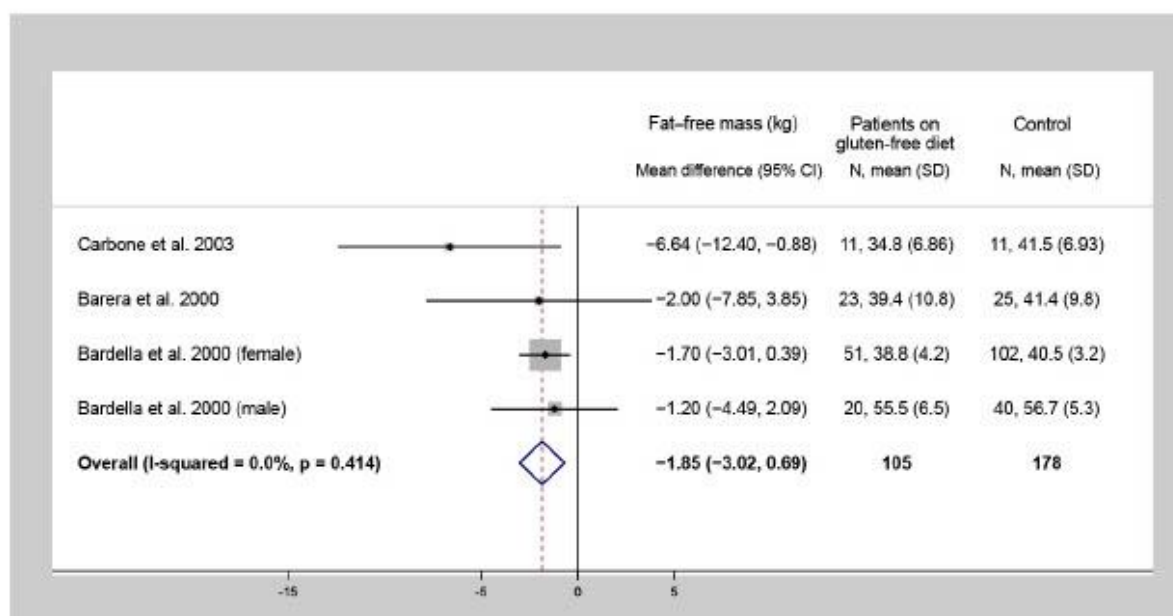


Figure 4. Forest plot of studies comparing fat-free mass of celiac disease patients on a gluten-free diet for at least one year to that of non-celiac control subjects (a negative number indicates a lower fat-free mass of the celiac population compared to controls). N: Number of patients.

Nine studies assessed CD patients at the time of the diagnosis and the same patients after at least a one-year GFD [10,26,30–36], five of which used DXA [26,30,32–34], three used BIA [31,35,36] and one used ID [10] as a method for body composition analysis. Five studies recruited adults [10,32–35] and another four recruited children [26,30,31,36]. FM significantly increased in four studies [10,32–34] and significantly decreased in one study during a GFD [31]. FFM significantly increased in three studies [30,31,36] and significantly decreased in another study during a GFD [35]. In the remaining studies, FM and FFM did not change significantly during a GFD.

Sixteen studies assessed CD patients after at least a one-year GFD and non-celiac control subjects [9–11,13–16,26,27,37–43]. Eight used DXA [11,13,26,27,37–39,42], five used BIA [9,15,38,40,43], three used STM [14,16,41] and one used ID as a method for body composition analysis [10]. Ten studies included adults [10,11,13–15,26,37,39–41]; another seven included children [9,16,27,37,38,42,43]. One study used both DXA and BIA to assess body composition [38] and another one included both adults and children [37]. CD patients had significantly lower FM in five studies [10,11,13–15] and FFM in six studies [10,11,15,37,38,42] and significantly higher FFM in one study [14], compared to the control group. In one case, FFM among CD patients was significantly higher than that of controls [14]. In the other studies, a significant difference in FM and FFM values were not statistically significant.

The results of systematic review are summarized in Table 2.

Table 2. Results of systematic review.

Newly diagnosed celiac patients vs. non-celiac control subjects						
Publication	Age group	Body composition analysis	Outcome (reference: control group)			
			Body weight	Body mass index	Fat mass	Fat-free mass
Capristo et al., 2000 [10]	adults	ID	↓	N/A	↓	↓
Capristo et al., 1997 [15]	adults	BIA	↓	↓	↓	↓
Barera et al., 2000 [26]	children	DXA	↓	-	↓	-
Björck et al., 2017 [27]	children	DXA	-	-	-	-
Aurangzeb et al., 2010 [28]	children	BIA	-	-	-	-
Rätsch et al., 2001 [29]	children	DXA	-	N/A	-	-
Gallardo et al., 2008 [30] *	children	DXA	↓	↓	↓	↓
Celiac patients at diagnosis vs. same patients after at least a one-year gluten-free diet						
Publication	Age group	Body composition analysis	Outcome (reference: celiac patients after at least a 1-year gluten-free diet)			
			Body weight	Body mass index	Fat mass	Fat-free mass
Capristo et al., 2000 [10]	adults	ID	↑	N/A	↑	-
Barera et al., 2000 [26]	children	DXA	-	-	-	-
Gallardo et al., 2008 [30] *	children	DXA	↑	↑	-	↑
Suárez-González et al., 2020 [31]	children	BIA	N/A	-	↓	↑
Capristo et al., 2009 [32]	adults	DXA	↑	↑	↑	-
Newnham et al., 2016 [33]	adults	DXA	↑	↑	↑	-
Smecuol et al., 1997 [34]	adults	DXA	↑	↑	↑	-
Rocco et al., 2014 [35] *	adults	BIA	-	-	-	↓
Wiech et al., 2018 [36]	children	BIA	↑	↑	-	↑
Celiac patients on a gluten-free diet for at least one year vs. non-celiac control subjects						
Publication	Age group	Body composition analysis	Outcome (reference: control group)			
			Body weight	Body mass index	Fat mass	Fat-free mass
Tsiountsioura et al., 2014 [9]	children	BIA	-	-	-	-
Capristo et al., 2000 [10]	adults	ID	↓	N/A	↓	↓
Bardella et al., 2000 [11]	adults	DXA	↓	↓	↓	↓
Basil et al., 2017 [13] *	adults	DXA	↓	↓	↓	N/A
Bodé et al., 1991 [14]	adults	STM	N/A	↓	↓	↑
Capristo et al., 1997 [15]	adults	BIA	↓	↓	↓	↓
Ballester-Fernández et al., 2019 [16]	children	STM	-	-	-	N/A
Barera et al., 2000 [26]	adults	DXA	-	-	-	-
Björck et al., 2017 [27]	children	DXA	-	-	-	-
Carbone et al., 2003 [37]	children	DXA	↓	N/A	-	↓
	adults		↓	N/A	-	↓
De Lorenzo et al., 1999 [38]	children	DXA	↓	↓	-	↓
		BIA	↓	↓	-	↓
Barone et al., 2015 [39]	adults	DXA	N/A	N/A	-	-
Nunes-Silva et al., 2017 [40]	adults	BIA	N/A	-	-	N/A
Ballester-Fernández et al., 2021 [41]	adults	STM	-	-	-	N/A
Nestares et al., 2021 [42]	children	DXA	↓	-	-	↓
Silva et al., 2014 [43]	children	BIA	-	-	-	-

↑: Significantly higher; ↓: Significantly lower; -: Not significant; N/A: No data available; * Conference abstract; BIA: Bioelectrical impedance analysis; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; ID: Isotopic dilution; STM: Skinfold thickness measurement.

Regarding the outcomes, only FM and FFM were published in all studies, the other outcomes are detailed in Table S2.

3.5. Risk of Bias Assessment

Regarding the comparability of the cohorts of patients, the studies were age- and/or gender-matched except for four studies matching by additional factors (height, social status, BMI and HLA-DQ) [10,27,39,40]. Concerning the assessment of outcomes, the measurement modalities have a valid methodology with an algorithm to estimate the ratio of body composition-related parameters, so that all studies carried a low risk of bias in this domain. In longitudinal studies, the follow-up period was judged to be sufficiently long; however, information about blinding and sample size justification was not reported in any study. In the domain “Statistical analyses”, the influence of confounding variables was not investigated in 17 studies. A summary of the risk of bias assessment is presented in the Supplementary Materials (Figure S1).

4. Discussion

In this study, we aimed to compare the body composition across CD patients before a GFD, CD patients after a one-year GFD and non-celiac control subjects.

While the difference in body composition between newly diagnosed CD patients and non-celiac control subjects could not be meta-analyzed due to the diversity in data, we observed that BW, BMI, FM, FFM, BMC and BMD values were lower in CD patients than in the non-celiac control group in most of the studies [10,15,26,27]. This can be attributed to malabsorption, the classical clinical presentation of CD. Consequently, the indicators of the nutritional status of newly diagnosed CD patients on a gluten-containing diet are usually worse than those observed in the average population.

Most of the studies that evaluated changes in body composition between CD patients at the time of the diagnosis and the same patients after at least a one-year follow-up period introduced a GFD as a BW, BMI and FM promoter [10,26,31–34]. Restored intestinal absorption and the unbalanced composition of a GFD, being rich in simple carbohydrates and saturated fats, resulted in weight gain [17,44]. A GFD induced BW gain; hence, BMI improvement can be considered optimal when the FFM ratio is higher than the FM; however, among most of the CD patients this is not the case. Our meta-analysis showed the same phenomenon, as we detected a significant increase in FM, but FFM mostly did not change during a one-year GFD. Albeit, after three or five years of diet, FFM tended to rise [33,34]. In contrast, the study by Rocco et al. assessed body composition at diagnosis and after at least 12 months of GFD and BMI plus FM did not change during the diet. However, the decreased FFM influenced the FM/FFM ratio unfavorably [35]. This means that BW and FM (thus fat deposits), may recover easily, contrasting FFM which is unable to normalize rapidly ($\approx$ one year) [34]. The disproportionate increase in FM is not desirable in CD patients who have normal body weight or are overweight at diagnosis.

Our meta-analysis on the changes of FM and FFM showed that these parameters do not reach the level of the non-celiac control population after a one-year GFD, corroborating previous findings [10,15]. The reason could be a poor dietary adherence, incomplete mucosal recovery, and lack of awareness about disease management.

While the majority of the studies included CD patients who had satisfactory compliance with a GFD, the degree of dietary adherence can range from partial to strict. Smecuol et al. and Wiech et al. reported that the improvement in body composition is more substantial in the case of a strict GFD [34,36]; however, in another study, the dietary adherence did not influence the nutritional status [11]. The heterogeneous nature of CD and the different national and cultural aspects in dietary habits could lead to further diversity.

In children, it is hard to distinguish between the effect of the diet and the normal growth on body composition, so that data of longitudinal, follow-up studies of different age groups (under 18 years) are barely comparable. For this reason, data on adults and children should be analyzed separately. Unfortunately, we could only perform meta-analysis relying on adult patients' data.

Regarding other body composition parameters, BMC was lower in newly diagnosed CD patients than in controls [26]. After at least one year of GFD treatment, BMC tended to

normalize [26] and, in the long-term (>one year), it was completely restored compared to control subjects [26,37].

BMD of patients who started a GFD in childhood was higher than that of patients first diagnosed in adulthood [11], indicating that the earlier the diagnosis the better the clinical outcomes [27,45,46].

Among the 25 studies, only one measured visceral fat area. The researchers observed a statistically not significant but measurable increase in the visceral fat area among treated CD patients, compared to controls. Moreover, the visceral fat area of 40% of CD patients on a GFD was above 100 cm², indicating elevated risk for adverse metabolic alterations [40].

Four studies evaluated the effect of CD and GFD on total body water in children, yielding inconsistent findings [28,31,36,43].

Abnormal body composition of CD patients as well as changes in body composition during a GFD and the assessment of nutritional status at the diagnosis of CD and during regular follow-up visits are worth considering [11,26,27,38,47]. Information about body composition helps the early detection of malnutrition at diagnosis and supports the prevention of long-term complication of macro- and micronutrient deficiencies (e.g., short stature, osteoporosis). Several studies suggested that the earlier the diagnosis the better the nutrition education and consequently the body composition is expected to recover. However, a complete recovery more likely occurs in childhood [26,27,37] rather than in adulthood [11,13,15].

Previous findings supported the tendency that non-classical and silent forms of CD are becoming more frequent and the proportion of patients with a normal or high body weight at diagnosis is increasing rapidly [7,45–47]. The improvement of nutritional status was also observed both at the presentation of CD and after a GFD [8].

These data call attention to a need for management of the consequences of both the under- and overnourishment in the care of CD patients. A personalized diet and the promotion of a healthy diet and lifestyle are expected to trigger favorable trends in the changes of body composition.

Strengths and Limitations

Since only narrative reviews are available [45,48–50], to our knowledge, this is the first meta-analysis in the literature that assessed the changes of body composition among CD patients with and without a GFD compared to non-celiac control subjects. Nevertheless, the extensive search and the stringent selection process are the main strengths of this study. We must refer to the fact that there are several limitations of this work as well.

First, the studies included were all observational, single-center studies because only such are available. Conference abstracts, which are usually not strictly peer-reviewed publications, were also included in the meta-analysis. The clinical manifestation of CD has not been precisely defined in previous studies, except for in two [10,34]. The next considerable limitation may be the variability in the follow-up period. The high heterogeneity in some analyses also could be highlighted. Due to the limited number of eligible studies with small sample sizes, publication bias could not be investigated. Our meta-analysis includes a relatively small number of studies, thus increasing the possibility of making a Type II error. Another important limitation of our meta-analysis is that, in some cases, the quality of the reported outcomes was rather poor. Conversion of medians to means could be a distortion factor in our results. We intended to perform subgroup analyses based on age (children and adults) and measurement modalities of body composition; however, there was no sufficient data to do so. Thus, we analyzed only studies using DXA in adults in meta-analysis, while all studies were included in the systematic review. Additionally, we had to omit a domain from the risk of bias assessment tool and there were domains which were not applicable in the majority of studies regarding different study designs. For this reason, the overall assessment could not be evaluated, thus cautious interpretation of the results is required.

5. Conclusions

The body composition of CD patients differs from that of the non-celiac population. A GFD was associated with a substantial gain in FM and a modest increase in FFM; however, even after a longstanding GFD, these parameters did not reach the optimal.

5.1. Implications for Clinical Practice

Current CD guidelines do not recommend the baseline and follow-up body composition assessment. The findings of our review suggest that follow-up of the nutritional status in addition to body composition measurements and personalized dietary counseling are important to prevent the long-term consequences of malnutrition and disproportionate weight gain.

5.2. Implications for Research

Prospective, well-designed studies recruiting a sufficient number of CD patients investigating body composition and its changes during a GFD are awaited.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu13092947/s1>, Table S1: PRISMA 2020 checklist, Figure S1: Risk of bias assessment, Table S2: Outcome not subjected to meta-analyses.

Author Contributions: Conceptualization, Z.V., N.F., P.H., M.I., M.F., Z.S., S.K., M.S., R.N. and J.B.; methodology, M.I., S.K. and Z.S.; formal analysis, N.F.; data curation, Z.V., M.F. and M.I.; writing—original draft preparation, Z.V., M.I., J.B. and Z.S.; writing—review and editing, N.F., P.H., M.F., S.K., M.S. and R.N.; visualization, N.F. and M.I.; supervision, J.B.; project administration, Z.V.; funding acquisition, P.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Economic Development and Innovation Operational Programme Grant (GINOP-2.3.2-15-2016-00048—STAY ALIVE and GINOP-2.3.4-15-2020-00010 Competence Center for Health Data Analysis, Data Utilisation and Smart Device and Technology Development at the University of Pécs). The study was also funded by the ÚNKP-20-3—new national excellence program of the ministry for innovation and technology from the source of the national research, development and innovation fund awarded to Mária Földi.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available within the article and the Supplementary Materials. The raw data are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Clot, F.; Babron, M.-C. Genetics of Celiac Disease. *Mol. Genet. Metab.* **2000**, *71*, 76–80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Platt, S.G.; Kasarda, D.D. Separation and characterization of -gliadin fractions. *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, *243*, 407–415. [\[CrossRef\]](#)
3. Ludvigsson, J.F.; Leffler, D.A.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Fasano, A.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Kaukinen, K.; Kelly, C.P.; Leonard, J.N.; et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **2012**, *62*, 43–52. [\[CrossRef\]](#)
4. Ludvigsson, J.F.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Card, T.R.; Ciacci, C.; Ciclitira, P.J.; Green, P.H.R.; Hadjivassiliou, M.; Holdaway, A.; van Heel, D.A.; et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British society of gastroenterology. *Gut* **2014**, *63*, 1210–1228. [\[CrossRef\]](#)
5. Newnham, E.D. Coeliac disease in the 21st century: Paradigm shifts in the modern age. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *32*, 82–85. [\[CrossRef\]](#)
6. Dickey, W.; Kearney, N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**, *101*, 2356–2359. [\[CrossRef\]](#)
7. Singh, I.; Agnihotri, A.; Sharma, A.; Verma, A.K.; Das, P.; Thakur, B.; Sreenivas, V.; Gupta, S.D.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian J. Gastroenterol.* **2016**, *35*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)

8. Villanueva, M.; Oyarzún, A.; Leyton, B.; González, M.; Navarro, E.; Canales, P.; Ossa, C.; Muñoz, M.P.; Bascuñán, K.A.; Araya, M. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients* **2020**, *12*, 156. [\[CrossRef\]](#)
9. Tsiountsioura, M.; Wong, J.E.; Upton, J.; McIntyre, K.; Dimakou, D.; Buchanan, E.; Cardigan, T.; Flynn, D.; Bishop, J.; Russell, R.K.; et al. Detailed assessment of nutritional status and eating patterns in children with gastrointestinal diseases attending an outpatients clinic and contemporary healthy controls. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2014**, *68*, 700–706. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Capristo, E.; Addolorato, G.; Mingrone, G.; De Gaetano, A.; Greco, A.V.; Tataranni, P.A.; Gasbarrini, G. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 76–81. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Bardella, M.T.; Fredella, C.; Prampolini, L.; Molteni, N.; Giunta, A.M.; Bianchi, P.A. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 937–939. [\[CrossRef\]](#)
12. Tortora, R.; Capone, P.; De Stefano, G.; Imperatore, N.; Gerbino, N.; Donetto, S.; Monaco, V.; Caporaso, N.; Rispo, A. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 352–359. [\[CrossRef\]](#)
13. Bassil, M.; Hassan, H. Compromised nutritional status of adults with celiac disease on a gluten free diet: The case of Lebanon. *FASEB J.* **2017**, *31*, 968.5.
14. Bode, S.; Hassager, C.; Gudmand-Hoyer, E.; Christiansen, C. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut* **1991**, *32*, 1342–1345. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Capristo, E.; Mingrone, G.; Addolorato, G.; Greco, A.V.; Corazza, G.R.; Gasbarrini, G. Differences in metabolic variables between adult coeliac patients at diagnosis and patients on a gluten-free diet. *Scand. J. Gastroenterol.* **1997**, *32*, 1222–1229. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Fernández, C.B.; 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*, 2329. [\[CrossRef\]](#)
17. Melini, V.; Melini, F. Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients* **2019**, *11*, 170. [\[CrossRef\]](#)
18. Tovoli, F.; Negrini, G.; Farì, R.; Guidetti, E.; Faggiano, C.; Napoli, L.; Bolondi, L.; Granito, A. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: Beyond traditional metabolic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 538–546. [\[CrossRef\]](#)
19. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* **2009**, *339*, 332–336. [\[CrossRef\]](#)
20. McHugh, M.L. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochem. Med.* **2012**, *22*, 276–282. [\[CrossRef\]](#)
21. Walker-Smith, J.A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch. Dis. Child.* **1990**, *65*, 909–911. [\[CrossRef\]](#)
22. Husby, S.; Koletzko, S.; Korponay-Szabó, I.R.; Mearin, M.L.; Phillips, A.; Shamir, R.; Troncone, R.; Giersiepen, K.; Branski, D.; Catassi, C.; et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2012**, *54*, 136–160. [\[CrossRef\]](#)
23. DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* **1986**, *7*, 177–188. [\[CrossRef\]](#)
24. Capristo, E.; Farnetti, S.; Mingrone, G.; Certo, M.; Greco, A.V.; Addolorato, G.; Gasbarrini, G. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* **2005**, *40*, 430–436. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. González, D.; Mazure, R.; Mautalen, C.; Vazquez, H.; Bai, J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* **1995**, *16*, 231–234. [\[CrossRef\]](#)
26. Barera, G.; Mora, S.; Brambilla, P.; Ricotti, A.; Menni, L.; Beccio, S.; Bianchi, C. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: A prospective case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 71–75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. 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*, 526–532. [\[CrossRef\]](#)
28. Aurangzeb, B.; Leach, S.; Lemberg, D.; Day, A.S. Nutritional status of children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* **2010**, *99*, 1020–1025. [\[CrossRef\]](#)
29. Räscher, I.M.; Catassi, C. Coeliac disease: A potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull. World Health Organ.* **2001**, *79*, 541–545.
30. Gallardo, A.; Conforti, A.; Saraví, F.; Tolín, A.; Cestino, L. Body composition and bone mass relationships in children with Celiac disease. *Bone* **2008**, *43*, S129. [\[CrossRef\]](#)
31. Suárez-González, M.; García, C.B.; Treviño, S.J.; Cabo, T.I.; Martín, J.J.D. Influence of nutrition education in paediatric coeliac disease: Impact of the role of the registered dietitian: A prospective, single-arm intervention study. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2020**, *33*, 775–785. [\[CrossRef\]](#)
32. Capristo, E.; Malandrino, N.; Farnetti, S.; Mingrone, G.; Leggio, L.; Addolorato, G.; Gasbarrini, G. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment correlates with body fat stores. *J. Clin. Gastroenterol.* **2009**, *43*, 946–949. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Newnham, E.D.; Shepherd, S.J.; Strauss, B.J.; Hosking, P.; Gibson, P.R. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *31*, 342–349. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Smeciol, E.; Gonzalez, D.; Mautalen, C.; Siccardi, A.; Cataldi, M.; Niveloni, S.; Mazure, R.; Vazquez, H.; Pedreira, S.; Soifer, G.; et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* **1997**, *92*, 639–643.
35. Rocco, A.; Zamparelli, M.S.; Martino, A.; Varriale, V.; Occhipinti, V.; Guarracino, M.; Sgammato, C.; Costagliola, N.; Iannuzzi, M.; Nardone, G. Gluten-free diet increases fat mass and modifies serum adiponectin levels in adult celiac disease patients. *Dig. Liver Dis.* **2014**, *46*, S28. [\[CrossRef\]](#)
36. Więch, P.; Chmiel, Z.; Bazaliński, D.; Salacińska, I.; Bartosiewicz, A.; Mazur, A.; Korczowski, B.; Binkowska-Bury, M.; Dąbrowski, M. The relationship between body composition and a gluten free diet in children with celiac disease. *Nutrients* **2018**, *10*, 1817. [\[CrossRef\]](#)
37. Carbone, M.C.; Pitzalis, G.; Ferri, M.; Nenna, R.; Thanasi, E.; Andreoli, A.; De Lorenzo, A.; Bonamico, M. Body composition in celiac disease adolescents on a gluten-free diet: A longitudinal study. *Acta Diabetol.* **2003**, *40* (Suppl. 1), S171–S173. [\[CrossRef\]](#)
38. De Lorenzo, A.; Di Campli, C.; Andreoli, A.; Sasso, G.F.; Bonamico, M.; Gasbarrini, A. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* **1999**, *94*, 2951–2955. [\[CrossRef\]](#)
39. Barone, M.; Della Valle, N.; Rosania, R.; Facciorusso, A.; Trotta, A.; Cantatore, F.P.; Falco, S.; Pignatiello, S.; Viggiani, M.T.; Amoroso, A.; et al. A comparison of the nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2016**, *70*, 23–27. [\[CrossRef\]](#)
40. Nunes-Silva, J.G.; Nunes, V.; Schwartz, R.P.; Trecco, S.M.; Evazian, D.; Correa-Giannella, M.L.; Nery, M.; Queiroz, M.S. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutr. Diabetes* **2017**, *7*, e239. [\[CrossRef\]](#)
41. Ballester-Fernández, C.; Varela-Moreiras, G.; Úbeda, N.; Alonso-Aperte, E. Nutritional Status in Spanish Adults with Celiac Disease Following a Long-Term Gluten-Free Diet Is Similar to Non-Celiac. *Nutrients* **2021**, *13*, 1626. [\[CrossRef\]](#)
42. Nestares, T.; Martín-Masot, R.; de Teresa, C.; Bonillo, R.; Maldonado, J.; Flor-Aleman, M.; Aparicio, V. Influence of Mediterranean Diet Adherence and Physical Activity on Bone Health in Celiac Children on a Gluten-Free Diet. *Nutrients* **2021**, *13*, 1636. [\[CrossRef\]](#)
43. De Sousa e Silva, M.M.; Bahia, M.; Penna, F.J.; Gandra, L. Anthropometric profile of patients with celiac disease treated at the Pediatric Gastroenterology Clinic of UFMG, Belo Horizonte, MG–Brasil. *Rev. Méd. Minas Gerais* **2014**, *24*, 441–447. [\[CrossRef\]](#)
44. Taetzsch, A.; Das, S.K.; Brown, C.; Krauss, A.; Silver, R.E.; Roberts, S.B. Are gluten-free diets more nutritious? An evaluation of self-selected and recommended gluten-free and gluten-containing dietary patterns. *Nutrients* **2018**, *10*, 1881. [\[CrossRef\]](#)
45. Abenavoli, L.; Delibasic, M.; Peta, V.; Turkulov, V.; De Lorenzo, A.; Medić-Stojanoska, M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2015**, *19*, 4285–4292.
46. Kabbani, T.A.; Goldberg, A.; Kelly, C.P.; Pallav, K.; Tariq, S.; Peer, A.; Hansen, J.; Dennis, M.; Leffler, D.A. Body mass index and the risk of obesity in celiac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2012**, *35*, 723–729. [\[CrossRef\]](#)
47. Tucker, E.; Rostami, K.; Prabhakaran, S.; Al Dulaimi, D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J. Gastrointest. Liver Dis.* **2012**, *21*, 11–15.
48. Costa, A.; Brito, G.A.P. Anthropometric Parameters in Celiac Disease: A Review on the Different Evaluation Methods and Disease Effects. *J. Nutr. Metab.* **2019**, *2019*, 4586963. [\[CrossRef\]](#)
49. Lily, H. Children with celiac disease: Effect of gluten-free diet on growth and body composition. *Top. Clin. Nutr.* **2013**, *28*, 93–98. [\[CrossRef\]](#)
50. Malandrino, N.; Capristo, E.; Farnetti, S.; Leggio, L.; Abenavoli, L.M.; Addolorato, G.; Gasbarrini, G. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Dig. Dis.* **2008**, *26*, 128–133. [\[CrossRef\]](#)

Article

Body Mass Index during Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease

Zsófia Vereczkei ^{1,2} , Tímea Dergez ³, Zsuzsanna Fodor ⁴, Zsolt Szakács ⁵  and Judit Bajor ^{5,*} 

¹ Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; vereczkei47@gmail.com

² Department of Sport Nutrition and Hydration, Institute of Nutritional Science and Dietetics, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, 7621 Pécs, Hungary

³ Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; timea.dergez@aok.pte.hu

⁴ Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; fzsuzsanna99@gmail.com

⁵ First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; szaki92@gmail.com

* Correspondence: bajor.judit@pte.hu; Tel.: +36-305277510

Abstract: The association of clinical variables with body mass index (BMI) and changes experienced during a gluten-free diet (GFD) in celiac disease (CD) is not well established. In this retrospective cohort study, we aimed to investigate factors aligned with baseline and a follow-up regarding BMI in CD cases diagnosed at the University of Pécs (Hungary). Data were collected regarding gender, age, clinical presentation, histology, serology, extraintestinal manifestations, and BMI upon diagnosis and during follow-up. To compare variables with baseline BMI and BMI changes in short-, intermediate-, and long-term periods, we applied univariate analyses. A total of 192 CD patients were included. Males had significantly higher mean BMI when compared with females at diagnosis (22.9 ± 4.1 vs. 21.4 ± 4.3 kg/m², $p = 0.041$) and during follow-up ($p = 0.031$, $p = 0.029$, and $p = 0.033$ for short-, intermediate-, and long-term follow-ups, respectively). Non-classical CD patients experienced higher mean BMI at diagnosis (22.9 ± 4.0 vs. 20.7 ± 4.4 kg/m², $p < 0.001$) and following long-term follow-up (24.5 ± 3.2 vs. 22.6 ± 3.4 kg/m², $p = 0.039$) than classical patients. In conclusion, although the mean BMI remained in the normal range, it increased significantly during follow-up, even at the short-term follow-up. This change was characteristic for non-classical cases and males on the long-term follow-ups.

Keywords: celiac disease; gluten-free diet; body mass index; clinical presentation



Citation: Vereczkei, Z.; Dergez, T.; Fodor, Z.; Szakács, Z.; Bajor, J. Body Mass Index during Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients* **2023**, *15*, 3517. <https://doi.org/10.3390/nu15163517>

Academic Editor: Giuseppe Chiarioni

Received: 25 June 2023

Revised: 3 August 2023

Accepted: 8 August 2023

Published: 10 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic, autoimmune systemic disorder triggered by gluten exposure in genetically vulnerable individuals [1]. CD is one of the most prevalent genetically determined disorders, affecting approximately 1% of the world population, with growing prevalence [2]. The role of gluten in the pathomechanism regarding CD is essential since classical villus atrophy and malabsorption develop with the consumption of gluten-containing cereals. Therefore, the only effective treatment for CD is a strict, lifelong gluten-free diet (GFD), excluding gluten proteins in wheat, barley, rye, and other related grains [3].

Current celiac guidelines usher in recommendations regarding dietary counseling upon diagnosis with the aim of maintaining a strict GFD and avoiding gluten contamination [4–8]. In most cases aligned with a well-managed diet, symptoms resolve, mucosa regenerates, celiac-specific antibodies normalize, and deficiency states are resolved [9]. Once absorption improves with diet, a CD patient's body weight and body mass index (BMI) typically increase [10,11].

Recently, the clinical phenotype regarding CD has undergone a significant change: the number of non-classical or asymptomatic CD patients has increased [12]. Generally,

the majority of untreated CD patients afflicted with classical clinical presentation are underweight and have lower BMI, fat mass (FM), fat-free mass (FFM), and bone mass, when compared to non-celiac counterparts [13,14]. However, patients with non-classical CD are not necessarily lean: they typically have normal body weight or can be even overweight or obese (with a BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) [15]. Weight gain is desirable in the underweight yet not in those with normal or high body weights. Another problem surfaces when weight gain is mainly due to an increase in body FM rather than in FFM [16]. Thus, the result of a GFD can be unfavorable regarding body composition and nutrition-related disorders, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular (CV) events [17–19].

Determinants of nutritional status, especially BMI upon diagnosis of CD, and factors influencing BMI during a GFD are yet to be studied. In this study, we investigated the associations of BMI at diagnosis of CD and during the GFD, with a special focus on its clinical presentation.

2. Materials and Methods

This study is reported in conformity with the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) Statement [20] (Supplementary Table S1). The study is conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki and is approved by the Regional and Local Research Ethics Committee of University of Pécs, Pécs, Hungary (Ref. No. 6918).

2.1. Study Design

This single-centered, retrospective cohort study involves patients from our tertiary center enrolled and admitted at the University of Pécs (Pécs, Hungary). A portion of this study population was included in three previous studies reporting on different study goals and outcomes [21–23].

2.2. Study Population and Eligibility

The flow chart representing the selection of patients is presented in Figure 1. Patients were eligible for inclusion if they were diagnosed with CD in adulthood (≥ 18 years of age) and their BMI at diagnosis and during follow-up was available. All CD patients following diagnosis—verified by a gastroenterologist based on the combination of clinical, serological, and histopathological data as per the currently valid guidelines [4–8]—were instructed to follow a GFD.

2.3. Data Extraction

Data were extracted by using paper-based medical files and the current medical software, eMedSolution, based on disease identifiers. The time period for paper-based and electronic data collection begins with the years of 1992 and 2007, respectively, and concludes in 2022. Data of all eligible patients were manually retrieved by investigators with a healthcare degree into a pre-defined data collection table. Next, all data points were verified by a third investigator, also with a medical degree.

The following parameters were collected: gender, age upon diagnosis, calendar year of diagnosis of CD, clinical presentation (classical or non-classical CD by the Oslo Classification [24]), histology and serological results (anti-tissue transglutaminase (tTG) IgA and IgG, anti-endomysial antibody (EMA) IgA and IgG), the presence of IgA deficiency, anemia, osteoporosis, dermatitis herpetiformis, body height (m) and body weight (kg) upon diagnosis of CD, and body weight (kg) 1–15 years following diagnosis of CD.

Diagnostic histological samples (a minimum of four) were taken from the distal part of the duodenum. The samples were oriented, processed, and assessed by a gastrointestinal histopathologist.

A tTG level $>10 \text{ U/mL}$ was regarded positive (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany). Patients with high and low tTG titers were defined as ≥ 10 times or <10 times the upper limit of normal.

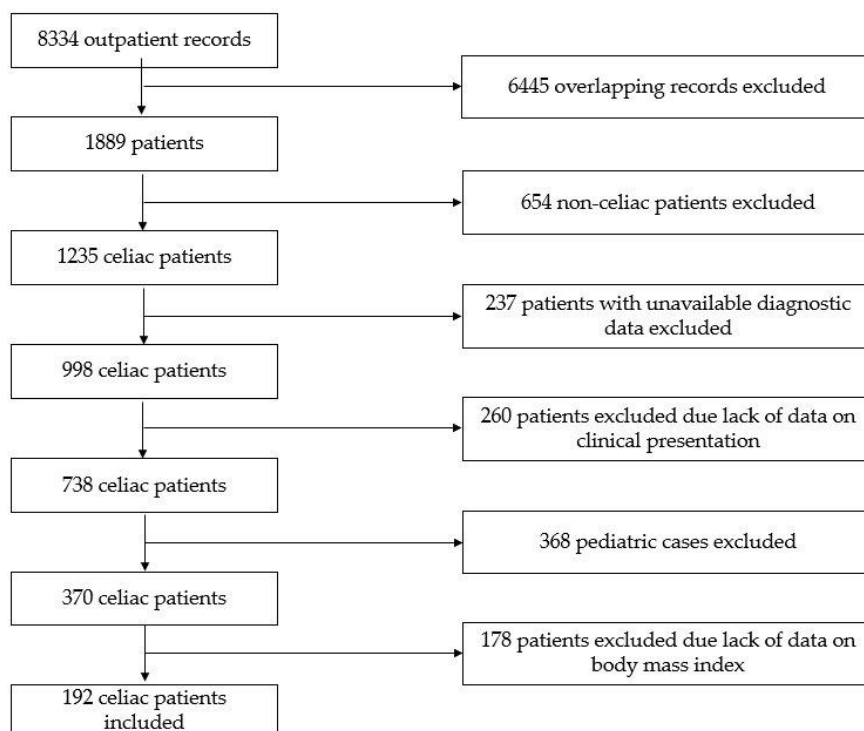


Figure 1. Flow chart of the study.

EMA results were declared positive when a reticular pattern of immunofluorescence was discerned in the muscular mucosae at a serum dilution $\geq 1:5$.

IgA level was measured using nephelometry, and IgA deficiency was diagnosed based on the International Consensus definition as serum levels of IgA being below 7 mg/dL following the age of 4 years without IgG and IgM deficiency.

According to the WHO definition, anemia was established if hemoglobin levels were <12.0 g/dL in females and <13.0 g/dL in males.

To assess bone mineral density, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) was applied (Horizon A (S/N 301472M), Hologic, Marlborough, MA, USA). Based on the WHO diagnostic criteria for osteoporosis, bone mineral density was considered normal when the T-score was -1.0 or greater, osteopenia occurs if T-score was between -2.5 and -1.0 , and osteoporosis implies the T-score was -2.5 or less.

BMI was calculated for each year (weight divided by the square of height, given in kg/m^2). BMI groups were created based on the World Health Organization (WHO) classification: (1) underweight—BMI under $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$; (2) normal weight—BMI greater than or equal to 18.5 to $24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; (3) overweight—BMI greater than or equal to 25.0 to $29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; (4) obesity class I—BMI 30.0 to $34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; (5) obesity class II—BMI 35.0 to $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; and (6) obesity class III—BMI greater than or equal to $40.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ [25].

2.4. Statistical Analysis

An expert biostatistician carried out the analyses using the software IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Patients were allocated into three groups by length of follow-up: short- (1–2 years), intermediate- (3–5 years), and long-term follow-up (6–15 years), corresponding to the length of the GFD. Variables of interest were analyzed across these groups.

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation if they showed a normal distribution, verified by the Kolmogorov–Smirnov test. In support of comparative

analysis, with normal distribution, the independent *t*-test, the ANOVA test with Tukey's HSD post hoc test, and the Repeated Measures ANOVA test were used. Regarding comparative analysis, with non-normal distribution, the non-parametric tests as the Mann–Whitney U-test and the Friedman test were used.

Categorical variables were expressed as relative frequencies. The data were analyzed using contingency tables and the Chi-squared or Fischer's test, as appropriate.

Statistical significance was established as a *p*-value of < 0.05.

Post hoc power analysis was performed using G*Power 3.1 statistical power analysis software (Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) [26,27].

3. Results

A total of 192 CD patients were included in the study. Characteristics of the patients included are summarized in Table 1. Mean age upon diagnosis of CD was 37.5 ± 13.2 years (range: 18.0–70.0 years), and approximately three-fourths of patients were females. Out of the 192 subjects, 101 (52.6%) had classical CD. The mean BMI of the study population was 21.7 ± 4.3 kg/m². Roughly half (50.5%) of the patients had normal body weight at diagnosis, followed by underweight and overweight classes. Most of the patients had normal IgA levels, no anemia, and osteoporosis nor dermatitis herpetiformis upon diagnosis.

Table 1. Characteristics of patients included.

Variables	Total Cohort of Patients	Patients with Classical CD	Patients with Non-Classical CD	<i>p</i> -Value (Classical vs. Non-Classical CD)
Age at diagnosis	N = 192	N = 101	N = 91	
Mean $\pm$ standard deviation, years	37.5 ± 13.2	37.9 ± 14.1	37.0 ± 12.1	0.638
Gender	N = 192	N = 101	N = 91	
Males	43 (22.4%)	21 (48.8%)	22 (51.2%)	0.574
Females	149 (77.6%)	80 (53.7%)	69 (46.3%)	
BMI at diagnosis	N = 192	N = 101	N = 91	
Mean $\pm$ standard deviation, kg/m ²	21.7 ± 4.3	20.7 ± 4.4	22.9 ± 4.0	<0.001 *
Underweight	52 (27.1%)	40 (39.6%)	12 (13.2%)	<0.001 *
Normal	97 (50.5%)	45 (44.6%)	52 (57.1%)	
Overweight	33 (17.2%)	11 (10.9%)	22 (24.2%)	
Obesity class I	9 (4.7%)	4 (4.0%)	5 (5.5%)	
Obesity class II	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
Obesity class III	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Histology at diagnosis	N = 129	N = 70	N = 59	
Marsh 1–2	6 (4.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0.718
Marsh 3a–3b	54 (41.9%)	27 (50.0%)	27 (50.0%)	
Marsh 3c	69 (53.5%)	40 (58.0%)	29 (42.0%)	
tTG IgA at diagnosis	N = 172	N = 89	N = 83	
Negative	12 (7.0%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0.948
Low positive	58 (33.7%)	31 (53.4%)	27 (46.6%)	
High positive	102 (59.3%)	52 (51.0%)	50 (49.0%)	

Table 1. Cont.

Variables	Total Cohort of Patients	Patients with Classical CD	Patients with Non-Classical CD	p-Value (Classical vs. Non-Classical CD)
tTG IgG at diagnosis	N = 158	N = 80	N = 78	
Negative	66 (41.8%)	32 (48.5%)	34 (51.5%)	0.878
Low positive	68 (43.0%)	35 (51.5%)	33 (48.5%)	
High positive	24 (15.2%)	13 (54.2%)	11 (45.8%)	
EMA IgA at diagnosis	N = 142	N = 69	N = 73	
Negative	19 (13.0%)	9 (47.4%)	10 (52.6%)	0.619
Weak positive	13 (9.2%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)	
Strong positive	110 (77.5%)	52 (47.3%)	58 (52.7%)	
EMA IgG at diagnosis	N = 95	N = 47	N = 48	
Negative	35 (36.8%)	20 (57.1%)	15 (42.9%)	0.520
Weak positive	8 (8.4%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	
Strong positive	52 (54.7%)	23 (44.2%)	29 (55.8%)	
IgA deficiency at diagnosis	N = 92	N = 44	N = 48	
No	86 (93.5%)	41 (47.7%)	45 (52.3%)	1.000
Yes	6 (6.5%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	
Anemia at diagnosis	N = 187	N = 99	N = 88	
No	105 (56.1%)	51 (48.6%)	54 (51.4%)	0.176
Yes	82 (43.9%)	48 (58.5%)	34 (41.5%)	
Bone mineral density at diagnosis	N = 110	N = 63	N = 47	
No	47 (42.7%)	25 (53.2%)	22 (46.8%)	0.184
Osteopenia	32 (29.1%)	16 (50.0%)	16 (50.0%)	
Osteoporosis	31 (28.2%)	22 (71.0%)	9 (29.0%)	
Dermatitis herpetiformis at diagnosis	N = 192	N = 101	N = 91	
No	166 (86.5%)	92 (55.4%)	74 (44.6%)	0.048 *
Yes	26 (13.5%)	9 (34.6%)	14 (65.4%)	

N: number of patients; tTG: anti-tissue transglutaminase antibody; EMA: anti-endomysial antibody; BMI: body mass index; and * indicates statistical significance. CD: celiac disease; Dichotomous variables are expressed in number of patients and percentage of total.

3.1. Clinical Variables and Mean BMI at Diagnosis of CD

In terms of gender, males had significantly higher mean BMI upon diagnosis of CD than when compared with females (22.9 ± 4.1 vs. 21.4 ± 4.3 kg/m², respectively, $p = 0.041$).

Concerning anthropometric parameters, non-classical CD patients had significantly higher mean BMI upon diagnosis than when compared with classical CD patients ($p < 0.001$). The majority of classical and non-classical CD patients belonged to the normal BMI class. The proportion of underweight patients was significantly lower, and the proportion of overweight patients was significantly higher in non-classical cases than classical CD ($p < 0.001$ for both) (Table 1).

Mean BMI upon diagnosis of CD was significantly associated with the tTG IgG titer category ($p = 0.024$), meaning those patients with high positive tTG IgG titers had significantly lower mean BMI, when compared to patients with negative titers (20.2 ± 3.4 vs. 22.9 ± 4.7 kg/m², respectively, $p = 0.026$).

Mean BMI upon diagnosis of CD did not significantly differ by other variables including serological results (tTG IgA, EMA titers), histology, IgA deficiency, anemia, osteoporosis, and dermatitis herpetiformis at diagnosis ($p > 0.05$ for all comparisons).

3.2. Clinical Variables and BMI Classes at Diagnosis of CD

Factors significantly associated with the BMI class at a diagnosis of CD are presented in Table 2.

Table 2. Factors significantly associated with BMI class at diagnosis of CD.

Variables	Total Number of Patients	BMI Class at Diagnosis						p-Value
		Underweight	Normal Weight	Overweight	Obesity Class I	Obesity Class II	Obesity Class III	
Gender	Males	43	7 (16.3%)	19 (44.2%)	15 (34.9%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0.010 *
	Females	149	45 (30.2%)	78 (52.3%)	18 (12.1%)	7 (4.7%)	1 (0.7%)	
Clinical presentation	Classical	101	40 (39.6%)	45 (44.6%)	11 (10.9%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	<0.001 *
	Non-classical	91	12 (13.2%)	52 (57.1%)	22 (24.2%)	5 (5.5%)	0 (0.0%)	
Anemia	No	105	21 (20.0%)	58 (55.2%)	22 (21.0%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0.035 *
	Yes	82	30 (36.6%)	37 (45.1%)	10 (12.2%)	5 (6.1%)	0 (0.0%)	

BMI: body mass index; CD: celiac disease; EMA: anti-endomysial antibody; * presented: significant result; and values are reported in relative frequency and percentage.

With respect to gender, a significant difference was observed in the underweight and overweight classes: males were more likely to be overweight than when compared with females (34.9% vs. 12.1%), whereas females were more likely to be underweight than males (30.2% vs. 16.3%) ($p = 0.010$ for interaction).

There was a statistically significant association between clinical presentation and BMI class ($p < 0.001$ for interaction). As expected, the proportion of underweight patients was higher with classical CD compared to non-classical CD (39.6% vs. 13.2%, respectively), whereas overweight patients were more likely to have non-classical CD (24.2% vs. 10.9%, respectively).

Those who had anemia tended to be underweight (36.6% of the cases), whereas among those without anemia, only 20.0% of patients were underweight. In contrast, the proportion of overweight patients was higher in patients without anemia, compared to those with anemia (21.0% vs. 12.2%, respectively). There was a significant association between the BMI class and presence of anemia ($p = 0.035$ for interaction).

Data on IgA deficiency, serology, histology, osteoporosis, and dermatitis herpetiformis at diagnosis of CD did not significantly differ across BMI classes ($p > 0.05$ for all comparisons).

3.3. Mean BMI Change during Follow-Up

As illustrated in Figure 2, the mean BMI at short-, intermediate-, and long-term follow-ups was significantly higher than when calculated at diagnosis ($p < 0.001$ for all comparisons).

Out of the 192 patients, only 17 had available BMI data for each time frame of follow-up. For characteristics of these patients, see Supplementary Table S2. Mean BMI increased significantly at short-term follow-up ($p = 0.034$), and BMI continued to rise during both intermediate- and long-term follow-ups, but only moderately ($p > 0.05$ for both). When comparing mean BMI at diagnosis to those calculated during follow-up, a significantly higher BMI was detected in all comparisons (Figure 3).

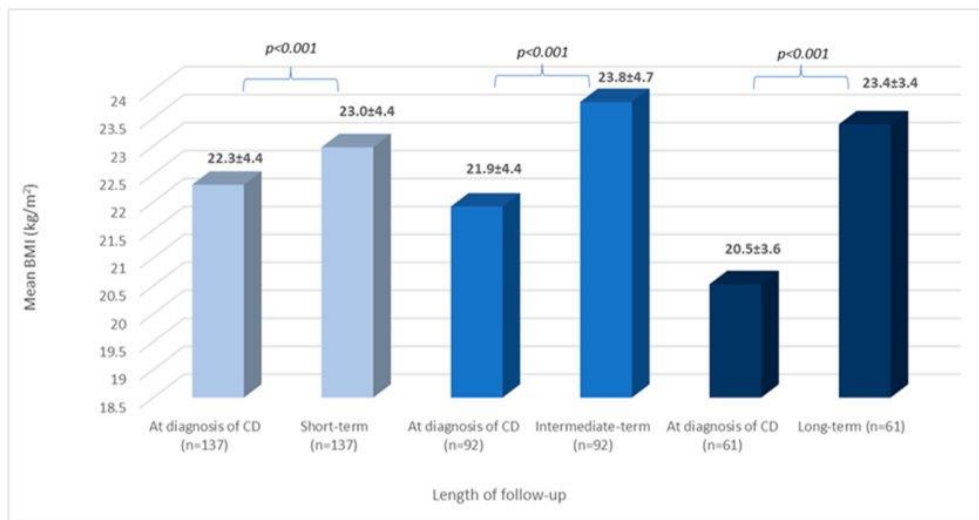


Figure 2. BMI change during follow-up: all patients. BMI: body mass index; CD: celiac disease; n: number of patients; and values are reported in mean and standard deviation: $x \pm SD$.

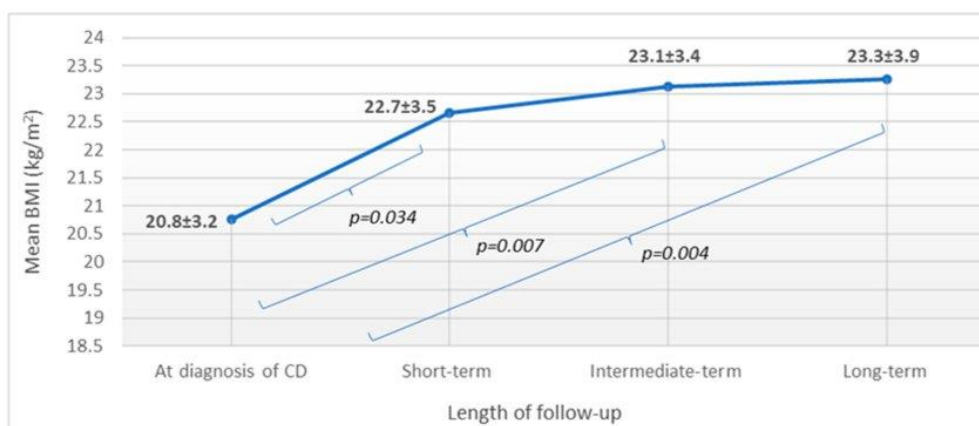


Figure 3. BMI change during follow-up: patients having available data for all time frames ($n = 17$). n: number of patients; BMI: body mass index; CD: celiac disease; and values are reported in mean and standard deviation: $x \pm SD$.

3.4. BMI Class Change during Follow-Up

Out of the 192 patients, only 17 had BMI classes for each time frame. The Friedman test showed a significant difference between the groups ($p < 0.001$). In pairwise comparisons, the proportion of higher BMI classes increased during follow-up ($p = 0.034$ for the comparisons of BMI at diagnosis of CD vs. that at intermediate- and long-term follow-ups) (Supplementary Table S2).

3.5. Association of BMI during Follow-Up with Clinical Variables

Males had a significantly higher mean BMI than females at all time frames ($p = 0.031$, $p = 0.029$, and $p = 0.033$ for short-, intermediate-, and long-term follow-ups, respectively).

In comparing the mean BMI of different time intervals, they differ significantly from BMI upon diagnosis in both males and females (Table 3).

Table 3. BMI within genders during follow-up.

Length of Follow-Up	Gender	N	Mean BMI (kg/m ²)	p-Value
At diagnosis of CD	males	29	23.1 ± 4.1	0.042 *
Short-term follow-up			24.5 ± 4.3	
At diagnosis of CD		25	23.4 ± 4.0	0.001 *
Intermediate-term follow-up			25.5 ± 4.6	
At diagnosis of CD		9	22.4 ± 4.1	0.015 *
Long-term follow-up			25.6 ± 2.3	
At diagnosis of CD	females	108	21.9 ± 4.4	0.001 *
Short-term follow-up			22.6 ± 4.3	
At diagnosis of CD		67	21.4 ± 4.4	<0.001 *
Intermediate-term follow-up			23.1 ± 4.6	
At diagnosis of CD		52	20.2 ± 3.4	<0.001 *
Long-term follow-up			23.0 ± 3.4	

N: number of patients; BMI: body mass index; CD: celiac disease; values are reported in mean and standard deviation: $\bar{x} \pm \text{SD}$; and * presented: significant result.

Males upon diagnosis vs. those at short-term (Table 3) and short- vs. those at intermediate-term ($n = 16$, 25.5 ± 4.5 vs. 26.7 ± 4.8 kg/m², respectively, $p = 0.002$) had a significantly lower mean BMI; however, intermediate- vs. long-term comparisons did not yield a statistically significant difference. In females, a statistically significant difference in mean BMI was observed only upon diagnosis vs. those at short-term follow-up (Table 3); however short- vs. intermediate-term and intermediate- vs. long-term comparisons did not yield a statistically significant difference.

Considering the association between clinical presentation and BMI, the significant difference observed at diagnosis was not detectable at short- and intermediate-term follow-ups; however, at the long-term follow-up, patients with non-classical CD ($n = 25$) had a higher BMI, compared to those with classical CD ($n = 36$) (24.5 ± 3.2 vs. 22.6 ± 3.4 kg/m², respectively, $p = 0.039$).

When comparing BMI change (from the diagnosis of CD) by clinical presentation, there was a significant difference between classical and non-classical CD patients at all time frames (Table 4).

Table 4. BMI change by clinical presentation of CD.

Length of Follow-Up	Clinical Presentation	N	Mean BMI Change (kg/m ²)	p-Value
Short-term follow-up	classical	64	+ 1.1 ± 2.3	0.029 *
	non-classical	73	+ 0.3 ± 1.7	
Intermediate-term follow-up	classical	48	+ 2.9 ± 3.4	<0.001 *
	non-classical	44	+ 0.7 ± 2.4	
Long-term follow-up	classical	36	+ 3.6 ± 2.8	0.007 *
	non-classical	25	+ 1.8 ± 2.0	

N: number of patients; BMI: body mass index; + indicates the increase in BMI; CD: celiac disease; values are reported in mean and standard deviation: $\bar{x} \pm \text{SD}$; and * presented: significant result.

Regarding serology upon diagnosis of CD, significant short-term BMI change was detected between the tTG IgA titer groups ($p = 0.005$) and tTG IgG titer ($p = 0.038$) groups for CD patients. Concerning tTG IgA, a significantly higher BMI change was observed

between cases with low positive and high positive titer ($p = 0.008$) when compared to those with negative vs. low positive and negative vs. high positive titer. Concerning tTG IgG, cases with negative vs. low positive titer had a significantly higher BMI change ($p = 0.033$), compared to those with negative vs. high positive and low positive vs. high positive titer. Upon intermediate- and long-term follow-ups, there was no significant association between BMI change and serology.

Data on other examined variables were not significantly associated with BMI change.

3.6. Post Hoc Power Analysis

Power analysis was performed at all groups where short-, intermediate-, and long-term BMIs were compared to BMI upon diagnosis, as in each group, different patient numbers were available. In all cases, the power of the test was above the 0.8 value usually requested by researchers (Table 5).

Table 5. Results of the post hoc power analysis.

Length of Follow-Up	N with Available BMI	Power of the Test
At diagnosis of CD	137	0.98
Short-term follow-up		
At diagnosis of CD	92	0.99
Intermediate-term follow-up		
At diagnosis of CD	61	0.99
Long-term follow-up		

N: number of patients; BMI: body mass index; and CD: celiac disease.

For all time frames of follow-up, 17 patients had available BMI data. In this aspect, the power of the test calculated with the G*Power software was 0.73, which is slightly below the generally required value of 0.8.

4. Discussion

Classically, CD is a potential cause of malnutrition since it is characterized by intestinal villous atrophy, which leads to malabsorption. In typical cases, CD patients are malnourished and exhibit deficiency symptoms. However, a proportion of patients—despite the presence of villous atrophy—have no clinical signs and laboratory abnormalities relating to malabsorption or have only isolated abnormalities (e.g., anemia). These patients are typically recognized by extraintestinal manifestations of the disease (e.g., dermatitis herpetiformis, osteoporosis, or liver function test abnormalities). With the improvement of diagnostics and disease awareness, the fraction of non-classical CD cases is increasing, and today, it has become more prevalent than the classical forms [28–32]. According to our previous study, this trend is also observed among our CD patients [23]; whereas, in the present study, the classical presentation of CD was slightly more frequent (52.6%).

A recent review found all anthropometric parameters to be worse in untreated CD patients when compared to controls [33]. Depending on geographical regions, considerable differences exist in the proportion of under- and overweight CD patients. In an Indian study, the proportion of underweight CD patients was 36.2% [15], contrasting to an Italian study and a Finnish study, in which it was only 6% and 4%, respectively [34,35]. In consideration of a study originating in the US, the mean BMI among classical CD patients was relatively high (24.4 kg/m²), yet those of non-classical cases was even higher (25.7 kg/m²) [36]. This tendency is supported by another study from the US, in which nearly half of the CD patients were already obese (BMI >30 kg/m²) upon diagnosis, and the prevalence of obesity continued to rise linearly over the 5-year study span between 2014 and 2018 [37]. The prevalence of obesity is increasing worldwide, and this tendency is also true among CD patients. Tucker et al. demonstrated that 44% of CD patients were overweight and 13%

were obese upon diagnosis, and, over the years of the GFD, the proportion of both classes increased steadily [38]. A Chilean retrospective study reported similar results: the later the calendar year of diagnosis, the better the nutritional status and the higher the proportion of obese CD patients [17].

In our study, the proportion of underweight patients upon diagnosis was relatively high (27.1%), which can be partially explained by the predominance of classical CD cases. A significant difference was observed by gender: although the most common BMI class was the normal in both genders, in which a vast proportion of the females were underweight, males tended to be overweight. This difference can only partially be explained by the more common presence of the classical presentation among females (53.7% vs. 48.8%) than males. What is more important is that males had a prominent rise in BMI at the intermediate time frame of follow-up, moving them from the normal to the overweight class. This change is unfavorable from several points of view: it further increases the already high CV risk in aging males and—especially when combined with alcohol consumption—exacerbates the risk of developing fatty liver disease.

The association of clinical presentation and other diagnostic features of CD with BMI has not been previously studied. In our study, CD patients with classical presentation and high positive tTG IgG titers had a significantly lower BMI upon diagnosis than non-classical cases. Data on BMI at diagnosis did not significantly differ by IgA deficiency, other serological results (tTG IgA, EMA titers), histology, anemia osteoporosis, and dermatitis herpetiformis upon diagnosis. In consideration of BMI classes upon diagnosis, patients with anemia tended to be underweight (36.6%), whereas a significant fraction of patients without anemia were overweight (21.1%). The context of a low BMI upon diagnosis with classical symptoms and high antibody titers is not surprising: a more prominent immune response assumes more severe mucosal damage and malabsorption.

Based on recent reviews, following a GFD resulted in generally improved nutritional status and significantly increased BMI [19,33,36,39]. Our study supports this, showing the extent of BMI changes was significantly higher among patients with classical CD following a GFD in short-, intermediate-, and long-term follow-ups and in the short-term for both those with high tTG IgA and tTG IgG titers. The reason may be that patients with severe malabsorption and high antibody counts showed the most marked improvement in absorption due to the diet, since they had to catch up to normal nutritional status.

Weight gain due to the GFD is desirable for some patients but not always beneficial for others. Several studies draw attention to GFD-induced weight gain, which was associated with disproportionate body composition, as it resulted in a substantial gain in FM and a modest increase in FFM [13,16,40]. In an Irish study, during a 2-year follow-up, weight gain occurred in 81%, whereas those who were initially overweight continued to gain weight and the proportion of overweight individuals increased from 26% to 51% [41]. Another retrospective study from Israel among adult CD patients reported the BMI among individuals following a GFD significantly increased, hence the proportion of overweight/obese (BMI ≥ 25 kg/m²) patients rose from 32% to 38.8% [42]. It is probable the composition of gluten-free products is generally less favorable than their gluten-containing counterparts since it has high calorie, saturated fat, simple carbohydrate, and sugar syrup contents [43,44].

The metabolic consequences of increased body weight and FM are most likely to occur in patients who are not underweight upon diagnosis of CD. The increased incidence of NAFLD in CD has been demonstrated by several studies [9,18,45]. Surprisingly, the prevalence of NAFLD is already higher in untreated CD patients compared to the general population (hazard ratio (HR): 2.8, 95% CI 2.0–3.8). The risk increasing in the first year following CD diagnosis was 13.3 (95% CI 3.5–50.3) but remained significantly elevated even beyond 15 years following the diagnosis of CD (HR = 2.5; 95% CI 1.0–5.9) [45]. Tortora et al. presented the proportion of metabolic syndrome among newly diagnosed CD patients was 2%, rising to 30% following 1 year of a GFD [9].

Strengths of our study comprise the consecutive patient involvement. The association between BMI and clinical presentation has not yet been investigated. Limitations of our study include its retrospective nature, variation in data recording with time, and limited available data on follow-up BMI. The density of the dataset did not allow us to perform multiple regression analysis. Additionally, the adherence to the GFD was not evaluated and systematically documented.

5. Conclusions

In our study, the proportion of underweight patients upon diagnosis was relatively high, especially in females. For these patients, the main challenge remains the elimination of malnutrition and the improvement of the nutritional status. According to our results, the BMI upon diagnosis was significantly higher in males and in patients with a non-classical phenotype. Although the mean BMI was within the normal range before and after a GFD, the mean BMI already increased significantly on the short-term follow-up. The significant difference in mean BMI observed upon diagnosis between classical and non-classical cases disappeared on the short-term with a “catch up weight gain” in the classical group, but on the long-term, a significant difference was observed again with a BMI increase in the non-classical group. The number of the underweight patients tended to decrease with time during a GFD, and even on the short-term, the number of the overweight, mainly affecting males and non-classical cases, increased on the long-term. For the management of obesity-related problems, CV and metabolic consequences are new challenges in CD patient care. Nevertheless, dietary counseling and regular monitoring play important roles in ensuring adverse effects of a GFD do not prevail and weight gain is proportionate, as primarily FFM and not FM increases, and these interventions should particularly focus on non-classical cases and males.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15163517/s1>. Table S1: STROBE checklist. Table S2: Characteristics of the 17 CD patients included in the analysis depicted in Figure 3.

Author Contributions: Conceptualization, J.B.; methodology and validation, J.B. and Z.V.; software, T.D.; investigation, Z.V. and Z.F.; writing—original draft preparation, J.B. and Z.V.; writing—review and editing, T.D. and Z.S.; visualization, Z.V. and T.D.; supervision, J.B. and Z.S.; funding acquisition, J.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the University of Pécs, Medical School and by the National Research, Development, and Innovation Office (grant FK142942 to J.B.).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Regional and Local Research Ethics Committee of University of Pécs, Pécs, Hungary (Ref. No. 6918; 9 December 2017).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available within the article. The raw data are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Authors would like to thank Jon Eugene Marquette for language proofreading.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Catassi, C.; Verdu, E.F.; Bai, J.C.; Lionetti, E. Coeliac disease. *Lancet* **2022**, *399*, 2413–2426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Singh, P.; Arora, A.; Strand, T.A.; Leffler, D.A.; Catassi, C.; Green, P.H.; Kelly, C.P.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 823–836.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Caeiro, C.; Pragosa, C.; Cruz, M.C.; Pereira, C.D.; Pereira, S.G. The Role of Pseudocereals in Celiac Disease: Reducing Nutritional Deficiencies to Improve Well-Being and Health. *J. Nutr. Metab.* **2022**, *2022*, 8502169. [[CrossRef](#)]

4. Husby, S.; Murray, J.A.; Katzka, D.A. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 885–889. [\[CrossRef\]](#)
5. Al-Toma, A.; Volta, U.; Auricchio, R.; Castillejo, G.; Sanders, D.S.; Cellier, C.; Mulder, C.J.; Lundin, K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2019**, *7*, 583–613. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Raiteri, A.; Granito, A.; Giamperoli, A.; Catenaro, T.; Negrini, G.; Tovoli, F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.* **2022**, *28*, 154–175. [\[CrossRef\]](#)
7. Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Kelly, C.P.; Calderwood, A.H.; Murray, J.A. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2013**, *108*, 656–676; quiz 677. [\[CrossRef\]](#)
8. Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Semrad, C.; Kelly, C.P.; Greer, K.B.; Limketkai, B.N.; Lebwohl, B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2023**, *118*, 59–76. [\[CrossRef\]](#)
9. Tortora, R.; Capone, P.; De Stefano, G.; Imperatore, N.; Gerbino, N.; Donetto, S.; Monaco, V.; Caporaso, N.; Rispo, A. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 352–359. [\[CrossRef\]](#)
10. Marciniak, M.; Szymczak-Tomczak, A.; Mahadea, D.; Eder, P.; Dobrowolska, A.; Krela-Kazmierczak, I. Multidimensional Disadvantages of a Gluten-Free Diet in Celiac Disease: A Narrative Review. *Nutrients* **2021**, *13*, 643. [\[CrossRef\]](#)
11. Agarwal, A.; Singh, A.; Mehtab, W.; Gupta, V.; Chauhan, A.; Rajput, M.S.; Singh, N.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Patients with celiac disease are at high risk of developing metabolic syndrome and fatty liver. *Intest. Res.* **2021**, *19*, 106–114. [\[CrossRef\]](#)
12. Pedretti, M.; Sbravati, F.; Allegri, D.; Labriola, F.; Lombardo, V.; Spisni, E.; Zarbo, C.; Alvisi, P. Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. *Ital. J. Pediatr.* **2021**, *47*, 235. [\[CrossRef\]](#)
13. Capristo, E.; Addolorato, G.; Mingrone, G.; De Gaetano, A.; Greco, A.V.; Tataranni, P.A.; Gasbarrini, G. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 76–81. [\[CrossRef\]](#)
14. Bardella, M.T.; Fredella, C.; Prampolini, L.; Molteni, N.; Giunta, A.M.; Bianchi, P.A. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 937–939. [\[CrossRef\]](#)
15. Singh, I.; Agnihotri, A.; Sharma, A.; Verma, A.K.; Das, P.; Thakur, B.; Sreenivas, V.; Gupta, S.D.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian J. Gastroenterol.* **2016**, *35*, 20–24. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Vereczkei, Z.; Farkas, N.; Hegyi, P.; Imrei, M.; Földi, M.; Szakács, Z.; Kiss, S.; Solymár, M.; Nagy, R.; Bajor, J. It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. *Nutrients* **2021**, *13*, 2947. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Villanueva, M.; Oyarzún, A.; Leyton, B.; González, M.; Navarro, E.; Canales, P.; Ossa, C.; Muñoz, M.P.; Bascuñán, K.A.; Araya, M. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients* **2020**, *12*, 156. [\[CrossRef\]](#)
18. Tovoli, F.; Negrini, G.; Fari, R.; Guidetti, E.; Faggiano, C.; Napoli, L.; Bolondi, L.; Granito, A. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: Beyond traditional metabolic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 538–546. [\[CrossRef\]](#)
19. Valvano, M.; Longo, S.; Stefanelli, G.; Frieri, G.; Viscido, A.; Latella, G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients* **2020**, *12*, 940. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Ghaferi, A.A.; Schwartz, T.A.; Pawlik, T.M. STROBE Reporting Guidelines for Observational Studies. *JAMA Surg.* **2021**, *156*, 577–578. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Szakács, Z.; Csiszár, B.; Nagy, M.; Farkas, N.; Kenyeres, P.; Erős, A.; Hussain, A.; Márta, K.; Szentesi, A.; Tőkés-Füzesi, M.; et al. Diet-Dependent and Diet-Independent Hemorheological Alterations in Celiac Disease: A Case-Control Study. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **2020**, *11*, e00256. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Bajor, J.; Szakács, Z.; Juhász, M.; Papp, M.; Kocsis, D.; Szegedi, É.; Földi, I.; Farkas, N.; Hegyi, P.; Vincze, Á. HLA-DQ2 homozygosity increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of coeliac disease: A multicentre study. *Int. J. Immunogenet.* **2019**, *46*, 74–81. [\[CrossRef\]](#)
23. Szakács, Z.; Farkas, N.; Nagy, E.; Bencs, R.; Vereczkei, Z.; Bajor, J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 487. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Ludvigsson, J.F.; Leffler, D.A.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Fasano, A.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Kaukinen, K.; Kelly, C.P.; Leonard, J.N.; et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **2013**, *62*, 43–52. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Weir, C.B.; Jan, A. BMI Classification Percentile and Cut off Points. In *StatPearls*; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, USA, 2023.
26. Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.G.; Buchner, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* **2007**, *39*, 175–191. [\[CrossRef\]](#)
27. Faul, F.; Erdfelder, E.; Buchner, A.; Lang, A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods* **2009**, *41*, 1149–1160. [\[CrossRef\]](#)
28. 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*, 194. [\[CrossRef\]](#)
29. Jansson-Knodell, C.L.; Rubio-Tapia, A. Case Finding for the Pale Celiac Patient: New Iron Deficiency Anemia Guidelines Missing Many Anemic Celics? *Gastroenterology* **2021**, *160*, 2617–2618. [\[CrossRef\]](#)

30. Leffler, D.A.; Green, P.H.; Fasano, A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *12*, 561–571. [\[CrossRef\]](#)
31. Castillo, N.E.; Theethira, T.G.; Leffler, D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol. Rep.* **2015**, *3*, 3–11. [\[CrossRef\]](#)
32. Cichewicz, A.B.; Mearns, E.S.; Taylor, A.; Boulanger, T.; Gerber, M.; Leffler, D.A.; Drahos, J.; Sanders, D.S.; Thomas Craig, K.J.; Lebwohl, B. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* **2019**, *64*, 2095–2106. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Costa, A.; Brito, G.A.P. Anthropometric Parameters in Celiac Disease: A Review on the Different Evaluation Methods and Disease Effects. *J. Nutr. Metab.* **2019**, *2019*, 4586963. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Mansueto, P.; Soresi, M.; La Blasca, F.; Fayer, F.; D’Alcamo, A.; Carroccio, A. Body Mass Index and Associated Clinical Variables in Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Nutrients* **2019**, *11*, 1220. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Ukkola, A.; Mäki, M.; Kurppa, K.; Collin, P.; Huhtala, H.; Kekkonen, L.; Kaukinen, K. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: A nationwide study. *Eur. J. Intern. Med.* **2012**, *23*, 384–388. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Choung, R.S.; Lamba, A.; Marietta, E.V.; See, J.A.; Larson, J.J.; King, K.S.; Van Dyke, C.T.; Rubio-Tapia, A.; Murray, J.A. Effect of a Gluten-free Diet on Quality of Life in Patients with Nonclassical Versus Classical Presentations of Celiac Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **2020**, *54*, 620–625. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Drosdak, A.; Satyavada, S.; Ismail, M.; Shah, R.; Cooper, G. Obesity prevalence in celiac disease in the United States from 2014 to 2018. *Int. J. Obes.* **2022**, *46*, 441–443. [\[CrossRef\]](#)
38. Tucker, E.; Rostami, K.; Prabhakaran, S.; Al Dulaimi, D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J. Gastrointest. Liver Dis. JGLD* **2012**, *21*, 11–15.
39. Abenavoli, L.; Delibasic, M.; Peta, V.; Turkulov, V.; De Lorenzo, A.; Medić-Stojanoska, M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2015**, *19*, 4285–4292.
40. Capristo, E.; Malandrino, N.; Farnetti, S.; Mingrone, G.; Leggio, L.; Addolorato, G.; Gasbarrini, G. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment correlates with body fat stores. *J. Clin. Gastroenterol.* **2009**, *43*, 946–949. [\[CrossRef\]](#)
41. Dickey, W.; Kearney, N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**, *101*, 2356–2359. [\[CrossRef\]](#)
42. Kabbani, T.A.; Goldberg, A.; Kelly, C.P.; Pallav, K.; Tariq, S.; Peer, A.; Hansen, J.; Dennis, M.; Leffler, D.A. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2012**, *35*, 723–729. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Melini, V.; Melini, F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* **2019**, *11*, 170. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Bascuñán, K.A.; Elli, L.; Vecchi, M.; Scricciolo, A.; Mascaretti, F.; Parisi, M.; Doneda, L.; Lombardo, V.; Araya, M.; Roncoroni, L. Mediterranean Gluten-Free Diet: Is It a Fair Bet for the Treatment of Gluten-Related Disorders? *Front. Nutr.* **2020**, *7*, 583981. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Reilly, N.R.; Lebwohl, B.; Hultcrantz, R.; Green, P.H.; Ludvigsson, J.F. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J. Hepatol.* **2015**, *62*, 1405–1411. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.